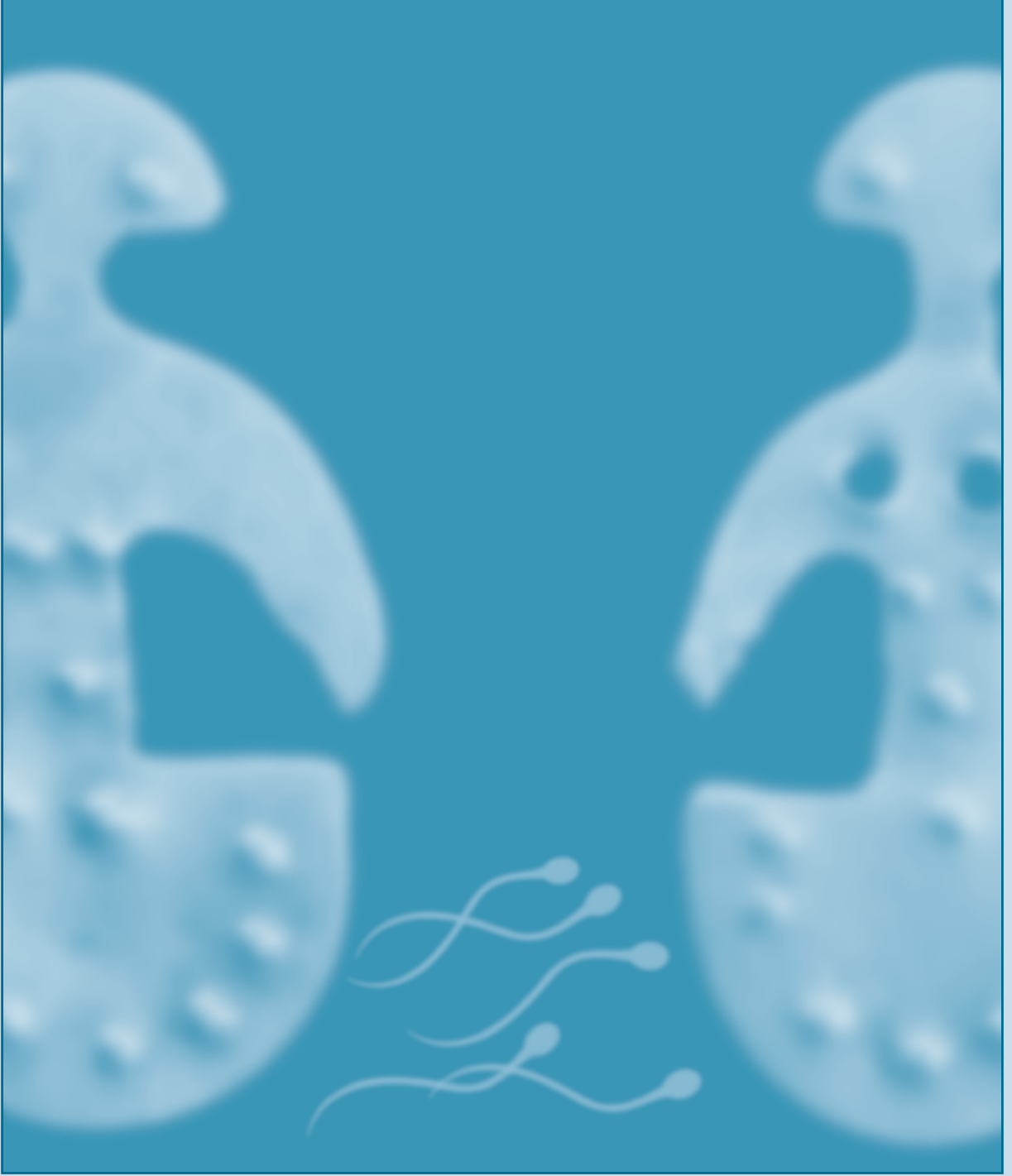


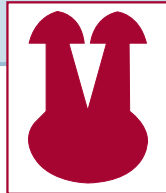
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Haziran 2004

Sayı 18



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 80280 Gayrettepe, İstanbul
Tel: 0212 288 50 99
Faks: 0212 288 50 98
E-posta: androloji@androloji.org.tr
Web: www.androloji.org.tr

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Uz. Dr. Ertan Sakallı

YÖNETİM KURULU

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

GENEL YAYIN YÖNETMENİ



Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR



Uz. Dr. Ertan Sakallı

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Yaşlılık ve Cinsellik



Doç. Dr. Ali Atan

Ejakülasyon Prekoks



Prof. Dr. Ahmet Metin

Rekonstrüktif Cerrahi



Prof. Dr. Erdal Apaydın

ED ve Farmakoterapisi



Uz. Dr. Ertan Sakallı



Uz. Dr. Melih Beysel

Temel Araştırma



Doç. Dr. Emin Özbek



Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan



Yrd. Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta

Psikolojik ED



Doç. Dr. Doğan Şahin

INFERTİLİTE

Varikozel



Doç. Dr. Selahittin Çayan

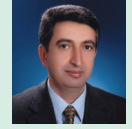


Uz. Dr. Necati Gürbüz



Doç. Dr. Turhan Çaçkurlu

Endokrinoloji



Doç. Dr. İsa Özbek

Yardımla Üreme
Teknikleri



Prof. Dr. Kaan Aydos



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Lütfi Tunç



Uz. Dr. A. Arman Özdemir

Genetik



Yrd. Doç. Dr. Murat Şamlı

Obstrüktif İnfertilite



Doç. Dr. Hamdi Özkara



Doç. Dr. İrfan Orhan

Kadın İnfertilitesi



Prof. Dr. Cihat Ünlü



Doç. Dr. Erkut Attar

Pediyatrik Androloji



Doç. Dr. Tarkan Soygur



Yrd. Doç. Dr. Kenan Karademir

Androloji Laboratuvarı



Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı



Kim. Gülşen Aktan

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI



Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel



Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni



Doç. Dr. Bülent Alıcı

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek Infertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Cerrahi Hastalıklar



MSc. Dilek Aygün

Kardiyolojik Hastalıklar



MSc. Hicran Yıldız

Psikiyatri



Doç. Dr. Sevim Buzlu



MSc. Leyla Küçük

Kadın Hastalıkları ve Doğum



Prof. Dr. Hediye Aslan



Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

Diyabet



Doç. Dr. Rukiye Pınar



Yrd. Doç. Dr. Şeyda Özcan

Nöroloji



MSc. Zeynep Kurtuluş

Onkolojik Hastalıklar



Dr. Gülbeyaz Can



MSc. Birsan Küçük Dikencik

Ergen Cinselliği ve Cinsel Eğitim



MSc. Tülay Yılmaz

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ



Doç. Dr. Murad Başar

BİR PORTRE



Uz. Dr. Memduh Aydın

Yayıncı
Küre İletişim Grubu A.Ş.

Sıracevizler Cad. 43/3
Şişli 34381 İstanbul

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

Baskı
Lebib Yalkın Yayınları ve
Basım İşleri A.Ş.

Oto Sanayii Barbaros Cad. No: 78
4. Levent 34396 İstanbul
Tel : (0212) 282 39 00
Faks : (0212) 280 99 34

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

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

Değerli Meslektaşlarım,

Androloji Bülteni'nin Nisan 2004 tarihinden itibaren "Hakemli Dergi" olduğu sizlere daha önce duyurulmuştur. Bildiğiniz gibi hakemli dergilerdeki yazıların akademik dosyadaki etki faktörleri, hakemsiz dergiye göre daha fazladır. Bülten-
de yayınlanan yazıların hakemlere tamamen elektronik ortamda gönderilmesi için çalışmalarımız devam etmektedir. Çağdaş yazı dağıtım sistemi gereğince hazırlanacak program ile önümüzdeki dönemlerde bilimsel yazılar e-posta ile gönderilecek ve yine yazılar aynı kanalla derneğe ulaşacaktır.

Türk Androloji Derneği'nin "Cinsel ve Üreme Sağlığı Danışma Hattı"
(0212 267 49 49 pbx 20 hat) 13.06.2004 tarihinden itibaren devreye girmiştir.

Danışma hattında ilk aşamada "sertleşme sorunu" ile ilgili bölüm hizmete sunulmuştur ve bunu erken boşalma, mikropenis, prostat ve cinsel hayat, kadın cinsel sağlığı, erkek infertilitesinde tedavi gibi bölümler izleyecektir.

Derneğin tıpta uzmanlık öğrencilerine ve üroloji uzmanlarına vereceği burs çerçevesinde yaptığı duyurular elinize ulaşmış olmalıdır. Burs içeriği ve koşulları ayrıca bültenin 261. sayfasında da sizlere duyurulmaktadır. Burs ile ilgili son başvuru tarihi 15 Ekim 2004 olduğunu hatırlatır ve eğitim almak isteyen arkadaşların bu programa başvurmalarını öneririm.

2004-2005 eğitim bilim ve teknoloji politikası hazırlanmış olup, İstanbul, Ankara, İzmir dışındaki illerde de dernek eğitim faaliyeti planlamıştır. Dernek son 2 yılda "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi" adlı kitapları sizlere sunmaktadır. Eğitim materyali açısından ülkemizdeki eksiğin giderilmesine devam edilecektir.

Yönetim kurulu, genel kurulun kendisinden beklentilerini karşılamak için fedâkarca çalışmaktadır, ancak her aktivitenin eleştirisinin dernek üyeleri tarafından yapıp dernek merkezine ulaştırılması ile elde edilecek geri dönüşümler sayesinde yönetim kurulunun bir sonraki aktivitelerine ince ayar yapması mümkün olacaktır.

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm Editörleri	II
Yazım Kuralları	IV
Başkandan Mesaj	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
İlerlemiş peyronie hastalığında cerrahi yaklaşımlar Doç. Dr. Levent Peşkircioğlu	185
Alt üriner sistem semptomlarına yönelik tedavilerin cinsel yaşam üzerine etkisi Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr. Ali Atan	189
Yaşlanan erkekte androjen azalması Uz. Dr. Önder Cangüven, Doç. Dr. Selami Albayrak	192
Ejakülasyo prekoks tanı ve tedavisine güncel yaklaşım Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kayigil	195
Melanokortin ve erektil fonksiyon Op. Dr. Memduh Aydın, Op. Dr. Ertan Sakallı, Dr. Gökhan Gürsoy	196
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Travma nedenli peyronie: Travma modeli olarak penil fraktür Çeviri: Dr. Cüneyt Adayener, Yrd. Dr. Kenan Karademir	201
Wogonin peyronie plağından türetilen hücrelerde sellüler proliferasyonu ve monosit kemoatraktan protein 1'in (MCP-1) ekspresyonunu suprese eder Çeviri: Doç. Dr. Alim Koşar	202
Vazokonstriksiyon, RhoA/Rho-kinaz ve erektil cevap Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan, Dr. Osman Tükel	203
Sildenafil'in kardiyostimülan etkilerinin moleküler mekanizmaları Çeviri: Op. Dr. Ergin Yücebaş, Doç. Dr. Feridun Şengör	205
Penil protezli erkeklerde sildenafil sitratın cinsel memnuniyet üzerine etkisi Çeviri: Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan	206
Vardenafilin etkinliği ve tolerabilitesi: Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 26 haftalık eksensel bir çalışma Çeviri: Op. Dr. Erkan Eyyüpoğlu	207
Geniş bir Avrupa erkek toplumunda değişken doz Vardenafil'in etkinlik ve güvenilirliği Çeviri: Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kayigil	208
Tadalafil etkinliği ve güvenilirliği: ABD ve Porto Riko deneyimi Çeviri: Op. Dr. Ertan Sakallı, Op. Dr. Memduh Aydın	209
İnfertilite incelemesi yapılan erkeklerde seksüel disfonksiyon: Kohort gözlemsel bir çalışma Çeviri: Prof. Dr. Cihat Ünlü, Uz. Dr. Murat Sönmezer	210
Sıçanlarda kavernöz sinir ablasyonu sonrası kaybolan erektil fonksiyonun Schwann hücresi ekimi yapılmış tüpler aracılığıyla tekrar kazanılması Çeviri: Dr. Volkan İzol, Yrd. Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan	211
Alfuzosin spontan hipertansif farelerde, apomorfine başlatılan penil ereksiyonu geliştirir Çeviri: Doç. Dr. Ahmet Y. Müslümanoğlu, Dr. Mert Ali Karadağ	212
İNFERTİLİTE	
D e r l e m e	
Yardımla üreme tekniklerinde başarıyı etkileyen faktörler Prof. Dr. Erol Tavmergen, Prof. Dr. Ege Nazan Tavmergen Göker	213
Yardımla üreme tekniklerinde epididimal ve testiküler spermin kullanımı Tıbbi Biyolog Sibel Bulgurcuoğlu	219
Azoospermik olgularda sperm ve testiküler doku kriyoprezervasyonunun yeri Prof. Dr. Tülay İrez	223
Androjen reseptörü ve infertilite Prof. Dr. Kaan Aydos	226
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	230
KONGRE TAKVİMİ	232
Varikosel tanısında fizik muayenenin yeri Uz. Dr. Necati Gürbüz	233

İNFERTİLİTE'NİN DEVAMI

Konjenital vaz deferens agenezisi <i>Doç. Dr. M Murat Şamlı</i>	235
Fonksiyonel obstrüktif infertilite yönüyle erkek genital sistemin nöral innervasyonu <i>Uzm. Dr. Rahmi Onur</i>	238
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Yardımla üreme tekniklerinde gebeliği öngörme için bir algoritm <i>Çeviri: Doç. Dr. İzak Dalva</i>	241
Deoksiribonükleik asid hasarının fertilizasyon ve gebeliğe etkisi <i>Çeviri: Dr. Cenk Acar</i>	242
Yüksek sperm kromatin hasarına rağmen ICSI ile sağlanan termde gebelikler <i>Çeviri: Dr. Serkan Demiryöğüran, Doç. Dr. Barış Altay</i>	244
47,XXY klinefelter sendromlu hastalarda biyolojik ve klinik parametreler testiküler sperm saptanmasını öngörebilir mi? <i>Çeviri: Dr. Kaan Akbay, Prof. Dr. Necmettin Çıkılı</i>	246
Sperm çekirdek DNA fragmentasyon düzeyine bağlı olarak dondurulmuş semen seçimi ve gebelik sonuçları <i>Çeviri: Dr. Fazlı Polat</i>	247
Azoospermik ICSI hastalarında testiküler ve epididimal spermatozoa kromozom anomalilerinin FISH ile analizi <i>Çeviri: Doç. Dr. İzzet Koçak</i>	248
Androjen reseptör geninde CAG (trinükleotid) tekrar uzunluğu ile sperm morfolojisi arasındaki ilişki <i>Çeviri: Dr. Zafer Tokatlı</i>	249
İnsan testisinde angiogenin varlığı <i>Çeviri: Doç. Dr. Erdal Yılmaz</i>	250
Bilateral orşiopeksi uygulanmış azoospermik erkeklerdeki testiküler sperm ekstraksiyonu <i>Çeviri: Op. Dr. Burak Turna, Prof. Dr. Bülent Semerci</i>	251
İnhibin B: Normal ve kriptorşitizm öyküsü olan erkekler arasında fertilite indekslerinin karşılaştırılması <i>Çeviri: Dr. Zafer Tokatlı, Doç. Dr. Tarkan Soygür</i>	253
Nonobstrüktif azoospermili erkeklerde varikosektominin rolü <i>Çeviri: Doç. Dr. Hamdi Özkara</i>	254
Adolesan varikosel <i>Dr. Murat Akand, Doç. Dr. Tarkan Soygür</i>	255
Deneyisel varikoselin ratlarda testiküler germ hücresi apoptozisine etkisi <i>Çeviri: Op. Dr. Volkan Tuğcu, Prof. Dr. Ali İhsan Taşçı</i>	259
BİR PORTRE	260
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Kadında sirkumsizyon ve genital mutilasyon <i>Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni</i>	261
Seksüel disfonksiyon epidemiyolojisi <i>MSc. Semiha Akın</i>	264
Postpartum disparoni gelişimini etkileyen faktörler ve koruyucu önlemler <i>Prof. Dr. Hediye Arslan, MSc. Dilek Coşkun Potur, MSc. Nevîn Çıtak Bilgin</i>	266
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i "Bir hastalık yaratmak: Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu" Roy Moynihan <i>Çeviri: Dr. Tulga Eğilmez, Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel</i>	269
Libido ve perimenapozal kadınlar <i>Çeviri: Dr. Mehmet Gülüm</i>	272
Seksüel disfonksiyon, üriner sistem semptomları ve üriner inkontinansı olan kadınlarda yaygındır: Kesitsel bir çalışmanın sonuçları <i>Çeviri: Dr. Ümran Oskay</i>	273
Hipoaktif seksüel arzu ve uyarılma bozukluğu olan premenopoz kadınlarda günlük apomorfin SL alımının plasebo kontrollü güvenilirlik ve etkinlik çalışması <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Kenan Karademir</i>	274
Y a y ı n Kadın cinsel fonksiyon sorgulama indeksinin (IFSFI) geçerlilik – güvenilirlik çalışması <i>Yrd. Doç. Dr. Canan Ayşeçkin Yılmaz, MSc. Hatice Yıldız Eryılmaz</i>	275

İlerlemiş peyronie hastalığında cerrahi yaklaşımlar

Doç. Dr. Levent Peşkırcioğlu
Başkent Üniversitesi Hastanesi, Üroloji Kliniği

GİRİŞ

Peyronie hastalığının cerrahi tedavisi penil deformitenin düzeltilmesi ya da eşlik eden erektil disfonksiyonu bulunan hastalarda penil protez yerleştirilmesi şeklindedir. Penil kurvaturün cerrahi tedavisi konservatif tedavi seçeneklerinden fayda görmeyen hastalara uygulanmak üzere sınırlandırılmıştır. Bu alandaki önde gelen yazarlar tarafından cerrahi girişimden önceki gereklilikleri oluşturabilecek çok sayıda kriter ortaya konmuştur (1,2).

- Bir yılı aşkın süredir devam eden ciddi kurvatür, daralma veya girinti (cerrahinin daha erken planlanmasını gerektirebilecek kalsifiye bir plak varlığı haricindeki durumlarda)
- Hastalığın aktivitesi (deformite ya da cinsel disfonksiyonda veya her ikisinde birden ilerleme) stabil ve en az 3 aydır değişmiyor olmalı
- Cinsel birleşmeyi önleyecek düzeyde ciddi kurvatür varlığı
- Ciddi penis kısalması

Peyronie hastalığında penil vasküler bozuklukların sıklıkla duruma eşlik etmesi nedeniyle yazarların çoğu penil vasküler durumun ve erektil fonksiyonun detaylı değerlendirilmesini önermişlerdir (1-7). Eğer hastanın belli ölçüde vasküler yetmezliği varsa penil protez implantasyonu uygulanabilir (Burada, gerçek dışı beklentisi olan hastaların herhangi bir cerrahi ile tatmin olmayacakları ve cerrahi bir girişim için iyi aday olamayacakları akılda tutulmalıdır (1-4,7). Değişik penil anatomilerin varlığı ve Peyronie hastalığının kendisini değişik klinik tablolar ile göstermesi nedeniyle tüm hastalar için kullanılabilecek tek bir standart prosedür yoktur. Peyronie hastalığının düzeltilmesine yönelik cerrahi yaklaşımlar 3 ana kategoriye ayrılabilir:

1. Tunika albugineanın dışbükey (konveks) tarafının kısaltılması (Nesbit, pilikasyon prosedürleri veya korporoplasti)

2. Tunika albugineanın içbükey (konkav) tarafının uzatılması (plağın insizyon veya eksiyonu ve greft yerleştirme prosedürleri)
3. Penil protez implantasyonu

1. Kısaltma Prosedürleri

Kısaltma prosedürleri penil plağın karşı tarafında bulunan penisin konveks tarafına uygulanır. Bu yöntemler genellikle uygulaması kolay ancak hasta seçiminin çok önemli olduğu yöntemlerdir. Yeterli penis uzunluğu, minimal distal kurvaturü ve yeterli erektil fonksiyonu olan ve kum saati deformitesi bulunmayan bir hastada Nesbit veya pilikasyon yöntemlerinin seçimi uygundur

1965 yılında Nesbit tunika albuginea'dan elips şeklinde bir parça çıkararak penisin normal ve etkilenmemiş tarafını kısaltarak konjenital penil kurvaturün düzeltilmesini tanımlamıştır (8). 1979, yılında Nesbit prosedürü Peyronie hastalığının tedavisinde uygulanmak üzere yeniden popüler olmuştur (9). Kurvatürün derecesine göre deformiteyi tamamen düzeltmek için tunika albuginea'dan birden çok elipsoit parça çıkartılması gerekebilir. Oluşan defekt bir nonabsorbable atravmatik sütür materyali ile düğümler gömülü olacak şekilde kapatılır. Nesbit prosedürü ile penil plağın çıkartılmasına yönelik herhangi bir girişimin yapılmadığı akılda tutulmalıdır. İngiltere'den Ralph ve Pryor bu teknikle 16 yılda opere ettikleri 359 hastada %82 oranında başarı bildirmişlerdir (10). Zaman içinde Nesbit tekniğinin cerrahi sonuçları daha da iyiye gitmiştir. Ancak, normal erektil fonksiyona rağmen penil kısalma halen en problem yaratan yakınmadır.

Rehman ve arkadaşları, Nesbit prosedüründeki konvansiyonel tunika albuginea'dan parça çıkarma işlemi yerine buranın kısmen traşlandığı bir modifikasyon geliştirmişlerdir. Bu modifiye yöntemi 32 konjenital penil kurvatur ve Peyronie hastasına uygulayarak ilk grupta %100 ikincisinde ise %78 başarı elde etmişlerdir (11). Lember-

ger ve Yachia ise Nesbit prosedürünü başka bir modifikasyonunu bildirmişlerdir. Bu modifikasyonda düz bir penis sağlamak için tunika albuginea'dan bir elips çıkartmak yerine korpus kavernozauma longitudinal bir insizyon yaparak bunun horizontal olarak kapatılmasını tanımlamışlardır. Bu yazarlar kendi teknikleri ile %79 ile %95 arasında başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (12).

Nesbit prosedürünün bir başka varyasyonu da pilikasyon tekniğidir. Bu yöntemde, tunika albuginea'nın konveks tarafına elips çıkartmaksızın nonabsorbabl sütürler konularak düz bir penis elde edilir. Erbenbach, pilikasyon tekniği ile %96 oranında başarı bildirmiştir (13). Essed-Schroder pilikasyon yöntemi uygulanan hastaların retrospektif uzun dönem sonuçları analiz edildiğinde kozmetik ve fonksiyonel sonuçların hastaların %81'inde iyi veya yeterli olduğu gözlenmiştir (14).

Daha yakın zamanda, Gholami ve arkadaşları 16'sı konjenital penil kurvatürlü 116'sı ise Peyronie hastası olan toplam 132 hastada 16 veya 24-nokta, minimal-tension tekniği ile çok sayıda paralel pilikasyonlar yapmışlardır. Postoperatif dönemde 132 hastanın %93'ünde erekte penisin düzleşmiş olduğu, %7'sinde hafif kurvatürün devam ettiği, %4'ünde ise erektile fonksiyonun azaldığı bildirilmiştir. En sık gözlenen komplikasyon olan penil kısalmadan ise hastaların %41'inin yakındığı dikkati çekmektedir (15).

2. Uzatma Prosedürleri

Ciddi ve/veya proksimal penil kurvatürü bulunan, peniste ciddi kısalma veya kum saati deformitesi veya daralmayla birlikte belirgin penil deformitesi olan hastalarda genellikle uzatma prosedürleri endikedir. Bu prosedürler plağın insizyon veya eksizyonu sonrası greft kullanımını içerir. Graft materyalleri, otojen (dermis, safen veni, tunika vajinalis, temporal fasya, vaskülerize prepüsyum ve proses edilmiş kadavra/sığır perikardiyumu gibi) veya sentetik (Dakron, GoreTex, ve silastik gibi) olabilirler.

Tüm plağın eksize edilerek dermal greft kullanımı ilk olarak Devine ve Horton tarafından 12 Peyronie hastasında popülerize edilmiştir (16). Daha yakın zamanda, Chun ve arkadaşları plak insizyonu/eksizyonu yöntemleri sırasında dermal greft veya kadavradan perikardiyal greft kullanımı sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak minimal preoperatif hazırlık ve daha düşük hasta morbiditesi

nedeniyle kadavradan perikardiyum kullanımının dermise göre daha uygun bir greft olduğuna karar vermişlerdir (17). Benzer şekilde, Hellstrom ve Reddy plak eksizyonu sonrasında kadavradan perikardiyum grefti kullandıkları 11 hastada çok iyi sonuçlar bildirmişlerdir. Bu material tunikal defektin kapatılması için idealdir (7). Bir başka alternatif olarak, Helal ve arkadaşları plak eksizyonu sonrasında greft olarak tunika vajinalis kullandıkları Peyronie hastalarında %58 oranında başarılı olduklarını bildirmişlerdir (18).

Bazı yazarlar Peyronie plağının eksize edilmesinin erektile veno-oklüzif fonksiyonu bozabileceğini belirtmişlerdir. Peyronie hastalığında patolojinin sadece plakta değil tüm tunika albuginea'da olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, bazı cerrahlar geniş bir tunikal eksizyon yerine plağın insizyonunu daha iyi bir seçim olarak önermektedirler (16,19). Gelbard, plak insizyonu ve sonrasında temporal fasya greftinin uyguladığı 12 hastasının 2 yıllık takibinde %100 başarı bildirmiştir (20). Ganabathi ve arkadaşları insizyon ve GoreTex grefti ile mükemmel sonuçlar elde etmişlerdir (21). Alternatif olarak Teloken, 7 hastasında plak insizyonu sonrasında krural greft kullanarak 6 hastada tam penis düzleşmesi elde etmiştir (22).

Yakın zamanda, Knoll insize edilmiş penil plağı küçük bir intestinal submukozal greft ile kaplamıştır. Bu çalışmada 12 hastanın 11'inde mükemmel sonuçlar elde edilmiştir (23). Egydio ve arkadaşları 33 Peyronie hastasında penil plağın inkomplet çevresel insizyonu ve sığır perikardiyumu ile greftlenmesini bildirdikleri çalışmalarında hastaların %87.9'unda tam penil düzelme sağlamışlardır. Bunun ötesinde tüm hastalar sorunsuz cinsel ilişkiye girebilmiş ve penis boyunda ortalama 2.21 cm artış elde edilmiştir (24). Plak insizyonu ile ven greftinin kombine edilmesi ilk olarak Lue tarafından popülerize edilmiş ve sonrasında birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır. %75-95.5 arasında değişen başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Lue ve diğerleri safen veninin yüksek elastisite, kontraktüre yol açmadan tunikal defekti kapayabilme, kolay hazırlama, düşük maliyet ve yabancı cisim reaksiyonuna yol açmama gibi birçok avantajı olduğunu bildirmişlerdir (3-6,25). Bunun ötesinde, Hatzichristou ve arkadaşları 17 hastada korporoplasti ile kombine olarak tunika albuginea serbest grefti kullanmışlar ve yaklaşık 40 aylık ortalama takip sonrasında tüm hastalarda tam penil düzleşme bildirmişlerdir (26).

3. Penil Protez İmplantasyonu

Peyronie hastalarında penil deformite ve erektil disfonksiyonun birlikte olduğu durumlarda standard yaklaşım, tunikanın eksizyon veya insizyonu yaparak veya yapmaksızın penil protez implantasyonudur. Geçmişte penil deformitesi olan ancak erektil disfonksiyonu olmayan tüm hastalara penil protez implantasyonu önerilmekteydi. Ancak, günümüzde çoğu yazar erektil disfonksiyonun medikal tedavisindeki gelişmeler nedeniyle (ör: sildenafil) protezlerin ciddi erektil disfonksiyonu olan hastalarda son seçenek olarak kullanılması gerektiğine inanmaktadır. Hafif-orta derecede kurvatürün bulunduğu çoğu durumda tek başına protezin yerleştirilmesi bile tam penil düzleşmenin sağlanması için yeterlidir. Ancak, ciddi kurvatür varsa ($>60^\circ$), protez implantasyonu sırasında insizyon ve tunikal defect için greft kullanımı gerekebilir

Ghanem, 20 Peyronie hastasına malleable penile protez yerleştirmiş ve bir yıllık takipte %80 başarı bildirmiştir (27). Carson ve arkadaşları, Peyronie hastalığı ve erektil disfonksiyonu bulunan 30 erkeğe AMS 700CX şişirilebilen penile protez yerleştirmiş ve hastaların %93'ünde tam penil düzleşme sağlandığını bildirmişlerdir (19). Montorsi ve arkadaşları da 33 Peyroni hastasında AMS 700CX penil protez implantasyonu ile %79 hasta ve %75 partner tatmini elde etmişlerdir (28).

1994 yılında, Wilson ve Delk erektil disfonksiyonu bulunan Peyronie hastalarında şekillendirme (modeling) tekniğini yeniden uygulamaya sokmuşlardır. Bu yöntemde

protezin yerleştirilmesi ve şişirilmesi sonrasında penis kurvatürün aksi yönünde kuvvetlice bükülür ve en az 90 saniye bu şekilde tutulur. Wilson, %4'lük üretral hasar oranına rağmen, 138 Peyronie hastasında bu yöntemin uzun dönem takibinde %90'dan fazla hasta tatmini sağlandığını bildirmiştir (29,30). Şişe boynu, tek taraflı kavitasyon veya 90° 'den fazla kurvatürler gibi şekillendirmenin (modeling) yetersiz olduğu veya penil deformitenin çok ciddi olduğu durumlarda protez implantasyonu ile birlikte greft kullanımı önerilir.

SONUÇ

Peyronie hastalığı tedavisinde çelişkiler bulunan ve klinik uygulamada üroloğu zorlayabilen bir hastalıktır. İlk tedavi bekleneni ve medikal tedaviyi içerecek şekilde konservatif olmalıdır. Medikal tedavi ve diğer ikincil seçenekler (intralezyonel enjeksiyon protokolleri, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, vb.) çaresiz kaldığında ve penil deformitenin cinsel ilişkiyi engellediği durumlarda cerrahi bir yaklaşım önerilir. Bu cerrahi yaklaşımlar, penil kısaltma, penil uzatma ve protez cerrahisi olarak sınıflandırılırlar. Peyronie hastalığı heterojen bir durumdur ve tüm klinik tablolara uygulanabilecek tek bir prosedür yoktur. Cerrah, deneyiminin iyi olduğu ve rahat ettiği bir yöntemi seçerken hastanın isteği ve klinik durumunu da gözönünde bulundurmalıdır. Sevindirici olarak hastaların çoğu bu cerrahi rekonstrüksiyonlara çok iyi yanıt verirler ve tüm üroloji hastalarının arasında en çok minnet duyan gruptadırlar.

Kaynaklar:

- Hellstrom WJG, Bivalacqua TJ: Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *J Androl* 2000; 21(3): 347-354.
- Gholami SS, Lue TF: Peyronie's disease. *Urol Clin North Am* 2001; 28(2): 377-390.
- Montorsi F et al: Evidence based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J Urol* 2000; 163: 1704-1708.
- Kadioglu A et al: Surgical treatment of Peyronie's disease with incision and venous patch technique. *Int J Imp Res* 1999; 11(2): 75-81.
- Yurkanin JP, Dean R, Wessells H: Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. *J Urol* 2001; 166: 1769-1773.
- El-Sakka AI, Rashwan HM, Lue TF: Venous patch graft for Peyronie's disease. Part-II: outcome analysis. *J Urol* 1998; 160: 2050-2053.
- Hellstrom WJG, Reddy S: Application of pericardial graft in the surgical treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 2000; 163: 1445-1447.
- Nesbit R: Congenital curvature of the phallus: Report of three cases with description of corrective operation. *J Urol* 1965; 74: 497-500.
- Pryor J, Fritzpatrick J: A new approach to the correction on the penile deformity in Peyronie's disease. *J Urol* 1979; 122: 622-623.
- Ralph DJ, Al-Akraa M, Pryor J: The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol* 1995; 154: 1362-1363.
- Rehman J et al: Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunica shaving and plication). *J Urol* 1997; 157: 1288-1291.
- Lemberger RJ, Bishop MC, Bates CP: Nesbit's operation for Peyronie's disease. *Br J Urol* 1984; 56:721-723.
- Erpenbach K, Rothe H, Derschum W: The penile plication procedure: an alternative method for straightening penile deviation. *J Urol* 1991; 146: 1276-1278.
- Friedrich MG, Evans D, Noldus J, Huland H: The correction of penile curvature with the Essed-Schroder technique: a long-term follow-up assessing functional aspects and quality of life. *Br J Urol* 2000; 86: 1034-1038.
- Gholami SS, Lue TF: Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol* 2002; 167: 2066-2069.
- Devine CJ Jr, Horton CE: Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft. *J Urol* 1974; 111: 44-49.
- Chun JL et al: A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol* 2001; 166: 185-188.
- Helal MA et al: Tunica vaginalis flap for the management of disabling Peyronie's disease: surgical technique, results, and complications. *Urology* 1995; 46(3): 390-392.

19. Carson CC: Penile prosthesis implantation in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Imp Res* 1998; 10: 125-128.
20. Gelbard M, Hayden B: Expanding contractures of the tunica albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascia free grafts. *J Urol* 1991; 145: 772-776.
21. Ganabathi K et al: Peyronie's disease: surgical treatment based on penile rigidity. *J Urol* 1995; 153: 662-666.
22. Teloken C et al: Penile straightening with crural graft of the corpus cavernosum. *J Urol* 2000; 164: 107-108.
23. Knoll LD: Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Urology* 2001; 57: 753-757.
24. Egydio PH, Lucon AM, Arap S: Treatment of Peyronie's disease by incomplete circumferential incision of the tunica albuginea and plaque with bovine pericardium graft. *Urology* 2002; 59:570-574.
25. Akkus E et al: Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. *Eur Urol* 2001; 40: 531-537.
26. Hatzichristou DG et al: Corporoplasty using tunica albuginea free grafts for penile curvature: surgical technique and long-term results. *J Urol* 2002; 167:1367-1370.
27. Ghanem HM, Fahmy I, El-Meliogy A: Malleable penile implants without plaque surgery in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Imp Res* 1998; 10:171-173.
28. Montorsi F et al: AMS 700CX inflatable penile implants for Peyronie's disease: functional results, morbidity and patient-partner satisfaction. *Int J Imp Res* 8:81-86, 1996
29. Wilson SK, Delk JR: A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol* 1994; 152: 1121-1123.
30. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR: Long-term follow-up of treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol* 2001; 165: 825-829.

Alt üriner sistem semptomlarına yönelik tedavilerin cinsel yaşam üzerine etkisi

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

Batı toplumunda, benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeniyle meydana gelen alt üriner sistem semptomlarının prevalansı, orta-ileri yaş grubu erkeklerde gittikçe artmaktadır. Bu hastalarda sağlık ile ilişkili hayat kalitesi; prostat boyutu ve alt üriner sistem semptomlarının günlük aktiviteyi etkilemesine bağlıdır (1). BPH, erkeklerin partnerlerinde hayat kalitesini kötü yönde etkilemektedir. Uyku sırasında tuvalete gitme ihtiyacı, kanser olma şüphesi, cerrahi müdahale korkusu ve acil idrar yapma isteği, cinsel yaşam kalitesinde bozulmaya yol açmaktadır (2). BPH ve alt üriner sistem semptomları olan hastalarda ki tedavinin amacı sadece semptomların iyileştirilmesi olmamalıdır. Uygulanacak tedavi ile hem alt üriner sistem semptomları giderilmelidir hem de hayat kalitesini yükseltilmeli ve cinsel yaşamın devamı da sağlanmalıdır (3). Bu amaç için birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Mevcut tedavi seçeneklerinin cinsel fonksiyonlar üzerinde avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır.

Medikal tedavi

Bu tedavi biçimi, cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığı zaman düşük oranda cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalar, kullanılan medikal tedavi ajanlarının sadece alt üriner sistem semptomlarını etkilemediğini, ayrıca cinsel fonksiyonlar üzerinde de etki gösterdiğini kanıtlamıştır (4).

1. Alfa reseptör blokerleri: Bu ilaçların kullanılmasındaki temel prensip, alfa reseptörleri bloke ederek mesane boynu, prostat stroması ve kapsülünün kasılmasını engelleyerek alt üriner sistem semptomlarını gidermektir (5). Alfa reseptörlerin çeşitli alt tipleri bulunmaktadır. Alfa 1a reseptörler; vas deferens ve seminal vezikülde baskındır ve bu organların gerginliğini sağlar (6,7). Seminal vezikül semen volümünün %50-80'ini karşıladığı için selektif alfa 1a reseptör blokerleri'nin kullanılması ejakulat hacminin azalmasına yol açar (8). Alfa 1a ve alfa 1d reseptörleri prosta-

tik stromada, alfa 1b reseptörleri vasküler düz kaslarda baskındır (9,10).

BPH'nin medikal tedavisinde dört tane alfa 1 reseptör antagonisti kullanılmaktadır. Bunlar; terazosin, doksazosin, alfuzosin tamsulosin'dir. Terazosin, alfuzosin ve doksazosin, düşük oranda seksüel fonksiyon bozukluğuna yol açar (özellikle ejakulasyon bozukluğu) (11-13). Yapılan kontrollü çalışmalarda, bu üç alfa 1 bloker'ün kullanıldığı durumda plasebo ile aynı oranda empotans gözlenmiştir (12-14). Yapılan bir çok çalışmada bu alfa reseptör blokerlerinin libido ve erektile fonksiyonlar üzerine değişiklik yapmadığı belirtilmiştir. Ancak, selektif alfa 1a blokerü olan tamsulosin, plasebo ile karşılaştırıldığı zaman en fazla retrograd ejakulasyona yol açan alfa 1 blokerdür (15). Alfa 1 blokerler içerisinde alfuzosin en az ejakülasyon bozukluğu yapma oranına sahiptir (11-13). Gerçekte, tedavi öncesinde cinsel fonksiyon bozukluğu olan BPH hastalarında 10 mg/gün yavaş salımlı alfuzosin kullanılınca erektile fonksiyonların ve ejakulasyon fonksiyonlarının düzeldiği gözlenmiştir.

2. 5 alfa redüktaz enzim inhibitörleri (finasterid, dutasterid): Tip II 5 alfa redüktaz enzim inhibitörü olan finasterid ile ilgili daha fazla veri vardır. Finasterid büyük prostat hacmine sahip hastalarda etkili bir şekilde kullanıma rağmen, cinsel ve erektile fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi vardır (16). Finasterid için yapılan uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışmasında (5), 3040 orta-ileri derecede BPH hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Finasterid kullanan hastalarda; semptomlarda, prostat hacminde, idrar akım hızında ve cerrahi riskte azalma meydana gelirken, empotans riskinde artma, libidoda azalma, ejakulasyon bozukluğu ve jinekomasti saptanmıştır. Finasterid'in cinsel hayat üzerindeki olumsuz etkisinin dihidrotestosteron miktarını azaltmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda ereksiyon oluşma mekanizmasında rol alan nitrik oksit sentetaz enzimini de inhibe ederek erektile fonksiyonlarda bozulma meydana getirdiği düşünülmektedir (17).

Cerrahi ve minimal invaziv tedaviler

1. Prostatektomi: BPH tedavisinde en çok seçilen tedavi seçenekleri; transüretral prostat rezeksiyonu (TURP), suprapubik transvezikal prostatektomi ve transüretral prostat insizyonu (TUIP)'dur. TURP'de, ejakulasyon bozukluğu ve empotans sık olarak görülmektedir. 3304 olguda yapılan bir retrospektif meta-analiz sonuçlarına göre (5); operasyon sonrası dönemde açık prostatektomi'de %15.6, TURP'de %13.6, TUIP'te ise %4.6 oranında erektil fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Aynı olgularda ejakulasyon bozuklukları değerlendirildiğinde, açık prostatektomide %65-80.8, TUIP yapılan hastalarda %30.8, TURP yapılanlarda ise %70.4 oranında retrograd ejakulasyon saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada (18), TURP yapılan hastaların neredeyse 1/4'ünde erektil fonksiyon bozukluğu saptanmıştır.

2. Minimal invaziv teknikler: TURP'ye alternatif olarak bir çok minimal invaziv teknik üroloji pratiğine girmiştir. Bunlar transüretral mikrodalga termoterapi (TUMT), interstisiyel laser koagülasyon (ILC), transüretral iğne ablasyonu (TUNA)'dır. TUMT, seksüel fonksiyonların daha fazla korunması yönü ile TURP'den üstündür. TURP yapılan hastaların %36'sında seksüel fonksiyonlarda olumsuzluk yaşanırken bu oran TUMT yapılan hastalarda %17 olarak bulunmuştur. Cerrahiden sonraki üçüncü ayda TUMT yapılan hastalarda normal antegrad ejakulasyon oranı %74, TURP yapılanlarda ise %27 oranında saptanmıştır. Birinci yılda ise bu oranlar sırasıyla %67 ve %37 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara bakılarak, TUMT yapılan hastalarda seksüel fonksiyonların daha iyi korunduğu söylenebilir (5). TURP ve TUMT ile ILC ve TUNA'nın birlikte karşılaştırıldığı bir çalışmada (18), orta-ileri derecede erektil disfonksiyon oranları sırasıyla; %26.5, %20, %18.2 ve %18.4 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında operasyon öncesindeki libido ve erektil fonksiyon seviyeleri arasında belirgin istatistik-

sel bir fark saptanmamıştır. Ejakulasyon volümündeki azalma sırasıyla %48.6, %28.1, %21.6 ve %24.3 olarak bulunmuştur. Bu prosedürlerin etkinliği uzun dönem prospektif kontrollü çalışmalar ile doğrulanmalıdır.

Sonuç olarak, hem medikal hem de cerrahi tedavi seçeneklerinin BPH hastalarında erektil fonksiyonlar ve ejakulasyon üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. TURP ve minimal invaziv tekniklerin daha çok ejakulasyon üzerine etkisi vardır. 5 alfa redüktaz enzim inhibitörleri BPH semptomlarını azaltır ancak erektil disfonksiyon, ejakulasyonda azalma, libido azalması ve jinekoma-ti oluşturur. Alfa 1 blokerlerden selektif olan tamsulosin haricindekiler belirgin bir yan etki oluşturmazlar. Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak, alt üriner sistem semptomları olan BPH hastalarına tedavi planlanırken, cinsel fonksiyonların normal olarak sürdürülmesinin hayat kalitesi üzerine olumlu etkisi olduğu her zaman hatırlanmalı ve tedavi öncesinde hasta ile seçilecek tedavinin olası etkileri hasta ile mutlaka konuşulmalıdır (19).

BPH nedeniyle alt üriner sistem yakınması olan ve cinsel fonksiyon bozukluğu saptanan hastalara nasıl yaklaşılmalıdır?

Bu hastalarda oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanılabilir. Apomorfin son zamanlarda şiddetli erektil fonksiyon bozukluğunda kullanılmaktadır (20). Hayvanlar üzerinde yapılan az sayıdaki deneysel çalışmada, alfuzosin'in apomorfin ile beraber kullanıldığı zaman ereksiyonu kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Ancak bu etkileşim insanlarda kanıtlanmamıştır (5).

Özellikle prostat cerrahisi geçirme öyküsü olan hastalarda, cerrahi sonrası dönemde oluşabilecek ejakulasyon bozuklukları hastayı psikolojik olarak etkilemekte, sonuçta libido ve erektil fonksiyonlarda bozulma meydana gelebilmektedir. Bu nedenle bu tür hastaların tedavi planı yapılırken olayın bu boyutu gözönünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar:

1. Girman CJ, Jacobsen SJ, Rhodes T, Guess HA, Roberts RO, Lieber MM. Association of health-related quality of life and benign prostatic enlargement.; *Eur Urol* 1999;35: 277-284.
2. Sells H, Donovan J, Ewings P, Macdonagh RP. The development and validation of a quality-of-life measure to assess partner morbidity in benign prostatic enlargement.; *BJU Int* 2000;85: 440-445.
3. Calais Da Silva F, Marquis P, Deschaseaux P, Gineste JL, Cauquil J, Patrick DL. Relative importance of sexuality of life in patients with prostatic symptoms. Results of an international study.; *Eur Urol* 1997;31: 272-280.
4. Schulman C. Impact of treatment of BPH on sexuality.; *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4(S1): S12-S16.
5. Larson TR. Current treatment options for benign prostatic hyperplasia and their impact on sexual function.; *Urology* 2003;61: 692-698.
6. Frkawa K, Rosario DJ, Smith DJ, Chapple CR, Uchiyama T, Chess-Williams R. Alpha1a-adrenoceptor-mediated contractile responses of the human vas deferens.; *Br J Pharmacol* 1995;116: 1605-1610.
7. Silva MA, Megale A, Avellar MC, Porto CS. Expression and pharmacological characterization of alpha1-adrenoceptors in rat seminal vesicle.; *Eur J Pharmacol* 1999;381: 141-149.

8. Hartmut Porst. Sexuality: a vital aspect for the BPH patient. *Introduction.*; *Eur Urol* 2003;2(suppl): 1-2.
9. Walden PD, Gerardi C, Lepor H. Localization and expression of the $\alpha 1a$ -, $\alpha 1b$, and $\alpha 1d$ -adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate.; *J Urol* 1999; 161: 635-640.
10. Lepor H, Tang R, Kobayashi S, Shapiro E, Forray C, Wetzel JM, Gluchowski C. Localization of the $\alpha 1A$ -adrenoreceptor in the human prostate.; *J Urol* 1995;154: 2096-2099.
11. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WPJ, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud-Ricouard C. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *European ALFIN Study Group.*; *Eur Urol* 1998;34: 169-175.
12. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB for the PREDICT Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the prospective european doxazosin and combination therapy (PREDICT) trial.; *Urology* 2003;61: 119-126.
13. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley R for the veterans affairs cooperative studies benign prostatic hyperplasia study group. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia.; *N Engl J Med* 1996;335: 533-539.
14. Roehrborn CG. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial.; *Urology* 2001;58: 953-959.
15. Lepor H for the tamsulosin investigator group. Phase III multicenter, placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia.; *Urology* 1998;51: 892-900.
16. Uygur MC, Gür E, Arik A, Altuğ U, Erol D. Erectile dysfunction following treatments of benign prostatic hyperplasia: a prospective study.; *Andrologia* 1998;30: 5-10.
17. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum.; *BJU Int* 1999;83: 327-333.
18. Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Maeda H, Terada N, Matsuda Y, Maekawa S, Ogura K. Impact of interventional therapy for benign prostatic hyperplasia on quality of life and sexual function: a prospective study.; *J Urol* 2000;164: 1206-1211.
19. van Moorselaar J. Luts and sexual dysfunction: implications for management of BPH.; *Eur Urol* 2003;2(suppl): 13-20.
20. Burnett AL. Novel pharmacological approaches in the treatment of erectile dysfunction.; *World J Urol* 2001;19: 57-66.

Yaşlanan erkekte androjen azalması

Uz. Dr. Önder Cangüven, Doç. Dr. Selami Albayrak
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Üroloji Kliniği

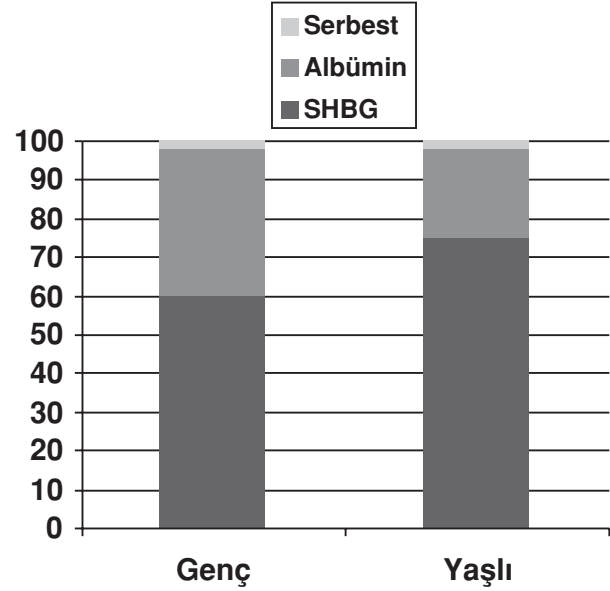
Geç başlayan hipogonadizm, ilerleyen yaşa bağlı serum androjen seviyelerindeki eksiklik ile karakterize olmuş klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Bu durum, yaşam kalitesinde azalma ve bir çok organın olumsuz yönde etkilenmesine yol açabilir (1).

Tanım ortada olup yaşlanan erkekteki bu tablonun ismi halen tartışmalıdır. İsim konusunda tam bir anlaşma olmasa da erkek klimakteriumu, partial androgen deficiency of the aging male (PADAM), androgen decline in the aging male (ADAM) ve geç başlayan hipogonadizm gibi isimlerin kullanılması uygun bulunmaktadır. Bu yazıda bu sendrom için ADAM terimi kullanılacaktır.

PREVALANS:

Yirminci yüzyıl başlarında 2 milyar olan dünya nüfusunun 2025 yılında 8 milyar olacağı tahmin edilmektedir. Buna ek olarak 1950 yılında nüfusun %5'i yaşlı (>65 yaş) iken; 2025 yılında bu oran %15'e çıkacaktır. İnsan ömrünün uzaması ve insanların yaşam kalitesini artırma çabaları androjen eksikliğine ve muhtemel sonuçlarına yöneltmiştir. ADAM prevalansı için Massachusetts Male Aging Survey (MMAS) ve Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) bizlere değerli bilgiler vermektedir. MMAS 40-70 yaş aralığındaki 1156 erkek değerlendirilmiş; total testosteron yıllık düşüşü %1.6 olarak bulunmuştur (2). Aktif testosteron (serbest+albümine bağlı) ile değerlendirme yapıldığında ise bu oran %2-3'e çıkmaktadır. Buda yaşa bağlı seks hormon bağlayıcı globülindeki (SHBG) artışa bağlıdır (Şekil 1).

BLSA çalışmasında ise yaş ortalamaları 53.8 olan 890 sağlıklı erkek değerlendirilmiştir. Bu çalışmada total testosteron alt sınırı < 11.27 nmol/l (300ng/dl), serbest testosteron indeksi (total testosteron/SHBG) alt sınırı ise < 0.153 nmol/l olarak alınmıştır. Total testosteronun kriter alınması ile 50, 60, 70, 80 yaşlarında hipogonadizm sırası ile %12,19,28 ve 49 olarak bulunmuştur (Tablo 2). Buna



Şekil 1. Yaşa bağlı aktif testosteron azalması (3)

Tablo 1. Total testosterona göre hipogonadizm oranı (3)

Yaş	BLSA	Mayo Kliniği	Kanada grubu
40-49	12	2	5
50-59	19	6	30
60-69	28	20	45
70-79	49	34	70

karşın serbest testosteron indeksi kriter alındığında ise aynı yaş grubundaki oranlar %9,34,68,91 olarak çıkmıştır (4).

TANI:

Yaşlanma ile birlikte vücutta görülen değişiklikler ADAM tanısının konulmasını zorlaştırmaktadır. Tanının konulması için gerekenleri keskin çizgileri olan bir kareye sığdırmak imkansızdır. Özellikle sadece biyokimyasal sonuçlara bakarak sonuca gitmek doğru değildir.

Taniya iki ayrı noktadan bakmamız ve bu görüntülerin üst üste gelmesi ile sonuca varmamız mümkündür. Bu iki

ayrı nokta klinik ve biyokimyasal sonuçlardır. Buna benzer bir örnek, asemptomatik BPH'li hastalardaki prostat büyüklüğünün önemli olmadığıdır. ADAM sendromunda da klinik bulguları olan fakat testosteronun halen alt sınıra ulaşmadığı olgularda klinisyen tarafımızı konuşturmalıyız.

Klinik Tanı:

Cinsel değişiklikler: ADAM sendromunda kolaylıkla tanınabilecek klinik durum libidonun ve ereksiyon kalitesinin azalmasıdır(özellikle gece ereksiyonlarının). 20-50 yaş arası erkeklerdeki serum testosteron seviyesinin %60-80 oranında normal fizyolojik sınırlarda olmasının seksüel fonksiyon için yeterli olduğu ve testosteron seviyesinin artırılmasının ek bir katkısının olmadığı bilinmektedir. Elli bir yaş üstü 500 erkeği kapsayan bir epidemiolojik çalışmada, düşük cinsel aktivitenin düşük aktif testosteron ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (5).

Vücut yapısı: Yaşlanmayla birlikte kas kitlesinde azalma ve karın yağ kitlesinde artma daima bulunmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, yaştan bağımsız karın yağ kitlesi ile serbest testosteron arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir (6). Yaşa bağlı kas kitlesinde de azalma gösterilmiş olup 20 ile 70 yaş arasında yaklaşık 12 kg'dır. Bunun sonucunda da kas gücünde azalma ve çabuk yorulma görülmektedir (7).

Kemik mineral yoğunluğu: Yaşla birlikte kemik kırılma oranında eksponansiyel bir artış olmaktadır (8). Bu durum da yaşa bağımlı kemik mineral dansitesi ile doğrudan ilişkilidir. Geniş serilerde radius, vertebra ve kalça kemiklerindeki kemik yoğunluğu ile aktif testosteron arasında ilişki gösterilmiştir (9).

Bilişsel performans: Testosteronun genel ruh halini etkilediği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar düşük testosteron seviyesi ile depresif semptomlar arasında ilişki olduğunu göstermektedir (10). Yaşlı erkeklerde depresyon nadir değildir ve yaşam kalitelerini azaltmaktadır. Testosteronun bilişsel performansı arttırdığı savunulmuş olup testosteron seviyesi ile bilişsel performans arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (11).

Klinik tanıya yardımcı olmak için ADAM, MMAS ve Aging Male Survey (AMS) gibi çeşitli sorgulama formları geliştirilmiştir. MMAS sorgulama formu daha çok epidemiyolojik çalışmalar içindir. ADAM ve AMS sorgulama formları eşdeğerdir. ADAM'da 17 adet, AMS'de ise 10 adet soru vardır.

Biyokimyasal tanı:

ADAM'ın başlangıcı, hızı ve boyutu kişiler arasında farklılıklar göstermektedir. Kişiler arasındaki bu farklılıklar testosteron alt sınırının tam olarak saptanamamasına yol açmaktadır. Hedef organların cevaplarının değişik olması, aynı kişinin birer hafta ile serum değerlerinin farklı olması bu olayı karmaşık hale getirmektedir. Fakat her zaman geçerli bir kural olarak, çeşitli geniş serilerin sonucuna göre 50 yaş üzeri erkeklerde serum testosteron düzeyleri yıllık en az %1 azalmaktadır (1).

Sadece kliniğe dayanarak hafif hipogonadizm tanısını koymak hem zor hem güvenilir değildir. Bununla birlikte ağır vakalar bizi şüpheye götürebilir. Yaşlanan erkekteki klinik bulgular (erektil disfonksiyon gibi) için her zaman hormon düzeyine bakılıp bakılmaması halen tartışmalıdır. Şu anda erektil disfonksiyon yanında libidonun da olması ciddi bir hormonal yetersizlik bulgusu olarak kabul görmektedir. Bu gerçekten doğru mudur? Risk altında veya ADAM ön tanısında bulduğumuz olgularda testosteron bakılması uygun olabilir.

Serum testosteron seviyesi, sabah saatlerinde en yüksek düzeyinde bulunmakta olup akşama doğru giderek azalır. Diurnal ritmi nedeni ile serum kan örneğinin sabah saat 7-11 arasında alınması uygun olacaktır. Total testosteron alt sınır literatür çalışmalarında < 300 ng/dl veya < 400 ng/dl olarak alınmıştır. Total testosteronun 300 ng/dl altında olması hipogonadizm tanısı için alt limittir (12). Prevalans bölümünde anlatıldığı gibi yaşla birlikte SHGB artması bu olayın asıl kısmını gölgelemektedir. Bu nedenle serbest testosteron (N: 4.33-26 ng/dl) veya aktif testosteronun (serbest + albümine bağlı) bakılması daha uygun olacaktır. Aktif testosteron hesaplanması için www.issam.ch sitesindeki ilgili bölüm kullanılabilir. Tükürük testosteronu, dolaşımdaki testosteronun ultrafiltratı gibi olup aktif testosteronla uyumaktadır; total testosterona göre sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşüktür (Tablo 2).

Sonuç olarak, biyokimyasal değerlerin semptomatik bulgularla örtüşmesi durumunda hastaya ADAM tanısı konulması uygun olacaktır. Bu konu ile ilgili iki ayrı konunun tartışılması ve sonuca gidilmesi gerekmektedir. Birincisi; toplum tarafından da rahat anlaşılacak ve kabul görebilecek bir isim, ikincisi ise androjen replasmanıdır. İsim konusunda önerimiz; yaşlanan erkeklerde androjenlerde menapozun aksine dereceli bir azalma meydana gelse de,

Tablo 2. Testosteron laboratuvar çalışmaları(3)

	Güvenilirlik	Öneri
Total testosteron	Düşük/orta	< 200 ng/dl kesin hipogonadizm > 600 ng/dl hipogonadizm değil
Serbest testosteron		
• Diyaliz	Yüksek	(N: 4.33-26 ng/dl)Nadir merkezde
• Ultrasantrifüj	Yüksek	
• Analog	Kullanışsız	
• Hesaplanmış serbest test.	Orta	SHGB ve test. ölçümü gerekli (serbest + albümine bağlı)
Aktif testosteron		
• Amonyum sülfat	Yüksek	Serbest test. göre kolay
• Hesaplanmış aktif test.	Orta	SHGB ve test. ölçümü gerekli
Serbest androjen endeksi		
• Testosteron/SHBG	Düşük	SHGB ve test. ölçümü gerekli
Tükürük testosteron	Orta	Tarama, Deney aşamasında

toplumda daha iyi anlaşılması nedeni ile andropozdur. Renal ve bilier kolliğin aynı yönde isimlendirildikleri fakat

aynı ağrı tarzı oluşturmadıkları gibi andropozunda kabul göreceğini tahmin etmekteyiz.

Kaynaklar:

- Morales A. & Lunenfeld B. The Aging Male. 2002; 5: 2 Guidelines.
- Vermeulen A. & Kaufman JM. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. Horm Res. 1995; 43: 25-28.
- Morales A., Morley JE., Heaton JPW. Practical approach to andropause (ADAM) and androgen therapy. AUA 2004/ San Francisco, 9th May 2004; Course # 23 PG.
- Harman SM. Baltimore longitudinal study of aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86: 724- 731.
- Nilsson PM, Moller L., Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. J Inten Med. 1995; 237: 479- 86.
- Vermeulen A.,Goamare S.,Kaufman JM. Sex hormones, body composition and aging. Aging Male. 1999; 2: 8-15.
- Frontare WR. Aging of skeletal muscle: a 12 year longitudinal study. J Appl Physiol. 2000; 88: 1321-6.
- Orwoll ES.Osteoporosis in men. Endocr Rev. 1995; 16: 87-116.
- Yialamas A. & Hayes J. Androgens in the aging male and female. Best Pract & Res Clin. Endoc & Met. 2003; 17: 223-236.
- Seidman SN. Testosterone and depression in aging man. Am J Geriatr Psychiatry. 1999; 7: 18-33.
- Jockenhövel F. Testosterone supplementation:what and how to give. Male. 2003; 6: 202-206.
- Morley E. & Herri M. Androgen treatment of male hypogonadism in older males. J Ster Bio & Mol. 2003; 85.

Ejakülasyon prekoks tanı ve tedavisine güncel yaklaşım

*Prof. Dr. Ahmet Metin, **Doç. Dr. Önder Kayıgil

*AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD., **Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

Ejakülasyon prekoks erkekte en sık görülen seksüel bozukluk olup genel popülasyonda prevalansı %4-39 arasındadır (3,4). İlk kez 1887 yılında Gross tarafından tanımlanmış, ejakülasyon prekoks ismi ise 1917 yılında Abraham tarafından konulmuştur (1). Ejakülasyon prekoks American Psychiatric Association'ın tanımına göre vajinal penetrasyondan önce veya hemen sonra, minimal bir seksüel stimülasyonla kişinin istemi olmaksızın kontrolü dışında persistan veya rekürrent ejakülasyonudur (3). Masters ve Johnson'un tanımına göre ise cinsel ilişkilerin %50'sinden fazlasında ejakülasyonun kontrol edilememesi ve partnerin orgazm olamamasıdır (4). Ejakülasyon prekoks ejakülasyon zamanının kontrol edilememesi sonucu her iki partnerde de cinsel yaşam olumsuz etkilenmektedir.

Günümüzde ejakülasyon prekoksun derecelendirilmesinde 2 skala kullanılmakta, tedavi öncesi ve sonrası skorlar karşılaştırılmaktadır.

1) Centre for Marital and Sexual Health Questionary: Son 3 ayda ne sıklıkla premature ejakülasyon olmasına göre 0'dan 8'e kadar gradelendirmiştir (5).

Grade 0= hiçbir zaman prematür ejakülasyon (PE) olmamaktadır,

Grade 2= bazen PE olmaktadır,

Grade 4= cinsel ilişkilerin %50'sinde PE olmaktadır,

Grade 6= cinsel ilişkilerin çoğunda PE olmaktadır,

Grade 8= cinsel ilişkilerin tümünde PE olmaktadır.

2) Intravajinal ejakülasyon latency zamanı (IVELT) (6)

0= ejakülasyon 5 dakikadan daha uzun bir sürede olmaktadır

1= ejakülasyon 3-5 dakika arasında olmaktadır

2= ejakülasyon 1-3 dakika arasında olmaktadır

3= ejakülasyon 1 dakikadan daha kısa sürede olmaktadır.

Ejakülasyonla ilgili genel bilgileri tekrarladığımızda, bildiği üzere penisin hem otonom (sempatik¶sem-

patik) hem de somatik (sensoriyel&motor) innervasyonu vardır. Spinal kord ve periferik ganglionlardan çıkan sempatik ve parasempatik sinirler kavernoza siniri oluşturur. Kavernoza sinir korpus kavernoza girer ve ereksiyon ve detümesanstaki nörovasküler olaylardan sorumlu olur. Sakral parasempatikler tümesanstan, thorakolomber sempatikler ise detümesanstan sorumludur. Serebral impulslar normalde sempatik(norepinefrin salınımını inhibe ederek), parasempatik (NO ve asetil kolin salgılatarak) ve somatik(asetil kolin salgılatarak) yolları kullanarak rijid ereksiyon oluşturur.

Somatik sistemin sensoriyel ve motor olmak üzere 2 komponenti vardır;

a) Sensoriyel: Somatosensoriyel pathway penis cildi, glans ve üretradaki sensoriyel reseptörlerden başlamaktadır. Glans peniste çok sayıda afferent uçlar, serbest sinir uçları ve korpusküler reseptörler vardır. Sensoriyel yol reseptörlerden sonra dorsal sinir ve pudendal sinir olarak devam eder ve oradan da S2-S4 dorsoline gitmektedir. Ağrı, sıcaklık, dokunma duyularını alan reseptörlerden bu yolla duyular spinotalamik traktus, talamus ve duyuşal algılamalar için kortekse gitmektedir.

Somatosensoriyel pathway'ın fonksiyonel değerlendirilmesi (7)

a) DN-SEPs (dorsal sinir somatosensoriyel evoked potansiyeller)

b) PN-SEPs (pudendal sinir somatosensoriyel evoked potansiyeller)

c) GP-SEPs (glans penis somatosensoriyel evoked potansiyeller)

d) BC refleksi (bulbokavernöz refleksi) ile yapılmaktadır.

Somatosensoriyel evoked potansiyellerle (SEPs) afferent yola ait latency (ms) ve amplitud (µV) ölçümleri yapılmaktadır. Cevaplar spinal düzeyde (Th12-L1) ve senso-

riomotor kortekste ölçülmektedir. Penis ile spinal düzey (Th12-L1) arasında spinal kortikal conduction time, spinal düzey (Th12-L1) ile kortikal düzey arasında sensoriyal central conduction time ölçümleri yapılmaktadır. Prematür ejakulasyonla ilgili yapılan çalışmalarda kortikal DN-SEP latency süresi normal kişilere göre kısalmış fakat bu kısalmanın istatistiksel olarak önemli olmayacak düzeyde olduğu anlaşılmıştır (7). Yine prematur ejakülasyonda (PE) DN-SEPs ve GP-SEPs amplitudelerinin yükselmiş olduğunu ve GP-SEPs in kısaldığını ve dolayısıyla PE'un glans penisin hipersensitivite ve hipereksitabilitesi olabileceğini gösterir çalışmalar mevcuttur (8). Benzer şekilde PE'lu olgularda genital bölgede artmış sensoriyel input olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (9). Buna karşın PE olgularında pudental sensoriyel pathwayde iletimin süratlenmediğini ve tek başına elektrofizyolojik çalışmalarla ejakülasyon prekoksun nedeninin aydınlatılamayacağını bildirir çalışmalar da vardır (7).

b) Motor: S2-S4 spinal segmentlerdeki Onuf's nukleusu somatomotor penil innervasyonun merkezidir. Sakral sinirlerden, pudental sinirle bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslara ulaşmaktadır. İskiokavernöz kasların kontraksiyonu rijid ereksiyonu, bulbokavernöz kasların ritmik kontraksiyonu ise ejakülasyonu sağlamaktadır. Motor yol efferent yoldur ve motor evoked potansiyeller (MEPs) ile motor korteksten bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslara olan latency (MEP latency) ölçülmektedir. BC-MEP latency, motor korteksten bulbokavernöz kaslara olan motor pathwayi göstermektedir. Premature ejakülasyon acaba bulbokavernöz refleks (BC) bir hipereksitabilitesi mi diye araştırılmış, fakat hipereksitabilite gösterilememiştir (7).

Ejakülasyon 2 refleks mekanizmayı içermektedir. a) 1. refleks (ascending pathway): Penis cildinin stimülasyonu, pudental sensoriyel siniri kullanarak uyarıyı sakral kord ve sensoriyal serebral kortekse götürmektedir. b) 2.refleks (descending pathway): Efferent somatik pudental fibrillerin uyarılmasıyla bulbokavernöz ve perineal kaslar kasılmaktadır.

Ejakülasyonla ilgili yolları hatırlattıktan sonra sonra kısaca tedavisinden bahsetmek istiyorum. Ejakülasyon prekoksun tedavisinde lokal anestetikler ile glansın duyarlılığının azaltılması (10,11), prostatitin rol oynayabileceği düşüncesiyle antibakteriyel tedavi (12), psikoterapi ve durup tekrar başlama tedavisi veya squeezing teknik

(13,14), alfuzosin, terozosin gibi çeşitli selektif α -1 adrenerjik blokörler (15) gibi çeşitli yöntem ve tedaviler uygulanmıştır. 1993'de Segraves ve ark 25-50 mg clomipraminin koitustan 6 saat önce kullanımını bildirmiş fakat bir çok seksolog tarafından da tanınan bu ilaç hakkında uluslar arası bir konsensus sağlanamamıştır (16).

İlk kez Waldiger ve ark. ile selektif serotonin re-uptake inhibitörleri gündeme gelmiş, bu araştırmacılar 40 mg paroxetine ile premature ejakülasyonun başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir (17). Waldinger prematür ejakülasyonun santral serotonerjik nörotransmisyonun azalmasına bağlı olduğunu bildirerek bu olayın 5-hydroxytryptamin (HT)2c reseptör hiposensitivitesi ve/veya 5HT-1A reseptör hipersensitivitesiyle ilgili olduğunu bildirmiştir. Buna göre tedavi 5-HT2c reseptör stimülasyonu ve/veya 5-HT1A reseptör inhibisyonuyla sağlanabilmektedir. Genel olarak selektif serotonin reuptake inhibitörleri ve klomipraminin 5-HT2C reseptörlerini aktive ettiği ve uyarılma düzeyini yükselterek ejakülasyonu geciktirdiği kabul edilmektedir (18). 5-HT re-uptake'inin akut blokajının, sinapsa 5-HT transmisyonunu artırdığına inanılmaktadır. Ejakülasyonun gecikmesi akut artmış 5-HT2C nörotransmisyonuyla sağlanmaktadır. Ejakülasyon α -1 noradrenerjik sinir stimülasyonu ile periferalde aktive olmaktadır. Paroxetin sempatolitik etkisi olmadığından etkisi muhtemelen santral sinir sistemi yoluyla olmaktadır (19).

Prematür ejakülasyonun medikal tedavisinde üç seçenek mevcuttur. i) serotonerjik antidepressanlarla günlük tedavi ii)antidepressanlarla sadece ilişki öncesi kullanımla tedavi iii) anestezi topikal pomatlar ile tedavi. Günümüzde selektif serotonin reuptake inhibitörleri olan paroxetine, fluoksetine, sertraline, citalopram premature ejakülasyon tedavisinde 20-30 günlük kullanımı takiben gerektiğinde ilişki öncesi kullanımıyla veya haftada bir kullanımıyla oldukça yer bulmuştur (20-22). Günlük tedavide doz, paroxetin ile 20-40 mg, clomipramin ile 10-50 mg, sertraline ile 50-100 mg ve fluoksetine ile 20-40 mg'dır. Bu ilaçlarla ilgili yapılan metaanaliz sonucunda paroxetin en uzun süreli gecikmeyi sağladığı bildirilmiştir. Paroxetine, sertraline ve fluoksetinin yorgunluk, sürekli esneme, orta derecede bulantı ve terleme gibi yan etkileri olmakta, bu yan etkilerin ilacın alımını takibeden ilk haftada ortaya çıkmakta ve 2-3 hafta içerisinde kaybolmaktadır. Ejakülasyonda gecikme genellikle ikinci haftanın sonunda ortaya çıkmaktadır. Fluoksetin harici diğer ilaçlar kesilme

semptomları ortaya çıkaracağı için akut yerine 3-4 hafta da kesilmelidir. Klomipraminin yan etkisi ise bulantı, ağz kuruluğu ve yorgunluktur.

Bu tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ise paroksetin+sildenafil kombinasyonu ile çok iyi sonuçlar bildirilmektedir.

20-30 gün günde 10-20 mg paroksetin ve bunu takibeden sürede ilişkiden 7 saat önce 20 mg paroksetin + ilişkiden 1 saat önce alınan 50 mg sildenafil ile ejakülasyon prekoks sorununu önemli oranda çözmektedir (23-25).

Kaynaklar:

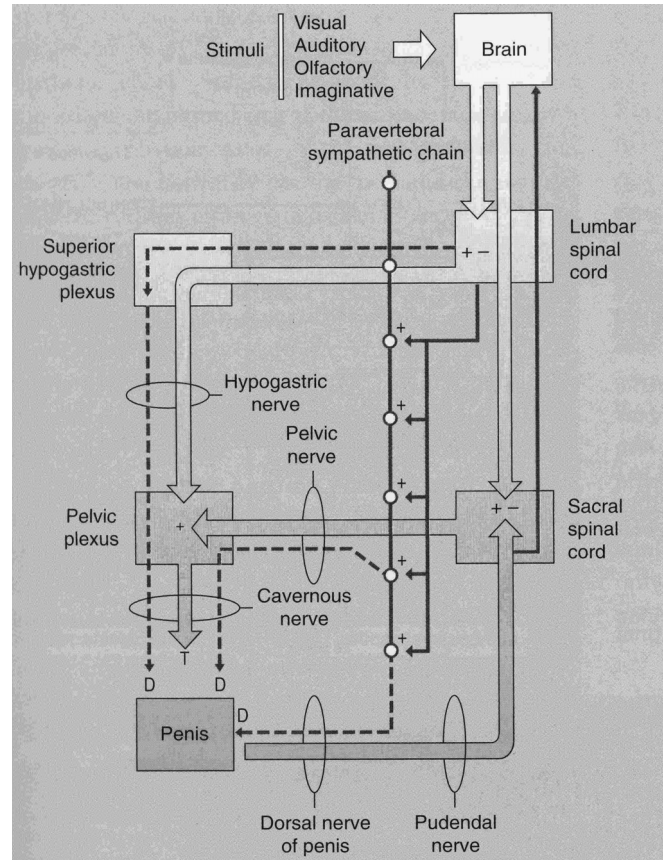
1. Spector IP, Carey MP: Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of empirical literature. *Arch Sex Behav*, 19:389, 1990
2. Read S, King M, Watson J: Sexual dysfunction in primary medical care: prevalence, characteristics and detection by the general practitioner. *J Public Health Med* 19:387, 1997
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, 4 th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994
4. Masters WH, Johnson VE: *Human Sexual Inadequacy*. Boston; Little, Brown & Co., 1970
5. Glick HA, McCarron TJ, Althoff SE ve ark.: Construction of scales for the Center for Marital and Sexual Health (CMASH) sexual functioning questionnaire. *J Sex Marital Ther* 23:103, 1997
6. Rowland DL, Cooper SE, Schneider M.: Defining premature ejaculation for experimental and clinical investigations. *Arch Sex Behav* 30:253, 2001
7. Perretti A, Catalana A, Mirone V ve ark.: Neurophysiological evaluation of central-peripheral sensory and motor pudendal pathways in primary premature ejaculation. *Urology* 61:623, 2003
8. Xin ZC, Choi YD, Rjha KH.: Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 158:451, 1997
9. Ozcan C, Ozbek E, Soyulu A ve ark.: Auditory event-related potentials in patients with premature ejaculation. *Urology*, 58:1025, 2001
10. Henry R, Morales A.: Topical lidocaine-prilocaine spray for the treatment of premature ejaculation: a proof of concept study. *Int J Import Res*, 15:277, 2003
11. Choi HK, Jung GV, Moon KH ve ark.: Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology*, 55:257, 2000
12. Screponi E, Carosa E, Stasi SMD ve ark.: Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology*, 58:198, 2001
13. Wish P: The use of imagery-based techniques in the treatment of sexual dysfunction. *Couns Psychol* 5:52, 1975
14. Ince L: Behaviour modifications of sexual disorders. *Am J Psychother* 17:446, 1973
15. Cavallini G: Alpha-1 blockage pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *Eur Urol* 28:126, 1995
16. Segraves RT, Saran A, Segraves K ve ark.: Clomipramine versus placebo in the treatment of premature ejaculation: a pilot study. *J Sex Marital Ther*. 19:198, 1993
17. Waldinger MD, Hengevelt MW, Zwinderman AH ve ark.: Ejaculation retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: a double blind, randomized, dose response study. *Br J Urol* 79:592, 1997
18. Waldinger MD: Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine. *BJU Int* 93:201, 2004
19. Waldinger MD, Brendsen HH, Blok BFM ve ark.: Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res.*, 92:111, 1998
20. Başar M, Atan A, Yıldız M ve ark.: Comparison of sertraline to fluoxetine with regard to their efficacy and side effects in the treatment of premature ejaculation. *Arch Esp Urol*, 52:1008, 1999
21. Manasia P, Pomerol J, Ribe N ve ark. Comparison of the efficacy and safety of 90 mg versus 20 mg fluoxetine in the treatment of premature ejaculation. *J Urol*, 170:164, 2003
22. Atmaca M, Kuloglu M, Semercioz A ve ark.: The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study. *Int J Import Res*, 14:502, 2002
23. Andrea Salonia, Tommaso Maga, Renzo Colombo ve ark. A prospective study comparing Paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol*, 168:2486, 2002
24. Juza Chen, Nicola J Mabjeesh, Haim Matzkin ve ark.: Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology*, 61:197, 2003
25. Waldinger MD: The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*, 168:2359, 2002

Melanokortin ve erektil fonksiyon

Op. Dr. Memduh Aydın, Op. Dr. Ertan Sakallı, Dr. Gökhan Gürsoy
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Penil ereksiyonun santral nöral regülasyonu

Penil ereksiyon nöral birçok yolun modülasyonu ile gerçekleşen koordine refleks bir cevaptır. Erektile dokuya uzanan efferent otonom sinirlerin ve perineal çizgili kasları innerve eden somatik sinirlerdeki aktivite değişimi sonucu meydana gelmektedir (1,2). Spinal kord periferik hedef bölgeleri uyaran otonomik ve somatik motor nöronların hücrelerini içermektedir. Sempatik uyarı genel olarak ereksiyonu önleyici, sakral parasempatik uyarı proerektile, pudental uyarı ise meydana gelmiş ereksiyonu perineal çizgili kasları kasarak güçlendirici özelliktedir. Peniste detümesanstan rijit ereksiyona kadar geçen süreç, bu nöron popülasyonu arasında yaşanan karşılıklı ilişki ile gerçekleşmektedir. (Şekil 1) Spinal nöronların kontrol ettiği ereksiyonlar periferik ve supraspinal bölgelerden gelen uyarılara göre aktivasyona yada inhibisyona uğrar. Bir hipotez spinal yolun somatik, sempatik, parasempatik nükleus, spinal internöronlar ve genital bölgeden gelen uyarı yollarından oluştuğudur. Bu sistem refleks ereksiyonların oluşumu ve periferik bölgeden gelen uyarılar arasındaki bütünlüğü sağlayabilmektedir. Aynı spinal yol supraspinal uyarıyı farklı spinal internöron gruplarından oluşan yol ile alabilmektedir. Sempatik, parasempatik veya somatik motor nöronlara direkt olarak uzanan premotor nöronlar medulla, pons ve diensefalonda yer almaktadır. Bu premotor nöronların bir kısmı genital bölgeden kaynaklanan duysal uyarılarla aktive olabilmektedir. Spinal nöronların çevresindeki aminojik ve peptiderjik inen yollar, penil ereksiyonu kontrol eden spinal yolda kompleks etki oluştururlar. Bu etki spinal kortta yer alan pek çok reseptör ve reseptör subtiplerinin potansiyel etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Beyin kökü ve hipotalamik nükleusun spinal nöronlara mutlaka direkt olarak uzanması gerekemeyebilir. Bununla birlikte seksüel davranış sırasında görüldüğü üzere çoğu koordine ve entegre bedensel cevaplarda penil ereksiyonu kontrol edebilmektedirler. Son zamanlarda ok-



Şekil 1. Penil ereksiyonun santral ve periferik kontrolü

sitosin, melanokortin ve endorfinler gibi regülatuar peptidlerin santral ve spinal etkileri araştırılmıştır (3).

Melanosit stimulating hormon (MSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi melanokortinler hipotalamusun kontrol ettiği önemli homeostatik mekanizmaların yanı sıra penil ereksiyon ve seksüel motivasyon gibi seksüel fonksiyonlarda da rol alırlar (4). Melanokortinler (MC), hipotalamusun proerektile merkezlerinde yer alan dopaminerjik nöronlar üzerinden etki ederek santral ve spinal oksitosin salınımını gerçekleştirirler. Etkilerini MC1-R'den MC5-R'ye kadar olan reseptörlere bağlanarak gösterirler (Tablo1). Bu reseptörler cilt, gastrointestinal sistem, erkek ve kadın reproduktif sistemi, adrenal korteks

ve beyinde tanımlanmıştır (5). MC4-R çift etki ile vücut tartısı ve cinsel fonksiyon üzerine etkisi yanında özellikle periferik dokularda eksprese olan MC5-R ise seksüel davranışların santral ve periferik kontrolü arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır (6).

Tablo 1. Melanosit reseptör ailesi

	Potens
MC-1 Melanosit	α -MSH>> γ -MSH
MC-2 Adrenal korteks	ACTH
MC-3 Beyin, plasenta, hipofiz	α -MSH= γ -MSH= β -MSH
MC-4 Beyin, hipofiz	α -MSH= β -MSH>> γ -MSH
MC-5 Beyin, egzokrin gland, hipofiz	α -MSH> β -MSH> γ -MSH

Reseptör tipi: G-protein

Sinyal ileti mekanizması: cAMP stimülasyonu

Melanokortin reseptörleri ile oluşan ereksiyon mekanizmaları

Sildenafil (vardenafil, tadalafil) gibi periferik etkili ajanların nitrik oksit- cGMP yoluyla erektil fonksiyonu artırmalarının ötesinde (7) MCR agonistlerinin periferik, supraspinal ve spinal düzeylerde erektil aktivite modüle edebilmeleri, bu reseptör sisteminin hangi biyokimyasal ve farmakolojik yollarla erektil aktiviteyi kontrol edebildikleri konusunda bir çok farklı sorular ortaya koymaktadır. MCR'ye bağlı ereksiyon konusunda gerek NO- cGMP yolu ve gerekse diğer periferik mediator yollar henüz bilinmemekte ve melanokortinlerin penil ereksiyonun santral mekanizmalarıyla ilgisi araştırılmaktadır (8).

Çalışmaların çoğunda primer olarak oksitosin'in rolü üzerinde odaklanılmaktadır. Penil ereksiyonun gerçekleşmesinde oksitosin temel bir rol oynar (9). Bu nedenle erektil disfonksiyonun ED'nin tedavisinde önemli bir hedefdir. Oksitosin reseptör antagonistleri, hem oksitosin ile gerçekleştirilmiş olan ve hemde cinsel uyarılma yada santral etkili proerektil ajanların neden olduğu tüm penil ereksiyonları inhibe eder (10). Oksitosinin üretildiği hipotalamik bölgelerde melanokortin reseptörlerinin bulunması melanokortin bağlı ereksiyonda oksitosin salınımının önemini işaret edebilir (11).

Ancak Mizusawa ve arkadaşları α -MSH'nin intraserebral-ventriküler (ICV) verilmesi sonucu meydana gelen penil ereksiyonlar ve intrakavernöz basınç artışlarının oksitosin antagonisti (I-deamino, 2-D-Tyr(Oet), 4-Thr, 8-Orn-

OT) tarafından bloke edilemediğini bildirmişlerdir (12). Yine benzer şekilde ACTH'in yol açtığı penil ereksiyonların potent bir oksitosin antagonisti olan (d(CH2)5-Tyr(Me)-[Orn8]vazotosin tarafından azaltılmadığı bildirilmiştir. Ancak bu antagonist madde apomorfinin yol açtığı penil ereksiyonları ise bloke etmiştir (13). Bu bulguların aksine oksitosin reseptör antagonisti L-368899'un santral ve sistemik olarak uygulamasıyla MC4R agonistinin yarattığı penil ereksiyonları sayıca azalmıştır (14). Bu çelişkili bulguların kaynakları olarak MC4R selektif agonistlerinin α -MSH'a karşı kullanımları ve/veya birbirinden farklı oksitosin antagonistlerinin değişik kullanımları sorumlu olabilir. MT-II'nin erektojenik dozda (1 mikro gram) ICV uygulaması penil ereksiyon sayısını çoğaltır ve hipotalamik nükleustaki erken gen ekspresyonu indüklenir (15). Bu nükleustan oksitosin salınmaktadır ve bu nedenle oksitosinerjik mekanizmaların supraspinal seviyede melanokortin reseptörlerine bağlı erektogenez oluşumunda katkısı olabileceği düşünülmektedir. Oksitosin ve melanokortinler spinal kord seviyesinde de erektil aktiviteyi modüle ederler ancak bu iki sistem arasındaki interaksiyonlar henüz açıklanamamıştır (16).

Dopaminerjik agonist olan apomorfin günümüzde ED tedavisi için onay almış olan tek santral etkili ajandır (17). Oksitosinin aksine melanokortine bağlı erektogenez de dopaminerjik sistemin rolü hiç çalışılmamıştır. Apomorfin ve melanokortin agonistleri spinal kord seviyesinde benzer bir yayılım derecesi gösterirler. İntratekal olarak uygulandıklarında apomorfin ve MT-II her biri ayrı ayrı penil ereksiyonları çoğaltırlar. Ancak apomorfin sistemik veya ICV uygulama sırasında daha etkilidir (18).

Aksine MT-II spinal uygulamada ICV uygulamaya göre daha az etkili olmuştur. Ancak bu durum bütün melanokortinler için geçerli değildir. Çünkü α -MSH intrakavernöz basıncı ICV uygulama sonrasında çok daha etkili olarak arttırmıştır (12). Birlikte alındıklarında tüm veriler apomorfin ve melanokortin agonistlerinin her birinin erektil aktiviteyi arttırdığı yönünde olumludur. Ancak hayvan çalışmalarına göre penil ereksiyonun ilk başlama aşamasındaki geçen süreler bu iki ajan için farklılık gösterir. Apomorfin latent süreyi azaltırken MCR agonistlerinin latens süresi üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle bu iki sistemin hangi santral yolları kullanıldığı; beyin ve spinal kordun ve belki diğer spesifik mekanizmaların ne gibi ekstra roller oynadıklarının anlaşılması için ileri araştırma gerekmektedir.

Sonuç olarak, pan-melanokortin reseptör agonistleri MT-II ve PT-141 ED'li olan ve olmayan tüm erkeklerde erektil aktiviteyi arttırmırlar. Bu klinik bulgular hayvan çalışmalarında melanokortin agonistlerinin etki alanları ve mekanizmaları konusunda birçok soru işareti olmasına rağmen melanokortin reseptörlerinin periferik ve santral aktivitelerini ayrıca melanokortinlerin proerektil etkilerinin olduğu hipotezini destekleyen birçok kanıt ve bulgular

mevcuttur. Dahası MC4R'nin aktivasyonunun erektil aktiviteyi module etmek için yeterli olduğu bilinmektedir. Hayvan tür ve örneklerinde melanokortinler kavernoöz düz kasını direkt gevşetmezler ancak intrakavernoöz basıncı direkt olarak arttırmırlar veya dokunmayla uyarılan refleks penil ereksiyonların latens süresini azaltırlar. Bu bulgulara göre melanokortinler cinsel uyarımla oluşan erektil aktiviteyi kolaylaştırırlar.

Kaynaklar:

1. Andersson, KE, Wagner G. (1995) *Physiol. Rev.* 75, 191-236
2. Moreland, R. B., Hsieh, G., Nakane, M. & Brioni, J. D. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 296, 225-234
3. Giuliano F, Rampin O. Central neural regulation of penile erection, *Neurosci Biobehav Rev.* 2000 Jul;24(5):517-33
4. Brotto LA, Gorzalka BB. Melatonin enhances sexual behavior in the male rat. *Physiol Behav.* 2000 Feb;68(4):483-6.
5. Mountjoy KG, Kong PL, Taylor JA, et al.: Melanocortin receptor-mediated mobilization of intracellular free calcium in HEK293 cells. *Physiol Genomics.* 2001 Feb 7;5(1):11-9
6. van der Kraan M, Adan RA, Entwistle ML, Gispen WH, Burbach JP, Tatro JB.: Expression of melanocortin-5 receptor in secretory epithelia supports a functional role in exocrine and endocrine glands. *Endocrinology.* 1998 May;139(5):2348-55.
7. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996;8(2):47-52.
8. Mizusawa H, Hedlund P, Andersson KE. alpha-Melanocyte stimulating hormone and oxytocin induced penile erections, and intracavernous pressure increases in the rat. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1): 757-60.
9. Melis MR, Argiolas A. Central oxytocinergic neurotransmission: a drug target for the therapy of psychogenic erectile dysfunction. *Curr Drug Targets* 2003;4(1):55-66.
10. Argiolas A. Neuropeptides and sexual behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23(8):1127-42.
11. Adan RA, Gispen WH. Brain melanocortin receptors: from cloning to function. *Peptides* 1997;18(8):1279-87.
12. Mizusawa H, Hedlund P, Andersson KE. alpha-Melanocyte stimulating hormone and oxytocin induced penile erections, and intracavernous pressure increases in the rat. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1): 757-60.
13. Argiolas A, Melis MR, Vargiu L, Gessa GL. d(CH2)5Tyr(Me)-[Orn8]vasotocin, a potent oxytocin antagonist, antagonizes penile erection and yawning induced by oxytocin and apomorphine, but not by ACTH-(1-24). *Eur J Pharmacol* 1987;134(2):221-4.
14. Martin WJ, McGowan E, Cashen DE, Gantert LT, Drisko JE, Hom GJ et al. Activation of melanocortin MC(4) receptors increases erectile activity in rats ex copula. *Eur J Pharmacol* 2002;454(1):71-9.
15. Wessells H, Hruby VJ, Hackett J, Han G, Balse-Srinivasan P, Vanderah TW. Ac-Nle-c[Asp-His-DPhe-Arg-Trp-Lys]-NH2 induces penile erection via brain and spinal melanocortin receptors. *Neuroscience* 2003;118(3):755-62.
16. Giuliano F, Bernabe J, McKenna K, Longueville F, Rampin O. Spinal proerectile effect of oxytocin in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280(6):R1870-1877
17. Uckert S, Stief CG, Jonas U. Current and future trends in the oral pharmacotherapy of male erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12(9):1521-33.
18. Hsieh GC, Hollingsworth PR, Martino B, Chang R, Terranova MA, O'Neill AB, et al. Central Mechanisms Regulating Penile Erection in Conscious Rats: The Dopaminergic Systems Related to the Pro-erectile Effect of Apomorphine. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 20:20.

Travma nedenli peyronie: Travma modeli olarak penil fraktür

Zargooshi J.
J Urol. 2004 Jul;172(1):186-8.

Peyronie hastalığı, ereksiyon halindeki penisin deformiteleri olarak bilinir. Ağrılı ereksiyon olsun veya olmasın, sıklıkla palpable bir plak vardır. Çok eski yıllardan beri peyronie nedeni olarak penil travmalar sorumlu tutulmuşlardır. Travmanın daha çok cinsel birleşmede, penisin vaginaya penetrasyonu esnasında hedefi bulamaması sonucu olduğu sanılmaktadır. Jarow ve arkadaşları Peyronie hastalarını mektup aracılığıyla sorguladıklarında, olgular da flask veya erekte penis travmalarının sık olarak mevcut olduğunu rapor etmişlerdir.

Bununla birlikte nedeni ne olursa olsun travma ve Peyronie hastalığı ürolojik literatürde bire bir ilişkilendirilememiştir. Yazarın ifadesi üzerine, İran'ın Kermanshah bölgesinde yerel halkın bir yanlış inancı nedeniyle penil fraktür olgusu çok sık görülmektedir. Yazar, bölge halkının penis kemik, kırıldak ve eklemlerden oluştuğuna inandığını ve parmak eklemlerinin "çıtlatılması" gibi mastürbasyon esnasında erekte penislerini laterale doğru eğip zorladıklarını ve bu manipülasyona "taqaandan" adını verdiklerini ifade etmektedir. Bu nedenle yazar, bir çok merkezden daha fazla penil fraktür olgusu gördüklerini belirtmiştir.

Çalışmada ilk grupta yaş ortalaması 29.6 ve izlem süresi ortalama 7 yıl olan 193 penil fraktürlü olgu değerlendirilmişler. Bu olgulardan 138'inde taqaandan esnasında penil fraktür olduğu rapor edilmiş. İkinci grup en az 6 yıldır taqaandan alışkanlığı olan ancak penil fraktür oluşmayan 155 olgudan oluşmaktadır. Son grup ise yaş ortalaması 48.2 olan 50 Peyronie hastası vardı ve bunlar hastalık öncesi travma açısından sorgulanmışlar.

Penil fraktürlü ilk grupta Peyronie hastalığına rastlanmazken, ikinci grupta sadece bir Peyronie olgusu görülmüştür. Toplam 50 Peyronie olgusundan hiçbirinde fraktür ve taqaandan anamnezi alınmazken, sadece iki olgu minör koital travma tarif etmiştir.

Bu çalışmada olguların bir çoğunda penil fraktüre taqaandan neden olmuştur. Ancak fraktür ve Peyronie hastalığı arasında direkt ilişki gösterilememiştir.

Literatürde Peyronie hastalığının orta yaş grubundan sonra görüldüğü gerçeği, genç yaşta tunikal elastisitenin bükülmelere izin verdiği ancak ileri yaşta bu elastikiyetin kaybolması ile minör yırtıkların daha sık olduğu ve Peyronie plaklarının görüldüğü hipotezi üzerine oturtulmuştur. Ancak bu çalışmada araştırılan 82 orta yaşlı olgunun hiç birinde Peyronie hastalığına rastlanmamıştır. Hastalığın, yara iyileşmesi sürecinde bir "sapma" nedeniyle olduğu savı da sıklıkla kabul görmüştür. Ancak yine bu çalışmada en major penil travmalardan olan fraktür sonrasında hiçbir olgunun lokal yara iyileşme süreci, sapma göstermemiştir.

Penil fraktür cerrahisinin peyronie plak oluşumunu engellendiği görüşünün doğruluğu, ancak cerrahi olarak onarılan ve konservatif kalınan randomize olguların kontrollü çalışmaları sonrasında ortaya konabilir.

Bazı olguların çok eski tarihlerde maruz kaldıkları penil travmaları unutabilmeleri gerçeği bu çalışmanın eksik yanı olabilir. Ancak serinin çok geniş ve unutkanlığın tüm gruplardaki olgularda eşit olması nedeniyle bu gerçek göz ardı edilebilir. Zaten çalışmada hastaların anamnezi kadar, unutulması mümkün olmayan ameliyat notları ve hasta epikrizleri araştırılmıştır. Rastlantısal hataların bu çalışmada ve hiçbir çalışmada tamamı ile yok edilemeyeceği bir gerçektir. Bununla birlikte bu çalışmanın sonunda bulunan "Penil fraktür travması sonrasında Peyronie hastalığı oluşumu ilişkisizdir", öngörölmüş bir hatalar zinciri sonucu değildir.

Çeviri:

Dr. Cüneyt Adayener, Yrd. Dr. Kenan Karademir
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği

Wogonin peyronie plağından türetilen hücrelerde sellüler proliferasyonu ve monosit kemoatraktan protein 1'in (MCP-1) ekspresyonunu suprese eder

Wang Z, Lin G, Lue TF, Lin CS.
BJU Int. 2003 Nov;92(7):753-7.

Bu çalışmayı yapan araştırmacılar, daha önce peyronie plağından elde edilen fibroblast karakterli P hücrelerinin, konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonu salgılama yeteneğini kıyaslamışlardır. MCP-1'in P hücrelerinden normal tunika hücrelerine (N hücreleri) göre daha fazla salgılandığını; tersine, CTGF'nin benzer düzeyde salgılandığını bulmuşlardır. Buna ilave olarak, MCP-1'in fazla ekspresyonu immunhistokimya ile peyronie hastalığı (PH) plağında da belirlenmiştir. Bu gözlemler MCP-1'in fazla ekspresyonu ile PH arasındaki bir ilişkiyi gösterdiği için, bu çalışmada, wogoninin, peyronie plağından ve sağlam tunika albugineadan (TA) türetilen hücrelerde, hücre proliferasyonu ve MCP-1 ekspresyonu üzerine inhibitör etkisini araştırmayı amaçlamışlardır.

TA hücreleri, Wogoninin 0-40 mikromol/L/24 saat dozu ile muamele edildiğinde, bu hücrelerin her üç tipinin büyümesi doza bağımlı tarzda inhibe oldu. Fakat sadece 10 mikromol/L dozda N hücreleri etkilenmedi. Farklı süreler (1, 8, 24 saat) için wogoninin 40 mikromol/L sabit dozu ile tedavi yapıldığı zaman her üç hücre tipinin büyümesi birinci saatte hafifçe inhibe oldu ve inhibisyon 8 ve 24 saatte arttı. Özellikle P hücrelerinde 8 ve 24 saatte wogoninin antiproliferatif etkinliğinin diğer hücrelere göre fazla olduğu görüldü ($p<0.05$). Wogoninle tedavi edilen ya da edilmeyen N, P, ve C hücrelerinin benzer düzeylerde CTGF eksprese etti ($p>0.05$). Buna rağmen, tedavi edilmeyen N, P ve C hücreleri MCP-1'in farklı düzeylerini

eksprese etti ($P>C>N$). 24 saat için 40 mikromol/L wogoninle tedavi edildiği zaman tüm hücre kolonlarında MCP-1 mRNA ekspresyonu azaldı. Daha önemlisi, bu azalma P ve C hücrelerinde N hücrelerinden anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$).

Wogonin, tüm 3 hücre tipinde (P, C, N) MCP-1 sekresyonunu doza bağımlı inhibe etti. Sadece wogoninin 10 mikromol/L dozunda C hücreleri etkilenmedi. Sonuçlar tüm zamanlarda (1, 8, 24 saat) 40 mikromol/L wogoninin, her 3 hücre tipinde de en az %50 oranında MCP-1 sekresyonunu azatlığını gösterdi. Tüm 3 zamanda MCP-1'in en yüksek düzeylerini sekrete eden P hücreleri, wogonin tarafından en çok inhibe oldu ($P<0.05$). Bu inhibisyon özellikle 1 saat içinde ve 10mikromol/L düşük dozunda en fazla idi.

MCP-1'in pek çok diğer fibrotik hastalığın patogeneğinde önemli olduğu bilindiği için, özellikle P hücrelerinde salgılanan MCP-1 miktarını wogoninin azaltma yeteneği, bu ilacın PH'de inflamatuvar olayı azaltmada etkili olabileceğini gösterir. Buna rağmen, ne wogonin ne onunla ilgili herbal ürünleri bir fibrotik hastalığı tedavi etmek için kullanılmamıştır. Fakat bu çalışmadaki bulgular ışığında, wogoninin, PH'de prelinik çalışmalar için değerli bir aday olduğu görülmüştür.

Çeviri:

Doç. Dr. Alim Koşar

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD

Vazokonstrüksiyon, RhoA/Rho-kinaz ve erektil cevap

Mills TM, Lewis RW, Wingard CJ, Linder AE, Jin L, Webb RC.
Int J Impot Res. 2003 Oct;15 Suppl 5:S20-4.

Penis düz kasının kontraksiyonları, alfa adrenerjik agonist etki ve endotelin-1 etkisiyle gerçekleşir. Endotelin-1 etkisini ET-A reseptörleri aracılığı göstermektedir. Vasküler düz kasların inisiyal kontraksiyonu, sitozolik serbest kalsiyumun (Ca) intrasellüler seviyesinin artışına bağlıdır. Bu artış ligand bağlanması tetiklediği, membran Ca kanallarının açılmasıyla, intrasellüler Ca depolarından sağlanır. Normalde intrasellüler Ca, kalmodulin ile kompleks halde bulunur. Bu kompleks, miyozin hafif zincir kinazına (MLCK) bağlanarak bu enzimi aktive eder. Aktive olan MLCK MLC'yi fosforile ederek, çapraz köprü oluşumuna ve kontraksiyonlara yol açar. Düz kas kontraksiyonunun sürdürülmesinde bu Ca bağımlı kontraktıl mekanizmanın yanında, Ca bağımsız mekanizmanın etkili olduğu bilinmektedir.

Penil düz kas relaksasyonunu başlatan ana ajan olan NO, erektil dokunun otonomik innervasyonu ile arteriol ve kavernoza endotelial hücrelerden salınır. NO, düz kas hücreleri içine difüze olarak, solubl guanilat siklazı aktive eder, intrasellüler cGMP seviyelerini artırır ve böylece cGMP-bağımlı protein kinaz (PKG) aktive olur. NO/cGMP/PKG yolunun kontraktıl aktiviteyi azaltmasının nedenleri olarak düşünülen faktörler şunlardır. 1) L-tipi Ca kanallarının inhibisyonu 2) Sarkoplazmik retikülüm içindeki Ca bağımlı ATP azın aktivasyonu ve/veya 3) K membran kanallarının açılmasının artması sebebiyle hücre membranının hiperpolarize olması.

Intrasellüler kalsiyum, penil vasküler yapıların vazokonstrüksiyonunu ve vazodilatasyonunu regüle etmede önemlidir. RhoA, küçük bir GTP bağlayıcı proteindir. Sitoskeletal fonksiyonlar, sekresyon ve düz kas kontraksiyonunda rol oynamaktadır. GDP'ye bağlandığında inaktif durumda olan RhoA, ligand bağlanması sonucu, GDP GTP'ye dönüştüğünde, RhoA-GTP kompleksi de posttranslasyonel geranil-geranilasyona uğrar ve aktive formda hücre membranına migre olur.

RhoA aktivasyon süreci üç grup proteinle regüle edilmektedir. Guanin nükleotid dissoasasyon inhibitörleri

(GDI): RhoA aktivasyonunu inhibe eder. Guanin exchange faktörleri (GEF): GDP'den GTP'ye değişim için RhoA'yı aktive eder. GAP (GTP az ilişkili protein): RhoA aktivasyonunu inhibe etmek için intrinsek GTPaz aktivitesini düzenler. Teorik olarak RhoA aktivasyonunun bozulması ile, düz kas kontraksiyonu engellenerek relaksasyon sağlanmış olur.

Penil düz kasta yapılan araştırmalarda, RhoA /Rho kinaz sinyal yolu elementlerinin varlığı, Western analizi ve immün sitokimya kullanılarak tespit edilmiştir. Ereksiyonda RhoA/Rho-kinaz'ın rolünü araştıran çalışmalarda selektif Rho-kinaz inhibitörü olan, Y-27632 kullanılmıştır. Bir piridin derivativesi olan Y-27632'nin etki mekanizmasının, Rho-kinaz üzerindeki ATP bağlama sahalarını meşgul ederek MLC fosfatazca fosforile edilmesini önlediği düşünülmektedir. Y-27632'nin rat kavernoza dokuları içine enjeksiyonu, intrakavernoza basıncı (ICP) doza bağımlı olarak artırmaktadır. Rho-kinaz inhibitörlerinin ereksiyona neden olan NO-bağımlı vazorelaksasyonu aktive etmediğini göstermiştir. Aktive olmuş RhoA/Rho-kinaz yolu, konstrüktör etkisini, alfa-1 adrenerjik agonist ve ET-1 aracılığı ile göstermektedir.

RhoA/Rho kinaz yolunun upregülasyonu, çeşitli etyolojilerdeki erektil disfonksiyonun komponenti de olabilir. Fenilefrinle kontrakte olmuş tavşan klitorisleri striplerine, Y-27632 eklenmesiyle relaksasyon gözlenmesi, bize RhoA/Rho-kinaz yolunun kadınlarda ki seksüel yanıtta ve seksüel disfonksiyonda da önemli olabileceğini düşündürmektedir. Normalde RhoA'nın dominant negatif formu GTP'ye bağlanır, modifiye olarak hücre membranına migre olur. Ancak dominant negatif RhoA, RhoA kinazı aktive edemez. Böylece MLC fosfatazın aktif formu olan MLC-P defosforile halde kalır ve düz kasta relaksasyon gözlenir. Chitaley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dominant olarak negatif formda Rho A'nın, ratların kavernoza sinüslerine, enjeksiyonun, bazal intrakavernoza basıncı anlamı olarak artırdığını ve erektil cevap oluşturan ganglionik stimülasyonun da iyileştiğini gözlemişlerdir. Bu ye-

ni bulgular RhoA aktivasyonunu önleyen genetik inhibitörlerinin kullanılmasının erektil disfonksiyon tedavisinde değerinin olabileceğini gösterir. Sauzeau ve arkadaşları; NO' in regüle ettiği vazodilatasyonun, RhoA'nın PKG bağımlı fosforilasyonu aracılığı ile olduğunu gösterdiler. Fosforilasyon sonucu, RhoA'yı bağlayan membran destabilize olmaktadır. NOR-1, kısa etkili NO donörü bir ajandır. NOR-1 ile yapılan bir çalışmada, bu ajanla elde edilen erektil yanıt Y-27632' nin etkisi araştırılmış. Yalnız düşük doz Y-27632 verilmesi ile elde edilen yanıt, sadece NO donörü ilaçlarla elde edilene göre anlamlı olarak fazladır. Ek olarak bu iki ilacın kombine kullanılması erektil yanıt etkilerini potansiyalize etmektedir.

Ereksiyon fizyolojisi üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, penisin flask durumda kalması için, RhoA / Rho-ki-

naz yolunun devamlı aktif olması gerekmektedir. Bu yolun aktivitesi sonucunda, arteriolar ve sinüzoidal düz kaslar sürekli kontrakte halde kalarak, kan akımını sınırlarlar ve penis flask durumda tutulmuş olur. NO'in ereksiyonu düz kas üzerine etkili RhoA / Rho-kinaz yolunu inhibe ederek, başlattığını düşünmekteyiz. Bu inhibisyon sonucunda kavernoöz sinüse dolan kanın oluşturduğu gerilme kuvveti, e-NOS aktivitesini stimüle ederek daha fazla relaksasyona neden olmaktadır. Bu relaksasyonun sonucunda kan sinüslere dolar ve buna venooklüzyonun da eklenmesiyle ereksiyon gerçekleşmektedir.

Çeviri:

**Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan, Dr Osman Tükel
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak. Üroloji AD**

Sildenafil'in kardiyostimülan etkilerinin moleküler mekanizmaları

Sugiyama A, Takeuchi N, Saegusa Y, Sugita M, Hashimoto K.
Jpn J Pharmacol. 2002 Mar;88(3):362-4

Sildenafil, ağırlıklı olarak korpus kavernosumda bulunan siklik GMP'ye özel fosfodiesteraz tip-5 (PDE5)'in görevi olarak seçici inhibitörüdür. Bu çalışmada Sildenafil'in in situ kalpteki kardiyostimülan etkisinin mekanizmasını daha iyi anlayabilmek için ilk aşamada ilacın, hem aktif PDE hem de adenilat siklaz içeren köpek ventriküler membranında, net siklik AMP üretimine etkisi incelenmiş, ikinci aşamada ise ticari ürün olarak satılan sığır kalbi PDE'nı inhibe edici etkileri araştırılmıştır. Ventriküler membranın net siklik AMP üretimi, adenilat siklaz aktivitesini enzimatik florometrik olarak ölçen bir teknik kullanılarak saptanmıştır. Referans olarak PDE'in nonspesifik bir inhibitörü olan 3-izobutil-1-metilksantin (IBMX) kullanılmıştır.

Bu çalışmadan iki yeni bulgu elde edilmiştir: Sildenafil, IBMX'e eşdeğer oranda ve doza bağımlı olarak net siklik AMP üretimini arttırmaktadır. Buna ek olarak Sildenafil ve IBMX gene doza bağımlı olarak siklik AMP hidrolizasyon hızını azaltmaktadır. Bu bulgular Sildenafil'in insan kalbinde siklik AMP düzeyini arttırıcı etkisi olduğunu ortaya koyan daha önceki bir çalışmayı desteklemektedir. Elde edilen sonuçlar Sildenafil kullanımında ortaya çıkan bazı kardiyovasküler yan etkilerin mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olabilir. Buna karşılık bu çalışma ve bizim in vivo bulgularımız, Sildenafil'in izole köpek kalplerinde 0.01 – 10 mikron mol/L konsantrasyonu düzeylerinde doğrudan inotropik etki yapmadığını gösteren önceki bir çalışma ile çelişmektedir. İlacın ortaya çıkardığı bu farklı etkileri açıklayabilmek için kanla perfüze edilen izole köpek kalbi gibi deney modellerinde daha ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Kalpte siklik AMP düzeyinin artmasını açıklayacak iki potansiyel mekanizma ortaya atılmıştır. Sildenafil korpus

kavernozumda PDE1-4'e göre daha ağırlıklı olarak bulunan ve siklik GMP'yi hidrolize eden PDE5'i seçici olarak inhibe etmektedir. Kalpte ise PDE5 aktivitesi belirgin olmadığından, tedavi edici dozun üzerinde bir konsantrasyonda uygulanan Sildenafil kalpteki inhibe edici etkisini PDE 1-4 üzerinde göstermektedir. Bu PDE'lar siklik AMP hidrolize edici özellikleri nedeni ile siklik AMP düzeyini yükseltmektedir. Buna alternatif olarak ortaya atılan ikinci hipotez ise siklik AMP ile siklik GMP'ye bağımlı enzimatik yollar arasında bir "cross-talk" mekanizması bulunmasıdır. Gerek PDE1, gerekse PDE2'nin siklik GMP'yi hidrolize edici etkileri olduğundan yüksek konsantrasyonda Sildenafil kullanılarak bu PDE'lerin inhibe edilmesi PDE3 üzerinde de inhibitör bir etki yaratıp siklik AMP düzeyini yükseltiyor olabilir. Elde edilen mevcut bulgular bu mekanizmayı yok saymamız için yeterli değildir. Halen kalp miyosit kültürleri kullanılarak oluşturulan daha ileri deney modelleri ile sürdürülen çalışmalarda bu "cross-talk" mekanizması ile oluşan dolaylı PDE3 inhibisyonu incelenmektedir.

Özet olarak yüksek konsantrasyonda Sildenafil muhtemelen siklik AMP'leri hidrolize eden PDE'leri doğrudan inhibe ederek, kalpte siklik AMP düzeyini yükseltmektedir. Bu çalışmanın sonuçları yüksek konsantrasyonda Sildenafil'in doğrudan kardiyotonik etki yapabileceğini göstermiş ve iskemik kalp hastalığı, obstruktif hipertrofik kardiyomyopatisi ve / veya ventriküler aritmileri olan hastalarda Sildenafil tedavisi yapılırken dikkatli olmanın gereğini vurgulamıştır.

Çeviri:

Op. Dr. Ergin Yücebaş, Doç. Dr. Feridun Şengör
Haydarpaşa Numune Eğt. Araşt. Hst. 1. Üroloji Kliniği

Penil protezli erkeklerde sildenafil sitratın cinsel memnuniyet üzerine etkisi

Mulhall JP, Jahoda A, Aviv N, Valenzuela R, Parker M.
BJU Int. 2004 Jan;93(1):97-9

Erektile disfonksiyon (ED) için mevcut bulunan tedavi yöntemleri içinde, %100'e varan başarı ve %90'a varan memnuniyet oranları ile penil protez implantasyonu, en etkin olanlardan birisidir. Penil protez implantasyonu uygulanan ED'lu hastalarda, yüksek memnuniyet ve düşük komplikasyon oranlarına rağmen, implantın enfekte olması, fonksiyonunun bozulması nedeni ile implantın değiştirilmesinin gerekli olabilmesi ve glans tümesansı olmaması nedeni ile implantın doğal bir ereksiyon üretememesi gibi sıkıntılar devam etmektedir. Bu çalışma penil protez implantasyonu yapılan ED'lu olgularda oral sildenafil sitrat verilmesinin memnuniyet profili üzerindeki etkisini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

Çalışmaya ortalama yaşı 62 ve ED süresi 5 yıl olan 32 hasta alınmıştır. Bunların %62'si primer implant yapılan, %38'i ise ilk implantın iyi çalışmaması nedeni ile ikincil implantlı olgulardır. Daha önce enfeksiyon nedeni ile protezleri değiştirilen hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Penil protezlerin 26'sı üç parçalı (Alpha-1, Mentor Urology, Minneapolis, MN), 6'sı ise iki parçalı (Ambicor AMS, Minneapolis, MN) cihazlardır. Hastalar implantasyondan sonra penil protezin kullanılmasına izin verilmeyen 1 aylık dönemde onayları alınarak çalışmaya alınmışlardır. Daha sonra en az 1 aylık bir dönem içinde en az 10 kez protezin kullanımı sağlanmış ve bunun ardından Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF) sorgulama formu hastalarca yanıtlanmıştır. Bundan sonra kontrendikasyonu olmayan hastalara oral sildenafil sitrat verilerek doğru şekilde kullanılışı tarif edilmiştir. Hastalara önce 50 mg ile başlamaları ve bu dozun iki kez kullanımından sonra subjektif olarak glans tümesansı için yetersiz bulunduğu 100 mg'a çıkılması tarif edilmiştir. En az 4 kez sildenafil kullanan hastalar, IIEF sorgu formunu tekrar yanıtlamışlardır. Bu formun 6 sorusu erektile fonksiyonla ilgili, 4 sorusu tatmin ile ilgilidir. Ayrıca hangi sıklıkta cinsel ilişki denendiğinde daha tatmin edici olduğu ile ilgili, cinsel ilişkiden alınan zevk ile ilgili, tüm cinsel yaşamdan alınan zevk derecesi ile ilgili ve cinsel partnerle birlikte alınan zevkin derecesi ile ilgili de birer soru bulunmaktadır. İmplantasyon sonrası ilaçsız geçen ortalama süre 3 ay, sildenafil kullanılarak geçen ortalama süre ise 6 aydır.

Çalışmaya dahil olan tüm hastalar glans dolgunluğunda artış olduğunu belirtmişlerdir. Erektile fonksiyonla ilgili IIEF yanıtlarında ilaç verilen ve verilmeyen gruplar arasın-

da anlamlı bir fark olmamıştır. Tatmin ile ilgili 4 sorunun yanıtlarının karşılaştırılmasında ise sildenafil alan grup lehine anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Birer soru ile değerlendirilen diğer parametrelerin de sildenafil alan grupta istatistiksel olarak daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır.

ED için oral farmakoterapinin ilk seçenek olarak kabul görmeye başlamasına rağmen, hem bu tedaviye yanıt alınamayan olgular için, hem de en yüksek hasta ve partner tatmin oranları ile penil protez implantasyonu önemli bir seçenek olmaya devam etmektedir. Protez implantasyonunun uzun süreli ve hastayı ilaç ya da enjeksiyon sıkıntılarından kurtaran bir yöntem olması da cazibesini arttırmaktadır. Çok merkezli geniş çalışmaların sonuçlarına göre protez implantasyonlarından sonra mekanik arıza riski 3-5 yılda %10-30, enfeksiyon oranları ise %3.2 ile %6 arasındadır. Yüksek olmayan bu komplikasyon oranlarına rağmen, özellikle glans dolgunluğunun sağlanamamasından kaynaklanan doğal olmayan ereksiyon hissi ve yetersiz tatmin protez implantasyonlarından sonra devam eden sorunlardır.

Bu çalışmada protez implantasyonuna ek olarak sildenafil kullanılması tatmin oranlarını önemli ölçüde arttırmıştır. İlaç kullanan tüm hastalar glans dolgunluğunun arttığını belirtmişlerdir, fakat bunun objektif olarak değerlendirilmesinin olanaksız olması bu çalışmanın sonuçları için kısıtlayıcı olmuştur.

ED için kullanılan diğer tedavi yöntemlerinin aksine penil implantın hasta tarafından kullanılmasından vazgeçilmesi oranı çok düşüktür. Uzun süreli takibin yapılabildiği bir çalışmada penil implantlı 43 hastadan 30'unun (%70) ortalama 69 aylık takibi sonunda cinsel aktif oldukları bildirilmiştir. Buna rağmen penil implantın tam fonksiyone olmasına rağmen, glans tümesansının olmaması uzun dönemde kullanma sıklığının azalmasına neden olabilmektedir.

Sonuç olarak, tam olarak doğal ereksiyonu taklit edememekle birlikte, penil implantlar tedaviye dirençli ED olguları için önemini korumaktadır. Penil implantlı olgularda oral sildenafilin kullanılması glans dolgunluğu arttırarak tatmin seviyesini arttırmaktadır.

Çeviri:

Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan

Cumhuriyet Üniversitesinde Tıp Fak. Üroloji AD

Vardenafilin etkinliği ve tolerabilitesi: Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 26 haftalık eksensel bir çalışma

Hellstrom W J G , Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Padma-Nathan H
Urology. 2003 Apr;61(4 Suppl 1):8-14.

Eretil disfonksiyon (ED), şu an dünyada 120 milyondan fazla erkekte görülmekte iken bu sayının 2005 yılında 320 milyondan fazla olması tahmin edilmektedir ED tedavisi için birçok tedavi seçeneği vardır. Bunlar, lokal ve oral tedaviler altında 2 gruba ayrılabilir. Değişik başarı ve memnuniyet dereceleri ile lokal tedaviler içerisinde vakum konstriksiyon cihazlarını, penil protezleri ve transuretral alprostadil vardır. Oral ajanlar ise apomorfin, fentolamin, trazadon ve yohimbindir. Sildenafilin keşfi bu konuda devrim yaratmıştır. Sildenafil, fosfodiesteraz (PDE) tip 5 inhibitörleri olarak bilinen grubun ilk ilacıdır. PDE5, kavernoza cisimlerin düz kas hücrelerinde ve endotelinde oldukça yüksek derecede lokalizedir. Bu enzimin inhibisyonu, düz kas relaksasyonunda gerekli olan cGMP'nin biyolojik etkinliğinin uzaması ise sonuçlanır.

Sildenafilin sonra diğer PDE5 inhibitörlerinin de yüz güldürücü sonuçlar verebileceği görülmüştür. İn vitro çalışmalarda ise vardenafilin hızlı absorbe olduğu tespit edildi. Maksimum ilaç konsantrasyonuna geçen ortalama süre, 0,7-0,9 saattir. Preklinik çalışmalarda saf rekombinant enzimi inhibe etmede ve izole korpus kavernoza düz kas hücrelerindeki cGMP'yi yükseltmede sildenafilin 5-10 kez daha potent olduğu gösterildi. Yeni çalışmalarda da vardenafilin ED'li hastalarda ya da prostatektomililerde ve Tip 1 ve 2 diyabetli ED'lilerde de etkinlikte rol aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada vardenafilin etkinlik ve güvenliğini incelemek hedeflenmiştir. Yöntemsel olarak çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 4 kollu, paralel gruplu bir çalışma olarak Kuzey Amerika'da dü-

zenlenmiş. 5, 10, 20 mg'lık vardenafil dozları plasebo ile karşılaştırılmış. 26 hafta süre ile vardenafil ya da plasebo verilmiş ve 1 hafta süre ile yan etki izlemi yapılmış. Hastalar 18 yaşından büyük ve en az 6 aylık ED hikâyeleri mevcutmuş. HbA1c düzeyleri %12 ve daha az ise tip 1 ve 2 diyabetli hastalar da çalışmaya alınmış. Bu değerlerin üzerinde olan diyabetliler ve anatomik penil anomalililer, hi-poaktif istekliler, radikal prostatektomi geçirenler, enfarktüsüler, unstable anjinalılar ve 6 aydan yakın zamanda in-me geçirenler çalışmaya dahil edilmemiş.

Hastalara başlangıç ve tedavi sürecinde (4, 8, 12, 18 ve 26. haftalarda) IIEF ve SEP 2 - 3 testleri yapıp sonuçlar kovaryans analizi (ANCOVA) ile değerlendirilmiş. P değeri 0,0167'den küçük ise farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

Buna göre vardenafilin 10 ve 20 mg'lık dozlarının tüm etkinlik değişkenleri üzerine tüm zamanlarda plasebodan daha üstün olduğu anlamlı olarak görülmüş. ($p<0,01$) Baş ağrısı, kızamıklık, dispepsi ve rinit gibi yan etkiler hafif ya da ılımlı yoğunlukta ve insidansı süre geçtikçe azaldığı gözlenmiş. Her 3 doz vardenafil de plaseboya göre tüm ED tiplerinde daha üstün olup iyi tolere edilmiş. Bu sonuçlar, vardenafilin zaman geçtikçe sıkıntı veren yan etki insidansında azalma ile birlikte güçlü etkinliğinin olduğunu göstermiştir.

Çeviri:

Op. Dr. Erkan Eyyüpoğlu

Kilis Devlet Hastanesi

Geniş bir Avrupa erkek toplumunda değişken doz Vardenafil'in etkinlik ve güvenilirliği

Hatzichristou D, Montorsi F, Buvat J, Laferriere N, Bandel TJ, Porst H
Eur Urol 2004; 45; 634-41

Oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri erektil disfonksiyon tedavisinde etkinlik ve kabul edilebilme yönünden önemli bir yer tutmaktadır. Eretil disfonksiyonlu hastanın kendisine en uygun dozu bulması tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Etkin bir PDE-5 inhibitörü olan vardenafil'in ilk başlama dozu olarak 10 mg önerilmesine karşın hastalar değişik dozlardan yararlanabilmektedir. Bu çalışmada ilk doz olarak 10 mg vardenafil başlanan ve daha sonra konsültasyonlar sonunda 5 veya 20 dozlara geçilen erektil disfonksiyonlu hastalarda ilacın etkinliği ve tolerabilitesi araştırılmıştır.

Ocak 2001 ile Mayıs 2002 tarihleri arasında, 9 Avrupa ülkesinde 26 merkezi kapsayan bu çok merkezli prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmada 323 erektil disfonksiyonlu vakaya 10 mg vardenafil veya plasebo uygulanmıştır. 157 hastaya vardenafil, 166 hastaya plasebo uygulanmıştır. 4 hafta sonra hastalar veya plasebo olguları durumlarına göre 5 veya 20 mg vardenafil ile geçebilmekte veya 10 mg doz ile bir diğer 4 hafta daha tedavilerini sürdürmüşlerdir. Üçüncü 4 haftalık period da ise doz isteğe bağlıdır. Hastalar vardenafil ile ilişkiden 1 saat önce almışlar ve bir takvim gününde 1 kez kullanmışlardır. İlaç etkinliği IIEF-EF domain skoruna, Global Assessment Question'a (GAQ) ve SEP2 (penisiniz partnerinizin vajeni girebiliyor mu?) ve SEP3(başarılı bir cinsel ilişki için penisinizin sertliğini uzun süre sürdürebiliyor musunuz?) sorularına olumlu cevaplara göre etkinlik yönünden değerlendirilmiştir. İlk 4. haftanın sonunda vardenafil alan 154 hastadan 95'inde ve plasebo alan 155 hastanın 136'sında dozda 20 mg'a çıkacak değişiklik yapılmıştır. 8. haftada bir di-

ğer 10 mg vardenafil alan 20 kişi ve 4 plasebo alan kişide doz 20 mg'a çıkılmıştır. 8. haftanın sonunda vardenafil alanlardan 6'sında ve plasebo alanlardan 1'in de doz 5 mg'a inilmiştir.

IIEF-Erektil Fonksiyon skoru tedavi öncesi 12,6-13,1 arasındayken, vardenafil alan grupta 4,8,12 hafta sonrasında ve son kontrol de dikkate alındığında 21,0'den 24,2 ye yükselmiştir. Plasebo grubunda ise ilaç kullanımı sonrası skor bu belirtilen sürelerde 13,7'den 15,6'e yükselmiştir. Ereksiyon bu süre içerisinde vardenafil alan grupta %80'den %86 oranına kadar düzelirken, plasebo alan grupta %21'den %36'ya kadar düzelmiştir. 8 ve 12. hafta sonunda SEP2 sorusuna cevap vardenafil grubunda %84 olmasına karşın bu cevap plasebo grubunda %49 ile %53 arasında bulunmuştur. SEP3 sorusuna cevap vardenafil grubunda %58-74, plasebo grubunda %22-34 oranında olumlu olarak bulunmuştur. En önemli yan etkiler flushing ve baş ağrısı olup hafif ve geçicidir. Vardenafil alanların %45'inde, plasebo alanların ise %27'sinde en az bir kez yan etki gözlenmiş olup sırasıyla bu gruplardan %3 ve %2 sinde yan etkilerden dolayı ilaç kesilmiştir.

Bu çalışmada erektil disfonksiyonlu hastalara standart dozun yerine değişken dozlarda verilen vardenafilin tedavide iyi tolere edilen ve etkin bir ilaç olduğu bildirilmiştir.

Çeviri:

*Prof. Dr. Ahmet Metin, **Doç. Dr. Önder Kayıgil

*AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD,

**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

Tadalafil etkinliği ve güvenilirliği: ABD ve Porto Riko deneyimi

Seftel AD, Wilson SK, Knapp PM, Shin J, Wang WC, Ahuja S.
J Urol. 2004 Aug;172(2):652-7.

Tadalafil Avrupa ve Amerika'da erektil disfonksiyon tedavisinde kabul edilmiş olan bir PDE-5 inhibitörüdür. Tadalafil ve diğer PDE-5 inhibitörleri cGMP yıkımını inhibe ederek nitrik oksit ileti yolunu güçlendirmekte ve sonuçta ereksiyon için gerekli kavernozaal düz kas relaksasyonu gerçekleşmektedir. Bununla birlikte tadalafil farmakokinetik özellikleri bakımından sildenafil'den önemli farklılıklar taşımaktadır. 17,5 saatlik yarılanma ömrü ilaç kullanımından 36 saat sonrasında bile başarılı cinsel birleşmeyi sağlamak ve yiyecek kısıtlamasına gerek kalmamaktadır. Bu çalışmada hafif-ciddi erektil disfonksiyon tanımlayan erkeklerde ihtiyaç halinde tadalafil kullanımının etkinliği ve güvenilirliği, ayrıca cinsel birleşme paternlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma ABD ve Porto Riko'da çok merkezli olarak 207 erektil disfonksiyonlu erkek üzerinde çift kör, plasebo kontrollü olarak 12 hafta boyunca plasebo ve 20 mg tadalafil uygulaması şeklinde randomize edilmiştir. Tadalafil grubunda 159 hastadan 136'sı plasebo grubunda ise 48 hastanın 40'ı çalışmayı tamamlayabilmiştir. Etkinlik değerlendirmesi ise uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) , IIEF domain skoru, cinsel deneyim profili (SEP) Q2-Q3 ve genel değerlendirme sorusu (GAQ) ile, cinsel birleşme girişimleri paternleri ise post hoc analizi ile değerlendirmiştir.

Tedavi öncesi değerlere göre ortalama IIEF domain skorunda tadalafille tedavi edilen erkeklerde 9.3, SEPQ2 %31,6, SEPQ3 %43,6'lık artış gözlenmiştir ($p<0,001$) Plasebo grubunda ise IIEF domain skorunda 0.3 , SEPQ2 %2,3,

SEPQ3 %3,5'lik artış gözlenmiştir. ($p<0,001$) Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında başarılı cinsel birleşme girişim oranları ise tadalafil grubunda plasebodan anlamlı derecede üstün (%67,6'ya karşın %24,1, $p<0,001$) ve çoğunluğu ilaç alımını takiben 4 ile 36 saat içinde gerçekleşmiştir. Tedavi sonu değerlendirmesinde tadalafil kullanan hastaların %82,8'i, plasebo grubunda ise %19,6'sı düzelen ereksiyonu (GAQ) bildirmişler ($p<0,001$). Tadalafil kullanan hastaların %50'sinde tedavi sonunda IIEF domain skoru 26 ve üzerine ulaşmış ve erektil disfonksiyon tanımlamamışlardır. Bu çalışmada bazı sınırlamalar içermektedir. 10mg tadalafil dozu birçok erektil disfonksiyonlu hastada etkin ve güvenilir olmasına karşın çalışmada hastalar tarafından değişken doz kullanımına izin verilmemiş ve 20mg dozunda tadalafil kullanımı gerçekleştirilmiştir. Daha önce sildenafille cevap alınmayan vakalar çalışma dışında tutulmuş. En sık rastlanan yan etkiler ise baş ağrısı %15.7, sırt ağrısı %8.8 ve dispepsi %7.5 oranında gelişmiştir. 8 hasta (%5) yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır

Sonuç olarak 20 mg tadalafil plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı biçimde erektil fonksiyonu ve başarılı cinsel birleşme girişimlerini düzeltmiştir. Hafif- ağır erektil disfonksiyonlu ABD ve Porto Riko'lu erkeklerde iyi tolere edilmiştir.

Çeviri:

Op. Dr. Ertan Sakallı, Op. Dr. Memduh Aydın

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

İnfertilite incelemesi yapılan erkeklerde seksüel disfonksiyon: Kohort gözlemsel bir çalışma

Saleh RA, Ranga GM, Raina R, Nelson DR, Agarwal A.
Fertil Steril. 2003 Apr;79(4):909-12.

Erkek faktör infertilitesi bütün infertilite vakalarının %50'sinde izlenirken, vakalarının %35'inde tek başına bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda infertil erkeklerin kadınlara oranla bir çok emosyonel fonksiyon indeksi açısından daha az bozukluk gösterdiği izlenmiştir. Bu gözlemin, erkeklerin emosyonel yanıtlarını daha az ifade etmelerinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. İnfertilite nedeni sadece erkek infertilitesi olan erkeklerde depresyon insidansı, fertil olan ya da infertilite nedeninin eşler arasında paylaşıldığı erkeklere oranla daha sık olarak izlenmektedir. İnfertil olan bir erkeğin kendini seksüel olarak yetersiz gördüğü ve geçici impotens ve azalmış libido gibi bir takım yakınmalar yaşadığı öne sürülmüştür. Problem ile ilişkili duyulan sürekli endişe, inhibitör sinirleri uyarıp, penisteki düz kas gevşemesini önleyerek kısmi ya da tam ereksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir.

2 aydan daha fazla primer infertilite öyküsü nedeni ile başvuran 412 hasta çalışma amacı ile değerlendirilerek semen analizinde anormal parametrelere göre erkek infertilitesi olarak kabul edilmiş. Tıbbi ve seksüel öykü ile standart semen analizinin sonuçları değerlendirilmiş. Bazal seksüel fonksiyonların değerlendirilmesi (ereksiyon ve orgazm) bütün hastalarda Uluslararası Erektile İndeks Fonksiyonunun (IIEF-5) 5 maddeli versiyonuna göre gerçekleştirilmiş ve skor 5-25 arasında değişmekteydi. İkinci ya da daha sonraki randevularında sperm toplayamayan erkeklerde seksüel fonksiyonların takip değerlendirmeleri yapılmış. IIEF sorularının maddeleri seksüel aktivitenin (ereksiyon ve orgazm) hem masturbasyon hem de seksüel birleşme sırasında değerlendirilebilmesi amacı ile değiştirilmiş. Başlangıç ve takip IIEF skorları ikinci grupta değerlendirilmiş. Bütün hastalar başlangıç infertilite değerlendirmesi çerçevesinde masturbasyon ile semen toplamışlar. Sperm morfolojinin değerlendirilmesi amacı ile alınan smearler WHO sınıflandırmasına göre değerlendirilmiş.

Toplam IIEF skoru <20 olan hastalar (n=7) çalışma dışı bırakılmış. Geri kalan hastaların %98'i (405/412) normal seksüel fonksiyonlara sahipmiş (toplam IIEF skoru ≥20) ve bu hastalar ilk gelişlerinde herhangi bir zorluk olmadan masturbasyon ile sperm toplayabilmişler. Hastalara semen analizlerinin anormal olduğu söylendikten sonra 2 hafta içerisinde tekrar sperm örneği alınmış. 405 hastadan 46'sı (%11) ikinci semen analizinde masturbasyon ile

sperm vermeyi başaramazken (grup 1), geri kalan 359 hasta (%89) semen vermede bir sorun yaşamamış (grup 2). I. grupta yeralan hastalardan 2-3 günlük aralarla masturbasyon ile semen vermesi istenmiş (2-4 deneme/hasta). Masturbasyon veya koitus interruptus ile 2-4 denemeye rağmen semen toplayamayan hastalara vibratuar stimülasyon ile yardımcı olunmuş. 46 hastanın sadece 9'u vibratuar stimülasyona yanıt verirken (grup Ia), diğerleri (grup Ib) yanıt vermemiş.

I. grupta yer alan hastalar, başlangıç ile karşılaştırıldığında takip döneminde belirgin olarak daha düşük IIEF skoruna sahip olduğu gözlenmiş (22.6±2.3'e karşın 11.2±2.6). I. grupta infertilite süresi II. gruba oranla belirgin olarak daha uzun olarak saptanırken, sperm motilitesi I. grupta II. gruba oranla belirgin olarak bozuktur. Sperm konsantrasyonu ve normal sperm formlarının yüzdesi I. grupta II. gruba oranla daha düşük ve iki grup arasında yaş farkı gözlenmemiş.

Sperm konsantrasyonu ve motilitesi grup Ia'da grup Ib ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda daha düşük, normal sperm formlarının yüzdesi ise grup Ia'da grup Ib'ye oranla daha düşük olarak saptanmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta yaşı ve infertilite süresi açısından grup Ia ve Ib arasında herhangi bir farklılık saptanmadı.

Bu çalışmada infertilite araştırması yapılan 405 hastanın 46'sında (%11) ilk semen analizinde anormallik saptanması sonrasında ereksiyon ve orgazm problemleri yaşanmıştır. Bu erkeklerin infertilite araştırması öncesinde normal seksüel fonksiyonlara sahip olmalarından dolayı, bu hastalardaki erektil disfonksiyonun psikojenik olduğu ve anormal semen analiz sonuçları ile ortaya çıktığı öne sürülebilir. Ayrıca bu hastalarda izlenen uzun infertilite süresi ve artmış anksiyete de, erektil disfonksiyon psikojenik yapısını desteklemektedir. Bu çalışma retrospektif bir araştırma olmakla birlikte, sonuçlar infertilite araştırması yapılan çiftlerde tıbbi yardıma ek olarak psikolojik danışmanın da önemini vurgulamaktadır.

Çeviri:

Prof Dr. Cihat Ünlü, Uz. Dr. Murat Sönmezer
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Sıçanlarda kavernöz sinir ablasyonu sonrası kaybolan erektile fonksiyonun Schwann hücresi ekimi yapılmış tüpler aracılığıyla tekrar kazanılması

May F, Weidner K, Matiassek K ve ark.
J Urology, 172: 374-377, 2004

Nörojenik erektile disfonksiyonun önemli sebebi olan radikal prostatektomi operasyonlarında, prostat dokusunu çıkartırken kavernöz sinirlere minimal hasar verilmelidir. Bunun için, elektrik stimülasyon ile kavernöz sinirler lokalize edilerek korunur ve uzun dönemde yararları sınırlı olan otolog sinir greftleri kullanılarak sinirsel devamlılık sağlanabilir.

Sinir zedelenmesinden sonra, Schwann hücreleri ekstraselüler matriks komponentleri ve nörotrop faktörler üreterek aksonal miyelinizasyonu sağlarlar. Periferik ve santral sinir sistemi lezyonlarında, Schwann hücre implantasyonu ile iyileşme sağlanabilir. Schwann hücresi ekilmiş tüpler kavernöz sinir zedelenmelerinde kullanılabilir ve erektile disfonksiyonu düzeltebilir.

Bu çalışmada, in vitro metodlarla Fischer 344 sıçanlarının siyatik sinir parçalarından elde edilen Schwann hücre kültürleri ve sinir devamlılığını sağlamak için nonbiodegradable, nonimmünojenik, Schwann hücresi ekilmiş silikon tüpler kullanılmıştır.

Daha sonra sıçanlar randomize edilerek 10'ar adetden 5 gruba ayrıldı (her grupta 20 sinir). Sıçanların 30'una 5 mm'lik insizyon yapıp kavernöz sinirleri bilateral eksize edildi ve izleyen dönemde rekonstrüktif mikrocerrahi yapıldı. Aynı taraftan 7 mm'lik genitofemoral sinir grefti, ekim yapılmamış silikon tüp ve Schwann hücresi ekilmiş silikon tüp üç grubun her birine farklı olacak şekilde yerleştirildi. Diğer 2 gruptan birine sadece insizyon (pozitif kontrol) diğerine rekonstrüksiyon yapmadan, kollateralleri ile birlikte bilateral sinir ablasyonu yapıldı (negatif kontrol). Postoperatif 3. ayda, major pelvik gangliona veya proksimal kavernöz sinirlere direkt elektrik stimülasyon uygulanarak erektile fonksiyon değerlendirildi ve elektrostimülasyon esnasında intrakavernöz ve sistemik kan basıncı ölçüldü.

Postoperatif 3. ayda hayvanlar tekrar eksplore edilip, proksimal kavernöz sinire elektriksel stimülasyon uygulanarak, erektile fonksiyon ve kavernöz basıncındaki değişimler

kaydedildi. Erektile fonksiyon, bilateral sinir ablasyonu yapılan ve tedavi edilmeyenlerde %0, bilateral sinir ablasyonu yapılmayıp sadece insizyon yapılanlarda %100, Schwann hücresi ekilmiş silikon tüplerde %90 oranında tekrar kazanıldığı tespit edildi. Bu sonuçların aksine otolog sinir grefti (%30) veya ekim yapılmamış tüp kullanılan deneklerde başarı oranının çok düşük kaldığı tespit edildi.

Bu eksperimental çalışmada: Erişkin periferik sinir biyopsilerinden izole edilen Schwann hücrelerinin, silikon bir tübe ekimi ve bu tüp rehberliğinde sinirlerin rejenerasyonu ve ereksiyonun tekrar kazanıldığı gösterilmiştir. Schwann hücre ekili tüplerin yanı sıra boş rehber tüplerin de otolog sinir greftlere olan üstünlüğü gösterilmiştir.

Periferik sinirler bazı sinir lezyonlarında sınırlı rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Ancak sinir tamamen kesildiğinde tekrar gelişim için bir rehber yapı gerekmektedir. Bu yüzden tam sinir kesilerinde; kesilen sinirin kaudal kalıp görevi görececek bir rehber yapı yerleştirilmelidir. Eklenen periferik sinir greftlerinin bu rehber görevini görmesine rağmen aksonlar bu sinir transplantı içinde değil etrafında gelişir ve hedefi bulamaz.

Radikal prostatektomi sonrası kavernöz sinir ve erektile fonksiyon bozukluğu gelişen hastalar için bu çalışmanın sonuçları oldukça umut vericidir. Schwann hücre kültürü için hastaların sürat sinirinden radikal prostatektomi öncesi biyopsi alınabilir ve daha sonra bunlar silikon tüpe ekilerek, radikal prostatektomi esnasında kesilen kavernöz sinir yerine yerleştirilebilir. İnsan otolog Schwann hücre hazırlanması ve transplantasyonunun multipl sklerozlu hastalardaki başarısı faz I klinik çalışma olarak Yale Üniversitesi'nde devam etmektedir. Burada hastaların periferik sinirlerinden elde edilen Schwann hücreleri santral sinir sistemindeki lezyonlara implante edilmektedir.

Çeviri:

Dr. Volkan İzol, Yrd. Doç. Dr. İ. Atilla Ardoğan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Alfuzosin spontan hipertansif farelerde, apomorfinle başlatılan penil ereksiyonu geliştirir

Eric Mayoux, Juan Fernando Ramirez, Thierry Pouyet, Martine Barras, Sonia Arbilla, Anne-Marie Galzin
Eur Urol, Vol 45 (1); 110- 116; 2004

Uzamış yaşam beklentisi ile BPH ve ED prevalansı artmaktadır. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS), ED için risk faktörü teşkil etmektedir.

ED için yeni bir oral tedavi olan apomorfin, santral sinir sisteminde dopamin D1/D2 agonistidir ve supraspinal nöronal yollarla penil ereksiyonu kontrol eder. Periferde, korpus kavernoza düz kas hücrelerindeki post junctional α_1 -adrenoseptörlerin uyarılması ile flasite ve detümesans olur. Yaşlılarda, α -adrenoseptörlerdeki artış ile ED ilişkilidir. Dolayısıyla, bu reseptörlerin blokajı, korpus kavernoza kontraksiyonunu azaltabilir ve ereksiyonları başlatabilir. Korpus kavernoza düz kasında, α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} ve α_{2C} adrenoseptör subtipleri bulunur. BPH'li hastalarda kullanılan non selektif α_1 - adrenoseptör antagonisti olan alfuzosin; seks hayatı kalitesinde gelişme sağlamıştır.

Spontan hipertansif fareler (SHF), korpus kavernoza kontraksiyon ve relaksasyon mekanizmasındaki bozukluklardan dolayı, ED üzerine ilaçların etkisinin değerlendirilmesi için uygun modeldir. Bu çalışmada insanlarda olduğu gibi 3 α_1 -adrenoseptör subtipinin olduğu SHF'lerde, apomorfinle kombine edilen alfuzosinin erektil fonksiyona etkisi incelenmiştir.

İn vitro olarak fareler servikal dislokasyon ile öldürüldükten sonra penis alınarak, Krebs solüsyonuna konulup korpus kavernoza, tunika albuginea'dan parsiyel sıyrılarak disseke edilmiş ve kavernoza striplerin cevapları, poligraf ve PC kullanılarak ölçülmüştür. Stripler önce norepinefrinle (NE) yıkanarak prekontrakte edildi; daha sonra apomorfin, bunu takiben de alfuzosinle yıkanarak ölçüm yapılmıştır.

Fareler anestezi altında iken intrakavernöz basıncın (İKB) ölçülmesi için, kavernoza heparinize kataterler implante edilmiş, arteryal kan akımının ölçülmesi için femoral arter kataterize edilmiştir. Önce apomorfin S.C ola-

rak, sonrasında da alfuzosin femoral arterden İ.V olarak verilerek ölçümler yapılmıştır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde apomorfinin (0.01-10 μ M), 30 μ M NE ile prekontrakte edilen kavernoza dokusunda relaksasyon yapmazken, Alfuzosinin (0.001-10 μ M) ise doza bağımlı olarak relaksasyona neden olduğu bulunmuştur. 1 μ M veya 10 μ M apomorfin varlığında, alfuzosinin relaksasyon efekti değişmemiştir.

İn vivo düşük doz apomorfin (20 mg/kg S.C) yaklaşık olarak SHF'lerin %50'sinde ereksiyon oluştururken, tüm farelerde ritmik ereksiyonlar 50 mg/kg'de başlamıştır. Alfuzosin ise dozu ne olursa olsun, ereksiyon başlatamamıştır. Alfuzosin varlığında, ereksiyon oluşturan apomorfin 57 mg/kg S.C'den 25 mg/kg S.C'ye düşmüştür. Alfuzosin varlığında, apomorfinin indüklediği ereksiyonlardaki İKB 29 ± 7 mmHg'den 52-55 mmHg'ye yükselirken penil ereksiyon süresinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Çalışmada apomorfin, SHF'lerde normotansif farelere göre, ereksiyon başlatmada daha az etkili bulunmuştur. Bu çalışmada, alfuzosinle sadece apomorfinle indüklenen ereksiyon sayısı yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Bu bulgu, alfuzosinle kombine edildiğinde, apomorfinin ereksiyon oluşturmalarının değiştiğini göstermektedir. Alfuzosin gibi non spesifik α_1 antagonistleri ile α_1 blokaj, ED'de sempatik sinir sisteminden çıkan inhibitör cevapları kaldırarak, apomorfinin stimülatör etkisini potansiyalize eder. BPH'li hastalarda alfuzosin ile apomorfinin kullanımı, AÜSS azaltırken, erektil fonksiyonu da arttırabileceği sonucu çıkarılabilir.

Çeviri:

Doç. Dr. Ahmet Y. Müslümanoğlu

Dr. Mert Ali Karadağ

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Yardımla üreme tekniklerinde başarıyı etkileyen faktörler

Prof. Dr. Erol Tavmergen, Prof. Dr. Ege Nazan Tavmergen Göker
Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Aile Planlaması ve Kısırlık Araştırma Uygulama Merkezi

1978 yılında bildirilen ilk başarılı gebelikten sonra in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi (IVF-ET) uygulamaları her geçen gün giderek artan bir kullanım alanı bulmakta ve infertilite tedavisi içerisinde Asiste Reprodüktif Teknikler (ART) veya Yardımlı Üreme Teknikleri (YÜT) adı altında giderek yaygınlaşmaktadır. Ancak, günümüzde her geçen gün yeni tekniklerin ve imkanların gelişmesine rağmen ART başarı oranları istenilen düzeylere gelmiş değildir. İlk IVF-ET bebeğinin 1978'de dünyaya gelmesi ile birlikte başarıyı etkileyen faktörler konusunda da yoğun çalışmalar başlamıştır. Bu konuda her geçen gün yeni parametreler değerlendirmeye alınmakta ve bazılarının gerçekten etkisi kanıtlanırken, bazılarının da etkileri tartışmaya açık kalmaktadır. Başarı oranları ise çok değişik ve geniş bir spektrum oluşturmaktadır. Farklı çalışmalarda %5-60 gibi çok değişik oranlar bildirilmektedir.

Ülkemizde ilk IVF-ET uygulamaları 1988 yılında Ege Üniversitesinde hocamız Prof. Dr. Refik Çapanoğlu başkanlığındaki ekibimiz tarafından başlatılmış ve ilk bebek 18 Nisan 1989'da dünyaya gelmiştir.

ART'de başarı oranları değişik şekillerde değerlendirilebilmektedir. Folikül ponksiyonu/gebelik, embriyo transferi/gebelik, embriyo transferi/klinik gebelik gibi oranlardan bahsedilmekle birlikte asıl başarı oranı **Baby Take Home Rate-Eve Bebek Götürme** olarak değerlendirilmelidir. ART uygulamalarının sonucu sadece hasta faktörüne bağlı kalmayıp bu sistem içerisinde görev alan hekimler, hemşireler, biyologlar, sağlık teknisyenleri ve yardımcı personeline konu ile ilgili bilgi ve becerileri ile ilgilidir.

Günümüzde endikasyonlar çok geniş bir spektrum oluşturmakta ve bu oranlar 1998 AFS verilerine göre şöyle dağılmaktadır:

Androlojik faktör: %27
Endometriosis: %14.7
Ovulatuvar disf.: %12.4
Tubal faktör: %26
Uterin: %2.2

Diğer: %9

İdiyopatik: %8.7

ART'de Yaşın Etkisi:

Başarıyı etkileyen majör faktörlerden birisi olan yaş özellikle 35'in üzerinde olduğu zaman negatif yönde etkileyici bir parametre olabilmektedir. 40 yaşın üzerindeki olgularda ise oranlar çok daha belirgin şekilde düşmektedir. Özellikle ovaryan cevabın azalması, gelişen folikül sayısının ve elde edilen oosit sayısının yeterli ve uygun kalitede olmaması 40 yaş altında 3'den fazla folikülü olanlarda canlı doğum oranlarının %32'lerden, 40 yaş üzerinde 3'den az folikülü olanlarda %4'lere düşmesine neden olmaktadır (1).

IVF uygulamalarının ilk endikasyonu olan tubal faktörde başarı oranları daha yüksek saptanmaktadır. Endometriosis konusunda tam bir görüş birliğine varılamamış olmakla beraber değişik çalışmalar tarafından siklus başına gebelik oranlarının %22-47 arasında olduğu bildirilmektedir (2). Özellikle oosit kalitesinde olumsuz etkisi olduğu görüşü tarafımızca da desteklenmektedir. Endometriumda ki intrensek faktörler ve peritoneal sıvının gametler ve implantasyona olumsuz etkileri göz önüne alındığında implantasyon oranları halen beklenilenden düşük olmaktadır (3,4,5) (Tablo 1). Ayrıca oositlerin kromozomlarında dejenerasyon, aneuploidi ve mayotik disjunctionlara neden olabilmektedir (6,7).

Tablo 1. Endometriosis'in ART Başarısına Etkisi

Siklus Başına Gebelik Oranları			
	Endometriosis	Kontrol	p
Guzick	33	44	<0.05
Simon	13	34	<0.001
Azem	11	22	<0.001
Geber	40	46	NS
Olivienness	29	36	NS

Tedavinin başarısını öngörmede siklus başı FSH düzeylerinin etkisi günümüzde artık tartışılır olmaktan çıkmış ve kesin değerlendirilmesi gerekli bir parametre halini almıştır. Ancak FSH'nın düzeyleri konusunda farklı görüşler mevcuttur. Erken foliküler fazda 15 IU/ML'nin üzerinde FSH'sı olan olgular, over rezervinin düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca CC testinde de FSH(D3) ve FSH (D10) değerlerinin 26 IU/ML veya üzerinde olması olguların düşük over cevaplı olarak değerlendirilerek ovulasyon indüksiyonunun ona göre düzenlenmesini gerektirmektedir. Erken foliküler fazda yüksek E2 değerleri de düşük over cevabının habercisi olabilmektedir. Bununla birlikte over hacim ölçümleri de over cevabını öngörebilmektedir. Böyle olgularda ovulasyon indüksiyonunda özellikle GnRH-a protokollerinin kısa protokol şeklinde uygulanması over cevabının daha iyi olmasına neden olabilmektedir (8,9,10). İnhibin B konusunda ise çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Folikül sayısı, oosit sayısı konusunda pozitif prediktivitesi olmasına rağmen gebelik konusunda saptanamamıştır.

Ovulasyon İndüksiyonunun Başarıya Etkisi:

İlk başarılı embriyo transferi gebeliği, doğal siklusta oluşan bir oositin fertilizasyonu ile elde edilmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalardan elde edilen sonuçlara superovulasyon uygulamalarından elde edilen sonuçların daha başarılı olduğu görülmüştür. Monitorize spontan sikluslarda başarı oranları %10-12 arasında değişmektedir. Klomifen sitrat, gonadotropinler(saf gonadotropinler, rekombinant gonadotropinler), GnRH analogları, GnRH antagonistleri kullanılan indüksiyon ajanlarıdır. Günümüzde aromataz inhibitörleri, düşük doz aspirin tedavisinde düşük cevaplı olgularda kullanıma girmektedir. Olgu seçimi kadar uygulanan ovulasyon indüksiyonu protokollerinin de başarıya etkisi kaliteli oosit elde edilmesi ve implantasyon oranları, luteal faza etkisi nedeni ile çok önem kazanmaktadır.

Ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) indüksiyon yapılan sikluslarda korkutucu tablolara yol açması ve hayatı tehdit edebilmesi açısından çok dikkatli olmayı gerektirmektedir. Yüksek E2 düzeyleri morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açarak, endometriumda implantasyon oranlarını düşürebilmekte, endometriumda ödeme yol açabilmektedir. Bu bulgular uterin ve ovaryan

pulsatilitate ve resistans indexlerinde belirgin değişikliklerle karşımıza çıkmaktadır (11,12,13,14).

Son yıllarda üzerinde yoğun araştırmalar yapılan bir konuda hidrosalpinx varlığının başarıya etkisi olup olmadığıdır? Hidrosalpinx içeriğinin kaviteye boşalması, bu olgularda integrin ekspresyonunun azalması ve endometrial reseptivitenin azalması, toksik etki nedeni ile hidrosalpinxlerin olumsuz etkileri konusundaki görüşler hakimdir (16,17,18). Siklus başı ovaryal kistlerin indüksiyon başarısına etkisi konusunda halen çelişkili görüşler bildirilmektedir. Segal ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada kisti olmayan olgularda klinik gebelik oranları %41, kisti olan olgularda ise %24 olarak bildirilmiştir (19).

Barmat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Hidrosalpinx'in ART Sonuçlarına Etkisi

	Hidrosalpinxli	Hidrosalpinxsiz	p
Hasta sayısı	60	940	
Yaş	34	35	0.01
Klinik gebelik	37	486	
İmplantasyon (%)	16	21	0.013
Preklinik gebelik kaybı	37	14	0.01
Doğum/transfer	26	34	0.066
Abortus	24	20	0.28

Barmat Li ve ark.

Endometriumun implantasyon oranlarına etkisi bilinmemektedir. İyi bir ovulasyon indüksiyonu ve endometrial patern gebelik oranlarını arttırıcı yönde etki yapmaktadır. Ultrasonografi ile folikül ponksiyon günü elde edilen homojen bir görüntü varlığında klinik gebelik oranları %47 olarak bildirilmektedir. Endometrial kalınlığın 6mm'nin altında olması halinde ise gebelik şansı çok düşük olarak bildirilmektedir (20). Doppler akımları HCG günü en az 1 folikülde PSV>10cm/s ise daha fazla gebelik şansının olduğu bulunmuştur (21).

Endometrial kalınlığın yanı sıra endometrial poliplerinde başarı üzerine negatif etkisi vardır. Poliplit olgularda klinik gebelik oranları %22'lere düşmektedir. Özellikle 2 kez başarısız ART uygulaması geçiren olgularda daha önce yapılmış olsa bile tekrar histeroskopi yapılması halinde **%18 oranında patolojik *bulgu saptanmıştır (22).

Androlojik faktörün başarıya etkisi de faktörün ne olduğuna bağlı olarak önem kazanmaktadır. Obstrüktif ve

non - obstrüktif azoospermilerde uygulanan ICSI sonuçları değerlendirildiğinde; non-obstrüktif azoospermilerde ICSI ile fertilizasyon oranları %67.8 olarak saptanırken obstrüktif azoospermilerde %74.5 olarak bildirilmiştir. Buna rağmen gebelik oranları %36.8/36.7 olarak bildirilmiştir (5). Ayrıca sperm morfolojisi ile ilgili yapılan araştırmalarda morfolojinin %4'ün altında olması halinde fertilizasyon oranlarının %59, üzerinde olması halinde de %77'lerde olduğu bildirilmektedir (15).

Androlojik faktör arasında değerlendirilmesi gereken bir başka konuda semenin mikrobiyolojik tetkikinin mutlak yapılmış olmasıdır. Aksi halde enfekte bir semen tüm kültürleri enfekte edecektir.

ART'de Embriyoloji Laboratuvarı:

ART uygulamalarının kalbi olarak nitelendirilebilecek olan embriyoloji laboratuvarı gerek çalışanlar, gerek kullanılan malzeme ve teknikler açısından sistemin başarısında en önemli faktörlerden birisini oluşturmaktadır. Laboratuvarında çalışanların konu ile ilgili teorik ve pratik bilgileri sistemin başarısında vazgeçilmez unsurlardır. Oosit manipülasyonunun gereğinden uzun süre alması veya pipetaj hataları gereken sterilite kurallarına uyulmaması, inkübatörlerin pH ve gaz ayarlarının uygun olmaması başarısızlıkta önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda kullanılan malzemelerin nontoksik, mediumların değişik embriyo stage'lerine uygun özelliklerde olması gereklidir. Tüm bu faktörlerin yanı sıra dokümantasyon ve düzenli bir arşivleme sistemi, belirli aralıklarla sistemin kontrol edilmesi başarı için gerekli vazgeçilmez unsurlardır.

Oosit kalitesinin başarıya etkisi:

Fertilizasyon, klivaj ve iyi bir gebelik başarısı için iyi embriyo kalitesi şarttır. Fertilizasyon ancak metafaz II olgunluğundaki bir oosit ile mümkündür. Fertilizasyon potansiyeli en yüksek metafaz II (M II) olanlar olduğu halde metafaz I (M I) oositlerin de bir süre in vitro kültürden sonra M II hale gelebilmeleri fertilizasyon potansiyelleri olduğunu göstermektedir. Oosit kalitesini etkileyen en büyük faktörlerden birisi de yaş faktörüdür. Özellikle yüksek FSH düzeyleri olumsuz etkilerin başında gelmektedir. Ayrıca HCG'nin erken veya geç yapılması da olumsuz etkiler arasındadır.

Fertilizasyonun başarıya etkisi:

Fertilizasyon oranlarının yüksek olması transfer edilebilecek embriyo sayısı ve kriyopreservasyon olanağı oluşturacağı için başarı şansını arttıracaktır. Ancak fertilizasyon kontrolü sırasında da bazı kriterler bu embriyoların prognozu hakkında bilgi verebilmektedir. Unutulmamalıdır ki fertilize olan oositlerin %6.5'inde poliploidi bildirilmektedir (23). Poliploid embriyoların yanı sıra tek pronukleusta erken sperm kondensasyonuna bağlı olarak görülebilir. İmmatür oositlerde %34, FSH indüksiyonunda %30, HMG indüksiyonlarında %11 oranında saptandığı bildirilmiştir. Bunların %30'u haploid, %18'i mozaik olarak saptanmıştır (24).

Pronukleus sınıflaması: Günümüzde pronukleusların görünümüne göre sınıflandırmalar yapılarak bu embriyoların hangilerinin daha iyi kalitede olacakları hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışılmaktadır. İnsan embriyolarında aneuploidi oranları %20-40 olarak bildirilmektedir. Pronukleuslarının arasında belirgin derecede fark olanlarda kromozomal anomali oranları %87 olarak bildirilmektedir (24). Zigot skorlaması nukleolus sayısı, büyüklüğü ve şekline bağlıdır. İdeal nukleolus nukleus başına 3-7 olmalıdır. Nukleoliler küçük veya farklı büyüklükte olduğu zaman bu embriyoların blastosist oluşturma oranları %28 ve gebelik oranlarının %10-15 olduğu bildirilmektedir (25,26). Bir kaç kez yapılan uygulamalarda zigot skorlaması kötü ise ovaryal indüksiyon protokolünün değiştirilmesinde fayda olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Yapılan bazı çalışmalarda hafif fragmentasyonun embriyonik gelişimi etkilemediği ancak eşit olmayan blastomer sayısının kromozomal aberasyonlar ve multinuklear embriyolarda sık görüldüğü saptanmıştır. Aynı zamanda iyi görümlü embriyolara yapılan blastomer biyopsilerinde sadece tek blastomerde aneuploidi saptanma oranının %30 gibi yüksek oranlarda olması da tek blastomer biyopsilerinin güvenilirliği hakkında düşündürücü olmaktadır (27).

Günümüzde blastosist transferinin 2-3.gün transferine olan üstünlüğünden bahseden çalışmalar mevcuttur. Normal fizyolojiyi taklit edecek olur isek bölünme safhasındaki embriyoların tuba uterinalara transferi ve blastosist safhasının uterusu transfer edilmesi gereklidir. Dolayısı ile blastosist transferi normal fizyolojiye daha uygunluk göstermektedir. Aynı zamanda daha iyi embriyo gelişimine sahip olan embriyoların seçilme şansı ortaya çıkmaktadır.

Blastosist transferinin avantajları:

- embriyo seçiminde avantaj
- daha iyi endometrium-embriyo senkronizasyonu
- daha az sayıda embriyo transferi
- yüksek implantasyon oranları
- çoğul gebelik insidansında azalma
- preimplantasyon genetik çalışma imkanları

İyi bir blastosistten bahsedebilmek için 4.gün 16 hücreli den morulaya ve 5.günde blastosel oluşumunu göstermek gerekmektedir (25).

Günümüzde çoğu çalışma iyi sperm kalitesinin blastosist oluşumuna pozitif yönde etki yaptığını destekler tarzındadır. Bu oranlar ICSI için %26-44, IVF için %47-51 olarak verilmektedir (28,29).

Assisted Hatching:

Kimyasal maddeler, laser veya mekanik manipülasyonlarla zona pellusidaya delik açma işlemi assisted hatching olarak adlandırılmaktadır.

Endikasyonlar:

- 38 yaşın üzerinde olma
- zona pellusida kalınlığının 15µm üzerinde olması
- geçmişte 2 kez başarısız uygulamanın varlığı
- kriyopreserve edilen embriyolar

Embriyo transferi:

ART sikluslarında gebeliğe ulaşmadaki en son basamak embriyo transferidir. İlk IVF bebeğinin doğumundan beri embriyo transferi (ET) tekniklerinde çok büyük değişiklikler olmamıştır. Transfer sırasında uterusun pozisyonu, tenakulum ile portionun tutulması, kateterde kan/mukus olması gibi parametreler bu konuda değişik görüşler olduğunu ortaya koymuştur. ET günü, transfer edilen embriyo sayısı ve grade'leri gebelik oranları üzerine etkili olabilmektedir. Konu ile ilgili Ebner ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmanın sonuçları Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Gebelik ve implantasyon oranlarını etkileyen transfer parametreleri (30)

Transfere bağlı parametreler	Sayı			
	Gebe	Gebe olmayan	İmplantasyon (%)	Gebelik (%)
Guide kullanımı				
Evet	10	19	14.8	34.4
Hayır	95	180	16.8	34.5
Histerometri				
Evet	25	34	21.4	42.3
Hayır	80	165	16.6	32.7
Kateterde kan				
Evet	18	38	16.2	32.1
Hayır	87	161	16.9	35.1
Kateterde mukus				
Evet	11	22	19.3	33.3
Hayır	94	176	16.4	34.7
Transfer volumü				
< 10ul	46	131	14.1 ^a	26 ^b
10-20ul	59	68	19.1 ^a	46.5 ^b

^ap<0.05

^bp<0.001 (Fisher's exact test)

yonlarla zona pellusidaya delik açma işlemi assisted hatching olarak adlandırılmaktadır. Son 10 yıl içerisinde gelişen bu teknikler düşük implantasyon oranlarını yükseltmek amacı ile geliştirilmiştir. Ancak bu yöntemin kullanımının monozigot ikizlerin sayısında artmaya yol açabilmektedir.

Embriyo transferinin etkileri konusunda yapılan bir başka çalışmada da ultrasonografi eşliğinde transfer yapmanın implantasyon oranlarını anlamlı derecede etkilediği gözlenmiştir (31). Buna karşın transferi yaptıktan sonra kateterin hemen geriye çekilmesi veya 30sn bekledikten sonra çekilmesi arasında gebelik oranları açısından fark

bulunamamıştır (32).

Reprodüktif başarının en son basamağı implantasyon aşamasıdır. Bu aşamada ki iki komponent, embryo ve endometriumdur. Endometrial gelişme foliküler faz sırasında overlerden kaynaklanan E2'ye bağlı gelişim gösterir. Luteal fazda ise salgılanan E2 ile birlikte P4'de midluteal fazda ortaya çıkan bir düşme söz konusudur. Bu düşüş implantasyonu olumsuz etkilemektedir. Özellikle down-regulasyon kullanılan olgularda luteal fazda yapılan P4 desteğinin implantasyon oranlarını arttırdığı görülmüştür. Progesteron desteğinin vaginal supozituarlar, enjektabl preparatlarla değişik uygulama şemaları vardır. Yakın zamanda P4'e ek olarak E2 desteğinin de kullanılabileceği bildirilmiştir (33). Özellikle uzun protokol GnRH-a kullanılanlarda ve HCG uygulanamayanlarda luteal faz desteğinde E2 eklemenin uygun olacağı bildirilmektedir (33).

Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD): Blastomer biopsisi ile FISH yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda preimplantasyon tanıda X,Y, 18,13, 21 aneuploidilerin iyi kalite embriyolarda bile 20-34, 35-39, 40-47 yaş gruplarında sırası ile %4, %9.4, %37.2 olarak saptanmıştır (34). Doğayısı ile de 40 yaş grubun üzerinde PGD'nin önemi ortaya çıkmaktadır. Özellikle tekrarlayan düşükleri olanlar, başarısız IVF uygulamaları, yüksek bazal FSH'sı olanlar, erkek faktörü olanlarda PGD uygulamalarının yararlı olduğu bilinmektedir.

Kriyopreservasyon:

Oosit, sperm veya embryo kriyopreservasyonu YÜT uygulamalarında yeni bir ufuk açmıştır. Çözünmüş oositler için fertilizasyon oranları tazeye göre düşük kalmakla birlikte %30-55 olarak bildirilmektedir (35,36). 1972 yılında ilk memeli embryosunun dondurulması ve Whittingham tarafından dondurulup çözünmüş ilk moruladan elde edilen canlı fareden sonra 1980'li yıllardan beri giderek artan sıklıkta kriyopreservasyon yöntemi kullanılır hale gelmiştir (37,38). Çoğu ART merkezinde çözünmüş multisellüler embriyolarda yaşama oranları %70'ler civarında olup, yak-

laşık %10-15 oranında canlı doğum ile sonuçlanmaktadır (39).

In Vitro Matürasyon:

Günümüzde oosit elde edilme işlemi çoğu zaman superovulasyon sonrası yapıldığı halde, bu siklulardan da %15 civarında immatür oosit elde edildiği bilinmektedir. Bu oositlerinde in vivo olarak matür hale gelebildiği saptanınca immatür foliküllerden elde edilen oositlerin in vitro matürasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmış ve özellikle PCO olgularında tedavi seçeneği olarak sunulmuştur.

ART'de Gebelik Sonuçları:

ART gebeliklerinde transfer edilen embriyo sayısına bağlı olarak çoğul gebelik insidansında artmaktadır. Bununla birlikte çoğul gebelik komplikasyonları ve fetal redüksiyon konularında gündeme gelmektedir. Palermo ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmanın sonuçları Tablo 5'de belirtilmiştir (40).

Tablo 5. ART uygulamalarındaki kongenital anomalilerin değerlendirilmesi

%	ICSI	IVF
Siklus	4268	3713
Doğan bebek	2053	1560
Major malformasyonlar	22 (1.1)	32 (2.0)
Minor malformasyonlar	14 (0.7)	24 (1.5)
Toplam malformasyonlar	36 (1.8)	56 (3.5)*

χ^2 p< 0.001
Palermo(40)

IVF ve ICSI uygulamalarını kongenital anomaliler açısından değerlendirilmesi de tablo 6, da belirtilmiştir (40).

ART uygulamaları titizlik, birlikte çalışma disiplini isteyen bir ekip çalışması ürünü olup bilim ve teknoloji ilerledikçe bu konuda ki başarı oranlarını etkileyeceği inancındayız.

Kaynaklar:

1. Biljan MM, Buckett WM, Dean N, Phillips SJ, Tan SL. The outcome of IVF-embryo transfer treatment in patients who develop three follicles or less.;Hum Reprod. 2000 Oct;15(10):2140-4.
2. Mahutte NG, Arici A. Endometriosis and assisted reproductive technologies: are outcomes affected?;Curr Opin Obstet Gynecol. 2001 Jun;13(3):275-9.
3. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation.;Hum Reprod. 1994 Apr;9(4):725-9.
4. Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive DL, Jones EE. The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. Fertil Steril. 1996 Mar;65(3):603-7.
5. De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M. Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia.;Hum Reprod. 2000 Jun;15(6):1383-8.
6. Lim AS, Tsakok MF. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes?;Fertil Steril. 1997 Aug;68(2):265-71.
7. Volarcik K, Sheean L, Goldfarb J, Woods L, Abdul-Karim FW, Hunt P. The meiotic competence of in-vitro matured human oocytes is influenced by donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively aged ovary.;Hum Reprod. 1998 Jan;13(1):154-60.
8. Farhi J, Homburg R, Ferber A, Orvieto R, Ben Rafael Z. Non-response to ovarian stimulation in normogonadotrophic, normogonadal women: a clinical sign of impending onset of ovarian failure pre-empting the rise in basal follicle stimulating hormone levels.Hum Reprod. 1997 Feb;12(2):241-3.
9. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization.;Fertil Steril. 1995 Nov;64(5):991-4.
10. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ.Prognostic value of day 3 estradiol in in vitro fertilization outcome.;Fertil Steril. 1995 Dec;64(6):1136-40.
11. Garcia JE, Acosta AA, Hsiu JG, Jones HW Jr. Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization.;Fertil Steril. 1984 Jan;41(1):31-5.
12. Simon C, Mercader A, Frances A, Gimeno MJ, Polan ML, Remohi J, Pellicer A. Hormonal regulation of serum and endometrial IL-1 alpha, IL-1 beta and IL-1ra: IL-1 endometrial microenvironment of the human embryo at the apposition phase under physiological and supraphysiological steroid level conditions.;J Reprod Immunol. 1996 Oct;31(3):165-84.
13. Simon C, Garcia Velasco JJ, Valbuena D, Peinado JA, Moreno C, Remohi J, Pellicer A. Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen.;Fertil Steril. 1998 Aug;70(2):234-9.
14. Basir GS, Lam TP, Chau MT, Ng EH, O WS, Ho PC. Colour Doppler analysis of peri-implantation utero-ovarian haemodynamics in women with excessively high oestradiol concentrations after ovarian stimulation.;Hum Reprod. 2001 Oct;16(10):2114-7.
15. Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I. Intracytoplasmic sperm injection. Mol Cell Endocrinol. 2002 Jan 25;186(2):199-203
16. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM.: Moderate ovarian hyperstimulation syndrome complicated by deep cerebrovascular thrombosis.;Hum Reprod. 1998 Aug;13(8):2088-91.
17. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, Sagoskin AW, Doyle M, Harris JE, Lessey BA..Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity.;Hum Reprod. 1997 Jul;12(7):1393-8.
18. Sachdev R, Kemmann E, Bohrer MK, el-Danasouri I. Detrimental effect of hydrosalpinx fluid on the development and blastulation of mouse embryos in vitro.;Fertil Steril. 1997 Sep;68(3):531-3.
19. Segal S, Shifren JL, Isaacson KB, Leykin L, Chang Y, Pal L, Toth TL. Effect of a baseline ovarian cyst on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer.;Fertil Steril.1999 Feb; 71 (2): 274-7.
20. Sharara FI, Lim J, McClamrock HD.Endometrial pattern on the day of oocyte retrieval is more predictive of implantation success than the pattern or thickness on the day of hCG administration.;J Assist Reprod Genet. 1999 Nov;16(10):523-8.
21. Coulam CB, Goodman C, Rinehart JS.Colour Colour Doppler indices of follicular blood flow as predictors of pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer.;Hum Reprod.1999 Aug;14(8):1979-82.
22. Lass A, Williams G, Abusheikha N, Brinsden P. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization (IVF) cycles.;J Assist Reprod Genet. 1999 Sep;16(8):410-5.
23. Plachot M, Junca AM, Mandelbaum J, de Grouchy J, Salat-Baroux J, Cohen J. Chromosome investigations in early life. I. Human oocytes recovered in an IVF programme.;Hum Reprod. 1986 Dec;1(8):547-51.
24. Munne S, Cohen J. Chromosome abnormalities in human embryos.;Hum Reprod Update. 1998 Nov-Dec;4(6):842-55.
25. Scott L, Alvero R, Leondires M, Miller B. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation.;Hum Reprod. 2000 Nov;15(11):2394-403.
26. Tesarik J, Greco E. The probability of abnormal preimplantation development can be predicted by a single static observation on pronuclear stage morphology.;Hum Reprod. 1999 May;14(5):1318-23.
27. Hardarson T, Hanson C, Sjogren A, Lundin K. Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation.;Hum Reprod. 2001 Feb;16(2):313-8.
28. Velasco J,Simon C. Blastosist outcome:does it really affect the outcome?;Curr. Opin.Obs Gyn.2001;13,299-304
29. Schoolcraft WB, Gardner DK, Lane M, Schlenker T, Hamilton F, Meldrum DR. Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. Fertil Steril. 1999 Oct;72(4):604-9.
30. Ebner T, Yaman C, Moser M, Sommergruber M, Polz W, Tews G. The ineffective loading process of the embryo transfer catheter alters implantation and pregnancy rates. ;Fertil Steril. 2001 Sep;76(3):630-2.
31. Coroleu B, Carreras O, Veiga A, Martell A, Martinez F, Belil I, Hereter L, Barri PN. Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in vitro fertilization.; Hum Reprod. 2000 Mar;15(3):616-20.
32. Martinez F, Coroleu B, Parriego M, Carreras O, Belil I, Parera N, Hereter L, Buxaderas R, Barri PN. Ultrasound-guided embryo transfer: immediate withdrawal of the catheter versus a 30 second wait.;Hum Reprod. 2001 May;16(5):871-4.
33. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levran D.Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles.;Fertil Steril. 2000 Apr;73(4):761-6.
34. Munne S, Alikani M, Tomkin J, Grifo J, Cohen J. Embryo morphology, developmental rates and maternal age are correlated with chromosomal abnormalities.; Fertil Steril. 1995 Aug;64(2):382-91.
35. Kazem R, Thompson LA, Srikantharajah A, Laing MA, Hamilton MP, Templeton A. Cryopreservation of human oocytes and fertilization by two techniques: in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1995 Oct;10(10):2650-4.
36. Chen C.Pregnancy after human oocyte cryopreservation. Ann N Y Acad Sci. 1988;541:541-9
37. Whittingham DG, Leibo SP, Mazur P. Survival of mouse embryos frozen to -196 degrees and -269 degrees C.Science. ;1972 Oct 27;178(59):411-4
38. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo.;Nature. 1983 Oct 20-26;305(5936):707-9.
39. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z : Assisted Reproductive Techniques, Laboratory and Clinical Perspectives 2002: 243-256,
40. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z : Assisted Reproductive Techniques, Laboratory and Clinical Perspectives 2002:148-157,

Yardımla üreme tekniklerinde epididimal ve testiküler spermin kullanımı

Tıbbi Biyolog Sibel Bulgurcuoğlu

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Reprodüktif Endokrinoloji ve Infertilite Bilim Dalı, IVF Ünitesi

İnsanda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) yardımcı üreme teknikleri arasına hızla girip başarılı gebeliklerin elde edilmesiyle birlikte, özellikle azospermili hastalar için epididimal, testiküler ve immatür sperm hücrelerinin kullanımı ile ilgili çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Çalışmaların çoğunda, epididimal ve testiküler germ hücrelerinin hazırlanması, izolasyonu ve dondurulup saklanmasına ait teknik gelişmeler incelenmektedir. Diğer çalışmalar da ise daha çok ICSI yöntemine odaklanılmış olup, insan oositine (yumurta hücresi) bir testiküler ya da epididimal spermin enjeksiyonundan sonraki fertilizasyon aşamasında içeren biokimyasal ve biofizyolojik değişimler değerlendirilmektedir (1).

Erkek popülasyonunun %1’de gözlenen testiküler yetmezlik fertilite için ciddi sorun oluşturur. Bu durum daha çok kendini sperm hücresinin olmadığı ya da anormal sperm üretiminin olduğu “non-obstrüktif azospermi” şeklinde gösterir. Non-obstrüktif azospermi kadar olmasa da erkek fertilesini etkileyen bir diğer durum da normal sperm üretiminin olduğu fakat bir obstrüksiyona (tıkantılığa) bağlı olarak oluşan “obstrüktif azospermi”dir. Non-obstrüktif azospermi başlıca üreme hücrelerinin olmadığı sadece sertoli hücrelerinin izlendiği sertoli cell only sendromu, spermatogoniadan spermatosit evresine gelmiş fakat matur sperm hücresinin olmadığı maturasyon arresti ve seminifer tubüllerde matur spermin az olduğu hipospermatogenez durumlarında gözlenir. Ciddi spermatogenez (sperm üretimi) bozukluğunun olduğu non-obstrüktif azospermik bireylerde sperm bulunması zor, sayısı yetersiz olmakla birlikte, hücre kaliteside olumsuz etkilendiğinden, elde edilen fertilizasyon embriyo gelişim ve gebelik oranları düşüktür. Bu nedenle hastanın azospermisinin obstrüksiyona ya da testiküler yetmezliğe bağlı olup olmadığının kesinleştirilmesi gerekir. Bu noktada hastanın anemnezi ve fiziksel muayenesi önem taşır. Genel olarak non-obstrüktif azospermide testis hacminin 15 cc’nin altında, serum FSH düzeyinin yüksek,

östradiol ve testesteron düzeyleri normaldir. Kesin tanısı ise ancak testis biopsisi ile ortaya konulur. Ayrıca azospermi durumunun semen örneğinde değerlendirilmesi ise, örneğinin 10 dakika 1500-2000 rpm’de santrifüj edilmesi seklindedir. Santrifüj sonrasında oluşan pellet mikroskop altında lam-lamel arasında kontrol edilerek sperm hücresinin varlığı araştırılır, spermin gözlenmemesi azospermiyi gösterir (2).

İnfertil erkeğin epididim ya da testisinden toplanan fertilize etme yeteneği sınırlı ve tam olarak maturasyon kazanmamış spermlerin kullanılması ile bu hücrelerinde oositi aktive edebildiği ve sağlıklı embriyo geliştirebildiği gösterilmiş, böylece infertil çiftin şansını arttırmada yeni bir sayfa açılmıştır. Farklı cerrahi yöntemlerle elde edilen spermler başlangıçta yardımcı üreme tekniklerinden in vitro fertilizasyon (IVF) için kullanılmış ve gebelikler elde edilmiştir. Bu yöntemlerden mikroepididimal sperm aspirasyonu (MESA) ile elde edilen spermlerin IVF’te kullanılmasıyla ilk gebelik rapor edilmiştir (3). Epididimal sperm motilitesi, ejakülat sperminden daha düşük olduğundan gebelik elde edilme şansı çok düşüktür. Bu nedenle IVF yerini zamanla yüksek fertilizasyon oranının elde edildiği ICSI yöntemine bırakmıştır.

Genel olarak ejakülatta yeterli spermin bulunmadığı durumlarda ICSI uygulamasında kullanılmak üzere sperm elde etmek için sıklıkla cerrahi girişimlere başvurulmaktadır. Bu girişimlerde amaç;

- i) Mümkün olan en iyi kalitede sperm hücresi elde etmek
- ii) Hemen kullanım ya da kriyoprezervasyon (dondurup saklama) için yeterli sayıda sperm hücresi elde etmek
- iii) Üreme sistemi hasarını olabildiğince aza indirmek ve sonra gerek duyulduğunda yeni bir girişime imkan verilebilmesi şeklinde sıralanabilir.

Günümüzde başarılı bir şekilde uygulanan ve ICSI sonrası iyi sonuçların alındığı cerrahi olarak sperm elde etme yöntemleri genel olarak şu şekilde gruplandırılabilir;

A) PERKÜTAN TEKNİKLER

1-Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA)

2-Perkütan testiküler ince iğne aspirasyonu (TFNA)

3-Perkütan testiküler biopsi

B) AÇIK CERRAHİ TEKNİKLER

1-Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA)

2-Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)

A) Perkütan Teknikler

1-Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)

Obstrüktif azospermi hasta grubu için önerilen PESA yöntemi, lokal anestezi altında yapılır. Epididimise 21 gauge'lık iğne ile girilir ve epididimal sıvı aspire edilir, aspire edilen sıvı içinde sperm varlığı araştırılır. Sperm bulunduğu örnek ICSI'de kullanılmak üzere hazırlanır.

Bu yöntem; az anestezi gerektirmesi, doku zararı ve operasyon sonrası rahatsızlığın fazla olmaması, kolay tekrarlanabilir olması, mikrocerrahi uzmanlığı gerektirmemesi ve daha ucuz olmasından dolayı diğer yöntemlere özellikle MESA'ya oranla daha avantajlı bulunmaktadır. Bu yöntem sıklıkla MESA ile karşılaştırılmış ve ona göre gebelik oranlarında daha yüksek bulunmuştur (4-5-6). PESA ile sperm bulunma oranı yaklaşık %10-20'dir, eğer sperm bulunamazsa MESA işlemi yapılabilir.

2-Perkütan Testiküler İnce İğne Aspirasyonu (TFNA)

Bu yöntem ilk başlarda azospermik erkeklerde tanı amaçlı kullanılmış, daha sonra sperm aranması içinde tercih edilir olmuştur. İnce uçlu 21-23 gauge'lık iğne ile testise girilir, tubüler materyal hücre kültür solusyonuna aspire edilir ve burada spermin varlığı araştırılır. Sperm gözlendikten sonra uygun hazırlama yöntemi kullanılarak ICSI için hazırlanır. Daha az ağrısız ve risksiz bir uygulamadır. Genellikle testisteki lokal sperm üretim yerleri hakkında bilgi verdiğinden TESE için kılavuz olarakta kullanılmaktadır (1).

3-Perkütan Testiküler Biopsi (TFNA+TESE)

Aktif spermatogenezin olduğu obstrüksiyonlu ya da obstrüksiyonsuz azospermili hastalar için kullanılmaktadır.

İşlem için özel bir biopsi tabancası ya da 23 gauge'lık iğne kullanıldığından, hızlı ve etkili bir tekniktir. Fakat ani ve hızlı bir girişim olmasından dolayı epididim ve testis arter hasarına sık rastlanılır (1).

B) Açık Cerrahi Teknikler

1-Mikro Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)

Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu, vazektomide başarısızlık, inflamatuvar obstrüksiyon ve kısmi testiküler bozukluk durumlarında mikro epididimal sperm aspirasyonu ile sperm bulunabilmektedir. Özellikle MESA ile elde edilen spermlerin kullanılmasıyla yapılan ICSI şu an konjenital bilateral vaz deferens yokluğu ya da obstrüksiyonlu hastalar için rutin olarak kullanılmaktadır. Lokal ya da genel anestezi altında yapılabilen bu işlemde skrotum üzerine insizyon yapılarak tunika vaginalis açılır ve epididim açığa çıkarılır, dilate tubüller x8-15 büyütmedeki operasyon mikroskobu altında incelenir. Tubüller açıldıktan sonra içeriği bir enjektör yardımıyla hücre kültür solusyonu içine aspire edilir. Spermin varlığı araştırılır. Sperm gözlendikten sonra aynı şekilde uygun hazırlama yöntemi kullanılarak ICSI için hazırlanır (7).

Genellikle epididimisten aspire edilen spermler düşük motiliteye sahiptir (<% 20). Bir obstrüktif epididimisin distal bölgesinden elde edilen spermler ya hiç motil değildir ya da motilitesi düşüktür. Bu durum spermin immatur olmasından kaynaklanır. MESA ile motil sperm toplanması genellikle epididimisin proksimal korpusundan yapılır (8-9).

2-Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE)

Bu teknik genellikle non-obstrüktif azospermili hastalar için uygulanır. Lokal ve genel anestezi altında yapılabilen TESE için skrotum üzerinden kesim yapılır ve tunika vaginalis açılarak testis dokusu açığa çıkarılır. Tunika albuginea'dan 2-3mm'lik küçük parçalar yıkama mediumu içeren tüp ya da petrilere alınır (10). Testiküler sperm toplanması için kullanılan ekstraksiyon yöntemleri her laboratuvara göre değişkenlik gösterir. Testiküler örneklerin hazırlanması epididimal spermin izolasyonundan çok daha komplekstir. Doku parçaları steromikroskop altında ve ısıtmalı yüzeyde iki adet cam lam, penset ya da uç kısmında bükülmüş enjektör kullanılarak diseksiyona tabi tutulur. Önce tek tek tubüller açığa çıkarılır. Ayrılan tubülle-

rin üzerinden geçilerek uzayıp kopmaları ve içeriğinin boşalması sağlanır. Ardından doku parçaları vortekslenir. Örnekte invert (ters) mikroskop altında sperm aranır. Sperm bulunmadığında ICSI için gerekli olan sayıdaki sperme ulaşıncaya kadar testisin diğer bir alanından bi-opsi alınmasına devam edilir. Sperm bulunduktan sonra örnek hazırlama aşamalarından geçirilerek ICSI için hazır hale getirilir (11).

Erkek üreme sisteminde testiste var olan spermin motilitesi düşük ve oositi fertilize etme yeteneği sınırlıdır. Bununla birlikte ICSI ile TESE nin birlikte kullanılması, obstrüktif ve non-obstrüktif azospermili erkek infertilitesi için çözüm olmakla birlikte, TESE ile ICSI' nin başarısında belirleyici önemli bir faktör spermin toplanma olasılığıdır. Azospermik hastalarda sperm bulunup bulunamayacağı büyük oranda altta yatan etyolojiye bağlıdır. Testis histolojisi obstrüktif azospermili ya da germ hücre hipoplazisi durumunda normaldir ve sperm toplanması hemen hemen başarılıdır. Germ hücre aplazisi ya da maturasyon arresti olan hastalarda sperm ekstraksiyonundan sperm bulunma olasılığı çok değişkendir (12). Non-obstrüktif azospermili hastalarda hem toplanan spermin miktarı hem de kalitesi obstrüktiften çok daha düşüktür. Buna bağlı olarak fertilizasyon, embriyo implantasyon ve gebelik oranları da önemli oranda azalmıştır (13-14). Ubaldi ve ark.ları ejakulat spermleri ve normal spermatogenezin olduğu obstrüktif azospermili kontrol grubuyla non-obstrüktif azospermililerden elde edilen testiküler spermler ile yapılan ICSI sonrası implantasyon oranlarını karşılaştırmışlar ve önemli oranda düşük bulmuşlardır (15). Ghazzawi ve ark.larının yaptığı çalışmada da ejakulat spermi (%21) ve epididimal spermin (%22) kullanıldığı hasta grubu ile non-obstrüktif azospermili hastaları karşılaştırmışlar (%10) ve bu grupta transfer edilen embriyo başına canlı doğum oranını çok daha azalmış olduğu bulunmuştur (16). Buna karşılık bir grup çalışmada da, non-obstrüktif azospermili durumunda fertilizasyon oranında düşüş olduğunu fakat gebelik oranının etkilenmediği rapor edilmiştir (11-17-18).

Non-obstrüktif azospermililerde TESE sonrası ICSI ile fertilizasyon oranlarının düşük olmasının nedenleri sperm konsantrasyonunun ve motilitesinin düşük olması, hazırlanan örneğin eritrosit ve diğer hücre ve döküntülerini yoğun olarak içermesi, normal matur sperm seçim olasılığının azalmış olmasına bağlıdır. Yapılan çalışmalarda hazırlanan örneğin enjeksiyon öncesinde in vitro inkübasyona

bırakılmasının spermin motilite kazanması açısından önem taşıdığıda gösterilmiştir (19).

Testiküler spermlerin kullanımında motil spermin az olması ya da olmaması her zaman canlılıklarının da olmadığı anlamına gelmez. Gerek epididimal gerekse testiküler spermin kullanımındaki en önemli sorun immotil spermin canlılığının belirlenmesi olmuştur. Son yayınlarda bu sorunun giderilmesi için alternatif yollar belirlenmiştir. Bu çalışmaların birinde MESA ve TESA ile elde edilen spermler dondurulup çözüldükten sonra tamamen immotil olan spermler enjeksiyon sırasında polivinilpirolidon (PVP) damlasına alındığında immotil spermlerin bazılarının kuyruk kısmından kıvrıldığı gözlenmiş ve bunlar enjeksiyon için kullanıldığında %90 oranında fertilizasyon elde edilmiştir (20).

Epididimal ve testiküler spermin kullanımında bir diğer üzerinde önemle durulması gereken nokta gözlenen genetik anomali riskidir. Son zamanlarda spermin bulunmadığı kısmı yada tam spermatogenez başarısızlığın olduğu hastalarda, immatur germ hücrelerinin (spermatidler, in vitro mature edilmiş spermatidler ya da sekonder spermatositler), özellikle elongating ya da elongated spermatidlerin kullanımı ile dikkate değer başarı sağlanmıştır (21-22). Fakat burda genetik faktörlerin de işin içine girdiği unutulmamalıdır. Yapılan bir çalışmada ejakulat spermi kullanılarak yapılan ICSI sonrasında gelişen embriyolarda %26,2 aneuploidi, %26,5 mozaik yapı %41,8 normal kromozom yapısı izlenmiş, non-obstrüktif azospermili bireylerden toplanan testiküler spermin kullanıldığı durumda ise %17 aneuploidi, %53 mozaik yapı ve %22 normal kromozom yapısına sahip embriyolar gelişmiştir. Sonuç olarak spermatogenezin olmadığı ya da azaldığı erkeklerde testiküler sperm kullanımından kaynaklanan mozaizim oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durumdan spermlerdeki immatür sentrozom yapıları sorumlu tutulmaktadır (23). Ayrıca bir diğer çalışmada da yine non-obstrüktif azospermili bireylerde, normale oranla seks kromozom anomalileri artmış durumdadır (24). Yine ilginç olarak testiküler sperm kullanımı ile genetik anomali riskinin artmasına bağlı olarak düşük riskinde yükseldiği de öne sürülmektedir (25). Epididimal ve testiküler spermin kullanımına bağlı olarak karşımıza çıkan genetik düzensizliklerin belirlenmesi infertil çiftin şansını arttırmada yol gösterici olacağından etkilerinin ayrıntılı olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Nijs M. M.H, Van Der Elst J. C.J. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 92 (2000), 1-6
2. *Infertility in the male*, edited by L.I. Lipshultz, S.S. Howards, third edition, p: 183, 1997
3. Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, Trounson AO, De Kretser DM. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 1985;2:119-22
4. Levine LA, Lisek EW. *J Urol*. 1998 Feb;159(2):437-40
5. Shrivastav P, Nadkarni P, Wensvoort S, Craft I. *Hum Reprod* 1994;9:2058-61
6. Craft I, Khalifa Y, Boulos A, Pelekanos M, Foster C, Tsirigotis M. *Hum Reprod* 1995;10:1791-4
7. KY Cha, KB Oum, HJ Kim. *Fertility and Sterility* vol.67 No.6 June 1997
8. Silber SJ, Devroey P, Tournaye H, Van steirteghem AC. *Reprod Fertil Dev* 1995;7:281-93
9. Krylov VS, Borovikov AM. *Fertil Steril* 1984;41:418-23
10. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, et al. *Lancet* 1993;342:1237
11. Kahraman S, Ozgur S, Alatas C, Aksoy S, Balaban B. *Hum Reprod* 1996;10:1623-7
12. Tournaye H, Liu J, Nagy Z, et al. *Hum Reprod* 1996;11:127-32
13. Fahmy I, Mansour R, Aboulgar M, et al. *Int J Androl* 1997;20:37-44
14. Mansour RT, Kamal A, Fahmy I, et al. 1997;12:1974-9
15. Ubaldi F, Nagy Z, Rienzi L, et al. *Hum Reprod* 1999;14:2796-800
16. Ghazzawi I, Sarraf M, Taher M, et al. *Hum Reprod* 1998;13:348-52
17. Palermo G, Schlegel P, Hariprasad J, et al. *Hum Reprod* 1999;3:741-8
18. De Croo, Van Der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M. *Hum Reprod* 2000;15:1383-8
19. Jaroudin K, Coşkun S, Hollanders J, Al-Hassan S, Al-Sufayan H, Atared A, Merdad T. *Fertil Steril* 1999;72(3):479-83
20. Ma S, Nigro MK, Rowe T, Sanders B, Allaire C, Yuen BH. *Fertil Steril* 2000;74(1):172-3
21. Vanderzwalmen G, Nijs M, Schoysman R, Bertin G, Lejeune B, Vandemmen B. *Hum Reprod* 1998;13:515-9
22. Fishel S, Aslam I, Tesarik J. *Hum Reprod* 1996;11:1371-5
23. Silber S, Escudero T, Lenahan K, Abdelhadi I, Kilani Z, Munne S. *Fertil Steril* 2003;79(1):30-38
24. Martin RH, Greene C, Rademaker AW, Ko E, Chernos J. *J Androl* 2003;24(1):100-3
25. Borges E Jr, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, Dos Santos DR, Rocha CC, Iaconelli A Jr. *Sao Paulomed J* 2002;120(4):122-6

Azoospermik olgularda sperm ve testiküler doku kryoprezervasyonunun yeri

Prof. Dr. Tülay İrez

Cerrahpaşa Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Tüp Bebek Ünitesi

Kryoprezervasyon reproduktif tıp uygulamalarında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir ve günümüzde erkek infertilitesinde testis dokusu ve spermlerin dondurularak saklanması, IVF/ICSI uygulamalarını kolaylaştırmakta ve fertilitenin sürekliliğini sağlamaktadır.

Semen kryoprezervasyonunun tarihçesi 200 yıl evveline dayanmaktadır. İlk kryoprezervasyon 1776'da Spallanzani tarafından kar ile gerçekleştirilmiş ve başarılı olmuştur (1). 1950 li yıllarda ise deney hayvanlarında ve sığırlarda semen kryoprezervasyonu uygulanmış ve canlı doğumlar elde edilmiştir (2,3). Dondurulmuş insan spermi ile ilk çalışma 1950'de Sherman tarafından yapılmış, daha sonra araştırmacılar Sherman'ın çalışmalarını geliştirmişlerdir (4). 1953'te dondurulmuş insan spermi ile ilk donör inseminasyonu yapılmış ve gebelik elde edilmiştir (5). Teknolojinin gelişmesi klinisyenler ile bilim adamlarını hastaların acil gereksinimleri konusunda birleştirmiş ve fertilitenin devamı konusunda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Gonadların kryoprezervasyonu konusundaki çalışmalar 1950'lerde yapılmış, deney hayvanlarında testis dokularının implantları ile spermatogenez sağlanmıştır (6,7). 1980'lerde ise insan semen kryoprezervasyonu tekniklerinin optimizasyonu konusunda çalışmalar yapılmış, 1990'lardan sonra ise donmuş sperm ve testis dokuları IVF/ICSI uygulamalarında kullanılmaya başlamıştır (8). Shoysman 1993'de testis spermini kullanarak ilk kez gebelik elde ettikten sonra ve nonobstrüktif azoospermik olgularda %40-70 oranında sperm elde edilmeye başlandıktan sonra testiküler biopsi metodları geliştirilmeye başladı (9,10).

Kryoprezervasyon çoğu IVF/ICSI programlarında kullanılan rutin bir işlemdir. Kryoprezervasyon işlemi bir dizi basamaktan oluşmaktadır. Bu basamakların tümü hücreler için nonfizyolojik koşullardır ve bu işlemde altı major basamaktan sözedilebilir. Kryoprotektan maddenin seçimi, tipi ve konsantrasyonu, kryoprotektanın uygulanişı, soğutma, depolama, ısıtma ve kryoprotektanın giderilmesi (11).

Kryoprotektan solüsyonlarının seçimi uzun bilimsel çalışmaların sonucunda ortaya çıkmıştır. Polge ve arkadaşları 1949'da glycerolün sıgır sperm hücrelerini soğukta koruduğunu buldular (12). Diğer araştırmacılar ise düşük molekül ağırlıklı ve hücrelere penetrasyon yeteneği olan bileşiklerin kryoprezervasyonda kullanılabileceğini keşfettiler (13). 1959'da Lovelock ve arkadaşları Dimethyl sulphoxide (DMSO)'in eritrositler için uygun bir kryoprotektan olduğunu, yine DMSO ve glycerol veya DMSO ve ethylene glycol'ün kombine kullanımında daha başarılı sonuçların ortaya çıktığını gösterdiler (14). Karow 1969 da kryoprotektan ajanların farklı hücrelerde farklı etkiler ortaya koyduğunu, hücre hasarlarının hücre volümü ve membran permeabilitesine bağlı olduğunu gösterdi (15). Kryoprotektan maddeler ya permeabl (glycerol, ethylene glycol) ya da büyük molekül ağırlıklı nonpermeabl (sucrose) özellik taşımaktadır. Bunlara ilaveten kompleks karışımlar (egg yolk) kryoprezervasyonda kullanılmaktadır (14). Kryoprotektan maddeler hücre dışında hiperosmolar ortam yaratmakta, hücre suyunu dış ortama vererek volümünü azaltmaktadır, membran stabilizasyonu sağlanarak hücre membran hasarı önlenmektedir (14). Hücrelerin dondurulmasında her hücreye özgü dondurma protokolleri oluşturulmuştur. Önemli kriterler hücre volümü ve yüzey alanı, hücre içi su volümü, hücrenin osmotik toleransı ve limitleri, hipertonik ve hipotonik solüsyonlara yanıtı, hücre membran permeabilitesi, kullanılacak kryoprotektan solüsyonun seçimi, hücre enerji metabolizması, hücre içi buz kristallerinin oluştuğu sıcaklık (ice nucleation) olarak özetlenebilir. Bu kriterler çeşitli hücrelerde farklılık göstermektedir. Örneğin fare embriyoları -0.3 C/dakika, insan spermi -10 C/dakika hızla en yüksek canlılık elde edilmektedir (16).

Araştırmacılar örneklerin konulduğu polypropilen tüplerin kalınlığında dondurma ve çözme işlemlerinde başarı oranlarını değiştirdiğini gösterdiler (17). Gilmore ve arkadaşları kryo tüplerinin duvar kalınlığının soğutma ve çöz-

me hızını değiştirdiğini gösterdiler (18). Spermier kryoprezervasyon sonrası spesifik fiziksel yanıt verirler. Özellikle motilite kaybı, canlılık kaybı ile birlikte hücresel ve moleküler düzeyde değişiklikler ortaya çıkar, bunlar da spermier fertilizasyon kapasitesini etkilemektedir (18). Genel olarak kryoprezervasyon sonrası çözme işleminde sperm motilite ve canlılığında %50'ye varan azalma söz konusudur. Bu durumun türlere spesifik olduğu da gösterilmiştir (19). Örneğin bazı memelilerde, sıçanlarda, dondurma ve çözme sonrası sperm motilitesi çok düşüktür ve yardımla üreme yöntemleri uygulanamaz (19).

Testis dokusundan sperm elde edildikten sonra ilk gebeliğin 1993'te ortaya çıkışı sonrası testiküler biyopsi yöntemleri hızla gelişti (9,20). İğne biyopsisi yöntemleri (TEFNA), testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE), mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu mikroskop altında sperm taşıyan seminifer tubullerinin seçilerek diseksiyon yapılarak non obstrüktif azoospermik olgularda sperm elde etme oranları yükseltildi (21,22,23). Testis dokusundan sperm elde etme yöntemleri olarak mekanik homojenizasyon, tubul diseksiyonu, enzimatik ayrıştırma yöntemi gibi metodlar bilinmektedir (24). Testiküler spermier normal ejakülatta bulunan spermier gibi ICSI uygulamalarında benzer fertilizasyon oranları ve gebelik oranları elde edilmesinden sonra kryoprezervasyon yöntemleri hızla gelişme göstermiştir (24,25,26). Tekrarlanan testis biopsilerinin fibröz doku gelişimine neden olduğu ve geri dönülemez testis hasarlarına yol açtığı bilinmektedir. Testiküler spermierin kullanıldığı ICSI sikluslarında gebelik oluşmadığı durumlarda ikinci kez uygulama yapılması ve non-obstrüktif azoospermik olgularda sperm bulunamadığı durumlarda ovulasyon indüksiyonu ile elde edilen ovumların işlem görememesi ART rutininde ciddi sorun yaratmıştır. Bu nedenle önceden yapılan testis biopsilerinin dondurularak uygulamada kullanılması gündeme gelmiştir.

Testis dokusunun kryoprezervasyonu konusunda çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Genel olarak testiküler sperm kryoprezervasyonunun normal semen kryoprezervasyonu metodu gibi iki basamaktan oluştuğu bilinmektedir (27). -80 C de azot buharında 20 dakika tutulan örneklerin sıvı azot tankına yerleştirilmesi şeklindeki uygulama 1963'de Sherman tarafından keşfedilmiştir (28). Günümüzde halen kabul gören bu teknik yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kademeli dondurma işlemleri de sperm kryoprezervasyonu gibi testis dokusuna da uygulanmaktadır ancak basit iki aşamalı vitrifikasyon yöntemi çoğunlukla kabul görmektedir (29). Kryoprotektan olarak glycerol/sucrose veya glycerol/ egg yolk solüsyonları kullanılmaktadır (30). Vitrifikasyon solüsyonlarına anti oksidanların ve hepes eklenmesi, protein katkısı, parafin oil uygulamasının canlılık oranlarını önemli ölçüde arttırdığı konusunda çalışmalar yapılmıştır (31,32). Yine testiküler örneklerin diseksiyon yapılmadan dondurulmasının başarıyı artırdığı konusunda çalışmalar yapılmıştır (33).

Dondurulmuş testiküler spermierin kullanıldığı ICSI siklusları ile ilgili çalışmalar son yıllarda artış göstermektedir. 1998'de Wurfel ve ark. yaptıkları çok merkezli retrospektif bir çalışmada 127 kryo-TESE olgusunda 53 klinik gebelik rapor ettiler (34). 2000 de Huang ve arkadaşları dondurulmuş testiküler spermierin kullanıldığı 16 olguda %84 fertilizasyon ve %44 oranında gebelik elde ettiler (35). S. Jacob ve arkadaşları 2000'de kryo-TESE uygulanmış 12 olguda %71.4 fertilizasyon ve %16 klinik gebelik elde ettiler (36). Yine 2000'de Nikolettos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 dondurulmuş sperm kullanılan tese siklusu sonucu olarak %5'lik klinik gebelik rapor edildi (37). Baukloh 2002 de retrospektif çok merkezli bir çalışmada kryo-TESE sonuçlarını açıkladı, 839 ICSI uygulamasında %16 abortus oranı ve %22.9 klinik gebelik oranı belirtti (38). Thompson Cree ve arkadaşları 2003'te 88 dondurulmuş TESE olgusu sonuçlarını açıkladılar, araştırmacılar kryo-TESE olgularında %26 oranında, normal tese olgularında %30 gebelik elde ettiklerini belirttiler (39). Araştırmacılar bu çalışmada elde edilen farkın istatistiki olarak bir anlam ifade etmediğini vurguladılar. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi IVF ünitesi 2003 verilerine göre ise 41 dondurulmuş TESE siklusunda %29 oranında klinik gebelik elde edildi, standard TESE olgularında (57) elde edilen %33 klinik gebelik oranı dondurulmuş sikluslar ile kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (40).

Sonuç olarak dondurulmuş testis spermierinin ICSI sikluslarında kullanılmasının gebelik oranlarını ciddi olarak düşürmediği ve ART yöntemlerine, hasta açısından önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Spallanzani L. *Opuscoli di Fisica Anamale e vegetabile Opuscola II Modena 1776*
2. Polge C, Smith AU, Parkes AS. Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature*. 164 : 666-76, 1949
3. Polge C, Rowson LEA. Fertilizing capacity of bull spermatozoa after freezing. *Nature* 165:158-62,1950
4. Sherman JK Research on frozen human semen: past, present and future. *Fertil Steril* 15:485-99,1950
5. Bunge RG, Sherman JK Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa. *Nature* 172:767-8, 1953
6. Parkes A, Smith A Regeneration of rat ovarian tissue grafted after exposure to low temperatures. *Proc. Roy. Soc.* 140: 455-67,1953
7. Obrant KO, Persson PS. Cytological study of the testis by aspiration biopsy in the evaluation of fertility. *Urol. Int.* 20: 176-89,1965
8. Picton H, Kim S, Gosden R. Cryopreservation of gonadal tissue and cells *Brit.Med. Bull.* 56:603-15,2000
9. Shoyman R, Vanderzvalmen P, Nijs M et al. Successful fertilization by testicular spermatozoa in an invitro fertilization program. *Hum Rep* 8: 1339-40,1993
10. Silber SJ, Nagy ZP, Liu J Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Hum Rep.* 9,1705-09, 1994
11. Gao DY, Mazur P, Cristser JK, Fundamental cryobiology of mammalian spermatozoa. in Karow A, Cristser JK, Reproductive tissue banking: Scientific principles, San Diego, Calif. Acad. Press 263-328,1997
12. Polge C, Smith AU, Parkes A.S. Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature* 164:666-76,1949
13. McGann L.E. Differing actions of penetrating and nonpenetrating cryoprotective agents. *Cryobiology* 15:382,1978
14. Lowelock J, Bishop M. Prevention of freezing damage to living cells by dimethyl sulfoxide. *Nature* 183:1384-95,1959
15. Karow AM Cryoprotectants: A new class of drugs. *J. Pharm. Pharmacol.* 21:209-23,1969
16. Mazur P. Freezing of living cells: mechanisms and implications. *Am. J. Physiol.* 247:125-47,1984
17. Quinn P ART media, Ladybrook Publish. p.81-95,2001
18. Cristser JK, Arneson BW, Aaker DV et al. Cryopreservation of human spermatozoa. *Fertil Steril* 47:980-84,1987
19. Gilmore JA, Lui J, Peter AT, Cristser JK Determination of plasma membrane characteristics of boar spermatozoa and their relevance to cryopreservation. *BiolRep.* 58, 28-36,1998
20. Shulze W, Thoms F, Knuth UA Testicular sperm extraction. *HumRep.*14; 82-96 1999
21. Nagy ZP, Verheyen G, Tournaye H An improved treatment procedure for testicular biopsy specimens offers one efficient recovery case series. *Fertil Steril* 68: 376-79 ,1997
22. Vandezvalmen P, Zech H, Birkenfield A Intracytoplasmic injection of spermatids retrieved from testicular tissue: influence of testicular pathology, type of selected spermatids and oocyte activation. *Hum Rep.* 12: 1203-13,1997
23. Silber S, Vanstreightem AC, Nagy Z Normal pregnancies resulting from testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for azoospermia due to maturation arrest. *Fertil Sterik* 66 110-17,1996
24. Levin HS Testicular biopsy in the study of male infertility. *Hum Path.* 10:569-84,1979
25. Ubaldi F, Camus M, Tournaye H, Clasen K Results of microsurgical epididymal sperm aspiration and testicular sperm extraction in azoospermic men using ICSI. *Andrologia* 28: 71-75 ,1996
26. Verheyen G,Nagy Z, Joris H. Quality of frozen thawed testicular sperm and its preclinical use for ICSI into in vitro matured germinal vesicle oocytes. *Fertil Steril* 67: 74-80,1997
27. Centola GM, Raubertas RF, Mattox JH Cryopreservation of human semen. Comparison of cryopreservatives, sources of variability and prediction of post thaw survival. *J Androl* 13:283-8,1992
28. Sherman JK Improved methods of preservation of human spermatozoa by freezing and freeze drying. *Fertil Steril* 14: 49-64,1963
29. McLaughlin EA Cryopreservation and storage of sperm. Martin Dunitz Publ.Textbook of Assisted Rep. Techniques 261-71,2001,
30. Craft I, Tsigrogitis M Simplified recovery preparation and cryopreservation of testicular spermatozoa. *Hum Rep.* 10: 1623-26,1995
31. Renard P, Grizard G Improvement of motility and fertilization potential of post thaw human sperm using glutamine. *Cryobiology* 33: 311-19,1996
32. Phelps MJ, Lui J,Benson JD et. al. Effects of percoll separation, cryoprotective agents and temperature on plasma membrane characteristics of murine spermatozoa and their relevance to cryopreservation. *Biol Rep.* 61:1031-41,1999
33. Pegg D The history and principles of cryopreservation. *Semin Rep Med.* 20:5-14,2002
34. Wurfel W, Krusmann G, Fiedler K et al. Intracytoplasmic injection of cryopreserved testicular spermatozoa (cryo-tese): a retrospective study of the first treatment cycles. *Zentralbl Gynakol* 120: 386-90, 1998
35. Huang FJ, Chang SY, Tsai MY, Clinical implications of intracytoplasmic sperm injection using cryopreserved testicular spermatozoa from men with azoospermia. *J Rep Med.* 45:310-16,2000
36. Jacob S ,Spillane H, Keane D, Waite K,Initial experiences of a testicular sperm extraction programme for assisted reproduction in Ireland. *Ir J Med Sci.* 169;26-29,2000
37. Nikolettos N, Al Hasani S, Demirel C, Kupker W, et al. Outcome of ICSI cycles using frozen-thawed surgically obtained spermatozoa in poor responders to ovarian stimulation:cancellation or proceeding to ICSI? *Eur J Obst Gyn Rep Biol.* 92:259-64,2000
38. Baukloh V, Retrospective multicenterstudy on mechanical and enzymatic preparation of fresh and cryopreserved testicular biopsies. *Hum Rep.* 17: 1788-94,2002
39. Thopson Cree ME, McClure N, Donnelly ET, Steele KE. Effect of cryopreservation on testicular sperm nuclear DNA fragmentation and its relationshipwith assisted conception outcome following ICSI with testicular spermatozoa, *Rep Biomed Online* 7:449-55,2003
40. Irez T, Özkara H, Alıcı B, Kaleli S, Şentürk L, Öçal P, Erel T, Çepni I, Demiryürek T, Elibol F, Şenol H, Yaldır FG, Sonmez S Cryo-tese results: retrospective study of 98 tese/ICSI cycles. (in press)

Androjen reseptörü ve infertilite

Prof. Dr. Kaan Aydos

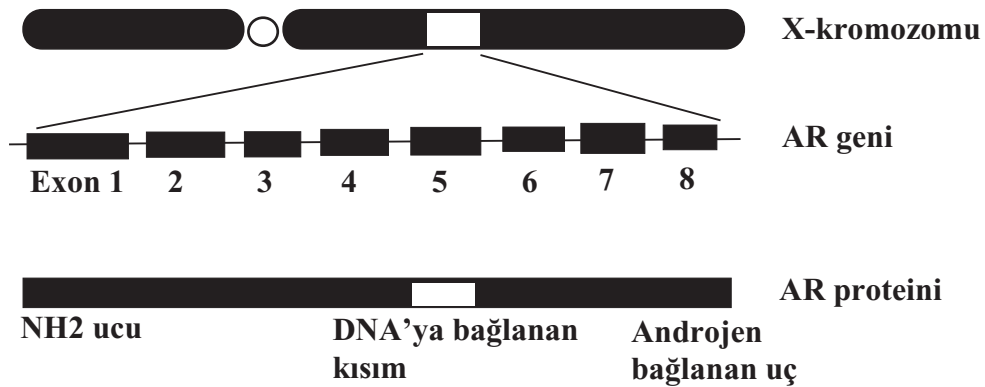
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Infertilite Araştırma Merkezi

Dolaşımdaki esas androjen testosterondur. Testosteron kanda sadece %2 oranında serbest konumda bulunur. %60'ı steroid-bağlayıcı globulin (SHBG; veya testosteron-östradiol-bağlayıcı globulin, TeBG)'e, %40'ı ise serum albuminine, kortikosteroid-bağlayıcı globuline (transkortin), progesteron-bağlayıcı globuline ve alfa-asit glikoproteine bağlı durumda bulunur. Hedef organa ulaştığında testosteron SHBG'den ayrılır ve hücreye diffüzyonla girer. Organın özelliğine bağlı olarak testosteron hücre içerisinde DHT (dihidrotestosteron)'a dönüşür. Örneğin prostatta DHT aktif androjendir (1).

Androjen hücre içine girince önce androjen reseptörüne (AR) bağlanır. AR'leri glukokortikoidler, mineralokortikoidler, tiroid hormonu, retinol, östrojen ve progesteron gibi steroid hormon reseptörleri ailesine aittir. Mekanizmaları tipiktir: DNA'daki spesifik bölgelere bağlanırlar ve

duğu için bu genden bir allel üzerinde lokalize sadece bir tek kopya mevcuttur.

AR'ünü kodlayan gen üzerinde 8 adet ekson vardır (3). Eksonlar genin AR proteinlerini sentez eden DNA kısımlarıdır. Bunlardan mRNA transkripsiyonu yapılır, mRNA'lar sayesinde de aminoasitler birleştirilerek protein sentezi için translasyon gerçekleşir. AR'ünün molekül ağırlığı 110 000 baz (yaklaşık 90 kb), içerdiği aminoasit sayısı ise 917'dir. Yukarıda tanımlandığı gibi 3 kısımdan oluşur: 1) Transkripsiyonu başlatan kısım (N-ucu): gendeki 1. ekson tarafından kodlanır, nukleustaki proteinlere ve gendeki regülatör ünitlere bağlanır ve içerdiği CAG dizeleri (glutamin aminoasidini kodlar) en önemli özelliğidir; 2) DNA üzerinde hedef genlere bağlanan kısım (DNA'ya bağlanan kısım): ekson 2 ve 3 tarafından kodlanır; ve 3) C-ucundaki androjene bağlanan kısım: 4-8 eksonlarınca kodlanır (4).



mRNA sentezini başlatırlar (2).

Androjen reseptörü bir yandan kendine spesifik geni aktive ederken, diğer yandan AR yapan geni de aktive eder (otoaktivasyon). Dolayısıyla, dokuda androjen seviyesi arttıkça AR seviyesi azalmaz, sabit kalır. AR'nü kodlayan genler X kromozomu üzerinde lokalizedir (1). Parasentromerik bölgede uzun kol üzerinde q11-q13 aralığında bulunur. Erkeklerde sadece 1 tane X kromozomu bulun-

AR'ünün DNA'ya bağlanan kısmı 72 aa'den meydana gelmiştir. Tüm reseptörün %10'unu oluşturur. N-ucu ile androjen bağlayan kısım arasında lokalizedir. Sisteinden zengindir. 12-13 aa'den oluşan iki adet protein lup oluşturur. Bu luplar bazalde çinko moleküllerine tutunurlar. Her bir çinko molekülüne 4 sistein (sülfür molekülleri ile) tutunduğu için toplam 8 sistein bu nedenle lup yapacak şekilde üstüne kıvrılır. Parmak şeklindeki bu luplara "zinc

fingers" adı verilir. İşte bu luplar AR geni üzerindeki spesifik genlere bağlanırlar (1).

AR'ünün bağlandığı DNA kısmı androjenlere özel protein sentezlettirdikleri için ayrıca androjen responsive elements (ARE) adı da alırlar. Bu elementler genin uyarılması için emir verirler. Eğer ARE'e bağlanan aminoasit diziliminde bir mutasyon olmuşsa, reseptör androjene duyarlı genleri aktive edemez ve neticede androjene duyarsız kalıtsal sendromların ortaya çıkmasına neden olurlar (5).

Androjen reseptörü DNA'ya birbirinin aynısı 2 hormon-reseptör kompleksinden oluşan bir homodimerik form formunda bağlanır. Dimerizasyon; ya androjenin reseptöre bağlandığı sırada ya da DNA'ya bağlanma sırasında gelişir. Sitozolden nukleusa geçen reseptör-hormon kompleksi, DNA üzerindeki kendine ait spesifik bölgeyi tanıyarak, oraya bağlanır. Daha önce belirtildiği gibi bu bağlanma reseptördeki 2 çinko parmaklı çıkıntılar ile DNA arasında gerçekleşir. Reseptörün dimerleri DNA üzerindeki ARE'lere bağlanırlar (6).

AR geninin DNA sekansları; tekrarlayan sekanslar içeren (palindromik) tipik androjen-bağımlı gen özelliği taşır ve reseptörün tutunması için "bağlanma bölgesi" oluştururlar. Dimerik formdaki androjen reseptörünün DNA'ya bağlanabilmesi işte bu palindromik yapı sayesinde gerçekleşir. Ancak, bu palindromik yapının yanı sıra, palindromik yapıya benzemeyen sekansların bulunduğu DNA kısımları da mevcuttur. Androjen reseptörünün bu bölgelere bağlanması androjen+androjen reseptörü, RNA polimeraz, transkripsiyon faktörleri ve DNA'dan oluşan bir transkripsiyon kompleksinin oluşması ile sonuçlanır. Bu transkripsiyon kompleksi de androjen-bağımlı genlerden mRNA sentezlenmesini başlatır. mRNA'nın translayonunu takiben de androjen-bağımlı proteinler yapılır. Transkripsiyonal kompleksin çalışması ko-aktivatörler ve ko-represörler tarafından kontrol edilir. Ko-aktivatörler reseptörün transkripsiyon fonksiyonunu artırırken, ko-represörler azaltırlar. Bunlardan bazıları: CPB/3000, ARA 54 ve testis spesifik ARIP-3'dür (7).

Reseptörün androjen bağlayan kısmı C-karboksil ucudur. Tüm reseptörün yaklaşık %30'unu oluşturur. Androjenlerin bağlanabileceği 24 aminoasitlik hidrofobik bir cep taşır. Testosteron ya da DHT'un bu bölgeye bağlanması ile reseptörün yapısı da değişir ve transkripsiyon yapıcı bir özellik kazanmasını sağlar, yani adeta bir transkripsiyon faktörü rolü üstlenmiş olur. Buna transaktivasyon denilir.

Bu bölge, gen transkripsiyonunun kontrollü uyarılmasından sorumludur. Eksperimental olarak bu bölgenin çıkarılması durumunda, gen transkripsiyonu da artar. Zaten, "heatshock" proteinleri (örneğin HSP 90; protein 90) normalde bu bölge üzerindeki özel kısımlara bağlanarak reseptörün inaktif formda kalmasını sağlarlar. Normal şartlarda sitozolde reseptör serbest konumda dolaşır. Testosteron reseptöre bağlanınca, reseptörde bazı yapısal değişimler ortaya çıkar. Bunun sonucunda HSP reseptörden ayrılarak fonksiyonel domainlerin serbestleşmesi sağlanmış olur. İşte bundan sonra hormon-reseptör kompleksi nukleusa taşınabilir, dimerize olur ve DNA'ya bağlanabilir (8).

Reseptörün bir başka özelliği ise, sentezlendikten sonra fosforilizasyona uğramasıdır (post-translasyon yapılandırma süreci). Fosforilizasyon reseptöre dayanıklılık sağlar.

DHT, testosterona göre daha fazla afinite ile bağlanır. Çünkü testosteron reseptörden daha çabuk ayrılmaktadır. Androstenedion, östradiol ve progesteron gibi diğer androjenler ise reseptöre testosterona göre daha düşük afiniteye sahiptirler (1,9).

Bazen AR'ündeki C-karboksil ucuna ait mutasyonlar reseptörün fonksiyonunu artırır, yani daha aktif olur veya uygun olmayan steroidlerce de aktif hale gelir bir özellik kazanır ve DNA'ya bağlanarak hedef genini uyarır, buradanda yeni AR'ü sentezlenir. Sonuçta reseptörün bu bölgesindeki aminoasitler çıkarılsa da, uyardığı DNA tarafından androjen reseptör proteinini sentezlenebilir ama böyle reseptör proteinleri artık androjen bağlayamazlar. Androjen bağlayamazlar ama başka steroidlerce uyarıldıklarında, androjenler ortamda olmasa bile, transaktivasyon yapabilirler. Bunun önemi fonksiyonel testlerde transkripsiyonun olduğu izlenimi vermeleri ama sentezlenen AR proteininin artık androjen bağlayamamasıdır. Prostat kanserinde AR mutasyonu gelişerek östrojen hatta antiandrojenler gibi ilgisiz steroidler böyle reseptörleri aktive edebilirler. İşte prostat kanserinin androjen duyarsız hale gelmesinin ya da androjenler olmasa bile, ürettikleri yeni AR'leri ile (androjenler olmaksızın diğer steroidlerce uyarılabilen) prostatin büyümesinin nasıl devam ettiğinin yanıtı budur.

AR'ünün nukleusa taşınabilmesi için androjen bağlanması gerekir. Ama nukleusa girdikten sonra reseptörün DNA'ya bağlanması için artık androjen gerekmez.

AR'ünün transkripsiyondan sorumlu kısmı (N-domain)

nukleustaki bağlanmada önemlidir. Burada aminoasitlerin belli bir sırada dizilmiş olmaları gerekir: 20 glutamin-8 prolin-23 glisin ünitinden oluşur. Glutamin dizeleri gendeki CAG dizeleri tarafından kodlanarak sentezlenir. Gen üzerinde normalde 11-31 (bazılarına göre 17-29) adet CAG dizesi bulunur. Sayıdaki bu değişkenliğe polimorfizm denilir. Dolayısıyla, erkekler arasında AR'ünde bulunan poliglutamin dizelerindeki sayı da farklılık gösterir. Farklı etnik gruplar arasındaki prostat kanseri sıklığındaki değişkenlik buna bağlıdır (10).

CAG tekrarlarının sayısı azaldıkça, prostat kanserinin metastaz sıklığı da artar. Kennedy hastalığında ise (X-bağımlı spinal ve bulbar musküler atrofi ile karakterize olup motor nöronları etkiler), glutamin tekrar sayısı 40-60'a (bazılarına göre 72'ye) kadar artmıştır. Dize sayısı arttıkça koaktivatörlerin etkisi ve neticede transkripsiyon da azalır. İşte bu nedenle Kennedy hastalığında androjen duyarsızlığı da görülmektedir. Glutamin dizeleri arttıkça azoo- ya da oligozoospermi ortaya çıkar. Bu nedenle androjen insensitivitesi veya aşırı virilizasyon durumları gibi kalıtsal özellik taşıyan hastalıklarda AR yapısının araştırılması önem kazanmaktadır (11).

Embriyonda AR'nün gelişmesi önce ventral prostat ve seminal veziküllerin mezenşiminde görülür. Daha sonra epitel hücrelerinde de gelişmeye başlar. Seminal veziküllerin ve Wolff kanalının glandüler gelişiminde primer androjen testosterondur. Ürogenital sinüsten prostat gelişiminde ise DHT etkindir. Testosteron ve DHT'un her ikisi de AR'üne bağlanabilirler ama DHT 3-10 kat daha potenslidir (1,6).

Androjen reseptörleri vücutta hep aynı değişmez yapıda bulunduklarına göre, reseptörün dokuya göre davranışının ne olacağını belirleyen faktörler nelerdir? Aynı hayvanın farklı dokularında bulunan iki hücre tipi nukleuslarında aynı AR'lerini içeriyor olabilir. Ama bir dokuda bu hücreler AR'üne farklı yanıt vererek farklı protein sentezlerlerken, diğer dokuda aynı tip hücre AR'ünün uyarmasına farklı bir protein yaparak yanıt verebilir. Burada dokuya özgü ko-aktivatörler ve ko-represörler sorumludurlar. Bunlara selektif androjen reseptör modülatörleri (SARMs) denilir (12). Aynı selektif östrojen reseptör modülatörlerinde olduğu gibi, SARMs de örneğin sadece kas gelişmesini etkileyip kardiyovasküler risk faktörlerini etkilememeleri gibi selektif bir etki göstermektedirler. Örneğin hem prostatta hem de seminal veziküllerde AR bulunur ve ortamda DHT varsa DHT

her iki dokuda da aynı genoma bağlanır ama prostatın androjen kontrolündeki gen aktivasyonu neticesi seminal veziküllerinkinden farklı bir gen ekspresyonu oluşarak değişik bir protein sentezlenmektedir.

Aynı DNA içeren iki hücrenin aynı reseptöre neden farklı yanıtlar verdiği henüz izah edilmiş değildir. Burada reseptörler ultrastrüktürel yapıda farklılık gösteriyor olabilirler ya da bazı DNA dizeleri metilasyona uğrayarak veya kromatin yapısı bakımından modifiye olmuş olabilirler. Bu anlamda androjen reseptörleri sitozol içerisindeyken bir sitozolik aktivatör gibi davranmış olur. Örneğin DHT'un mitojen-aktif edici protein kinazları uyarak hücre çoğalmasını kontrol etmesi gibi (13).

Androjen reseptörü tarafından aktive olan genlerin yaptıkları ürünlerin neler olduğu tam izah edilmiş değildir. Bunlardan sentezlenen proteinler aynı zamanda diğer moleküler olayları da başlatmaktadır. Primer ürünlerin uyarması ile sentezlenmiş sekonder proteinler arasında probasin, faktör IX ve PSA sayılabilir. PSA'yı sentezleyen gen aktivasyonu androjen etkisi altındadır. Çünkü PSA geni bir "androjen bağlayıcı" eleman içerir. Bu eleman da androjen reseptörü ile bağlanmaktadır. Androjenlerin aynı zamanda PSA üzerinde posttranskripsiyonel etkileri de bulunur. Androjenler bir yandan gen transkripsiyonunu başlatırlarken, diğer yandan gen sentezini inhibe de edebilmektedirler (13).

Delesyon ve inaktif edici mutasyonlar gibi androjen reseptör bozuklukları reseptör fonksiyonunu etkiler. Sonuçta fenotipte virilizasyon azalmasından testiküler feminizasyona kadar değişen farklılıklar ortaya çıkar.

Androjen reseptör geninin tamamen ortadan kalkması, androjen aktivitesindeki komple eksiklik nedeniyle kadının fenotipinin ortaya çıkmasına neden olur. DNA-bağlayıcı ya da androjen-bağlayıcı kısımların mutasyonları gibi androjen reseptör fonksiyonlarını ciddi şekilde bozan durumlarda da benzer klinik tablo görülür. Oysa N-bağlayıcı kısımdaki mutasyonlarda androjen reseptör fonksiyonları tamamen ortadan kalkmamakta sadece azalmakta olduğu için, idiyopatik erkek infertilitesinde rol oynar. CAG tripletlerinin sayısı reseptörün transkripsiyon aktivitesini değiştirir ama spermatogenezi ne derecede etkilediği tam izah edilememiştir. Bazı oligozoospermik erkeklerde hormon bağlayan kısımda mutasyonlar saptanmıştır. Dimerizasyon bozuklukları transaktivasyonu bozmakta, buda ko-aktivatörlerin bağlanmasını ve sağlıklı transkripsiyonel

komplekslerin oluşmasını engellemektedir. Prostat kanserli hastalarda da androjen reseptör mutasyonları gösterilmiştir. Bu mutasyonların tümör gelişimine katkıları tartışmalıdır (1).

Androjen reseptör mutasyonları ile fenotip arasında doğrudan bir ilişkinin gösterilememiş olması, androjen fonksiyonlarında reseptörün yanı sıra başka faktörlerin önemine de işaret etmektedir.

Kaynaklar:

1. Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E: Physiology of testicular function. P. 23, in: *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*, 2nd ed, Nieschlag E, Behre HM (eds), Springer, New York, 2000
2. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato C, et al: The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83: 835, 1995.
3. Wurtz JM, Bourguet W, Renaud JP, Vivat V, Chambon P, Moras D, Gronemeyer H. A canonical structure for the ligand-binding domain of nuclear receptors. *Nat Struct Biol.* 3:87-94, 1996.
4. Choong CS, Wilson EM. Trinucleotide repeats in the human androgen receptor: a molecular basis for disease. *J Mol Endocrinol.* 21: 235-57, 1998.
5. Gast A, Schneikert J, Cato AC. N-terminal sequences of the human androgen receptor in DNA binding and transrepressing functions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 65: 117-23, 1998.
6. Partin A, Coffey D: The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: *Campbell's Urology*, p. 1381, Walsh D, Retik A, Vaughan E, Wein A (eds), WB Saunders, Philadelphia, 1998.
7. Moilanen AM, Karvonen U, Poukka H, Yan W, Toppari J, Janne OA, Palvimo JJ. A testis-specific androgen receptor coregulator that belongs to a novel family of nuclear proteins. *J Biol Chem.* 5: 3700-4, 1999.
8. Paris F, Weinbauer GF, Blum V, Nieschlag E. The effect of androgens and antiandrogens on the immunohistochemical localization of the androgen receptor in accessory reproductive organs of male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 48: 129-37, 1994.
9. Marcelli M, Zoppi S, Wilson CM, Griffin JE, McPhaul MJ. Amino acid substitutions in the hormone-binding domain of the human androgen receptor alter the stability of the hormone receptor complex. *J Clin Invest.* 94: 1642-50, 1994.
10. MacLean HE, Warne GL, Zajac JD. Defects of androgen receptor function: from sex reversal to motor neurone disease. *Mol Cell Endocrinol.* 112: 133-41, 1995.
11. Hsiao PW, Lin DL, Nakao R, Chang C. The linkage of Kennedy's neuron disease to ARA24, the first identified androgen receptor polyglutamine region-associated coactivator. *J Biol Chem.* 16: 20229-34, 1999.
12. Yin D, Gao W, Kearbey JD, Xu H, Chung K, He Y, Marhefka CA, Veverka KA, Miller DD, Dalton JT. Pharmacodynamics of selective androgen receptor modulators. *J Pharmacol Exp Ther.* 304: 1334-40, 2003.
13. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 16: 271-321, 1995.

1.5.2004-6.8.2004 ULUSLARARASI KAYITLI İNDEKSLERDE YER ALAN TÜRKİYE ADRESLİ ANDROLOJİ VE KADIN-ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI İLE İLGİLİ YAYINLAR LİSTESİ

PubMed ve Ulakbim veri tabanına dayanılarak hazırlanmıştır. Eseri yayınlanmış, ancak bu listede olmayan araştırmacıların yayın künyelerini mmbasar@hotmail.com adresine iletmeleri rica olunur.

1. Sanli O, Armagan A, Kandirali E, Ozerman B, Ahmedov I, Solakoglu S, Nurten A, Tunc M, Uysal V, Kadioglu A: TGF-beta(1) neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *Int J Impot Res* 2004 Jul 29 (Epub ahead of print)
2. Caskurlu T, Tasci AI, Resim S, Sahinkanat T, Ergenekon E: The etiology of erectile dysfunction and contributing factors in different age groups in Turkey. *Int J Urol* 2004; 11: 525-529.
3. Culha M, Acar O, Mutlu B, Ozdamar S, Mutlu N, Komur O, Gokalp A: Prosthesis culture 6 months after implantation and the effect of haematogenous seeding in a rat model. *Int J Impot Res* 2004; 16: 231-234.
4. Nane I, Tefekli A, Armagan A, Sanli O, Kadioglu A: Penile vascular abnormalities observed long-term after surgical repair of penile fractures. *Int J Urol* 2004; 11: 316-320.
5. Ozkurkcugil C, Yardimoglu M, Dalcik H, Erdogan S, Gokalp A: Effect of insulin-like growth factor-1 on apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular torsion. *BJU Int* 2004; 93: 1094-1097.
6. Cam K, Simsek F, Yuksel M, Turker L, Haklar G, Yalcin S, Akdas A: The role of reactive oxygen species and apoptosis in the pathogenesis of varicocele in a rat model and efficiency of vitamin E treatment. *Int J Androl* 2004; 27: 228-233.
7. Boran C, Ozkan KU: The effect of zinc therapy on damaged testis in pre-pubertal rats. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 444-448.
8. Kurtulan E, Gulcu A, Secil M, Celebi I, Aslan G, Esen AA: Effects of sildenafil on ocular perfusion demonstrated by color Doppler ultrasonography. *Int J Impot Res* 2004; 16: 244-248.
9. Samli MM, Demirbas M, Guler C: Induction of spermatogenesis in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with gonadotropins in older men. *Arch Androl* 2004; 50: 267-271.
10. Acar D, Cayan S, Bozlu M, Akbay E: Is routine hormonal measurement necessary in initial evaluation of men with erectile dysfunction? *Arch Androl* 2004; 50: 247-253.
11. Uguz S, Soylu L, Diler RS, Evlice YE: Psychosocial factors and sexual dysfunctions: a descriptive study in Turkish males. *Psychopathology* 2004; 37: 145-151.
12. Kumcu EK, Buyuknacar HS, Kiroglu OE, Gocmen C, Dondas N, Dikmen A: Effects of melatonin on impaired neurogenic and endothelial relaxations by bacterial lipopolysaccharide in the mouse corpus cavernosum. *Pharmacology* 2004; 71: 128-134.
13. Ceylan H, Karaca I, Sari I, Ortac R, Ozokutan BH, Kervancioglu S: Simple testicular cyst: a rare cause of scrotal swelling in infancy. *Int J Urol* 2004; 11: 352-354.
14. Onur R, Semercioz A, Orhan I, Yekeler H: The effects of melatonin and the antioxidant defence system on apoptosis regulator proteins (Bax and Bcl-2) in experimentally induced varicocele. *Urol Res* 2004; 32: 204-238.
15. Kus I, Songur A, Ozogul C, Kavakli A, Zararsiz I, Sarsilmaz M: Effects of photoperiod on the ultrastructure of leydig cells in rat. *Arch Androl* 2004; 50: 193-200.
16. Soylu A, Yilmaz U, Ozcan C, Sarier M, Baydinc C: Role of penile electrodermal activity in the evaluation of autonomic innervation of corpus cavernosum. *Int J Impot Res* 2004 Jun 17 (Epub ahead of print).
17. Demirci D, Ekmekcioglu O, Soyuer I, Emirdogan M: Xanthogranulomatous orchitis with scrotal fistulas. *Int J Urol* 2004; 11: 686-688.
18. Gursoy S, Baskol M, Ozbakir O, Guven K, Kelestimur F, Yucesoy M: Hypothalamo-pituitary gonadal axis in men with chronic hepatitis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 787-790.
19. Bagcivan I, Gokce G, Yildirim S, Sarioglu Y: Investigation of the mechanism of nicotine induced relaxation in rabbit corpus cavernosum in vitro. *Urol Res* 2004; 32: 209-212.
20. Kisa U, Basar MM, Ferhat M, Yilmaz E, Basar H, Caglayan O, Batislam E: Testicular tissue nitric oxide and thiobarbituric acid reactive substance levels: evaluation with respect to the pathogenesis of varicocele. *Urol Res* 2004; 32: 196-199.

21. Noyan V, Yucel A, Sagsoz N: The association of androgenic sex steroids with serum lipid levels in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 487-490.
22. Sengezer M, OZturk S, Deveci M, Odabasi Z: Long-term follow-up of total penile reconstruction with sensate osteocutaneous free fibula flap in 18 biological male patients. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 439-450.
23. Atesi I, Suzen HS, Aydin A, Karakaya A: The oxidative DNA base damage in testes of rats after intraperitoneal cadmium injection. *Biometals* 2004; 17: 371-377.
24. Yagci C, Kupeli S, Tok C, Fitoz S, Baltaci S, Gogus O: Efficacy of transrectal ultrasonography in the evaluation of hematospermia. *Clin Imaging* 2004; 28: 286-290.
25. Turkvatan A, Kelahmet E, Yazgan C, Olcer T: Sonographic findings in tuberculous epididymo-orchitis. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 302-305.
26. Cakan M, Altug U: Induction of spermatogenesis by inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Arch Androl* 2004; 50: 145-150.
27. Turkyilmaz Z, Gulen S, Sonmez K, Karabulut R, Dincer S, Can Basaklar A, Kale N: Increased nitric oxide is accompanied by lipid oxidation in adolescent varicocele. *Int J Androl* 2004; 27: 183-187.
28. Emir L, Erol D, Kuyumcuoglu U, Germiyanoglu C: Which procedure should be chosen as a salvage operation in anterior hypospadias cases, meatal-based or onlay island flap? a comparative analysis. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 460-463.
29. Guler F, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Guven C, Hasirci N, Kucuk O, Aytac S, Dindar H: The effects of local and sustained release of fibroblast growth factor on testicular blood flow and morphology in spermatoc artery--and vein-ligated rats. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 709-716.
30. Yesilova Z, Ozata M, Oktenli C, Sanisoglu SY, Erbil MK, Dagalp K: Effect of supraphysiologic doses of testosterone on fasting plasma total homocysteine concentrations in men with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 1278-1282.
31. Dayangac D, Erdem H, Yilmaz E, Sahin A, Sohn C, Ozguc M, Dork T: Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2004; 19: 1094-1100.

11-14. 9. 2004 Münster Germany	3rd European Congress of Andrology (ECA) 16th Congress of German Society of Andrology	Prof. Dr. E. Nieschlag Tel: +49 251 83 56096 Fax: +49 251 83 56093 E-mail: niescl@uni-muenster.de Website: www.3rd-eca.de
22-25. 9. 2004 Wiesbaden Germany	56th Annual Meeting of the German Urological Association	Uerdinger Str. 64, 40474 Düsseldorf, Germany Tel: +49 211 516096-0 Fax: +49 211 516096-6 E-mail: info@dgu.de
2-7. 10. 2004 Antalya Türkiye	18. Ulusal Üroloji Kongresi	Tel: +90 212 232 4689 Fax: +90 212 233 9804 E-mail: uroturk@uroturk.org.tr Website: www.uroturk.org.tr
3-7. 10. 2004 Honolulu, Hawaii USA	27th Congress of the Société Internationale d'Urologie	SIU Congress Office 1155 University Suite 1155 Montreal, Quebec, Canada H3B 3A7 Tel: +1 514 875 5665 Fax: +1 514 875 0205 E-mail: info@sui2004.com Website: http://www.siu2004.com
6-9. 10. 2004 Athens Greece	8th International Conference of the International Association for the treatment of Sexual Offenders (IATSO)	Tel: +30 210 89 17 100 E-mail: giotakos@tri.forthnet.gr Website: www.iatsoathens.gr
1-3. 10. 2004 Ankara Türkiye	XI. İnfertilite ve Üreme Kongresi	Tel: +90. 312 426 56 55 Fax: +90 312 468 89 28 E-posta: tivak@tivak.org.tr Website: www.tivak.org.tr
16-20. 10. 2004 Philadelphia USA	60th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine	Website: www.asrm.org
17-21. 10. 2004 Buenos Aires Argentina	11th World Congress of the International Society for Sexual and Impotence Research	ISSIR Executive Office Mr. R. Van Hinke Kessler Tel: +31 (0)34 344 38 88 Fax: +31 (0)34 344 2043 E-mail: secretariat@issir.org
28-31. 10. 2004 Atlanta, GA USA	4th Meeting of the International Society for the Study of Women's Sexual Health	Tel: +1 847 51 77 225 Fax: +1 847 51 77 229 E-mail: isswh@wjwweiser.com Website: www.isswh.org
5-8. 12. 2004 London United Kingdom	7th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research (ESSIR)	Tel: +49 40 67 08 820 Fax: +49 40 67 03 283 E-mail: esir@cpo-hanser.de Website: www.essir2004.org

Varikosel tanısında fizik muayenenin yeri

Uz. Dr. Necati Gürbüz

Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Varikosel, aynı taraftaki testiste büyüme ve gelişme yetersizliği, ağrı ve skrotal şişlik semptomları ve infertilite varlığında sık rastlanan bir anormalliktir. Spermatik kord içindeki testiküler venlerin anormal tortuositesi ve dilatasyonu bir varikoseli tanımlar. Bu dilate venler fiziksel muayenede palpe edilebilirse klinik varikosel, sadece yardımcı tekniklerle tesbit edilirse subklinik varikosel olarak ele alınmaktadır.

Varikosel, erkek infertilitesinin en yaygın tedavi edilebilir nedeni olarak ele alınır. Testis yetersizliği ve infertilite ile birlikte olduğu için önemlidir. İnferil erkeklerin %19-41'i, normal popülasyonun %10-15'inin palpabl bir varikoseli olduğu bildirilmiştir (1,2). Bu verilere göre, varikoselli tüm erkekler infertil olmamasına karşın, önemli sayıda infertil erkek bir varikosele sahiptir. Varikoselin fertliliteyi etkileme sebepleri tamamıyla ortaya çıkarılmamasına rağmen, varikosel tedavisi sonrası oluşan %60-80 seminal parametrelerde düzelme, %20-60 hamilelik oranı, infertil erkeklerdeki varikoselektominin yararlı etkisini göstermektedir (3).

Varikosel düşünülen infertil erkeklerin rutin değerlendirilmesi, dikkatli bir medikal ve üreme anamnezini, fizik muayeneyi ve en az iki semen analizini içermelidir. Varikosel tanısı WHO tarafından yapılmıştır. Varılan görüşbirliğine göre; varikosel tanı yöntemleri ve sınıflandırma, analizlerde dahil kabul edilen kriterleri izlemelidir. Buna göre, varikosel tanısı, klinik muayene ile yapılır ve renkli doppler US ile doğrulanabilir. Tedavinin antegrad veya retrograd skleroterapi yada embolizasyonla yapıldığı merkezlerde, tanı ek olarak spermatik venografi ile konabilir (4). Varikosel teşhisinde bir altın standardın olmaması, tedavisinde rehber olacak çalışmaları, karşılaştırmaları ve sonuç analizlerinin yapılmasını zor hale getirmiştir. Bu bölümde varikosel tanısında fiziksel muayenenin yeri gözden geçirilmiştir.

A. FİZİK MUAYENE

Varikosel teşhisinde anahtar, dikkatli bir fiziksel muayenedir. Muayene başlangıçta, venöz dilatasyonu gözlemlemek için ayakta duran hastaya yapılır. İdeal olarak hasta birkaç dakika ayakta durduktan sonra, iyi aydınlatılmış ılık bir odada (20°C - 24°C) muayene edilmelidir. İlk olarak pampiniform pleksusun genişlemesi gözlenir. Eğer varikosel net bir şekilde görünmüyorsa, kord yapıları bilateral olarak palpe edilir. Palpabl bir varikosel, kıvrımlardan oluşan kese (bag of worms) olarak tanımlanır. Belirgin olmayan vakalarda, kordun basit asimetrisi veya kalınlaşması farkedilebilir. Bunlara rağmen, varikosel yinede palpe edilemezse, venöz kord yapılarında distansiyon oluşturmak için hastaya valsalva manevrası yaptırılır. Valsalva manevrasını takiben, spermatik kordların palpasyonu rutin olarak tekrar yapılmalıdır. İntraabdominal basıncı artırarak birlikte bir impuls sıklıkla hissedilebilir. Muayene sırasında kremasterik kasların kontraksiyonu kordun kalınlaşmasına sebep olabilir ve bu durum venlerin retrograd dolumu ile karıştırılabilir. Valsalva manevrası esnasında her bir testisin desteklenmesi, kremasterik refleksin en aza inmesine yardım edecek ve karışıklığı önleyecektir. Egzersiz veya uzun süreli ayakta kalma, varikosel teşhisinde nadir olarak kullanılan diğer yöntemlerdir. Ayakta muayene ettikten sonra hasta yatış pozisyonunda iken muayeneye devam etmelidir. Hasta ayakta iken bulunan kord kalınlaşması yatar durumda da devam ediyorsa kord lipomundan, kayboluyorsa venöz distansiyondan şüphelenilmelidir. Klinisyen kararsız kaldığı zaman varikoseli teşhis etmek için diğer bir yöntem; hasta yatar durumdayken kord yapılarına başparmak ve işaretparmağı arasında baskı yapılması, daha sonra hasta ayağa kaldırılıp diğer elle distal olarak palpe ederken, kord yapılarının serbest kalması ve retrograd dolumun hissedilebilmesidir.

Objektif bir metodla varikosel sınıflaması aşağıda görülmektedir. Bu sınıflama, birçok araştırmacı tarafından yaygın olarak kullanılır ve hastaların daha kolay preoperatif ve postoperatif takibine imkan verir (5).

Grade I: Valsalva manevrası ile palpe edilen,

Grade II: İstirahatte ve normal solunumda palpe edilen fakat gözle görülemeyen,

Grade III: İstirahatte görülen ve palpe edilen.

Testis volümü varikosel teşhisindeki önemli kriterlerden biridir. Lipsultz ve Corriere varikoseli olan subfertil hastaların, varikoseli olmayan subfertil hastalardan belirgin derecede daha küçük testislere sahip olduğunu bildirmişlerdir (6). Preoperatif olarak, testis hypotrofinin düşük total motil sperm sayısı ve yüksek grade varikoselle beraber olduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca testis atrofisinin azospermik erkeklerde (%9.5), oligospermik erkeklerden (%3.5) çok daha yaygın olduğu bildirilmiştir (8). Marks ve ark.'nın çalışmasında, testis hypotrofinin olmaması daha yüksek postoperatif hamilelik oranı ile sonuçlanmıştır (9). Yoshida ve ark. 30 ml'den büyük testis volümünün varikoselektomiye takiben bağımsız bir fertilité belirleyicisi olduğunu ifade etmişlerdir (10). Böylece varikoselden şüphelenilen hastalarda testis boyutu ve kıvamı kaydedilmeli, testis volümü bir orkidometreyle veya testislerin uzunluğu ve genişliği, en hassas şekilde ölçülerek belirlenmelidir. Normal popülasyon için, testis boyutunun standart değerleri belirlenmiştir. Buna göre normospermik erkeklerdeki testisin uzunluğu 4 cm'den daha büyük, volümü ise 20 ml'den fazla olmalıdır (11). Normal kişilerdeki testis ölçümlerinde, iki testisin uzun eksenleri arasında 0.5 cm'den daha fazla bir fark olmamalıdır (12). Orantılı olmayan uzunluklar ve volümler bulunursa, varikosel aranmalıdır.

Ayrıca peritestiküler alanın muayeneside gereklidir.

Fizik muayenede bazı hastaları muayene etmek zor olabilir veya muayene sonucu kararsız kalınabilir. WHO tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada, fiziksel muayenenin kısıtlaması gösterilmiştir. Bu çalışmada anormal semen parametrelili 141 infertil erkekte, venografi ile sol tarafta %70 varikosel tesbit edilirken, fiziksel muayene ile %30-40 oranında varikosel tesbit edilmiş, ayrıca fiziksel muayenenin %23 oranında yanlış pozitif orana sahip olduğu bildirilmiştir (13). Fizik muayene, renkli Doppler ultrasonografi (US) ve termografi'yi spermatik venografi ile karşılaştıran, Trum ve ark. fiziksel muayenenin sensitivitesinin %71, spesivitesinin %69 olduğunu bildirmişlerdir (14). Hargreave ve Liakatas iki tecrübeli uzman tarafından yapılan fiziksel bulguları karşılaştırmış ve hastaların %26'sında uyuşmazlık bulmuşlardır (15). Dolayısıyla, çeşitli yöntemlerle varikoselin teşhisi, sınıflaması ve kantitatif analizini daha iyi hale getirmek için birçok girişim mevcuttur ve bu yöntemler daha doğru ve daha standardize edilmiş teşhise imkan verirler. Bir varikoseli tesbit etmek için fiziksel muayeneden başka kullanılan yöntemler, Doppler US (Doppler stetoskop ve color flow Doppler), spermatik venografi, termografi, radyonüklid anjiyografi ve MR anjiyografidir. Bu tekniklerin herbiri yapıların anatomik olarak iyi bir şekilde gösterilmesini sağlar ve fizik muayene ile gözden kaçırılan varikosellerin saptanmasına imkan verir. Ancak, bu tekniklerin kullanılması tedavisi çelişkili bir durum olan subklinik varikosel varlığını da ortaya çıkartır. Subklinik varikoselin tedavi edilmesine ilişkin görüş doğru olarak kabul edilirse, obezite ya da testiküler duyarlılık, yetersiz bir fiziksel muayeneye neden olmadıkça, varikosel teşhisi için fiziksel muayeneden başka hiçbir diagnostik çalışma gerekli değildir.

Kaynaklar:

1. Pryor JL, Howards SS: Varicocele. *Urol Clin N Am* 1987; 14(3):499-511.
2. Saypol DC: Varicocele: *J Androl* 1981;2:61.
3. Fretz PC, Sandlow JL: Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin N Am* 2002;29:921-937.
4. World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, 2000.
5. Dubin L, Amelar RD: Varicocele size and the results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1970;21:606.
6. Lipsultz LI, corriere JN: Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol* 1977;117-175.
7. Sigman M, Jarow JP: Ipsilateral testicular hypertrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. *J Urol* 1997; 158(2):605-607.
8. Patel PJ, Pareek SS: scrotal ultrasound in male infertility. *Eur Urol* 1989;16:423-
9. Marks JL, McMahon R, Lipsultz LI: Predictive parameters of successful varicocele repair. *J Urol* 1986;136:609.
10. Yoshida K, Kitahara S, Chiba K, et al: Predictive indicator of successful varicocele repair in men with infertility. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45(4): 279-284.
11. Carney SW, Tuttle W: The spermatogenic potential of the undescended testis before and after treatment. *J Urol* 1960;83:697-705.
12. Saypol DC, Lipsultz LI, Howards SS: varicocele. In: Lipsultz LI, Howards SS(eds): *Infertility in the male*. New York Churchill Livingstone. 1983
13. World Health Organization: Comparison among different methods for the diagnosis of varicocele. *Fertil Steril* 1985;43:575.
14. Trum JW, Gubler FM, Laan R, et al: The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 1996;11(6):1232-1235.
15. Hargreave TB, Liakatas J: Physical examination for varicocele. *Br J Urol* 1991;67(3):328.

Konjenital vaz deferens agenezisi

Doç. Dr. M Murat Şamlı

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Konjenital bilateral vaz deferens agenezisi (CBAVD) infertilite kliniklerinde relatif olarak daha az sıklıkta tespit edilen bir klinik patolojidir. Erkek infertilite kliniklerine gelen hastaların yaklaşık %1'inde tespit edilmektedir (1). Azoospermikler arasındaki frekansı %1-2 arasında olduğu bildirilmektedir (2,3). Kistik fibrozis hastalığına ait genetik temelini benzer olması ürologların özellikle bilgisinin olması gereken bir hastalıktır. Kistik fibrozis Avrupa'da insidensi 1/2500 ve taşıyıcılık frekansı 1/25 gibi oldukça yüksek rakamlara sahip olmakla birlikte Asya popülasyonunda ve siyah ırkta oldukça nadir görülmektedir (4,5,6,7). Ülkemizde kesin bir insidens çalışması olmamakla birlikte hastane verilerine göre 1/3000 civarlarında olduğu tahmin edilmektedir.

Kistik fibrozis otozomal resesif bir hastalıktır. Rinosinüzit, nazal polip, obstruktif akciğer hastalığı, rekurren pulmoner infeksiyonlar, gastrointestinal sistem malabsorbsiyonu, yağ intoleransı, yağlı dışkı, kolelityazis, karaciğer disfonksiyonu, intestinal obstruksiyon klinik tabloda görülen semptomlardır. Sıklıkla 30-35 yaşlar civarında akciğer patolojileri nedeni ile hayatlarını kaybederler. Kistik fibrozis hastalarının sadece %2-3'ü fertildir, bu hastaların %65-95'inde vaz deferens agenezisi bulunmaktadır (8).

Konjenital bilateral vaz deferens agenezisinin (CBAVD) genetik temeli kistik fibrozis ile aynı temele dayanması nedeniyle önem taşımaktadır. 7. kromozom üzerindeki kistik fibrozis geninin klonlanmasını takiben bir dizi mutasyonun kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör gen (CFTR) üzerinde farklı etkilere neden olduğu tespit edilmiştir (9). CFTR geni 7. kromozom uzun kolunun q31-32 bandında yer alır ve 250 kbazlık CFTR proteinini kodlar. Yapılan moleküler ve bağlantı analizleri tüm genin 7. kromozomdaki CFTR lokusuna ait olduğunu ve başka bir gende olmadığını göstermiştir. Klinik heterojenite allellik heterojeniteye bağlıdır. DF508 mutasyonu en sık ve en ağır rastlanan mutasyondur (7,10,11,12). Ancak bu mutasyonun frekansı etnik ve jeografik altyapıya göre de-ği-

şiklik göstermektedir. Türk halkına uyan bu tipte bir mutasyon net olarak tespit edilememiştir. Mutasyonların farklı şekillerdeki kombinasyonları farklı fenotiplere neden olmaktadır. Örneğin 3849+10KbC>T mutasyon taşıyıcısı kistik fibrozisli hastalar fertildir, vaz agenezisi yoktur (13,14,15,16,17). R117H mutasyonu ise kistik fibrozisde daha seyrek, CBAVD'de ise daha sık rastlanmaktadır (18,19,20). DF508 veya başka iki ağır mutasyon homozigot olarak CBAVD'de bulunmamaktadır. CBAVD'in 1 alelde 1 ağır, 1 alelde 1 hafif mutasyon bulunan compound heterozigot sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir. Çoğu CBAVD hastasında 1 tek CFTR mutasyonu tespit edilmektedir. Çoğu CFTR gen mutasyonu ile fenotip-genotip arasında doğrusal bağlantı tespit edilememiştir, bu nedenle bu hastalara ve eşlerine yardımcı üreme teknikleri öncesinde genetik danışmanlık vermek zorlaşmaktadır. Nadir olarak saptanan compound kistik fibrozis mutasyonları için fenotipinin ne olabileceği konusunda ise kesin bilgi verilememektedir.

CBAVD kistik fibrozis hastalığının genital doku spesifik formu olarak kabul edilmektedir. Oppenheimer ve Esterly erkek genital sisteminde transport kanallarındaki değişikliklerin infertiliteden sorumlu olduğunu, gelişimsel bir anomaliden çok obstruksiyona sekonder dejeneratif değişiklikler nedeni ile oluştuğunu ileri sürdüler (21,22). Benzer patolojiler pankreas ve tükürük bezlerinde de oluşmaktadır. Diğer üriner sistem anomalileri de sıkça görülmektedir. CBAVD'de görülen unilateral renal malformasyonlar kistik fibrozis fenotipinde görülmemektedir. Kistik fibrozis hastaları normal böbrek ve üreterlere sahiptir (23). Öte yandan CBAVD hastaları CFTR gen mutasyonları olmadan da sıklıkla renal agenetiktirler, normal ter testleri vardır (24,25,26). Olasılıkla non-kistik fibrozis ilişkili Wolffian ve mezonefrik kanal gelişim anomalisi vardır. Erkek üreme sisteminin mezonefrik yapılarının, seminal vezikül ve epididimi de içine alacak şekilde yokluğu söz konusudur. Fizik muayenede normal hacimli testisler yanında skrotum

içinde vaz deferensin palpe edilememesi ile karakterizedir. Vaz deferens mezonefrik kanalın santral kısmından gelişmektedir. Bu kısım üst ve ortak mezonefrik kanal ortasında yer alarak vaz deferense ve seminal veziküllere differansiye olmaktadır. Mezonefrik sistemdeki gelişimsel defektler renal ve reproduktif sistemi de içine almaktadır.

Vaz deferens agenezisi konusu içinde değerlendirilecek bir diğer klinik antite konjenital unilateral vaz deferens agenezisidir (27). Bu kişiler normal fertil olabilir ve toplumda bu nedenle tanınmazlar. Bu klinik patolojinin etyolojisi heterojendir. Klinik değerlendirmede iki subgrubunun ayırtdilmesini gerekli kılmaktadır; 1- Bir tarafta normal palpabl ve patent vaz deferens varlığında CFTR gen mutasyonu ile ilişki bulunmamıştır, ancak bu hastalarda ipsilateral renal malformasyon oranı %38'dir, 2-Bilateral vaz deferens anormalliği vardır. Tek taraftaki vaz deferens okluzyonu inguinal veya pelvik düzeydedir. Bu klinik durum kistik fibrozis mutasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalardaki mutasyonların araştırılması gerekmektedir.

Genetik ve yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler bu hastaların tedavisinde devrim niteliğinde gelişmeler sağlamıştır. Bu hastalardan cerrahi yöntemlerle elde edilen spermier yardımcı üreme teknikleri sayesinde çocuk elde edilmesini olanaklı kılmıştır. CBAVD bulunan hastaların gebelik istemi halinde uygun genetik danışmanlık mutlaka önerilmelidir (28). Hastaya kendisinde en sık rastlanan mutasyonlar açısından %75 taşıyıcı olduğu belirtilmelidir (29). Kendisi ile birlikte eşinine de taşıyıcılık açısından tarama önerilmelidir. Eşinde sık mutasyonlar açısından pozitif bir bulgu elde edildiğinde, hastada her han-

gi bir mutasyon saptanmamış bile olsa çocukta kistik fibrozis olasılığı yine de yüksektir, çünkü analizde incelenen mutasyonlar dışında erkeğin farklı bir mutasyon taşıyıcısı olma olasılığı vardır. Eğer eşinde mutasyon tespit edilmezse çocukta kistik fibrozis olasılığı düşmektedir (1/960). Her iki partnerde de mutasyon tespit edildiği takdirde kistik fibrozisli çocukları olma olasılığı 1/4 gibi oldukça yüksek bir orandır. Bu çiftlere ideal olarak preimplantasyon genetik tanı ile embriyoların taranması önerilmelidir.

CBAVD olan hastaların ailelerinin de spesifik kistik fibrozis mutasyonları açısından incelenmesi önem taşımaktadır. Çok nadir mutasyonlar tanımlanmış olmakla birlikte tarama testinde tüm mutasyonları incelemek olası değildir. İki farklı mutasyonu her bir allelde bulunan bireyler kistik fibrozis hastası olurken, bir mutasyon bulunan kişiler en azından taşıyıcı olarak kabul edilmelidir. American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) ve American College of Medical Genetics (ACMG) göre kistik fibrozis paneli 25 mutasyon ve refleks testler olmak üzere 32 CFTR mutasyonunu içermelidir (30,31,32). Ek olarak CBAVD olanlara 8. introna ait timidin dizi analizi ile 5T allel taraması yapılmalıdır. Eğer 5T varyantı tespit edilirse bu kişilerin aileleri de incelenerek cis (aynı kromozom) veya trans (farklı kromozomlar) özellikleri ortaya konulmalıdır.

CBAVD infertilite kliniklerinde pek sık karşılaşılmamakla birlikte, bu hastalarla uğraşan Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezleri'nde görülme olasılık artmaktadır. Bu hastalığın kompleks genetik temeli nedeni ile ayrıntılı genetik danışmanlık ve yoğun laboratuvar çalışmalarını gerekli kılmaktadır (33).

Kaynaklar:

1. Layman LC. Genetic causes of human infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Sep;32(3):549-72
2. van der Ven K, Messer L, van der Ven H, Jeyendran RS, Ober C. Cystic fibrosis mutation screening in healthy men with reduced sperm quality. *Hum Reprod.* 1996 Mar;11(3):513-7
3. Dumur V, Gervais R, Rigot JM, Delomel-Vinner E, Decaestecker B, Lafitte JJ, Roussel P. Congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD) and cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR): correlation between genotype and phenotype. *Hum Genet.* 1996 Jan;97(1):7-10
4. Scotet V, Barton DE, Watson JB, Audrezet MP, McDevitt T, McQuaid S, Shortt C, De Braekeleer M, Ferec C, Le Marechal C. Comparison of the CFTR mutation spectrum in three cohorts of patients of Celtic origin from Brittany (France) and Ireland. *Hum Mutat.* 2003 Jul;22(1):105
5. Scotet V, Audrezet MP, Roussey M, Rault G, Blayau M, De Braekeleer M, Ferec C. Impact of public health strategies on the birth prevalence of cystic fibrosis in Brittany, France. *Hum Genet.* 2003 Aug;113(3):280-5. *Epub* 2003 May 27
6. Devaney J, Glennon M, Farrell G, Rutledge M, Smith T, Houghton JA, Maher M. Cystic fibrosis mutation frequencies in an Irish population. *Clin Genet.* 2003 Feb;63(2):121-5
7. McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2002 Oct;10(10):583-90
8. Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2002 Sep;3(3):236-40
9. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med.* 1995 Jun 1;332(22):1475-80
10. Attardo T, Vicari E, Mollica F, Grazioso C, Burrello N, Garofalo MR, Lizzio MN, Garigali G, Cannizzaro M, Ruvolo G, D'Agata R, Calogero AE. Genetic, andrological and clinical characteristics of patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Int J Androl.* 2001 Apr;24(2):73-9

11. Kerem B, Chiba-Falek O, Kerem E. Cystic fibrosis in Jews: frequency and mutation distribution. *Genet Test*. 1997;1(1):35-9
12. Pauer HU, Hinney B, Michelmann HW, Krasemann EW, Zoll B, Engel W. Relevance of genetic counselling in couples prior to intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1997 Sep;12(9):1909-12
13. Majka L, Pogorzelski A, Mlynarczyk W, Zembrak J, Rutkiewicz E, Nowicka A, Witt M. Effect of genotype on selected clinical features of Polish cystic fibrosis adults. *J Appl Genet*. 2001;42(3):367-377
14. Feldmann D, Couderc R, Audrezet MP, Ferec C, Bienvenu T, Desgeorges M, Claustres M, Mittre H, Blayau M, Bozon D, Malinge MC, Monnier N, Bonnefont JP, Iron A, Bieth E, Dumur V, Clavel C, Cazeneuve C, Girodon E. CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels. *Hum Mutat*. 2003 Oct;22(4):340
15. Padoan R, Genoni S, Moretti E, Seia M, Giunta A, Corbetta C. Genetic and clinical features of false-negative infants in a neonatal screening programme for cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2002;91(1):82-7
16. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. *The Biomed CF Mutation Analysis Consortium*. *Hum Mutat*. 1997;10(2):135-54
17. Gilbert F, Li Z, Arzimanoglou I, Bialer M, Denning C, Gorvoy J, Honorof J, Ores C, Quittell L, Arzimanoglou I, et al. Clinical spectrum in homozygotes and compound heterozygotes inheriting cystic fibrosis mutation 3849 + 10kbC > T: significance for geneticists. *Am J Med Genet*. 1995 Sep 25;58(4):356-9
18. Tuerlings JH, Mol B, Kremer JA, Looman M, Meuleman EJ, te Meerman GJ, Buys CH, Merkus HM, Scheffer H. Mutation frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator is not increased in oligozoospermic male candidates for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 1998 May;69(5):899-903
19. Jezequel P, Dorval I, Fergelot P, Chauvel B, Le Treut A, Le Gall JY, Le Lannou D, Blayau M. Structural analysis of CFTR gene in congenital bilateral absence of vas deferens. *Clin Chem*. 1995 Jun;41(6 Pt 1):833-5
20. Casals T, Bassas L, Ruiz-Romero J, Chillon M, Gimenez J, Ramos MD, Tapia G, Narvaez H, Nunes V, Estivill X. Extensive analysis of 40 infertile patients with congenital absence of the vas deferens: in 50% of cases only one CFTR allele could be detected. *Hum Genet*. 1995 Feb;95(2):205-11
21. Oppenheimer EH, Esterly JR. Hepatic changes in young infants with cystic fibrosis: possible relation to focal biliary cirrhosis. *J Pediatr*. 1975 May;86(5):683-9
22. Oppenheimer EH, Esterly JR. Pathology of cystic fibrosis review of the literature and comparison with 146 autopsied cases. *Perspect Pediatr Pathol*. 1975;2:241-78
23. Blau H, Freud E, Mussaffi H, Werner M, Konen O, Rathaus V. Urogenital abnormalities in male children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2002 Aug;87(2):135-8
24. Feldmann D, Couderc R, Audrezet MP, Ferec C, Bienvenu T, Desgeorges M, Claustres M, Mittre H, Blayau M, Bozon D, Malinge MC, Monnier N, Bonnefont JP, Iron A, Bieth E, Dumur V, Clavel C, Cazeneuve C, Girodon E. CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels. *Hum Mutat*. 2003 Oct;22(4):340
25. Josseland RN, Bey-Omar F, Rollet J, Lejeune H, Boggio D, Durand DV, Durieu I. Cystic fibrosis phenotype evaluation and paternity outcome in 50 males with congenital bilateral absence of vas deferens. *Hum Reprod*. 2001 Oct;16(10):2093-7
26. Attardo T, Vicari E, Mollica F, Grazioso C, Burrello N, Garofalo MR, Lizzio MN, Garigali G, Cannizzaro M, Ruvolo G, D'Agata R, Calogero AE. Genetic, andrological and clinical characteristics of patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Int J Androl*. 2001 Apr;24(2):73-9
27. McCallum T, Milunsky J, Munarriz R, Carson R, Sadeghi-Nejad H, Oates R. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations. *Hum Reprod*. 2001 Feb;16(2):282-8
28. Ravnik-Glavac M, Svetina N, Zorn B, Peterlin B, Glavac D. Involvement of CFTR gene alterations in obstructive and nonobstructive infertility in men. *Genet Test*. 2001 Fall;5(3):243-7
29. Daudin M, Bieth E, Bujan L, Massat G, Pontonnier F, Mieusset R. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril*. 2000 Dec;74(6):1164-74
30. Strom CM, Huang D, Buller A, Redman J, Crossley B, Anderson B, Entwistle T, Sun W. Cystic fibrosis screening using the College panel: platform comparison and lessons learned from the first 20,000 samples. *Genet Med*. 2002 Jul-Aug;4(4):289-96
31. Gregg AR, Simpson JL. Genetic screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002 Jun;29(2):329-40
32. Gilbert F. Cystic fibrosis carrier screening: steps in the development of a mutation panel. *Genet Test*. 2001 Fall;5(3):223-7
33. Kurinczuk JJ. Safety issues in assisted reproduction technology. From theory to reality—just what are the data telling us about ICSI offspring health and future fertility and should we be concerned? *Hum Reprod*. 2003 May;18(5):925-31

Fonksiyonel obstrüktif infertilite yönüyle erkek genital sistemin nöral innervasyonu

Uzm. Dr. Rahmi Onur
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Epididim ve vaz deferens yolu ile gerçekleşen spermatozoa transportunda temel mekanizma, peristaltik kontraktilete olarak bilinmektedir. Kaput ve proksimal epididim korpusunda in vivo her 6-10 saniyede spontan ve lokalize peristaltik kontraksiyonların görüldüğü ve bu kontraksiyonların sperm transportunda rol oynadıkları daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (1). Distalde ise epididim boyunca var olan kontraksiyonlar giderek azalır ve kauda epididim ve vaz deferensde tamamen kaybolur.

Epididim ve vaz deferens ait otonom innervasyon ile peristaltik kontraksiyonlar arasında kompleks bir ilişki mevcuttur. Rat kaput ve proksimal epididimal peristaltik kontraksiyonlarında otonom sinir sistemine ait bir innervasyona rastlanmazken, distal korpus epididimin önemli oranda adrenerjik ve kolinerjik liflerle inerve olduğu ve adrenerjik innervasyonun daha yoğun saptandığı bildirilmiştir (1,2). Vaz deferense ait yapılan nörofizyolojik ve nörofarmakolojik çalışmalarda da vaz deferens kontraktilesinde primer nöral innervasyonun sempatik sinir sistemine ait olduğu bulunmuştur (3). Spinal korddan köken alan sempatik nöral aktivite, abdominal ve pelvik sempatik sinir sistemi yolu ile vaz deferens ve epididimal sempatik intrinsik sinir ağını hareket geçirir ve sonuçta vaz deferens yolu ile sperm transportunu sağlamış olur. Sempatik sinir sistemin bu düzeydeki bir duraksaması ise vaz deferensin fonksiyonel bozukluklarına yol açar (4).

İnferior mezenterik pleksus innervasyonunun deneysel olarak yok edildiği bir çalışmada, epididimal spermatozoa sayısında kalıcı bir artış izlenirken vaz deferens spermatozoa içeriğinde de geçici bir artış saptanmıştır (5). Bu çalışma, infertilite patofizyolojisinde fonksiyonel tübül obstrüksiyonun rolünü ortaya koymak açısından anlamlıdır.

Pelvik otonom pleksus

Pelvik otonom sinir sistemine ait presinaptik sempata-

tik hücre yapıları, spinal kordun T 10-12 ve L 1-2 düzeyinde gri cevher lateral kolonunda yerleşmiştir. Bu lifler pelvik pleksusa iki yolla ulaşırlar: 1- Superior hipogastrik pleksus, 2- Sempatik köklerin pelvik uzantıları yolu ile.

Torasik sempatik zincirden köken alan sempatik sinir lifler, major ya da minör splankik siniri oluştururlar. Daha sonra ise çölyak/superior mezenterik pleksus ve intermezenterik pleksus, lumbal splankik sinir ve kaudal (inferior) mezenterik pleksus olarak devam ederler. İnferior mezenterik pleksus torakolumbar sempatik zincirden gelen tüm splankik sinirlerin toplandığı noktadadır. Hipogastrik sinir, sempatik innervasyonun devamında pelvik sinir ile birleşerek pelvik pleksusu oluşturur. Ayrıca, pelvik pleksusun hipogastrik sinirle birlikte pelvik sinirlerden de nöral input aldığı bildirilmiştir (4).

Pelvik pleksus, prostat ve kavernoözal sinirleri inerve eder. Ayrıca erkek genital sisteminin en önemli yapılarından biri olan epididime ait innervasyon da primer olarak hipogastrik pleksus üst kısmı ve pelvik pleksustan köken alır. Aynı şekilde seminal vezikal innervasyonu da (sempatik) hipogastrik sinir ve pelvik pleksus yoluyla gerçekleşir.

Vaz deferens motor aktivitesinin kontrolünde sempatik yollar

Vaz deferens çok zengin bir sempatik innervasyon ağına sahiptir ve bu innervasyon vaz deferens motor aktivitesinde önemli rol oynar (6). Memeli hayvanlarda yapılan deneylerde hipogastrik sinir stimülasyonu ile vaz deferens motor aktivite izlenirken, pelvik sinir stimülasyonu sonrasında bu yapıda herhangi bir motor aktivite izlenmemiştir (7,8). Genital sistem nöral innervasyonuna ait yapılan diğer çalışmalarda; hayvanlarda inferior mesenterik pleksus, insanlarda ise superior hipogastrik pleksus stimülasyonu ile vazal basınç artışı ve/veya ejakülatör orifisden

emisyon izlenmiştir (9). Ayrıca, lumbal splankik sinir ya da lumbal sinir stimülasyonu da vaz deferens kontraksiyonu ve/veya ejakülatör orifisden emisyonu yol açar (8). Özet olarak, vaz deferens motor aktivitesinin kontrolü sempatik innervasyon yolu ile gerçekleşir. Vaz deferens sempatik innervasyonunu üst ve orta lumbal splankik sinirler, inferior mezenterik plexus (insanlarda süperior hipogastrik plexus) ve hipogastrik sinir oluşturur (4).

Vaz deferens kolinerjik innervasyonu

Pelvik sinir stimülasyonu ile vaz deferens motor bir aktivite izlenmemesine rağmen, vaz deferens kolinerjik innervasyona da sahiptir. Asetilkolinesteraz pozitif liflerin oluşturduğu bu kolinerjik sinir ağı genellikle subepitelyal lokalizasyonda yoğun, kas düzeyinde ise seyrek (10). Bu verilerle, parasempatik sistemin vaz deferens kontraktilesi yerine epitelyal fonksiyonları regüle ettiği ya da adrenerjik innervasyonun geçişini düzenlediği düşünülmektedir (11).

Vaz deferens intrinsik innervasyonunda rol alan nörotransmitterler

Pürinler: Vaz deferens nöral innervasyonuna bağlı başlangıç seçirme kontraksiyonlarının çoğunlukla noradrenerjik sinir uçlarından salınan pürinlerle gerçekleştiği öne sürülmüştür (12). Günümüzde nörotransmitter olarak vaz deferens motor aktivitesinde pürinlerin rolü tam olarak bilinmemesine rağmen otonom sinir sistemin hedef dokularla iletişiminde rolü oldukları düşünülmektedir (13).

Nöropeptitler: İnsan vaz deferens kas örtüsünde fark-

lı nöropeptitler tanımlanmıştır: Nöropeptit Y, CGRP (Calcitonin gene-related peptide), substance P, met ve leu-enkephalin (m-ENK ve l-ENK), galanin, somatostatin ve vaz-aktif intestinal peptit. Diğer pek çok organda olduğu gibi bu nöropeptitler, noradrenerjik ya da kolinerjik sinirlerde yerleşerek nörotransmitter, nöromodülatör ya da besleyici özellikte olabilirler. Nöropeptitler içerisinde insan vaz deferensinde en çok Nöropeptit Y bulunur.

Nitrik Oksit: Son dönemdeki çalışmalarda Nitrik oksit (NO) hem santral hem de periferik sinir sisteminde rolü olan bir nörotransmitter olduğu saptanmıştır (14). Nitrik oksit, guanilat siklaz enzimini aktive ederek siklik guanosin monofosfat artışına ve bu yolla düz kas relaksasyonuna yol açar. İnsan vaz deferens düz kası üzerinde ise NO'nun noradrenerjik sistem yolu ile düzenleyici rolü olduğu bildirilmiştir (15). Perivasküler düzeyde de saptanan NO'nun insan vaz deferensine gelen kan akımının düzenlenmesinde etkili olduğu öne sürülmektedir (13).

Sonuç

Erkek infertilitesinde obstrüktif patolojiler son yıllarda giderek artan bir oranda saptanmakta ve tedavi edilmektedir. Anatomik bir obstrüksiyon dışında spermatozoa transportunun gerçekleşmemesi olarak tanımlanan "fonksiyonel" obstrüksiyon etyolojisinde genellikle genital sistem innervasyonuna ait patolojilerin ön planda olduğu öne sürülmüştür. Fonksiyonel obstrüktif infertilite açısından erkek genital sistem innervasyonu ve buna bağlı patolojilerin incelendiği daha ileri çalışmalarla erkek infertilitesinde daha etkin tedavi modellerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Kaynaklar:

1. El-Badawi A and Schenk EA: The distribution of cholinergic and adrenergic nerves in the mammalian epididymis. *Am J Anat* 121: 1-14, 1967.
2. Norberg KA, Risley PL, Ungerstedt U: Adrenergic innervation of the male reproductive ducts in some mammals: The distribution of adrenergic nerves. *Z Zellfor* 76: 278, 1967.
3. Benson GS: Male sexual function: Erection, emission and ejaculation. In: *the physiology of reproduction*. Knobil E, Neill JD (ed.): Raven Press, New York, 1994; 1499-1506.
4. Kihara K, Sato K, Oshima H: Sympathetic efferent pathways projecting to the vas deferens. *Mic Res Tech* 42: 398-408, 1998.
5. Billups K, Tillman S, Chang TSK: Ablation of the inferior mesenteric plexus in the rat: alteration of sperm storage in the epididymis and vas deferens. *J Urol* 143: 625-629, 1990.
6. Keast JR: Location and peptide content of pelvic neurons supplying the muscle and lamina propria of the rat vas deferens. *J Auton Nerv Syst* 40: 1-12, 1992.
7. Kihara K, Sato K, Ando M, Sato T, Oshima H: Lumbosacral sympathetic trunk as a compensatory pathway of seminal emission after bilateral hypogastric nerve transections in the dog. *J Urol* 145: 640-643, 1991.
8. Kihara K, Sato K, Ando M, Sato T, Oshima H: Ability of each lumbar splanchnic nerve and disability of thoracic ones to generate seminal emission in the dog. *J Urol* 147: 260-263, 1992.
9. Brindley GS, Sauerwein D, Hendry WF: Hypogastric plexus stimulators for obtaining semen from paraplegic men. *Br J Urol* 64: 72-77, 1989.
10. Hoyle CHV, Lincoln J, Burnstock G: Neural control of pelvic organs. In: *Handbook of Neuro-Urology*. Rushton DN (ed.), Marcel Dekker, New York, 1994; 1-53.
11. Tsunoo A, Kurokawa M, Takahashi K: Neurally evoked potentiation of tonic contractions in the guinea pig vas deferens involves adenosine receptors. *J Physiol* 433: 163-181, 1991.
12. Meldrum LA and Burnstock G: Evidence that ATP acts as a cotransmitter with noradrenaline in sympathetic nerve supplying the guinea pig vas deferens. *Eur J Pharmacol* 92: 161-163, 1985.

13. Dixon JS, Jen PYP, Gosling JA: Structure and autonomic innervation of the human vas deferens: a review. *Mic Res Tech* 42: 423-432, 1998.
14. Rand MJ: Nitrgic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission. *Clin Exp Pharmacol Ther* 19: 147-169, 1992.
15. Alm P, Uvelius B, Ekstrom J, Holmqvist B, Larsson B, Andersson KE: Nitric oxide synthase-containing neurons in the rat parasympathetic, sympathetic and sensory ganglia: A comparative study. *Histochem J* 27: 819-827, 1995.

Yardımla üreme tekniklerinde gebeliği öngörme için bir algoritm

Lewis SE, O'Connell M, Stevenson M, Thompson-Cree L, McClure N. Hum Reprod. 2004 Jun;19(6):1385-94

Spermin fertilite potansiyelini öngörmeye sperm nukleer (n) DNA bütünlüğünün kullanışlı bir endikatör olduğu kabul edilmektedir. İleri derecede nDNA hasarı olan spermilerin IVF ve ICSI'den sonra düşük fertilizasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Sperm, DNA kaynağı olarak nukleustan başka mitokondria de genomu sahiptir. Bir çok hastalıkta mitokondriyal (mt) DNA mutasyonları tanımlanmıştır. mtDNA delesyonu; yetersiz oksidatif fosforilasyona ve yetersiz sperm motilitesine neden olabilir. mtDNA tamamen karakterize edilmiş değildir ve yardımla üreme tekniği başarısındaki potansiyeli de henüz tam anlamıyla ortaya konamamıştır.

Bu çalışmada ICSI'de kullanılan testiküler ve ejakulat spermierindeki mtDNA delesyonu, nDNA fragmentasyonu ile fertilizasyon ve gebelik oranları arasındaki ilişki araştırılmakta ayrıca, mtDNA ve nDNA hasarlarının prognostik değerleri de incelenmektedir. Bu amaçla ICSI planlanan ve obstruktif azospermisi olan 28 kişiden 14G Trucut ile biyopsi alınarak içerisinden testiküler sperm ekstrakte edildi. 77 kişiden ise Puresperm gradient ayrıştırması yapılarak ejakulat spermi elde edildi. Long PCR tekniği kullanılarak spermdeki mtDNA delesyonu analize edildi. nDNA fragmentasyonunu ortaya koymak için ise alkali Comet assay testi kullanıldı.

Sonuç olarak; testis spermi kullanılarak ICSI yapılan 28 çiftin 14'ünde (%50) gebelik oluştu. Ejakulat spermi kullanılan 77 çiftin 66'sına embriyo transferi yapıldı ve bunların 26'sında (%39) gebelik oluştu. mtDNA delesyonu ve fertilizasyon oranı ilişkisine bakıldığında ise testis ya da ejakulat spermindeki mtDNA delesyonu sayısı ve büyüklüğü ile fertilizasyon oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. nDNA fragmentasyonu ile fertilizasyon arasında da anlamlı bir ilişki yoktu. Diğer yandan, gebelik oluşmayan çiftlerin testiküler ve ejakulat sperminde daha fazla fragmentasyon mevcuttu ($p<0.001$). Testis spermine göre ejakulat sperminde daha fazla fragmentasyon izlendi.

mtDNA delesyonu ile ICSI başarısı arasındaki ilişki bakımından; gebelik oluşmayan çiftlerin testis ve ejakulat sperminde anlamlı derecede yüksek sayıda mtDNA delesyonu saptandı. Ejakulat sperminde testis spermine göre daha geniş boyutta mtDNA delesyonu bulunmaktaydı. Gebelik oluşan çiftlerde spermin %26'sında wild-type(WT) mtDNA saptanırken, gebelik oluşmayan çiftlerde bu oran %6.5 idi. Gebelik oluşan çiftlerin sperminde %37 tek delesyon, %18.5'inde multiple delesyon varken, gebelik oluşmayan çiftlerin sperminde %65 multipl delesyon mevcuttu. Ejakulat spermindeki mtDNA delesyonları incelendiğinde ise gebe çiftlerin sperminde %16 tek, %62 multipl delesyon varken; gebelik oluşmayan çiftlerde %9 tek, %77 multipl delesyon gözlemlendi. mtDNA delesyon sayısı ile nDNA fragmentasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Genel olarak değerlendirildiğinde; testis ya da ejakulat spermi kullanılarak yapılan ICSI de ilk defa bu çalışmada mtDNA ve nDNA incelenerek gebelik oranları bakımından öngöründe bulunulmuştur. Testis spermi ile yapılan ICSI'deki gebelik oranları ile nDNA fragmentasyonu arasındaki ters ilişkiyi ortaya koyan ilk rapordur. Ejakulat spermi için de benzer bulgular elde edilmiştir. Mevcut veriler, spermin kökenine ve maturasyonuna bakmaksızın, sperm DNA kalitesinin bir prognostik test olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu skor sistemi içine dahil edilerek klinisyenlere hasta takibinde yararlı bilgiler verebilir. Ayrıca böyle bir algoritm sayesinde klinisyen çiftlere tedavi süresince gebelik şansı bakımından da daha kantitatif öngöründe bulunabilir. Yine de önerilen algoritmin validasyonunu test etmek üzere daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çeviri:

Doç. Dr. İzak Dalva

Bayındır Hastanesi Üroloji Bölümü

Deoksiribonükleik asid hasarının fertilizasyon ve gebeliğe etkisi

Henkel R, Hajimohammad M, Stalf T, Hoogendijk C, Mehnert C
Fertil Steril 2004; 81: 965-72.

Son yıllarda araştırmacılar fertilizasyon sürecini daha iyi anlamak ve fertilité tanılarını geliştirmek için apoptoz ve DNA bütünlüğü ile ilgilenmeye başlamışlardır. Apoptoz, plazma membran dış yüzeyindeki fosfolipid içeriğın değişmesi ile karakterizedir. Apoptozun en erken bulgusu normalde plazma membranı iç yüzeyinde bulunan negatif yüklü fosfolipit fosfatidilserinin içten dışa doğru yer değiştirmesidir.

Sperm apoptozu için bilinen diğer bir faktor ise Fas'tır. Tip 1 hücre yüzey proteini olan Fas, sertoli hücrelerinden eksprese edilen Fas ligand (FasL) ile bağlanır ve apoptoz başlar. Bu apoptotik olay nedeni ile DNA fragmentasyonu oluşur ve hücreler ayrılır. Ancak, DNA fragmentasyonu reaktif oksijen türleri (ROS) etkisi ile de oluşabilmektedir. Bugün yanıtı aranan bir soru: 'IVF hamileliğindeki başarısızlık nedeni olan DNA fragmentasyonu, sperm hücre apoptozu ile mi yoksa ROS tarafından mı başlatılmaktadır?' sorusudur.

Fertilizasyon ve gebelikte apoptozun etkisi araştırılırken bu süreci gösterebilen TUNEL veya Comet incelemesi ile ejakulattaki spermatozoalarda bulunan endojen çentiklerin varlığı değerlendirilir. TUNEL incelemesi ile apoptotik ve nekrotik hücrelerin taranması sayesinde apoptozun geç fazını değerlendirilir.

Bu çalışmada, DNA fragmentasyonu için TUNEL incelemesi, apoptozun erken bulgusu için fosfatidilserine yüksek afinitesi olan kalsiyum bağlı annexin V ve Fas ekspresyonu, DNA bütünlüğü için akridin turuncusu boyaması kullanılmıştır.

Giessen Üniversitesinde, standard IVF tedavisi uygulanan 249 rasgele seçilmiş hastanın semen örnekleri alınmıştır. TUNEL incelemesi, akridin turuncusu boyası, annexin V ve Fas ekspresyonu değerlendirilmiştir. Bu veriler sperm konsantrasyonu, motilite, fertilizasyon ve hamilelik sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Akridin turuncusu boyası (sperm ayrımı öncesi ve sonrası) ve TUNEL incelemesi (sadece sperm ayrımı sonrası)

ile motil sperm konsantrasyonu arasında belirgin korelasyon bulunmuştur. Erken apoptoz markırları ise istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yüksek oranda DNA fragmentasyonuna sahip spermi olan hastalarda düşük hamilelik oranları bulunmuştur (TUNEL incelemesi: %19.5 ile %34.7; akridin turuncu boyama: %24,6 ile %37,9). Apoptoz parametrelerinde (annexin V ve Fas ekspresyonu) istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir.

Spermatojenik hücrelerin erken ve masif programlanmış hücre ölümleri, normal spermatogenezin kontrol ve gelişimi için gereklidir. Ancak, şiddetli testiküler germ hücre apoptozu yardımcı üreme tekniklerinin başarı oranını düşürür.

Spermatozoada TUNEL ve Comet incelemesi ile belirlenen DNA hasarı, IVF, ICSI ve IUI'daki fertilizasyon ve gebelik ile ters orantılıdır. Ancak bir çok vakada DNA hasarı kesin olarak tanımlanamaz. DNA fragmentasyonu apoptoz sonucu olabileceği gibi reaktif oksijen türleri (ROS) ile de oluşabilir. Reaktif oksijen türleri, ejakulatta lökositler veya sperm hücreleri tarafından üretilirler ve erkek infertilitesi ile ilişkilidirler.

Bu çalışmada, beklenenin aksine apoptoz markırları ile fertilizasyon oranları ve gebelik arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, apoptoz parametrelerinin hiçbirinin DNA bütünlüğü ve fragmentasyonu ile ilişkisinin saptanamaması başka bir oksidasyon mekanizmasının varlığını göstermektedir.

TUNEL incelemesi ile saptanan DNA fragmentasyonu ve akridin turuncusu boyası ile değerlendirilen DNA bütünlüğü, IVF'teki hamileliğin belirleyicileridir (TUNEL incelemesi: %19.5 ile %34.7; akridin turuncusu boyama: %24.6 ile %37.9). Ancak ortalama fertilizasyon oranları arasında istatistiksel fark yoktur.

Hasarlanmış ve DNA fragmentasyonu gösteren spermatozoa oosit ile fertilize olabilir ve 2- pronükleus safhası oluşabilir. 4 hücre döneminde paternal genler açıldığı

da DNA'nın fragmantasyonu ve oksidasyonu nedeniyle embriyo gelişimi duracak ve erken embriyo ölümü gerçekleşecektir. Özellikle ICSI gibi yardımcı üreme tekniklerinde fragmente DNA'sı olan spermatozoa ile oositin fertilize olma riski yüksektir. IVF ile karşılaştırıldığında ICSI'de daha düşük blastokist oluşum oranları gösterilmiştir.

Apopitozun önemi ve reaktif oksijen türleri (ROS) patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için yapılacak çalış-

malar onların sperm fonksiyonları üzerine odaklanmalıdır. Çünkü gelecekte DNA hasarlı spermiler ile genetik hastalık riski artabilir.

Çeviri:

Dr. Cenk Acar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Yüksek sperm kromatin hasarına rağmen ICSI ile sağlanan termde gebelikler

Gandini L, Lombardo F, Paoli D, Caruso F, Eleuteri P, Leter G, Ciriminna R, Hum Reprod. 2004 Jun;19(6):1409-17

Son on yıl içerisinde yardımla üreme teknikleri (YÜT)'nin kullanımında artış gözlenmektedir. YÜT de meydana gelen gelişmelere rağmen gebelik oranları göreceli olarak düşük kalmış ve olasılıkla gebeliği etkileyen öngörülemeyen etkenler mevcuttur. ICSI ilk olarak ciddi erkek infertilitesinde kullanılmaya başlanmış ancak endikasyonları zamanla genişlemiştir. Doğal seleksiyon basamakları atlandığı için işlemin güvenliliği konusunda farklı görüşler mevcuttur. YÜT ile başarılı sonuçlar alınmasını öngörebilecek semen ve sperm kalitesinin belirlenmesi aktif araştırma alanıdır. Standart semen analizi, kromozomal yapı hakkında bilgi vermediği için, YÜT başarısını öngörmede değeri çok sınırlıdır. Ciddi erkek infertilitesinde sperm DNA fragmantasyonu ve kromatin anomalileri gösterilmiş ve ICSI ile bu spermleri seçmek olasıdır. Hasarlı kromatine sahip spermlerin ICSI sonrası oosit içerisinde normal gelişim sağlayabileceği gösterilmiştir. Flowsitometrik (FCM) sperm chromatine structure assay (SCSA) işlenmiş sperm üzerine uygulandığında negatif gebelik olasılığını öngörebilmektedir.

Bu çalışmada yazarlar, doğal semen ve YÜT'de kullanılmak üzere işlenmiş semendeki SCSA parametreleri ile ICSI ve IVF ile sağlanan fertilizasyon oranı, gebelik oranı arasındaki olası ilişkiyi belirlemeyi amaçlamışlardır.

29-45 yaşları arasında en az üç yıllık primer infertilite öyküsü bulunan, son üç ay içerisinde medikal ya da cerrahi tedavi görmeyen, eşine IVF ya da ICSI uygulanacak 34 infertil hasta çalışmaya alınmıştır. Grup A 12 hastaya bilateral fallop tüpü obstrüksiyonu ya da en az 4 başarısız intrauterin inseminasyon (IUI) denemesi nedeni ile IVF, Grup B 24 hastada ise (kadın faktörü normal) erkekte bulunan orta-ciddi oligoastenoteratozoospermi nedeni ile ICSI uygulanmıştır. Oositin alınacağı gün 3-5 günlük cinsel perhizi takiben semen örnekleri alınıp, WHO kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Semen daha sonra uygulanacak YÜT'ne göre değişik işlemlerden geçirilmiştir. Taze semen örnekleri ve uygun şekilde hazırlanmış spermler kromatin

yapısı açısından değerlendirilmiştir. Örneklerde DNA fragmantasyon indeksi (DFI) ve koyuluk derecelerine (Highly stainable DNA=HDS) göre hücre fraksiyonları saptanmıştır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde; GRUP A: Örneklerin semen analizi ve SCSA parametrelerinde, swim up ve sonrası değerlendirmede sperm motilitesindeki artış, atipik formların oranı anlamlı olarak bulunmuştur. Swim up sonrası sperm kromatin kalitesi ve DNA stabilitesinin tüm örneklerde arttığı saptanmıştır. Bu grupta fertilizasyon oranı %68.8, gebelik oranı %25 olmuştur. Gebelik sağlanan ve sağlanamayan hastalar arasında swim up öncesi ve sonrası DFI ve HDS oranlarında anlamlı farklılık görülmemiştir.

GRUP B: Sperm motilitesindeki artış ve atipik formların miktarı puresperm seçimi öncesi ve sonrası anlamlı farklılık göstermiştir. DFI değerleri işlem sonrası anlamlı fark göstermezken, HDS oranlarındaki değişim anlamlı bulunmuştur. Bu grupta fertilizasyon oranı %70 gebelik oranı %40 olmuştur. Toplam 5/9 gebelikte DFI > %27 olarak saptanmıştır. Gebelik sağlanan ve sağlanamayan hastalar arasında swim up öncesi ve sonrası DFI ve HDS oranlarında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Sperm genetik yapısının fertilizasyon ve embriyo gelişimi ile ilişkisi ortaya konduktan sonra DNA hasarı ve bunun erkek infertilitesi ve YÜT sonuçları ile ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Sperm genetik yapısı ve kromatin anomalilerinin değerlendirilmesinde pek çok teknik mevcuttur. SCSA sperm kromatin yapısını kantitatif olarak değerlendirir ve SCSA ile saptanan anormal sperm fraksiyonlarının infertil erkeklerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları SCSA ile belirlenen sperm kalitesinde DFI'nin ICSI ve IVF de başarıyı öngörmede yetersiz olduğunu göstermiştir. Swim up tekniği ile daha iyi kromatin içeriğine ve daha iyi morfolojik yapıya sahip motil spermlerin ayrılabilirdiği görülmüştür. Bu yöntem kadın genital traktında meydana gelen doğal seleksiyona en yakın yöntem olup, fertilizasyon şansı en yüksek spermleri seç-

me yeteneğine sahiptir. Ancak puresperm gradiyenti, motil ve iyi morfolojili spermeleri seçmesine rağmen, iyi genetik içerikli spermeleri seçmede başarısız kalmaktadır. Araştırmacılara göre, ICSI grubunda düşük kaliteli spermeler ile yüksek gebelik oranları yakalanabilmesinin sebebi invaziv bir teknik olmasıdır. ICSI doğal seleksiyonu önleyerek genetik hastalıkların gelecek nesillere aktarılmasına neden olabilir. Bu çalışmada hasta sayısı az olmakla birlikte, SCSA DFI >%30 olan sperm örnekleri ile bile ICSI son-

rası gebelik oluşabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarına zıt sonuçlar bildiren çalışmalar da olduğu için, DNA hasarının YÜT'deki başarısı üzerine etkilerini değerlendirecek prospektif geniş serileri içeren çalışmalara gereksinim devam etmektedir.

Çeviri:

Dr. Serkan Demiryöğüran, Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

47,XXY klinefelter sendromlu hastalarda biyolojik ve klinik parametreler testiküler sperm saptanmasını öngörebilir mi?

Vernaev V, Staessen C, Verheyen G, Steirteghem AV, Devroey P, Tournaye H
Human Reprod, May, 2004, 1135-9

TESE VE ICSI'nin kullanıma girmesinden sonra azoospermik erkeklerin tedavisinde dramatik değişiklikler olmuştur. Azoospermik hastaların %13'de neden Klinefelter sendromudur. Sendromun en önemli bulguları azoospermisi, küçük sert testisler, jinekomasti, yükselmiş üriner gonadotropin düzeyleri ve değişen derecelerde önkodizmdir. Mevcut çalışma Klinefelter sendromlu hasta serilerinde sperm saptanmasına etkili olabilecek klinik ve biyolojik parametreleri araştırmaktadır.

Hiçbir androjen baskılayıcı tedavi almayan non-mozaiik Klinefelter sendromlu 50 hasta, Mayıs 1994-Kasım 2002 arasında çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar yüz kıl dağılımı, testiküler volüm ve jinekomasti gibi özellikleri açısından değerlendirildi. Sperm bulunmasında başarılı ve başarısız olunan hastalardaki normal yüz kıl dağılımı ve jinekomasti Fischer'in istek testiyle karşılaştırıldı. Başarılı olarak sperm elde edilen hastaların yaş, testiküler volüm, FSH, FSH:LH oranı, testosteron ve androjen duyarlılık indeksi (LH*Testosteron) gibi klinik parametrelerin saptanan değerleri Alıcı Operasyon Karakteristikleri (ROC-AOK) eğri analizi ile değerlendirildi.

24 hastada (%48) testiküler sperm bulundu. Sperm bulunanların yaş ortalaması 29.5 yıl (26.9-32.1) iken bulunamayanlarda ortalama 32,8 yıl (29.5-36.1) idi. Sperm bulunanların normal yüz kıl dağılım oranı %94 iken, bulunamayanlarda %93 idi. Başarılı olarak testiküler sperm bulunanlarda %17 oranında jinekomasti saptanırken, sperm bulunamayanlarda %31 oranında saptanmıştır. Sperm bu-

lunan hastalarda ortalama testis volümü 4.2 ml iken diğer grupta ortalama 3.6 ml bulunmuştur. Ortalama FSH ve testosteron düzeyleri sperm bulunanlarda 31.2 IU/l & 3.1 ng/ml iken diğer grupta düzeyler 40.4 IU/l & 3.2 ng/ml idi. Testiküler sperm ekstraksiyonunda incelenen tüm klinik ve biyolojik parametreler Alıcı Operasyon Karakteristikleri (ROC-AOK) eğri analizi ile değerlendirildi.

Non-obstruktif azoospermili erkeklere ait genel popülasyonda olduğu gibi non-mozaiik Klinefelter sendromlu hastalarda başarılı sperm eldesini gösteren kesin klinik parametreler yoktur. TESE ve ICSI'nin Klinefelter sendromlu erkeklerde FISH yöntemiyle yapılan preimplantasyon genetik tedavisi (PGT) ile birleştirilmesi halen tartışmalıdır. Bir çok grup normal sperm (23X,23Y) elde edilebilmesi nedeniyle bunu önermese de Klinefelter sendromlu hastalarda artan anoploidi oranları nedeniyle PGT önerilmektedir.

Bu çalışma Non-obstruktif azoospermili erkeklerin önemli bir yüzdesini oluşturan Klinefelter sendromlu hastalarda başarılı sperm eldesinin göstergesi olabilecek biyolojik ve klinik parametrelerin bulunabilmesi ve bu hasta grubunda gerekli ek tedavi yöntemlerinin tespiti açısından umut vericidir. Bu konuda yapılacak yeni klinik ve laboratuvar çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. Kaan Akbay, Prof. Dr. Necmettin Çıkılı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Sperm çekirdek DNA fragmentasyon düzeyine bağlı olarak dondurulmuş semen seçimi ve gebelik sonuçları

Alvarez JG, Ollero M, Larson-Cook KL, Evenson DP.
Fertil Steril. 2004 Mar;81(3):712-3.

Bu vaka çalışmasında, sperm chromatin structure assay (SCSA) test yardımıyla sperm nükleer DNA fragmentasyon değerleri tespit edilmiştir. Dondurulmuş semen örnekleri nükleer DNA fragmentasyon değerlerine göre ayrıştırılarak bunların yardımcı üreme tekniklerindeki klinik sonuçları araştırılmıştır. Çiftin (ikiside 42 yaşında) 10 yıllık infertilite öyküsü vardır. Erkek partnerin sperm konsantrasyon, motilite ve morfolojisi normaldir. Kadın partner her 28 günde bir düzenli menstrüal sıklusa sahip olup, normal ovarian rezervi gösterecek şekilde normal LH düzeyi (ev ovulasyon testi ile desteklenmiş), normal histerosalpingografi ve normal 3. gün serum FSH düzeylerine sahiptir. Çift idiyopatik infertilite tanısı almıştır.

Yardımcı Üreme Tedavisine (YÜT) başlamadan önce tanısal açıdan SCSA test erkek partnerde tamamlandı. SCSA test ile yüksek düzeyli DNA fragmentasyonlu sperm yüzdesini gösterildi (DNA fragmentasyon index, %DFI). Çalışmalar göstermiştir ki %30'dan fazla DFI olan erkekler, gebelik ister doğal yollarla, ister YÜT ile oluşmuş olsun, term bir gebeliği başarmak açısından daha büyük riske sahiptirler. 3 aylık bir peryotta bu erkekten toplanan semen örneklerinde DFI değerleri değişti (%18.5-%36.9) Bu tip dalgalanma ilginçtir. Çünkü bir grup fertil erkekte SCSA parametreleri konvansiyonel serum parametrelerine kıyasla belirgin olarak daha stabil olduğu saptanmıştır. Yakın zamanda yapılmış bazı klinik çalışmalar göstermiştir ki, infertil erkeklerin küçük bir yüzdesinde (yaklaşık %5) SCSA değerleri kısa bir zaman içerisinde belirgin olarak dalgalanma gösterebilir.

Klinisyenler dalgalanan DNA fragmentasyon düzeyleri olan erkekler için en etkin tedavi protokollerini nasıl geliştirecekleri hakkında henüz bilgi sahibi değildirler. Bu vaka başarısız IUI ardından, semen örnekleri (DFI %30'dan fazla) kullanılarak uygulanan ICSI ile de başarısızlık görüldü. Bu başarısızlıklardan sonra daha önceden dondurul-

muş düşük DFI'li sperm örneği ICSI kullanımı için seçildi ve term ikiz gebelikle sonuçlandı.

Bu sonuçlar rölatif olarak idiyopatik infertilitesi olan tipik yaşlı çiftlerde YÜT'lerinde, yüksek düzeyli DNA fragmentasyonlu sperm kullanıldığında başarısız gebeliğe neden olabileceğini göstermektedir. Buradaki erkek hastadan elde edilen semen örnekleri yaklaşık 3 spermatogenik siklusluk peryotta DNA fragmentasyonunda belirgin değişiklikler göstermiştir. Elde edilen 6 semen örneğinden 3 tanesinde SCSA değerleri %30'dan fazla DFI eşiğine sahip olup, infertilite açısından istatistiksel olarak belirgin risk göstermektedir. Böylece %30 eşik değerinden düşük DFI değerleri olan 3 semen örneğinin seçilmesi ve dondurulması bu çiftin ART ile başarılı bir gebelik şansını artırmaktadır. SCSA değerlerinin aksine sperm morfoloji değerleri 6 örnekte de belirgin değişkenlik göstermemiştir. Bu da hastalarda doğru prognostik bilgi elde etmek için SCSA testinin gerekliliğini göstermektedir.

Çok sayıda örnek dondurulup SCSA testi ile değerlendirildiğinde hastalar en düşük DNA fragmentasyon düzeyi ile sperm örneği seçme şansına ve tam bir gebeliği sürdürmede en büyük olasılığa sahip olabilirler. Eğer 2 veya 3 spermatogenik sikluslu semen örnekleri %30'dan fazla DFI değerlerine sahipse, çiftte başarılı bir gebelik için düşük olasılığa sahip olduğu bilgisi verilmeli ve donör sperm teklifinde bulunulmalıdır. Bir veya daha fazla örnekte %30 daha düşük DFI değerleri olacak şekilde DFI değerlerinde dalgalanmalar oluyorsa, en düşük DNA fragmentasyon düzeyli dondurulmuş örnekler çiftin başarılı bir gebelik şansını artırmak için seçilebilir.

Çeviri:

Dr. Fazlı Polat

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Azoospermik ICSI hastalarında testiküler ve epididimal spermatozoa kromozom anomalilerinin FISH ile analizi

Rodrigo L, Rubio C, Mateu E, Simon C, Remohi J, Pellicer A, Gil-Salom M.
Hum Reprod. 2004 Jan;19(1):118-23

Son yıllarda ciddi oligospermi ya da azoospermili infertil çiftlerde ICSI'nin kullanılmasını takiben prenatal tanı yöntemleri ile de-novo seks kromozomu anomalilerinde ve otozomal aberasyonlarda anlamlı artışlar olduğu saptanmıştır. Bunların çoğunlukla babaya ait olması ICSI adaylarında genetik değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Birçok FISH çalışmasında, özellikle non-obstruktif azoospermili (NOA) hastalardaki testiküler spermatozoaların normozoospermik donörlerdeki orana yüksek kromozomal anomali insidansı gösterdiği bildirilmiştir. Diğer bazı çalışmalar epididimal spermlerin ejakülat spermatozoalara kıyasla yüksek kromozomal anomali insidansı taşıdığını bildirmektedir. Bu çalışmada azoospermik ICSI olgularında testiküler ve epididimal spermatozoalarda nümerik kromozomal anomalilerini incelemek ve fertil kontrol grubunu spermatozoalarının FISH sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Azoospermili ICSI hastalarından alınan toplam 22 sperm örneği değerlendirilmiştir. Olguların tümü 46XY karyotipi göstermekteydi.

a) NOA'lı 13 hastadan alınan testiküler sperm örneği: Histopatolojik değerlendirmede bu olguların beşinde ciddi hipospermatogenezis, 4 tanesinde matürasyon duraklaması, 3 tanesinde Sertoli-Cell Only sendromu, 1 tanesinde tubuler sklerozis saptanmıştır.

b) Oligozoospermi (OA)'li 7 hastadan alınan testiküler sperm örneği: Serum FSH düzeyleri ve testisin histopatolojik değerlendirilmesi normaldi.

c) Konjenital bilateral vazal agenezisi olan 2 hastadan alınan epididimal sperm örneği.

Kontrol grubu olarak 5 fertil normozoospermik donör spermatozoaları kullanılmıştır.

Her iki epididimal sperm FISH analizi normaldi. OA'lı hastaların testiküler örneklerinin %29'unda (2/7) FISH sonucu anormaldi. NOA'lı hastaların testiküler örneklerinin %54'ünde (7/13) FISH sonucu anormaldi. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel anlam taşımadığı saptanmıştır. NOA'

li hastalardaki taze ve çözölmüş testiküler sperm örneklerinde sex kromozomu ve 13, 18, 21. kromozomları için benzer anomali insidansı olduğu saptanmıştır. OA'lı hastaların testis örnekleri kontrol grubuna göre artmış seks kromozom dizomisi göstermekteydi ($p=0.0083$). NOA'lı hastaların testis örnekleri kontrol grubuna göre daha yüksek diploidi ($p<0.0001$), seks kromozomu ($p<0.001$) ve 13. kromozom dizomisi ($p<0.0001$) göstermiştir. NOA hastaların testis örneklerinde seks kromozomu dizomisi ($p=0.02$) ve diploidisinde ($p=0.04$) OA hastalarına oranla anlamlı artışlar saptanmıştır.

Bu çalışma OA ve NOA olgularının testiküler sperm örneklerinin, fertil normospermik olguların ejakülat spermlerine göre artmış sayısal kromozom anomalileri (özellikle seks kromozomunda) gösterdiğini doğrulamaktadır. Bu sonuçlar diğer pek çok çalışmada ortaya konulduğu gibidir. NOA'lilerde OA'lı hastalara kıyasla yüksek bir kromozomal anomali insidansı bulunmuştur. Bu sonuçları destekleyen çalışmalara karşın son zamanlarda her iki grupta benzer aneuploidi ve diploidi bildiren araştırmalar da vardır. Bunun birçok sebebi olabilir. Örnek büyüklüklerinin küçük, testis örneklerinde değerlendirilebilecek sperm sayısının az olması, olguların homojen dağılmaması, NOA hastalarındaki farklı histopatolojik tipler ve OA hastalarındaki farklı (konjenital/akkiz) obstrüksiyon tiplerinin bulunması sonuçları etkileyebilir.

Sonuç olarak yazarlar azoospermik hastalarda ve özellikle NOA hastalarından elde edilen testiküler spermlerde artmış kromozomal anomali insidansına işaret etmektedir. Böylece, ICSI programına dahil edilmeden önce olguların genetik risk hakkında bilgilendirilmesi ve prenatal test, preimplantasyon genetik tanı veya donör spermi gibi alternatif yöntemlerden sözedilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Çeviri:

Doç. Dr. İzzet Koçak

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Androjen reseptör geninde CAG (trinükleotid) tekrar uzunluğu ile sperm morfolojisi arasındaki ilişki

Milatiner D, Halle D, Huerta M, Margalioth EJ, Cohen Y
Hum Reprod. 2004 Jun;19(6):1426-30

Androjen reseptörleri (AR); erkek seksüel farklılaşması, spermatogenezin başlatılması, devam ettirilmesi ve aksesuar seks organlarının gelişimi için gerekli androjenlerin etkisine aracılık eder. AR'deki mutasyonlar androjen insensivite sendromlarından ambigus genitalya'ya kadar uzanan geniş bir spektrumla sonuçlanan değişik derecelerde androjen rezistansına neden olurlar. Minimal AR disfonksiyonu ise, ek herhangi bir patolojisi bulunmayan erkeklerde sadece baskılanmış spermatogenez ve "idiyopatik" erkek infertilitesi olarak da kendini gösterebilir.

İn vitro çalışmalarda, AR genindeki CAG (trinükleotid) uzunluğu ile AR fonksiyonları arasında negatif bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Anormal uzun CAG zincirleri erkek infertilitesi ile sıkı bir şekilde ilişkili olmasına rağmen, sperm parametrelerini etkileyip etkilemediği net değildir. Çünkü erkek subfertilitesi ile AR geni CAG trinükleotid tekrar sayısı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çok klinik çalışmada oldukça çelişkili sonuçlar bildirilmektedir.

Bu nedenle, İsrail'deki bir IVF merkezine başvuran 172 infertil çifti içeren prospektif bir çalışma planlanmıştır. Tüm hastalara en az 2 semen analizi, seminal kültür, skrotal US ve hormon analizlerinin (FSH, LH ve testosteron) yanı sıra, ciddi oligozoospermisi ($<1 \times 10^6$ sperm/ml) olan erkeklerle de kromozom analizi yapılmıştır. Hipogonadotropik hipogonadizm, anormal karyotip, hiperprolaktinemi, genital trakt obstrüksiyonu, genitoüriner operasyon, radyasyon ve kimyasal maruziyet, sistemik hastalık ve spermatogenezini etkileyen herhangi bir tedavi alanlar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışma grubuna idiyopatik infertilitesi saptanan 114 erkek dahil edilirken, sperm analizi normal olan ve kadın faktörüne bağlı infertilitesi bulunan 58 erkek ise kontrol grubuna alınmıştır. Semen parametreleri (konsantrasyon, motilite, morfoloji) için bir ay içinde yapılan en az 2 semen analizinin ortalaması alınmış ve WHO kriterlerine göre değerlendirilmiştir. En az bir anormal semen parametresi olan erkekler çalışma grubunu oluştururken, her 3 se-

men parametresi de normal olanlar kontrol grubu olarak alınmıştır. DNA analizi periferik kandan PCR yöntemiyle yapılmıştır.

Çalışma sonucunda; olgularda ortalama CAG tekrar sayısı 22 bulundu. Ayrıca semen parametreleri ile yaş arasında herhangi bir ilişkinin varlığı da gösterilemedi. Semen parametrelerine göre; normal ve düşük sperm konsantrasyonuna sahip erkekler arasında CAG tekrar sayıları açısından bir fark tespit edilememiştir (21.46 ± 0.25 vs 21.61 ± 0.36 , $p=0.4$). Aynı zamanda, normal ve düşük sperm motilitesine sahip gruplar arasında da CAG tekrar sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (21.57 ± 0.34 vs 21.47 ± 0.28 , $p=0.9$). Buna karşılık anormal sperm morfolojisine ($< \%14$ normal form) sahip erkek grubunda ortalama CAG tekrar sayılarının sperm morfolojisi normal olan erkeklerle göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir (22.19 ± 0.38 vs 21.25 ± 0.28 , $p=0.02$). Ancak, morfolojik anomalilerin subtipleri açısından incelendiğinde herhangi bir farklılık da bulunamamıştır.

Sonuç olarak; AR genindeki CAG (trinükleotid) tekrar sayısı (uzunluğu) ile teratozoospermi arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu bulgular, AR-CAG tekrar uzunluğu ile spermatogenez ve/veya AR fonksiyonu arasında negatif bir ilişki olduğu yönündeki çalışmaları doğrular niteliktedir. Ancak, buradan CAG tekrar sayısı/uzunluğunda hafif bir artışın doğrudan teratozoospermiye neden olacağı sonucunun çıkartılamayacağı, ancak herhangi bir patojen/epigenetik faktör varlığında uzun CAG tekrar zincirine sahip erkeklerin defektif spermatogeneze daha yatkın olabilecekleri kanısı edinilmektedir. Bu sonuçlara dayanılarak, AR'deki CAG tekrar sayısını tespit etmek açısından genetik taramanın erkek infertilitesi nedeniyle başvuran çiftlere önerilmesi tavsiye edilmektedir.

Çeviri:

Dr. Zafer Tokatlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnsan testisinde angiogenin varlığı

Koga K, Osuga Y, Yano T, Ikezuki Y
J Androl. 2004 May-Jun;25(3):369-74.

Human Angiogenin, güçlü angiogenik faktör olup tavuk korioallantoik membran ve tavşan korneasında gösterilmiştir. Rat dokusunda angiogenin geninin ekspresyonu vasküler gelişim ile ilgili bulunmamış ve değişik insan hücrelerinde angiogenin ekspresyonunun biyolojik fonksiyonlara etkisi henüz tanımlanmamıştır. Daha önce insan over ve endometriumunda gösterilmiştir. VEGF, EG-VEGF, bFGF ve HGF, rat veya insan testisinde gösterilmişken, angiogenin daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmada angiogeninin insan testisi ve peritübüler myoid hücre lokalizasyonundaki varlığı araştırılmıştır.

65-72 yaşları arasında metastatik prostat kanseri teşhisi nedeniyle cerrahi kastrasyon yapılan 6 hastanın dokuları incelendi. Hastaların spermatogenezisi, testis ağırlığı, preoperatif serum testosteron seviyeleri normal olarak tespit edildi. Seminifer epitelde Hemotoxylin-Euzin boyaması ile matür spermatidler gözlemlendi. Işık mikroskobu ile histolojik anomaliye rastlanmadı. Western Blot, immünohistokimya ve insitu hibridizasyon işlemleri gerçekleştirildi.

Western Blot analizleri ile testiküler dokudaki rekombinant human angiogenin ile aynı ölçüde 14 kd ağırlığında bant görüldü. Testiküler PTMc (Peritübüler myoid hücre), vasküler endotelial ve düz kas hücrelerinde angiogenin proteini yoğun olarak boyanmıştır. Sertoli, leydig, germ hücreleri ve spermatozoada angiogenin proteini izlenmedi. İnsitu hibridizasyonla angiogenin mRNA PTMc, VEC (vasküler endotelial hücre) ve düz kas hücrelerinde tespit edilmiştir. Sertoli, leydig ve germ hücreleri ve spermatozoada ekspresyon izlenmemiştir.

Bilinen en iyi angiogenetik aktivite prostat kanserindeki neovaskülerizasyondur. Bununla birlikte testis damar duvarındaki angiogenin, testiste angiogenezis ile ilişkili olabilir. Testiste birçok angiogenik faktör kan damarlarından ilişkisiz gözlemlenebilir. Örneğin; leydig ve sertoli hücrelerinde VEGF pozitifken kan damarlarında izlenmez. EG-

VEGF transkripsiyonu insan testis leydig hücrelerinde sınırlıdır. Rat testisinde, bFGF PTMc ve sertoli hücrelerinde eksprese edilirken HGF'nin özellikle PTMc'de eksprese olduğu gözlemlenmiştir. Angiogenin ribozomal RNA sentezi ve transkripsiyonu ve immun aktiviteyi etkileyebilir. Bu bulgular insan testisinde de çeşitli rolleri olabileceğini düşündürmektedir.

Mezenşimal hücre ailesinde PTMc, seminifer tübül dışındaki alanda lokalizedir. Seminifer tübül lamina propriasının en önemli komponenti olup tübüler strüktürel yapıyı sağlar. Ek olarak PTMc peritübüler kontraktiletiyi sağlayarak tübüler sıvı ve spermatozoanın taşınmasını temin eder. Kriptoridizm ve Sertoli Only Cell Sendromu gibi testiküler hastalıklarda PTMc disfonksiyonu görülür. PTMc'nin diğer önemli fonksiyonu çeşitli biyoaktif molekülleri üretmektir. Günümüzde fibronektin, proteoglikan, Tip I ve IV kollajen, sertoli hücre fonksiyonunu düzelten peritübüler faktör, TGF-beta, IGF-1 ve aktivi-B'nin PTMc'de üretildiği bilinmektedir. Bu moleküllerin bir kısmının sertoli hücrelerin fonksiyonuna katkısı olduğu bilindiğinden, PTMc'lerin spermatogenezis regülasyonunu etkilediği düşünülmektedir.

Angiogenin vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu stimule eder. PTMc, düz kas hücrelerinin ultrastrüktürel yapısında da bulunur. Dahası her iki hücrede yaygın olarak alfa isoaktin, F-aktin, myosin ve desmosin gibi sitede markerler eksprese olur. Ek olarak aktin ve angiogenin arasındaki reaksiyon angiogenin uyarımlı angiogeneziste en önemli aşamadır. Angiogenin'in PTMc üzerinde lokalize olması spermatogenezisi, sperm transportunu ve seminifer tübüler formasyonu üzerinde fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Erdal Yılmaz

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD

Bilateral orşiopeksi uygulanmış azoospermik erkeklerdeki testiküler sperm ekstraksiyonu

Negri L, Albani E, DiRocco M, Morreale G, Novara P, Levi-Setti PE.
Hum Reprod. 2003 Dec;18(12):2534-9

Testiküler spermatozoa'yı kullanarak yapılan ICSI uygulamaları azoospermiye olan ilgiyi yeniden arttırmıştır. Bilateral kriptorşidizm (inmemiş testisler), sıklıkla sekretuar disfonksiyonla beraber bozulmuş sperm parametrelerine ve düşük paternite oranlarına yol açarlar. Tıbbi yardım arayan infertil hastaların yaklaşık %10'unda kriptorşidizm öyküsü mevcuttur ve bu hastaların %20'sinde azoospermi mevcuttur. Bu retrospektif çalışmanın amacı, bilateral orşiopeksinin TESE uygulaması yapılan azoospermik erkeklerde kötü bir prognostik faktör olup olmadığını analiz etmektir. Bilateral orşiopeksi uygulanmış azoospermik erkeklerin klinik ve histolojik verileri inmemiş testis hikayesi olmayan nonobstrüktif azoospermik (NOA) hastalarla kıyaslanmıştır.

Çalışma kapsamına 2 yıl boyunca infertilite kliniğine başvuran toplam 107 azoospermik hasta alınmış (ortalama yaş: 34.7 ± 4.4 yıl). Hastalara aşağıdaki kriterlerden en az birine uyduğu takdirde NOA tanısı konulmuş: (i) yüksek FSH seviyesi (93 vaka); (ii) düşük orşidometri (büyük testis <12 ml) (73 vaka); (iii) malign hastalığa bağlı kemo-terapi veya radyoterapi öyküsü (dört vaka); (iv) bilateral orşiopeksi (30 vaka); (v) bilateral kabakulak orşiti (dört vaka), veya (vi) bilateral testis torsiyonu (bir vaka). Kronik böbrek yetmezliği, eroin kullanım öyküsü ve hepatit C virus enfeksiyonu, ciddi obezite ve çok büyük varikosel öyküsü de birer vakada gözlenmiştir. 64 vakada (%60) ise klinik öyküden herhangi bir etyolojik faktör saptanamamış (idyopatik NOA).

Otuz hastanın öyküsünde bilateral kriptorşidizm saptanmıştır. Bu hastaların ortalama yaşı 32.9 yıl olmuş. Bilateral orşiopeksi yaşı 1 ile 19 yaş arasında (ortalama 7.3 ± 4.6) değişmekteymiş ve testiküler lokalizasyon hastaların yalnızca bazılarında mümkün olmaktadır, bilateral inguinotomi bütün hastalarda gözlenmekteymiş. Altı hasta unilaterale orşiopektomiye veya post-cerrahi testiküler atrofiye bağlı monoorşid olarak saptanmış. Sekiz vakada cerrahi öncesi hormonal tedavi uygulanmış. Bütün vakalarda 1 ile

11 yıl arasında değişen primer infertilite mevcutmuş. Hastaların tamamına daha önce semen analizi uygulanmış ve geçmişte altısında sporadik olarak spermatozoa saptanmış.

Çalışma kapsamındaki hastalardan kriptorşidizm öyküsü olan 30 hastanın 12 tanesinde ve NOA öntanılı 77 hastanın 7 tanesinde normal spermatogenez veya hafif hipospermatogenez saptanmış ($p=0.0004$). Saf Sertoli-cell only sendromu veya komplet maturasyon duraklaması ise kriptorşidizm öyküsü olan 30 hastanın 10'unda gözlenirken NOA öntanılı 77 hastanın 48 tanesinde gözlenmiş ($p=0.0094$). Toplam 107 hastanın 53 tanesinde (%49.5) TESE ile sperm saptanmış. En azından tek bir spermatozoa kriptorşidizm öyküsü olan 30 hastanın 22 tanesinde (%73) ve NOA öntanılı 77 hastanın 31 tanesinde (%40) saptanmış ($p=0.0026$). Büyük oranda spermatozoa ise (obstrüktif patolojiye eşit oranda) kriptorşidizm öykülü 30 hastanın 13 tanesinde ve NOA öntanılı 77 hastanın 10 tanesinde saptanmış ($p=0.001$). NOA öntanılı hastalarda bilateral kriptorşidizm öyküsü olması testiküler spermatozoa elde edilmesi ile pozitif olarak korelasyon göstermekteymiş.

Testiküler spermatozoanın ICSI için yaygın olarak kullanımı TESE'nin doğru olarak predikte edilmesi açısından çok önem kazanmaktadır. Günümüzde bu nedenle en yaygın kullanılan parametreler testiküler volüm, FSH seviyesi ve klinik hikayedir. Bilateral kriptorşidizm universal olarak non-obstrüktif testiküler disfonksiyon ile ilişkili olarak kabul görmektedir. Buna rağmen bu çalışmada, orşiopeksili azoospermik hastalarda inmemiş testis öyküsü olmayan NOA tanılı hastalara kıyasla yüksek oranda obstrüksiyon bulguları (histolojik sonuçlar ve TESE sonuçlarına göre) ve düşük oranda kromozomal anormallikler ve Y mikrodelenjyonları gözlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, testiküler histolojik çalışma yokluğunda azoospermik hastalarda bilateral orşiopeksi klinik değişken olarak TESE için negatif bir prognostik faktör olarak görülmemelidir. Kriptorşidizm öykülü

azoospermik hastalar direkt olarak sekretuar veya testiküler azoospermi sınıfına sokulmamalıdır. Ayrıca NOA öntanılı hastalarda üroseminal enfeksiyon/enflamasyon doğru bir şekilde değerlendirilmelidir çünkü testiküler spermatozoa alınmasında pozitif prediktif bir faktör olarak ortaya çıkabilmektedir. Sonuç olarak, bilateral kriptorşidizmin testiküler sekretuar disfonksiyona yol açtığı düşünülse bile TESE ile bu hastaların yaklaşık %40'ında büyük oranda

spermatozoa elde edilmesi mümkün olmuştur. Bu veriler, azoospermik orşiopeksili erkeklerde seminal veziküllerde konjenital veya kazanılmış obstruktif anomalilerin varlığını düşündürmektedir.

Çeviri:

Op. Dr. Burak Turna, Prof. Dr. Bülent Semerci
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnhibin B: Normal ve kriptorşitizm öyküsü olan erkekler arasında fertilite indekslerinin karşılaştırılması

Lee P A, Coughlin M T, Bellinger M F
J Clin Endocrinol Metab. 2004 ;86(6): 2576-2583

İnfertilite; inmemiş testise bağlı olarak ortaya çıkan en yaygın problemlerden biridir. Bu çalışmanın yapıldığı merkeze ait daha önce yayınlanan ve geniş bir vaka serisini kapsayan çalışmada; bilateral inmemiş testis öyküsü olanların %38'inin, unilateral inmemiş testis olgularının %10'unun ve kontrol grubundaki erkeklerin ise %5'inin infertil olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma için bir önceki çalışmaya dahil edilen erkeklerden serum İnhibin B, FSH, LH, total testosteron -serbest testosteron düzeyi ölçümleri ve semen analizi için kan ve semen örnekleri alınmış ve yukarıdaki parametreler açısından normal ve düşük sperm sayısına sahip olgular ile yine çocuk sahibi olan ve olamayan erkekler arasında herhangi bir fark olup olmadığına bakılmıştır. İstatistiksel analiz sonucunda; ortalama serum inhibin B düzeyleri inmemiş testisli erkeklerde (109 ± 59 pg/ml) kontrol grubuna göre (153 ± 60 pg/ml) daha düşük iken ($p < 0.001$), FSH düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (7.4 ± 6.2 vs 4.0 ± 3.2 ; $p < 0.0001$). İnhibin B düzeyleri inmemiş testisli erkeklerde diğer tüm parametrelerle korelasyon gösterirken, kontrol grubunda sadece gonadotropinlerle korale bulunmuştur. Ayrıca kriptorşitik erkekler arasında düşük sperm sayısına sahip olanlarda serum inhibin B düzeyleri, normal sperm sayılı erkeklere göre an-

lamalı derecede daha düşük bulunmuştur (124 ± 47 vs 75 ± 48 pg/ml; $p < 0.001$). Kontrol grubunda ise normal ve düşük sperm sayısına sahip erkekler arasında inhibin B düzeyleri açısından fark bulunmamıştır (155 ± 61 vs 149 ± 63 pg/ml). Serum inhibin B düzeyi fertil grup (paterniteye dayanılarak) ve infertil grup arasında karşılaştırıldığında inmemiş testisli olgularda anlamlı farklılık görülürken (117 ± 62 vs 73 ± 52 pg/ml; $p < 0.03$) kontrol grubunda böyle bir farklılık tespit edilmemiştir (163 ± 62 vs 146 ± 73 pg/ml).

Yukarıdaki veriler doğrultusunda inmemiş testisli erkeklerde serum inhibin B düzeylerinin testiküler fonksiyonlar ile korale olduğu, düşük inhibin B düzeylerinin azalmış seminifer tubül fonksiyonlarını predikte edebileceği ve sonuç olarak ta fertilite potansiyelini belirleyebileceği ifade edilmiştir. Yüksek FSH düzeyleri ile birlikte düşük serum inhibin B seviyeleri ve azalmış sperm dansitesi inmemiş testisli olgularda infertilite için artmış bir riskin göstergesidir denilmiştir.

Çeviri:

Dr. Zafer Tokatlı, Doç. Dr. Tarkan Soygür
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Nonobstrüktif azoospermili erkeklerde varikoselektominin rolü

Schlegel PN, Kaufmann J
Fertil Steril. 2004 Jun;81(6):1585-8

Son yıllarda erkek faktörüne bağlı infertilite alanında büyük değişiklikler olmuş ve eskiden çocuğu olamayacağı düşünülen kişiler çocuk sahibi olabilmektedirler. Nonobstrüktif azoospermili (NOA) veya testiküler yetersizliği olan kişilerin testislerinden sperm elde edilebilmesi ve bu spermın ICSI yardımı ile yumurtayı fertilize edebilmesi, sağlıklı nesillerin sağlanması ve bu erkeklerde çocuk sahibi olma şansını getirmiştir.

Bu yenilikle birlikte eskiden kabul gören görüşler tekrar tartışılır hale gelmiştir, bunlardan birisi de varikozel ve infertilite ilişkisidir. Oligospermi vakalarında varikoselektominin sperm sayı ve motilitesini düzelttiği bir çok kez bildirilmiştir. Fakat azoospermide varikoselektominin değeri tartışmalıdır. Son bir çalışmada azoospermik erkeklerde semen parametrelerinde bir miktar düzelme olduğu bildirilmiştir. Yirmi dört aylık takipte 28 kişinin 12'sinde (%43) ejakulatta sperm bulunmuştur. Diğer bir çalışmada 22 NOA'li erkeğin 12 sinde (%55) ejakulatta sperm tespit edilmiştir. Bir çok çalışma ICSI öncesi dönemde yapılmıştır, ayrıca bu çalışmalarda azoospermi-kriptospermi ayrımı yapılmamıştır. Bazı çalışmalarda varikoselektomi sonrası ICSI için yeterli sperm ejakulattan değil TESE ile sağlanmıştır. Bu çalışmada varikoselektominin TESE'ye ihtiyaç duyma üzerine olan etkisi ve ayrıca retrospektif olarak varikozel onarımının TESE'de sperm bulma şansı üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

Varikozel onarımının TESE sonuçlarına etkisi: Kasım 1995 - Nisan 2001 yılları arasında NOA nedeniyle TESE uygulanmış vakaların dosyaları taranmıştır. TESE uygulanan ve fizik muayene varikozel veya ultrason ile >2.7 mm üzerinde ven çapı saptanmış 138 erkek tespit edilmiştir. Bu vakalarda varikoselektomi uygulanmış ve uygulanmamış olarak tekrar sınıflanmıştır. Hasta dosyalarından kar-yotip, Y-kromozomu mikrodilesyonu, testis volümü, FSH, Testosteron ve testis biyopsi sonuçları kayıt edilmiştir.

Azoospermik erkeklerde varikozel onarımının etkisi: 180 hasta unilateral veya bilateral varikoselektomi uygulanmış, bunlardan 31 tanesinde semen analizinde pellet testi ile non obstrüktif azoospermi tespit edilmiştir. Bu vakalar postoperatif dönemde semen analizinde sperm görülmesi ile takip edilmiştir.

Bulgular: TESE uygulanan ve varikozeli olan 138 hastadan 68 tanesine varikoselektomi uygulanmış, 70 tanesine uygulanmamıştır. TESE uygulanan 138 hastanın 83'ünde (%60) sperm saptandı. Varikoselektomi sonrası (ort. 38.3±45.8 ay) 68 vakanın 41'inde (%60), ve varikoselektomi yapılmamış 70 vakanın 42'sinde (%60) sperm tespit edilmiştir.

Genetik anomalilerin TESE üzerine etkisi: 138 vakanın 82 tanesine Y kromozomu mikrodilesyonu incelemesi yapılmıştır. 14 vakada (47,XXY) tespit edilmiş, 11'inde (%79) TESE'de sperm bulunmuş, 7 vakada ise Y kromozomu mikrodilesyonu tespit edilmiştir. Testisin histolojik değerlendirmesinde, varikozel uygulanması veya uygulanmaması arasında fark bulunmamıştır. Varikoselektomi öncesi azoospermik 31 vakanın 7 tanesinde (%22) motil veya nonmotil spermatozoa postoperatif 14.7 ay sonra semende bulunmuştur. Fakat sadece 7 vakanın 3 tanesinde (%9.6) spermatozoa yapı ve sayısı TESE'ye gereksinim duyulmamasına yetecek düzeyde bulunmuştur.

Sonuç olarak bu bulgular; NOA vakalarında varikoselektomi uygulanmasının, TESE gereksinimini nadir olarak ortadan kaldırdığını göstermektedir. Ayrıca varikozel tespit edilen erkeklerde TESE öncesi varikoselektomi TESE sonuçlarını etkilememektedir. NOA vakalarında varikoselektomi, sadece genç ve büyük varikozeli olan erkeklerde uygulanmalıdır.

Çeviri:

Doç. Dr. Hamdi Özkara

İ. Ü., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Adolesan varikosel

Dr. Murat Akand, Doç. Dr. Tarkan Soygür
A.Ü.T.F. Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD

İnsidans

Çeşitli çalışmalar adolesan erkeklerde varikosel insidansının yaklaşık %15 olduğunu göstermiştir (1). Bu oran erişkin erkek popülasyondaki insidansa yakındır. Dört binden fazla Türk çocuğu inceleyen bir araştırma 10 yaş altında %1'den az olan varikosel prevalansının 11-19 yaşındaki çocuklarda %11'e yükseldiğini göstermiştir (2). Bu çalışmada yazarlar 15-19 yaş arasında prevalansta progresif bir artış olduğunu bildirmişler ve bunu pubertal gelişim ile açıklamışlardır (2). Ancak pubertal dönemde testise olan artmış kan akımı varikosel gelişiminde muhtemelen etkili olsa da asıl mekanik ilişki hala belirsizdir.

Varikosel olguların %90'ında sol tarafta saptanırken, %10'unda ise bilateralidir. Unilateral, primer olarak sağ tarafta varikosel oldukça nadirdir (2). Varikoselli adolesanlarda yapılan prevalans çalışmaları grade 1 lezyonların %60, grade 2'nin %27 ve grade 3'ün ise %17 oranında bulunduğunu göstermiştir (3). Günümüzde hastanın kendisinin fark edip doktora başvurduğu daha yüksek grade'li varikosel vakaları giderek daha fazla tespit edilmektedir. Bu durum muhtemelen pediatristler rutin muayenede çocukları ayakta muayene edip varikosel muayenesinde deneyim kazanana yani düşük grade'li varikosellere tanı koymaya başlayana kadar devam edecek gibi durmaktadır.

Varikosel tanısında fizik muayene altın standart olsa da varikoseller radyolojik olarak da tanınabilir. Renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) ve venografi fizik muayenede belirgin olmayan varikosele tanı koydurabilir. Meachem, asemptomatik erişkinlerdeki bir seride varikosel insidansının fizik muayenede %15, RDUS'de %18 (spermatik ven dilatasyonuna dayanarak) ve RDUS'de geri akım insidansının %35 olduğunu bildirmiştir (4). Varikoselin RDUS tanısı, tanı da kullanılan kriterler olan spermatik ven sayısı ve çapı veya retrograd akım göz önüne alındığında açık değildir. Ayrıca postoperatif RDUS çalışmaları ile sperma-

tik venografi arasındaki zayıf korelasyon RDUS bulgularının anlamını daha da şüpheli kılmaktadır (5). Bu nedenle radyolojik olarak (RDUS ile) tanı konulan subklinik varikoselin önemi hala belli değildir.

Adolesan varikosel ile ilişkili sol testis volümünde azalma veya hipotrofi varlığı oldukça önemli konulardan birisi olagelmıştır. Bazı çalışmalarda varikosel bağlı testiküler hipotrofi insidansı %34-81 olarak verilmektedir (6). Türkiye'den Akbay ve ekibinin yaptığı çalışmada hipotrofi prevalansı %9 olarak bulunmuştur (2).

Patofizyoloji

Varikoselin fertilitiyi bozucu mekanizması bir çok araştırmanın konusu olmuştur. Varikoselin neden olduğu artmış testiküler sıcaklığın fertilitite üzerine olan zararlı etkisi gösterilmiştir. Ancak, varikoselin etkisi sadece ipsilateral gonadda değil, her iki testiste de ortaya çıkabilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir araştırma varikosele bağlı testiküler lamina propria kalınlığının arttığını, myofibroblastların fibroblastlara dönüşümünün bozulduğunu ve spermatik venöz kanda nitrik oksit düzeylerinin arttığını göstermiştir (7-9). Bu bulguların cerrahiden sonra geri düzelebilirliği ve klinik anlamı henüz belirlenememiştir.

Cerrahi Endikasyonları

Adolesan varikosel tedavisinin en zor kısmı cerrahi müdahalenin açık kriterlerinin saptanamamış olmasıdır. Pediatrik ürologlar tarafından benimsenen kriterler arasında hipotrofi (tutulan testisin gelişiminde bozulma), büyük varikosel, anormal GnRH stimülasyon testi, semptomlar, bilateral varikosel ve soliter testis bulunmaktadır. Adolesan varikosel insidansının yetişkinlerdekine yakın olduğu ve erişkinlerin %80'inin varikoselden etkilenmediği, sadece %20'sinin fertilitite problemi yaşadığı gerçeğinden yola çıkarak cerrahi müdahaleden en fazla yarar görecektir ço-

cukların seçimi halen bu konu ile ilgilenen pediatrik ürologlar için bir sorundur.

Hipotrofi

İlgili testisin gelişiminin bozulması cerrahi müdahale için en çok kabul gören kriterdir. Hipotrofi konusunun en karmaşık yanı hipotrofi tanımının net olmamasıdır. Bazı yazarlar hipotrofiyi testiste %10 hacim kaybı olarak tanımlarken, bazıları da %25'in anlamlı olduğunu belirtmektedir (10,11). Bazı araştırmacılar testisler arasında 2 ml'lik mutlak hacim farkını hipotrofi olarak alırken, diğerleri ise 3 ml'lik farkı kullanmayı tercih etmektedir (12,13). Ancak, adolesanlardaki bu değerlerin uzun dönem fertilité durumları ile korelasyonu gösterilememiş olduğundan bu değerlerin önemi belli değildir (14). Ayrıca normal çocukların küçük bir yüzdesi pubertal gelişim sırasında asimetrik testiküler büyüme göstermektedir (15). Bu nedenle, bazı olgularda cerrahiden önce testiküler hacimde hafif bir fark görülebilir. Diğer bir problem ise testiküler hacmi ölçmede kullanılan tekniklerin çeşitliliğidir. En sık olarak orkidometre (Prader, Rochester, Takihara) kullanılmakla birlikte daha önceleri cetveller ve kaliperler kullanılmıştır. Son zamanlarda yapılan insan ve hayvan çalışmalarında skrotal ultrasonografi ile hacim ölçümlerinin hacim farklılıklarını belirlemede daha doğru olduğu gösterilmiştir (16). Skrotal ultrasonografinin ayrıca retroperitoneal kitle, intra-testiküler varikozel veya testiküler mikrolitiazis gibi beklenmeyen patolojileri de tespit etme avantajı vardır.

Cerrahi müdahale çoğunlukla hipotrofik testisin kompansatuar büyümesi ile sonuçlanmaktadır. Bu oran Parrot tarafından %53-90 ve Yamamoto tarafından yaklaşık %100 olarak bildirilmiştir (10,17).

Bazı araştırmacılar hipotrofiye ek olarak ya da izole olarak tutulan testisin bazen normal kontralateral testisten daha "yumuşak" olduğunu ve testiküler turgorun spermatik ven ligasyonundan sonra iyileştiğini bildirmiştir. Oldukça subjektif olduğu için bu kriter hakkında yorum yapmak güç gibi görünmektedir. Ancak testis turgorunu belirleyen doğru ve tekrarlanabilir bir araç bu tip hastaların takibinde yararlı olabilir gibi durmaktadır.

Büyük Varikozel

Hipotrofiden sonra cerrahi müdahale için sıkça kullanı-

lan kriter büyük varikozeldir. Gerçekten, yayınlanan cerrahi serilerde grade I varikozel nadiren bulunmaktadır. Erişkinlerden elde edilen varikozel boyutu ile fertilité durumunu karşılaştıran bilgiler, grade III varikozelin düşük sperm sayısı birlikte olduğunu ve cerrahi müdahaleye artmış spermiyogram cevabı verdiğini göstermektedir (18).

GnRH

Çeşitli araştırmacılar varikozel ile ilişkili olabilecek bir endokrinopatiji ortaya koyabilmek için varikozelli hastalarda GnRH stimülasyonu yapmışlardır. Kass 104 hastadan oluşan seride GnRH stimülasyonuna %69 normal yanıt alırken, %31 oranında artmış FSH ve LH cevabı tespit etmiştir (25). Bir başka çalışmada, Osuna, Tanner evre III-IV olan ve varikozeli bulunan 41 hastayı 22 normal hasta ile karşılaştırmıştır ve GnRH stimülasyonuna LH veya FSH cevabında herhangi bir fark olmadığını göstermiştir (19). Diğer taraftan Tanner evre V'de hastaların %44'ünde aşırı LH, FSH cevabı görülmüştür. Bu çalışmada gonadotropin cevabının yaşı ve pubertal durumun bir fonksiyonu olduğu ve varikozel grade'inden bağımsız olduğu kararına varılmıştır.

Bununla birlikte, Fideleff, Tanner evre III hastaların bazal FSH düzeylerinde ve Tanner evre IV olanların GnRH'ya LH cevabında anomali tespit etmiştir (20). Ancak, bu çalışmada her bir Tanner evresi göz önüne alındığında varikozel grade'i ile hormonal ölçümler arasında bir korelasyon saptanamamış ve cerrahiden önce ve sonraki hormonal bulgular arasında bir fark bulunamamıştır (20). Bu sonuçlara bağlı olarak, bu GnRH testinin cerrahi endikasyon saptamadaki değeri net değildir yorumu yapılmıştır. Anormal testis histolojisi ile GnRH'ya artmış yanıt korele eden tek çalışma Aragona tarafından bildirmiştir (21). Ne yazık ki cerrahi endikasyon olarak GnRH stimülasyonunu araştıran bu çalışmanın en zayıf yönü fertilité ile uzun dönem korelasyonun bulunmamasıdır.

Semen Analizi

Varikozelli adolesan hastaların semen analizi bilgileri oldukça dağınıktır. Paduch, varikozelli 38 adolesanı (17-19 yaş) 36 sağlıklı kontrol ile karşılaştırdığı çalışmada varikozel grubunda sperm motilitesi ve morfolojisinde belirgin bozukluk olduğunu, fakat sperm sayısında anlamlı

bir fark bulunmadığını göstermiştir (22).

Lenzi, adolesans dönemde opere edilen 5 yılın üzerinde takibi olan, 19 hastanın semen parametrelerini opere edilmemiş varikoselli hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırmıştır (23). Opere olan gruptaki sperm motilitesi ve morfolojisinin kontrol grubu ile karşılaştırılabilir düzeyde ve opere edilmeyen hastalardan daha iyi olduğunu, fakat sperm konsantrasyonunun kontrol grubundan daha düşük olduğunu tespit etmiştir (23). Sayfan, benzer olarak 32 olguyu adolesan varikoselektomi sonra değerlendirmiş ve semen parametrelerini ve testis hacmini opere edilmeyen varikoselli hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırmıştır (11). Tedavi edilen hastalar ile kontrol grubu arasında testis hacimlerinde ve semen parametrelerinde herhangi bir fark olmadığı bulunmuştur (11). Tedavi edilmeyen grupta testis hacimleri ve sperm sayısı daha düşüktür (11). Her iki çalışma da adolesan varikoselektominin profilaktik değerini destekler niteliktedir.

Şimdiye kadar bu konuda yapılmış olan tek prospektif çalışma olan cerrahi seride Yamamoto tedavi edilmiş 29 varikoselli hasta ile tedavi edilmeyen 22 hasta ve 18 kontrol arasında semen değerlerinde bir fark bulunmadığını, fakat cerrahi grubunda onarımdan sonra sperm konsantrasyonunun iyileştiğini tespit etmiştir (17).

Semptomlar

Varikoselli adolesanlarda semptomlar nadirdir. Diamond, hastaların %3'ünde ağrı olduğunu bildirmiştir (33). Ağrı varikoselle ilişkili olduğunda, cerrahi sonrası vakaların %80-90'ında belirgin olarak düzelmektedir.

Bilateral Varikoseller, Soliter Testis

Bilateral varikosellerde ve soliter testislerdeki varikosellerde sorun; bu durumlarda testis gelişimini izlemenin yetersiz olması (normal, kontralateral testis olmadığı için) ve daha belirgin fizyolojik etkilerin söz konusu olabileceği kaygısıdır. Her ne kadar bu konuda yeterli destekleyici literatür bulunmasa da, bu tip olgular için erken müdahaleyi destekler yaklaşım haklı gibi görünmektedir.

Tedavi Seçenekleri

Geleneksel cerrahi yaklaşımlar arasında testiküler arte-

rin korunabildiği inguinal İvanissevich ve yüksek inguinal Palomo prosedürleri bulunmaktadır. Son zamanlarda, mikrocerrahi subinguinal yaklaşım, laparoskopik spermatik ven ligasyonu ve skleroterapi bazı merkezlerde tercih edilen yaklaşımlar olmuştur.

Yeni sayılabilecek bir çalışma varikosel için uygulanan cerrahi tekniklerinin %36'sının inguinal (İvanissevich), %30'unun subinguinal, %21'inin Palomo ve %10'unun laparoskopik yöntem olduğunu göstermiştir (24).

İvanissevich ve Palomo prosedürleri

Spermatik korda inguinal yaklaşımın uygulandığı İvanissevich prosedürü spermatik ven ligasyonu için en sık kullanılan yöntemdir. Anatomik aşinalık, kord yapılarına kolay ulaşım, spermatik arterin bulunmasına ve korunmasına olanak sağlaması ve minör morbidite gibi avantajları mevcuttur. Uzun dönem varikosel onarımında İvanissevich prosedürünün başarı oranı yaklaşık %85'dir. Lenfatiklerin bağlanmasına sekonder hidrosel insidansı %15'dir.

Yüksek inguinal insizyon ile yapılan Palomo prosedürü operatörün pampiniform pleksusun üzerinde spermatik damarlara ulaşmasına olanak sağlar. Böylelikle tek bir dal halinde spermatik ven bağlanabilir. Kass ve Marcol spermatik arter korunmaya çalışıldığında %89, tüm spermatik vasküler kompleks bir arada bağlandığında %98'lik başarı oranı bildirmiştir (25). Benzer başarı oranları Palmer tarafından da bildirilmiştir (26). Bu yöntemin avantajı vaz deferensten ve böylelikle kollateral testiküler arteriyel kan akımı için güvenilebilir vazal arteriyel daldan kaçınılmasıdır. Palomo prosedürü ile hidrosel insidansı yaklaşık %7'dir. Kass Palomo yöntemini adolesanlarda tercih edilmesi gereken prosedür olarak tavsiye etmiştir.

Palomo yaklaşımı aleyhine geliştirilen tartışma spermatik arterin ligasyonudur. Çeşitli çalışmalarda arter ligasyonu değerlendirilmiş ve testise herhangi bir zararının olmadığı gösterilmiştir. Atassi, komplet Palomo prosedürü ile arter korunan yöntemi karşılaştırmış ve testis gelişimini değerlendirmiştir. Sonuçta, her iki grupta karşılaştırılabilir kompensatuar büyüme olduğunu, fakat hiçbir hasta da atrofi bulunmadığını belirtmiştir (27).

Subinguinal Mikrocerrahi Yaklaşım

Subinguinal insizyonla yapılan mikrocerrahi spermatik

ven ligasyonu Goldstein tarafından popülerize hale getirilmiştir (28). Mikroskop ile spermatik arteri ve lenfatikleri tanımlayıp korumak mümkündür ve böylece postoperatif hidrosel riski azaltılır. Goldstein, komplet Palomo ligasyonu ile karşılaştırılabilir, %98'lik bir başarı oranı bildirmiştir; %0.2'lik hidrosel oranları diğer tüm yaklaşımlardan azdır.

Mikrocerrahi subinguinal yaklaşımın avantajı spermatik arterin korunması ve düşük hidrosel oranıdır. Testiküler arterin korunmasının sonucu olarak spermatogenezin iyileşmesi doğrulanmadığından, kan akımının korunması sadece teorik olarak bir avantaj olarak kabul edilebilir.

Laparoskopik Varikoselektomi

Spermatik ven ligasyonuna yönelik laparoskopik yaklaşım son yıllarda belirgin popülarite kazanmıştır. Laparoskopi optik büyütme ile minimal invaziv ve hızlı cerrahi yaklaşım sağlar. Testiküler arterin laparoskopik olarak korunduğunu bildirilen çeşitli seriler mevcuttur.

Laparoskopik spermatik ven ligasyonunun başarı oranı açık Palomo yaklaşımının oranı ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Bununla birlikte, bazı serilerde daha da başarılı sonuçlar verilmektedir. Poddoubny, laparoskopik spermatik ven ligasyonu ile arteriyel ve lenfatikler korunarak, herhangi bir komplikasyon olmadan %99'luk başarı oranı bildirmiştir (29).

Bilateral varikoseller laparoskopik yaklaşım için özellikle çekici görünmektedir, unilateral onarıma ek bir morbiditesi yoktur. Teorik olarak laparoskopik yaklaşımın dezavantajı retroperitoneal prosedürün transperitoneal hale dönüştürülmesidir. Zamanla ve gelişmiş retroperitoneoskopik teknikler ile bu dezavantaj aşılabılır.

Embolizasyon Skleroterapi

Ürologlar varikosele mikrocerrahi ve laparoskopik teknikleri uygularken, girişimsel radyologlar spermatik ven-

lerin embolizasyonu veya skleroterapi ile ilgilenmektedirler. Bu yöntem ile, Clarke tarafından %90 ve Mazzoni tarafından %95 başarı oranları bildirilmiştir (30,31). Girişimsel radyolojik tekniklerin mikrocerrahi yaklaşım gibi arter ve lenfatikleri koruma avantajı vardır. Bununla birlikte hidrosel oranları Mazzoni'nin serisinde %0 ve Fette ve Mayr'ın serisinde %14 olarak rapor edilmektedir (32). Anjiyoembolizasyon, epididimit ve skrotal hematoma gibi komplikasyonlara yol açabilir, ve kullanılan balonlar akciğer gibi bölgelere migrate olabilir. Anestezi verilmesi gerekliliği ve girişimsel yaklaşımın prosedür süresi göz önüne alındığında, girişimsel radyolojik yaklaşımın geleneksel cerrahiye karşı avantajları tartışmalı olarak değerlendirilmelidir.

İzlem

Varikoselli adolesan hastaların çoğunun gözlem ve düzenli muayeneler ile takibi mantıklıdır. Bu kategoriye açıkça girenler varikosel boyutundan bağımsız olarak, eşit testiküler hacimli ve semptomsuz çocuklardır. Diamond, mümkün olduğunca tam bir ölçüm yapabilmek için yıllık fizik muayene ile birlikte skrotal ultrasonografiyi beraber uygulamaktadır (33). Bu hastalar Tanner evre V olduğunda uyum gösterirlerse semen analizi yapılması istenir. Hastaların gözlemsel takibinde yıllık semen analizi varikoselin etkisinin en sensitif fizyolojik değişkenini değerlendiren en güvenilir yöntem olarak görünmektedir. Adolesan hasta belirgin testiküler volüm farkı ile başvurduğunda, bu bulgunun 6-12 ay sonra doğrulanması ve daha sonra cerrahi onarım önerilmesi mantıklıdır. Alternatif olarak, eğer bu hasta normal bir semen analizi sonucu almışsa ve yıllık takip edilmeyi kabul ederse cerrahi olmayan bir yaklaşım uygulanması makul olabilir.

(Diamond DA: Adolescent varicocele: emerging understanding, BJU Int 2003; 92(1): 48-51 yazısından derlenmiştir.)

Deneyssel varikoselin ratlarda testiküler germ hücresi apoptozisine etkisi

Barqawi A, Caruso A, Meacham RB
J Urol. 2004 Jan;171(1):501-3.

Genel papulasyonda varikosel insidansı %9,5 ile %15 arasında bildirilirken bunlarında üçte ikisinden daha azının da subfertil olduğuna inanılmaktadır. Varikosel erişkin erkeklerde infertilitesi en sık düzeltilebilen sebebi olduğu halde varikosel ile infertilite arasındaki kesin ilişki hala açıklık kazanmamıştır. Daha önceki çalışmalar germ hücre apoptozisindeki değişikliklerin insanlarda varikosel ile ilgili olan infertilite gelişiminde rol oynayabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada otorler ratlarda deneyssel olarak oluşturulan varikoselin, germ hücre apoptozisi üzerindeki etkisini araştırmıştır.

Çalışmada 17 erkek erişkin Sprague-Dawley ratta sol renal ven daraltılarak deneyssel varikosel oluşturulmuş, 5 hayvana sham operasyonu uygulanmış, hiçbir cerrahi girişim geçirmemiş 5 hayvan kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Varikosel oluşturulan ratlar cerrahiye takiben 7,14 ve 28 inci günlerde, sham grubundaki hayvanlar 7 ve 28 inci günlerde kesilmişlerdir. Germ hücre apoptozisi değerlendirmek için TUNEL yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemin sonuçları her bir seminifer tubuler kesitteki apoptotik germ hücre sayısı olarak gösterilmiş, apoptozis varlığı transmisyon elektron mikroskopisi ile doğrulanmıştır.

Kısaca literatür gözden geçirildiğinde anormal derecede yüksek düzeylerdeki germ hücre apoptozisinin testiküler yetersizliğe ve erkekte infertiliteye katkıda bulunabileceğine dair teoriler kurulmuştur. Lin ve arkadaşları idiyopatik testiküler yetersizliği olan erkeklerden alınan testis biyopsilerinde artmış germ hücre apoptozisine rastladıklarından bu hipoteze destek sağlamışlardır. Anormal derecede yüksek düzeylerdeki germ hücre apoptozisi ile birlikte uzun süreli varikosel ve azalmış spermatogenez ile ilişkili olması varikoselin germ hücre apoptozisinde testiküler fonksiyon üzerine patolojik etkilerinin olduğunun bir göstergesidir. Buna karşılık Fujisawa ve arkadaşları normal kişilerle varikoselli subfertil erkeklerin testis biyopsisi ile değerlendirdiklerinde apoptotik germ hücre sayısını dü-

şük bulmuşlardır.

Bu konuya ışık tutmak için otorler böyle bir çalışmayı planlamışlardır. Testiküler varikosel oluşturulan hayvanlarda varikoselin, germ hücre apoptozisine zamanla etkisi değerlendirildiğinde normal ratlarda germ hücre apoptozisinin düşük olduğu, sham grubundaki germ hücre apoptozisinin normal kontrol grubuna göre anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Deneyssel varikosel oluşturulan ratlarda 14 gün sonunda ipsilateral testislerde germ hücre apoptozisi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Herbir seminifer tubülde apoptotik germ hücre sayısı 28. günde 7 ve 14. gündeki değerlerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.

Kontrol ve sham grubundaki hayvanların her bir tubuler kesitteki apoptotik germ hücre sayısı ortalama 0,05 ve 0,15 olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Varikosel oluşturulduktan 7,14 ve 28 gün sonra kesilen ratların apoptotik hücre sayısı ipsilateral testiste 0,15 , 0,23 ve 0,27 bulunurken, kontralateral testiste 0,14, 0,16 ve 0,17 bulunmuştur. Ayrıca varikosel grubun kontralateral testisindeki apoptotik germ hücre sayısı ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Varikosel oluşturulduktan 14 gün sonra ipsilateral testiste apoptotik hücre sayısı ortalaması ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmıştır ($p<0,05$). Ortalama apoptotik hücre sayısı ipsilateral testiste 28. günde en yüksek değerde bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma, deneyssel varikoselde ipsilateral testis hasarının moleküler seviyede zamana bağımlı olarak arttığını göstermektedir, ayrıca bu model kullanılarak varikosel operasyonunun etkileri ve varikoselin fizyopatolojisiyle ilgili bilgilerin elde edilebilmesi mümkündür.

Çeviri:

Op. Dr. Volkan Tuğcu, Prof. Dr. Ali İhsan Taşçı
Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. İbrahim Bozkırlı



Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anabilim Dalı Başkanı

Profesör Dr. İbrahim Bozkırlı 1947 yılında Mersin’de doğmuş, ilk orta ve lise eğitimini aynı şehirde yaptıktan sonra, 1965 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesine girip, 1971’de aynı fakülteden mezun olmuştur. 1971-1973 yıllarında askerlik görevini yapmış, 1973 yılında Hacettepe Üniversitesi Üroloji kliniğinde asistanlığa başlamış ve 1977 yılında aynı klinikte Üroloji uzmanı olmuştur. 1977-1979 yılları arasında önce Bursa SSK hastanesi Üroloji uzmanlığı, sonra Ankara Belediye hastanesi Üroloji uzmanlığı yapmıştır. 1979’da yeni açılan Ankara İktisadi ve İdari Bilimler Tıp Fakültesinde Üroloji öğretim görevlisi olmuş, 1982 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi kurulunca aynı fakültede Üroloji doçenti olmuş, 1988’de profesör olmuştur.

Evli ve 2 çocuk babası olan Profesör Dr. İbrahim Bozkırlı 1983’den beri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji anabilimdalı başkanlığını yürütmekte olup, 145 yurtdışı ve yurtiçi yayını, 85 yurtdışı ve yurt içi tebliği, 3 türkçe kitapta infertilite bölümleri ve 1 üroloji ders kitabı bulunmaktadır.

Profesör Dr. İbrahim Bozkırlı’nın ilgilendiği konuların başında erkek infertilitesi, taş hastalığı, BPH ve prostat kanseri gelmektedir.

Prof. İbrahim Bozkırlı’nın fikrine göre Türkiye’de Ürologlar genellikle diğer ürolojik hastalıklara yeterli ilgiyi fazlası ile göstermelerine rağmen infertilite konusunu ihmal edegelmişlerdir. Bu nedenle erkek infertilitesi uzun yıllar Kadın –Doğum uzmanlarının ilgi alanına bırakılmıştır. ICSI

yapılamadığı günlerde belkide erkeklerin tedavi istemesi, kadınların çocuk sahibi olmak için her türlü acı ve tedaviye razı olmaları bunun en önemli sebeplerindendir. Halbuki ürolog olan Tulloc 1952’de infertilite tedavisi için varikoseli olan bir azoospermik hastaya spermatik ven ligasyonu ile 1 yıl sonra çocuk vermesine rağmen belki dünya, fakat özellikle Türk ürologları bu konu üzerine ancak 1980’den sonra, o da pek yoğun olmayan bir ilgi göstermişlerdir. Bu gün bile, ben ürologların infertilite tedavisinde aşırı ilgi gösterdikleri kanaatinde değilim. Pek çok genç arkadaşımız bir aileye bir bebek verebilmenin mutluluğunu yeteri kadar anlayamayıp hala ürolojik kanserlerle uğraşmaya çalışmaktadırlar. Bu nedenle ICSI ekibinde hala rutin olarak Ürolog çalışmamaktadır. Halbuki Kadın-Doğum uzmanı rutin olarak bulunmaktadır. Bence ICSI ekibinde ürolog ve kadın-doğum uzmanının sorumluluğu aynı olmalıdır.

PDE-5 inhibitörlerinin tedaviye girmesi ile erektil disfonksiyon tedavisinde çok ileri adımlar atılmıştır. Yeteri kadar başarılı olamayan Virag ameliyatlarına, penis anatomisine geri dönülmez bozukluklara yol açan penis protezlerine çok sınırlı ihtiyaç kalmıştır. Tadalafil, Sildenafil, Vardenafil gibi PDE-5 inhibitörleri kanımca asrın buluşu niteliğindedir. Ürologları bu açıdan erektil disfonksiyonda oldukça rahatlatmışlardır.

Ürologların infertilite konusunda da gerekli ilgiyi göstermeleri dileklerle arkadaşlara mutlu ve sağlıklı günler dilerim.

Kadında sirkumsizyon ve genital mutilasyon

Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

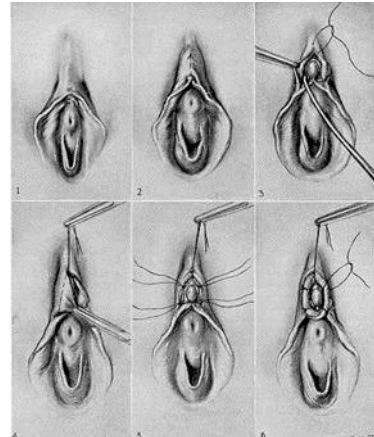
Kadında yeterli etkinlik ve yeterli süre cinsel uyarı varlığında 'kadın cinsel cevap döngüsü' adını verdiğimiz birini izleyen dönemler yaşanacaktır. Masters ve Johnson (1966)'ın 4 fazlı, Kaplan (1974)'ın 3 fazlı tanımlamalarından sonra AFUD (1998)'de bu döngü cinsel istek, uyarılma, orgazm ve çözülme şeklinde tanımlanmış ve yaygın kabul görmüştür. Kadında cinsel fonksiyon bozuklukları (KCFB) da cinsel döngüye uygun olarak 'kadında stres oluşturacak şekilde, cinsel yanıt döngüsünün herhangi bir aşamada bozulması ve/veya cinsel ilişkide ağrı duyulması' olarak tanımlanmış ve cinsel istek, uyarılma, orgazm ve cinsel ağrı bozukluğu olmak üzere dört ana kategoriye ayrılmıştır (1). KCFB prevalansı geniş katılımlı çalışmalarda %38-63 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (2-5). Etiyolojide fiziksel, biyolojik, psikolojik, emosyonel ve kişiler arası ilişkiler gibi bir çok nedenin varlığı gösterilmiştir (1,4-6).

Kadında sirkumsizyon KCFB'nin hem tedavileri hem de etyolojik nedenleri arasında yer alabilen klinik bir durumdur. Antropologlar sirkumsizyonun başlangıcı hakkında görüş birliğine varamamıştır. Başlangıç tarihini M.Ö. 15000 yıllarındaki taş devrine kadar götürenler varsa da, 6000 yıl önce antik Mısır'da sirkumsizyonun varolduğu belgelenmiştir (7). Sirkumsizyon uygulamaları tarihi gelişim sürecinde, hem kadın hem erkek için 'taraf' ve 'karşı taraf'ların katılımıyla yoğun bir şekilde tartışılmıştır. Günümüzde de medikal ve paramedikal bir çok gerekçe ile azımsanmayacak bir oranda uygulamalar sürmekte, kadın yaşamı, özellikle kadın cinsel yaşamı için önemli bir klinik durum olarak ilgi çekmektedir.

Klitoral fimozis ve medikal sirkumsizyon

Normal anatomik yapılanmada her iki labia minörün kraniale doğru retraksiyonu ve beraberinde klitoral prepusyumun tam retraksiyonu ile klitoral glansın bütünüyle açığa çıkması gerekmektedir. Prepusyumun tam retraksiyonuna rağmen glans klitorisin açığa çıkmaması ya da sı-

nırlı şekilde açığa çıkmasına 'klitoral fimozis' denir (8). Prepusyum dokusunun konjenital olarak dar ve uzun olması, tekrarlayan dermal enfeksiyonlar veya künt travmalara bağlı esnekliğini kaybetmesi ve glans klitorise yapışıklıklar göstermesi patolojinin nedeni olarak ileri sürülmüştür (8,9). Munarriz ve arkadaşları, seksüel disfonksiyon yakınmaları için değerlendirdikleri kadınlarda, %22 oranında klitoral fimozis rapor ettiler (8). Rathmann, glans klitorisin görülebilme miktarına bağlı olarak (retraksiyona rağmen prepusyum glansın %25'ini örtüyorsa 1+, tamamını örtüyorsa 4+ olacak şekilde) klitoral fimozisi 4 dereceye ayırmıştır (9). Munarriz, kendi kliniğinde sirkumsizyon uygulamakla beraber, klitoral fimozis varlığında, kadınlarda azalmış klitoral duyarlılık, seksüel ağrı ve bunların sonucu olarak orgazma ulaşmada yetersizlik oluşabileceği hipotezinde bir karmaşa yaşandığını ifade etmiştir (8). Buna karşın bir çok araştırmacı, fimozisin seksüel disfonksiyon nedeni olabileceğini, üçüncü ve dördüncü derece fimoziste cerrahi tedavi gerektiğini bildirmişlerdir (9,10-14). Önerilen cerrahi teknik prepusyumda ve glandüler dokudaki yapışıklıkların çözülmesi ve seksüel uyarımda klitorisin kolayca dışarı çıkmasına olanak tanıyacak şekilde prepusyumun sirkumsizyonudur (resim 1). Sirkumsizyonun, lokal aneste-



Resim 1. Kadında cerrahi sirkumsizyon. Klitoral glans ve prepusyumun sıyrılması, prepusyuma vertikal bir insizyon, fazla prepusyal dokunun eksizyonu ve cilt ve mukozanın sütüre edilmesi.



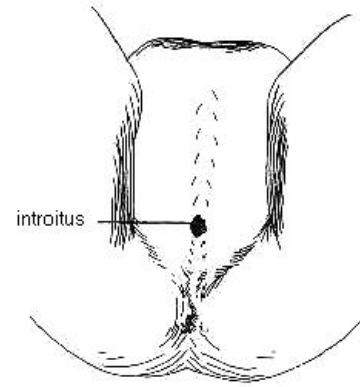
Resim 2. Medikal sirkümsizyon öncesi ve sonrası

zi altında, Rathmann klempsi gibi özel dizayn edilmiş ekipmanlar veya standart cerrahi malzemeler kullanılarak kolaylıkla uygulanabildiği; sirkümsizyon sonrasında, kozmetik sonuçların son derece başarılı bulunduğu (resim 2), seksüel uyarılma ve orgazm bozuklukları başta olmak üzere seksüel fonksiyon bozukluklarının da %90'lara varan oranlarda düzeldiği bildirilmiştir (9,10,12-14). Fimozis varlığında yapılması önerilen cerrahi sirkümsizyon 'female genital mutilasyon' ile yani kadın dış genital organlarının kültürel, dinsel ya da diğer sağlık dışı nedenlerle hasarlandırılmasıyla karıştırılmamalıdır.

Genital mutilasyon

Female genital mutilasyon (FGM), kadın dış genital organlarının kültürel, dinsel ya da diğer sağlık dışı nedenlerle değişik düzeylerde kesilerek hasarlandırılmasıdır (15). Afrika, Arap yarımadası, Hindistan ve Uzakdoğu'nun bazı toplumlarında kökleri oldukça eskilere dayanan ve hala son derece sık başvurulan bir uygulamadır (15,16). Dandash ve arkadaşları, Mısır'da kentli kadın popülasyonunda %81.7, kırsal kesimde yaşayan kadınlarda ise %97.2 oranında değişik düzeylerde FGM varlığını bildirmişlerdir (17). Günümüzde, dünya genelinde her hangi bir düzeyde genital mutilasyona maruz kalmış 120-150 milyon kadının var olduğu, her yıl yaklaşık 2 milyon kızın bu riskle karşı karşıya bulunduğu tahmin edilmektedir (15,16,18). FGM 1990'lı yıllarda uluslararası toplumun gündemine girmiş, WHO (World Health Organization), UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund) ve UNFPA (United Nation Population Fund)'nin ortak raporunda tanımlama ve sınıflaması yapılarak mücadele kapsamına alınmıştır. Bu rapora göre kadında genital mutilasyonun 4 tipi tanımlanmıştır: tip I, bir miktar klitoral doku ile birlikte veya sadece klitoral prepusyumun kesilmesi; tip II, klitorisin bütünüyle, labia minörlerin kısmen veya ta-

mamen çıkartılması (kalan dokular vajinal açıklığı örtemez); tip III, 'infibulasyon' olarak ta bilinen dış genitalin önemli kısmı yada tamamının çıkartılması ve vajinal vestibülün posterior komissürde ufak bir açıklık kalacak şekilde kapatılması (resim 3); tip IV, sınıflandırılmayan yani olguya özgü uygulamaların varlığı (15,16). FGM, özellikle kırsal kesimde, son derece olumsuz koşullarda sağlık personeli dışındaki uygulamacılar tarafından uygulanmakta ve erken dönemde şiddetli ağrı, hemoraji, bunlarla ilişkili şok ve ölüm gibi ciddi sorunlara, geç dönemde ise kronik genital ve/veya üriner enfeksiyonlar, keloid oluşumu, fertilitte veya doğurma problemleri gibi bir çok kalıcı ve tedavisi zor sağlık sorunlarına neden olmaktadır (15-19).



Resim 3. Tip III female genital mutilasyon -infibulasyon, klitoris ve labial formasyonlar eksize edilip sütüre edilmiş, idrar ve menstrüel atıklar için posteriora küçük bir açıklık bırakılmış.

Onlarca çalışmada, genital mutilasyona uğramış kadınların seksüel fonksiyonlarında, psişik sorunlarında eklenmesi ile cinsel istek azlığından uyarılma, orgazma ulaşma ve seksüel ağrıya kadar bir çok alanda, son derece olumsuz etkilenmeler rapor edilmiştir (17-19). FGM'li kadınlarda seksüel fonksiyonların düzeltilmesi için psikoterapi ve medikal tedavilerin yanı sıra, koite olanak sağlamak ve/veya koit sırasındaki tekrarlayan travmaların önüne geçmek, ağrıyı gidermek ve seksüel olarak uyarılabilir kalan dokuları (vestibüler bulbus, klitoral artık vs.) ortaya çıkarmak için cerrahi müdahale gerekliliği bildirilmiştir. Bu amaçla olgudan olguya değişen farklı uygulamalar olmakla birlikte bu grup kadınlarda genel adı ile 'deinfibulasyon' denen ve dış genital yapıları normal anatomik lokalizasyonlarına döndürmeyi amaçlayan bir cerrahi tedavi uygulanmakta, gerektiği ve şartların uygun olduğu durumlarda çeşitli 'klitorolabioplasti' yöntemleri ile kombine edilmektedir (20-22).

Kaynaklar:

1. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, Goldstein I, Graziottin A, Heiman J, Laan E, Leiblum S, Padma-Nathan H, Rosen R, Segraves K, Segraves RT, Shabsigh R, Sipski M, Wagner G, Whipple B. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000;163: 888-893.
2. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-544.
3. Frank E, Anderson C, and Rubinstein D. Frequency of sexual dysfunction in "normal" couples. *N Engl J Med* 1978; 299: 111-115.
4. Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR, Bachmann GA: Prevalence of sexual dysfunction in women: results of a survey study of 329 women in an outpatient gynecological clinic. *J Sex Marital Ther* 1993; 19: 171-188.
5. Geiss IM, Umek WH, Dungal A, Sam C, Riss P, Hanzal E. Prevalence of female sexual dysfunction in gynecologic and urogynecologic patients according to the international consensus classification. *Urology* 2003; 62(3):514-8.
6. Berman JR, and Bassuk J: Physiology and pathophysiology of female sexual function. *World J Urol* 2002; 20: 111-118.
7. Karaman MI. Tüm yönleriyle sünnet. www.androloji.org.tr.
8. Munarriz R, Talakoub L, Kuohung W, Gioia M, Hoag L, Flaherty E, Min K, Choi S, Goldstein I. The prevalence of phimosis of the clitoris in women presenting to the sexual dysfunction clinic: lack of correlation to disorders of desire, arousal and orgasm. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 (Suppl 1): 181-5.
9. Rathmann WG. Female Circumcision: Indications and a New Technique. *General Practitioner* 1959, 20(3): 115-120
10. McLintock DG. Phimosis of the prepuce of the clitoris: indication for female circumcision. *J R Soc Med* 1985; 78(3):257-8.
11. Cox G. De virginibus puerisque: the function of the human foreskin considered from an evolutionary perspective. *Med Hypotheses* 1995; 45(6): 617-21.
12. McDonald CF. Circumcision of the Female. *General Practitioner* 1958; 18(3): 98-99.
13. Wollman L. Female circumcision. *J Am Soc Psychosom Dent Med* 1973; 20(4):130-1.
14. Dawson BE. Circumcision in the female: Its necessity and how to perform it. *American Journal of Clinical Medicine* 1915; 22(6): 520-523.
15. Morrone A, Hercogova J, Lotti T. Stop female genital mutilation: appeal to the international dermatologic community. *Int J Dermatol* 2002; 41, 253-63.
16. Little CM. Female genital circumcision: medical and cultural considerations. *J Cult Divers* 2003; 10(1): 30-4.
17. Dandash KF, Refaat AH, Eyada M. Female genital mutilation: a descriptive study. *J Sex Marital Ther* 2001; 27(5): 453-8.
18. Dorkenoo E. Combating female genital mutilation: an agenda for the next decade. *World Health Stat Q* 1996; 49(2):142-7.
19. el-Defrawi MH, Lotfy G, Dandash KF, Refaat AH, Eyada M. Female genital mutilation and its psychosexual impact. *J Sex Marital Ther* 2001; 27(5):465-73.
20. Strickland JL. Female circumcision/female genital mutilation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001;14(3):109-12.
21. Thabet SM, Thabet AS. Defective sexuality and female circumcision: the cause and the possible management. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29(1):12-9.
22. Knight R, Hotchin A, Bayly C, Grover S. Female genital mutilation-experience of The Royal Women's Hospital, Melbourne. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39(1): 50-4.

Seksüel disfonksiyon epidemiyolojisi

MSc. Semiha Akın

İ. Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Seksüel disfonksiyon her iki cinsten seksüel cevap dönüsünde ve seksüel istekte bozukluklar ile karakterize, psikofizyolojik değişikliklere bağlı ortaya çıkan bir sorundur (1). Yaşam kalitesi ve karşı cinsle ilişkileri etkileyen seksüel disfonksiyon prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir. Epidemiyolojik veriler seksüel disfonksiyona yönelik uygun bakım, yaklaşım ve tedavinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. Erkek seksüel disfonksiyonların araştırılması yaygın iken, kadın seksüel disfonksiyona ilgi daha azdır (1,2).

Kadın ve erkek seksüel disfonksiyon prevalansını belirlemeye yönelik gerçekleştirilen çalışmalardan en önemlisi olan "Amerika Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması" [National Health and Social Life Survey (NHSLs)], 1992 yılında, Laumann ve ark. tarafından, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaşayan, 18-59 yaş arası, 1410 yetişkin erkek ve 1749 yetişkin kadın üzerinde gerçekleştirilmiştir. NHSLs, Kinsey ve ark.'nın çalışmasından sonra seksüel disfonksiyon prevalansını tanımlamaya yönelik gerçekleştirilen ilk çalışma olarak kabul edilmektedir (1).

"Amerika Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması"nda seksüel disfonksiyon prevalansı kadınlarda (%43) erkeklerden (%31) daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerin %21'inde prematür ejakülasyon, %5'inde seksüel istekte azalma, %5'inde erektile disfonksiyon (ED), kadınların %22'sinde seksüel istekte azalma, %14'ünde uyarılma problemleri, %7'sinde ise seksüel ağrı olduğu saptanmıştır (1,3).

Bu çalışmada yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, ırk ve etnik köken, stres, genel sağlık durumu, sosyoekonomik durum, seksüel deneyimlerin seksüel disfonksiyon prevalansını etkilediği tespit edilmiştir.

Yaşın seksüel disfonksiyon prevalansı üzerinde önemli etkisi olduğu, seksüel problemlerin daha çok genç kadınlarda ve ileri yaş erkeklerde yaygın olduğu, yaş arttıkça erkeklerde ereksiyon problemleri ve seksüel istek yokluğu prevalansının arttığı, kadınlarda ise seksüel disfonksiyon prevalansının azaldığı (lubrikasyon sorunu dışında)

belirlenmiştir.

Evli erkek ve kadınlarda seksüel sorun insidansının daha düşük olduğu, evli olmayan kadınlarda evli kadınlara kıyasla bir buçuk kat daha fazla seksüel anksiyete ve orgazm sorunları geliştiği tespit edilmiştir.

İrk ve etnik köken ile seksüel problemler arasında değişken bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Hispanik kadınlarda seksüel problem oranının daha düşük olduğu, siyah kadınlarda seksüel istek ve zevkte azalma, beyaz kadınlarda ise daha çok seksüel ağrı gibi problemlerin olduğu, erkeklere ilişkin elde edilen veriler ırk ve etnik köken açısından kadınlara ilişkin sonuçlar ile tutarlılık gösterdiği bildirilmiştir.

Kötü sağlık durumunun her iki cinsten seksüel disfonksiyon çeşitlerinin tümünün görülme riskini arttırdığı, ürener sistem ile ilgili sorunların erkeklerde ED, kadınlarda uyarılma ve ağrı bozuklukları gelişimi üzerinde etkili olduğu, kötü sosyoekonomik durum ve stresin seksüel fonksiyonları negatif yönde etkilediği, her iki cinsten, eğitim durumu yüksekliği ile seksüel problemler arasında negatif ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Çocuk yaşta seksüel saldırıya maruz kalan veya ilişkiye zorlanan erkeklerde böyle bir duruma maruz kalmayan kişilerden 3 kat daha fazla ED, 2 kat daha fazla prematür ejakülasyon ve seksüel istekte azalma olduğu, kadınların ise daha fazla uyarılma problemleri yaşadıkları saptanmıştır (1).

Seksüel Tutumlar ve Davranışlar Global Çalışması [Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors (GSSAB)] 40-80 yaş arası kadın ve erkeklerin sekse ilişkin tutum, davranış, inanç, seksüel ilişki ve memnuniyetlerini belirlemek amacı ile gerçekleştirilmiş uluslararası bir çalışmadır. Türkiye'yi içine alan 29 ülkede, 27.500 olgu üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada erkekler arasında sırası ile en sık prematür ejakülasyon (%24) ve erektile sorunlar (%17), kadınlar arasında ise en sık sekse ilgisizlik (%32), orgazm problemleri (%25) ve yetersiz lubrikasyon (%24) sorunlarının olduğu belirlenmiştir (4).

Bu çalışmada yaşın, vasküler hastalıkların, cinselliğe ilişkin inançların, genel sağlık durumunun, sosyoekonomik ve emosyonel faktörlerin, eğitim düzeyinin seksüel sorun gelişimi üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Yaşın özellikle ED ve lubrikasyon sorunu, vasküler hastalıkların ED gelişimi üzerinde etkili olduğu, kötü sağlık durumunun ve maddi sorunların erkeklerde prematür ejakülasyon riskini arttırdığı, üniversite mezunu olan erkeklerde prematür ejakülasyon riskinin düşük olduğu belirlenmiştir (5). Seksüel disfonksiyon prevalansının bölgeler arası farklılık gösterdiği, örneğin erektil sorunların en sık Doğu Asya'da (%24) ve Güney Asya'da (%24), en az Orta Doğu'da (%10), Kuzey ve Güney Avrupa'da (%13) görüldüğü saptanmıştır (4).

Erektil disfonksiyon prevalansının belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalardan bir diğeri Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması [Massachusetts Male Aging Study (MMAS)]'dir. 1987'den 1989'a kadar süren MMAS çalışması Feldman ve ark. tarafından, yaşları 40-70 arasında olan, 1290 erkek üzerinde gerçekleştirilmiştir (5).

Bu çalışmada erkeklerin %52'sinde çeşitli derecelerde (olguların %9.6'sında tam, %25.2'sinde orta dereceli, %17.2'sinde minimal düzeyde) ED saptanmıştır. Bu veri doğrultusunda 1990 yılı itibarı ile ABD'de 40-70 yaş arası 18 milyon erkekte ED olduğu hesaplanmıştır. MMAS çalışmasında, yaş ile ED arasında yüksek korelasyon olduğu, 40-70 yaş arası ED gelişme riskinin yaşla %5'ten %15'e kadar artış gösterdiği belirlenmiştir (5,6).

MMAS çalışmasında diyabet, kalp hastalıkları, psikolojik faktörler, önemli risk faktörü olan hipertansiyon (HT) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi düşüklüğü ile ED arasında önemli ilişki olduğu saptanmıştır. 40-59 yaş arası erkeklerde HDL oranı düşüklüğünün (90mg/dl'den 30mg/dl'e) yaşa bağlı ED gelişme riskini %6.7'den %25'e

kadar yükselttiği, özellikle antihipertansif, vazodilatör, kardiyak ve hipoglisemik ilaçların ED gelişimi üzerinde etkili olduğu, diyabeti olan 30-34 yaş arasındaki kişilerde ED prevalansı %15 iken, bu değerin 60 yaşındaki kişilerde ise %55'e kadar yükseldiği bildirilmiştir. Sigara içiminin, kardiyovasküler hastalıklar ve ilaç kaynaklı ED riskini arttırdığı, kalp hastalığı olan olgularda yaşa bağlı ED riski sigara içenlerde %56, sigara içmeyenlerde %21 olarak belirlenmiştir (5).

Erkek seksüel disfonksiyon epidemiyolojisi ile ilgili ülkemizde tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışma Türkiye'nin 5 coğrafik bölgesinde yer alan 17 şehirde, 40 yaş üzeri 1982 erkek üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, ED prevalansı %64.7 olarak bulunmuştur. Erkeklerin %35.7'sinde hafif, %23'ünde orta düzeyde, %6'sında ise ileri düzeyde ED olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ED prevalansını arttıran faktörlerin ileri yaş, düşük eğitim düzeyi, diyabet, hipertansiyon, psikolojik stres, prostat hastalıkları olduğu belirlenmiştir (7).

Ülkemizde kadın seksüel fonksiyon bozuklukları prevalansını gösterecek çok merkezli çalışma olmadığından, kadın seksüel disfonksiyon epidemiyolojisi ve prevalansına ilişkin veriler sınırlıdır. Yurdumuzda kadın cinsel fonksiyonları prevalansını gösteren çalışma Çayan ve ark.ları tarafından 179 kadın üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada seksüel disfonksiyon prevalansının yaşla birlikte arttığı, düşük eğitim düzeyi, ek bir kronik hastalık bulunması, doğum sayısının fazlalığı, menapoz gibi faktörlerin cinsel fonksiyonları olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan kadınların %60.3'de arzu problemleri, %43'ünde uyarılma problemleri, %38'inde lubrikasyon problemleri, %45.8'inde orgazm problemi, %38'inde memnuniyetsizlik, %36.8'inde dispareni olduğu saptanmıştır (8,9).

Kaynaklar:

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the united states. JAMA 1999; 281: 537-544.
2. Geiss IM, Umek WH, Dungal et al. Prevalence of female sexual dysfunction in gynecologic and urogynecologic patients according to the international consensus classification, çeviren; M. Gülüm, E. Yeni, Androloji Bülteni. 2003 Aralık; 15:94-95.
3. Moskowitz D. Women's health monitor. Transitions For Health Women Institute 2002.
4. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Buvat J, Gingeli C, Moreira E, Hartmann U, Brock G, Wang T. Prevalence of sexual problems among men and women aged 40 to 80 years: results of an international survey. 2nd International Consultation on Erectile and Sexual Dysfunction. France, June 28-July 1 2003.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the massachusetts male aging study. The Journal of Urology, 1994; 151: 54-61.
6. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the massachusetts male aging study. The Journal of Urology 2000; 163: 460-463.
7. Tellaloğlu S, Kadioğlu A. Erkek Seksüel Disfonksiyonu. Nobel Tıp 2000.
8. Çayan S, Akbay, Bozlu M, Canpolat B, Acar D, Ulusoy E. Türk kadınlarında cinsel fonksiyon prevalansı ve cinsel fonksiyonları bozabilecek potansiyel risk faktörleri. Androloji Bülteni, 2004 Nisan; 17:179.
9. Soylu A. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda tanı. Androloji Bülteni, 2003 Haziran; 13:21-23.

Postpartum dispareni gelişimini etkileyen faktörler ve koruyucu önlemler

Prof. Dr. Hediye Arslan, MSc. Dilek Coşkun Potur, MSc. Nevin Çıtak Bilgin
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AD

Cinsel yaşam çeşitli psikolojik ve biyolojik etmenlerin rol oynadığı karmaşık bir süreçtir. Toplumlarda öfler, adetler, inanışlar, yasalar cinsel davranışın biçimini sürekli olarak etkilemiştir. Cinselliğin, bireye haz/doyum yaşatmak ve üremeyi sağlamak gibi iki temel amacı olduğu kabul edilir (1,2).

Anatomik, fizyolojik veya psikolojik etmenler sonucu cinsel reaksiyon siklusunda ortaya çıkan ve cinsel performansı etkileyen aksaklıklar cinsel disfonksiyon olarak adlandırılmaktadır. Cinsel işlev bozuklukları genel gruplandırılmalarda; istek, uyarılma, orgazm ve ağrı ile ilgili olarak sınıflandırılmaktadır. Kadınlarda ağrı ile ilgili olarak görülen cinsel işlev bozuklukları kapsamında yer alan bozukluklardan birisi disparenidir (2).

Dispareni, penisin vajinaya girişi esnasında introitus ve vajinada ağrı hissi şeklinde yüzeysel, penetrasyonun en fazla olduğu anda alt abdominal bölgede ağrı hissiyle derin olmak üzere iki şekilde ele alınabilmektedir (3,5).

Genellikle bireyler tarafından bildirilmemesi nedeniyle dispareninin sıklığını belirlemek oldukça güçtür. Kadınların yaklaşık %15'i yaşamlarının bir döneminde dispareni yaşayabilmekte, hatta %1-2'sinde ise ağrı tedavi gerektirebilecek kadar şiddetli olabilmektedir (5).

Dispareninin yaygın olarak deneyimlendiği dönemlerden biri de postpartumdur. Postpartum dönemde cinsel ilişkiye başlama, kültürel-dini faktörler, annenin yaşı, emzirme, etnik köken ve doğum sürecinde ortaya çıkan laserasyonlara bağlı gelişebilen dispareniden etkilenmektedir (2,6). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bildirdiğine göre; postpartum 8. haftada kadınların %71'i, 10. haftada %90'ı cinsel ilişkiye başlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, kadınların postpartum dönemde cinsel ilişkiye en erken 6-7. haftalarda başladıkları belirlenmiştir (7,9). Ülkemizde de benzer olarak, cinsel ilişkiye başlama postpartum 40. günden sonradır (2). Ancak perine bölgesindeki doğum sürecinde oluşan laserasyonlara bağlı dispareni, ilişkiye başlama zamanını belirlemede temel etken olabilmektedir.

Signorello ve arkadaşları farklı düzeylerde perineal travması olan primipar kadınlar arasında, perineal hasarı etkileyen durumların postpartum sonuçlar üzerine (dispareniye, cinsel ilişkiye yeniden başlama zamanı, seksüel istek, doyum ve orgazm potansiyeli) etkisini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada, perine hasarı olan ve olmayan kadınların çoğunun dispareni yaşadıklarını belirlemişlerdir. Ancak perineal laserasyonu fazla olan grupta bu oran daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte hasarsız perineye sahip olan kadınların 7.1 haftada, yüksek derece laserasyona sahip olanları ise 9.3 haftada cinsel ilişkiye başladıklarını saptamışlardır (6).

Postpartum dispareninin etyolojisi açık değildir. Goetsch'in yaptığı çalışmada; birinci doğumdan sonra %42, ikinci doğum sonrası %47, normal doğum yapan kadınlar da %42, sezeryanla doğum yapanlarda %29 oranında dispareni geliştiği belirlenmiştir (8). Postpartum dönemde cinsel işlev bozukluğu sorunlarının ilk aylarda daha yoğun yaşandığı ifade edilmektedir (6,7). Çin'de Xu Xy ve arkadaşlarının postpartum dönemdeki kadınların cinsel yaşamları hakkında yaptıkları araştırmada ilk üç ayda %70.6'sının cinsel problemler deneyimlediklerini, 6. ayda bu oranın %34.2'ye düştüğünü saptamışlardır (7). Signorello ve arkadaşları ise postpartum 6. ayda dispareninin azalmakla birlikte kadınların %22'sinde halen bu şikayetlerinin devam ettiğini belirlemişlerdir (6).

Signorello ve arkadaşları doğuma yardımda vakum ekstrasyon ya da forseps kullanımının dispareniye etkisini araştırmışlar ancak bu araçların dispareni yaşama hissini artırsa da aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (6).

Doğum esnasında ve sonrasında perineal travma, kadınlarda kısa ve uzun dönem morbidite ile ilişkilidir. Travma üriner ve fekal inkontinansla, dispareni ve sürekli perineal ağrı ile sonuçlanmaktadır. Bu problemlerin görülme olasılığı perine hasarı olmayan kadınlarda daha azdır. Rutin epizyotomiye bağlı perineal travma, ağrıya neden ol-

makta, kadının cinselliğini ve kendine güvenini etkilemektedir (9).

Morot ve arkadaşları cinsel doyum, dispareni ve postpartum depresyon arasında kompleks bir ilişkinin varlığından söz etmişlerdir (12). Yaş ile postpartum dispareni yaşama durumuna bakıldığında, Signerollo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 yaş ve üzerindeki kadınlarda, 25 yaş altındaki kadınlara göre dispareni yaşama durumunun 2 kat fazla olduğu saptanmıştır (6).

Postpartum dönemde emzirmenin cinsel istek ve dispareni yaşamada etkili olduğu düşünülmektedir (7,10). DSÖ emziren kadınların 1. ayda cinsel isteklerinin az olduğunu bildirmiştir. Goetsch ise emziren kadınların %41'inde, emzirmeyenlerin %22'sinde dispareni geliştiğini saptamıştır(8). Ağrının nedenleri, östrojen azlığı nedeni ile vajinal lubrikasyonda azalma, vajinal doğum nedeni ile perinedeki yara, yırtıklar, epizyotomi ve dikişlerdir (5).

Perinenin iki aşamalı onarımı ve kullanılan sutur materyalinin dispareniyi azaltmada etkili olduğu ifade edilmektedir. Grant ve arkadaşlarının epizyotomi ya da 1.-2. derece perineal yırtığı olan 793 kadınla yaptıkları çalışmada; perine onarımında kullanılan vicrylin (polyglactin 910), cromic katgüte göre dispareniyi uzun dönemde azalttığı belirlenmiştir (11).

Labrecque ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, gebeliğin 34-35. haftalarında yapılan perineal masajın doğum sonu 3 ay süresince perineal semptomlar üzerine etkisini araştırmışlardır. Deney grubundaki kadınlara perineal masaj teknikleri öğretilmiş ve gebeliğin 34.-35. haftasından doğuma kadar günlük olarak 10 dakika perineal masaj yapmaları istenmiştir. Katılımcılar perineal ağrı, dispareni, cinsel doyum, gaz, gaita, dışkı inkontinansının görülme zamanlarını doğum sonu 3 ay süresince bireysel olarak kaydetmişlerdir (10). Önceden vajinal doğum yapmayan kadınlar arasında postpartum 3 aylık dönemde, masaj ve kontrol grubunda perineal ağrı, dispareni, cinsel doyum, gaz, gaita ve idrar inkontinansı açısından fark bulunmamıştır. Önceden vaginal doğum yapan kadınlarda ise masaj grubunda kontrol grubuna göre perineal ağrı yaşama daha düşük, ancak dispareni, gaz, gaita ve idrar inkontinansı açısından 2 grup birbirine benzer bulunmuştur (10).

Bu çalışmalar sonucunda postpartum disparenin gelişiminde, ileri doğum yaşı, doğum şeklinin, laserasyon olup olmamasının ve emzirme durumunun postpartum dispareni riskini arttırdığını, doğum sayısının çok etkili ol-

madığı, dispareni ile postpartum depresyon arasında karmaşık bir ilişkinin olduğu söylenebilir.

Postpartum Dispareniyi Önleyici

1. Gebelere antenatal bakımın önemi anlatılarak bu dönemde alınan bakımın postpartum dönemdeki yaşantısını olumlu yönden etkileyeceği yönünde eğitimler verilmelidir.
2. Antepartum ve postpartum dönemde beslenmenin yara iyileşimine etkisi nedeni ile bu konuda eğitim verilmelidir. Postpartum dönemde yeterli ve dengeli beslenme çok önemlidir, doğum eyleminde kaybedilen kan ve enerjiyi yerine koymak, iyi bir doku onarımı sağlamak ve rutin besin gereksinimini karşılamayı yanı sıra, süt yapımını destekler nitelikte iyi beslenmek gerekmektedir (13).
3. Gebeliğin 34-35. haftalarından itibaren günde 5-10 dakika yapılan perine masajı perineal bütünlüğü koruma, postpartum dönemde gelişebilecek perineal ağrıları önleme açısından etkilidir. Bu nedenle perine masajı gebelere öğretilip uygulaması konusunda bilgi verilmelidir.
4. Normal vajinal yolla doğum yapacak kadınlarda travay takibinin yeterli düzeyde yapılarak, laserasyonların önlenmesi ileride gelişebilecek dispareninin önlenmesi açısından önemlidir
5. Vajinal doğumlarda, perineal onarımda vicryl (polyglactin 910) materyalinin kullanılması yararlıdır.
6. Perineal hijyenin sağlanması yoluyla optimal iyileşmenin oluşturulması yara iyileşmesini hızlandırır. Kadınlara kültürel özellikleri dikkate alınarak idrar yaparken labiumlarını dikkatli bir şekilde ayırarak günde birkaç kez şişeden dökerek ya da oturma banyolarını kullanmanın önemi konusunda bilgi verilmeli, bireysel hijyen teknikleri yoluyla klitoral ya da labial adezyonlar önlenmesi sağlanmalıdır (14).
7. Hijyenle birlikte topikal estrogenler, labial adezyonların tedavisi için kullanılabilir. Doğum sonrasında yaşanacak ilk cinsel ilişki esnasında kayganlaştırıcı (K-Y jeli ya da gliserin) kullanımı dispareniyi önlenmede yararlıdır (2,14).
8. Gebelik ve doğum nedeni ile esneyerek tonüsünü kaybeden pelvik taban kaslarına eski tonüsünü kazandırarak dispareni gelişimini engellemek için Kegel's eg-

zersizlerini doğum öncesi ve sonu dönemde her gün ortalama 50-100 defa yapması konusunda eğitim verilmelidir. Egzersiz yapılırken diğer kasların kontraksiyonundan kaçınmak için bacaklar düz bir şekilde uza-

tılır. Bu pozisyonda idrar ve gaz geçişini durduruyormuşçasına pelvik taban kasları kasılır. İdeali bu pozisyonda 10 saniye tutulması ve 10 saniye dinlendirilmesidir (13,15).

Kaynaklar:

1. Oktay M, Tombul K. İki yüz vajinusmus vakası ve eşlerinin psikolojik yönden incelenmesi.; Yeni Symposium. Temmuz 2003; 41(3): 115-18
2. Cem İncesu, Nesrin Yetkin. Cinsel İşlev Bozuklukları. İstanbul, Roche Müstehzarları AŞ, 2001; 65-75
3. Turgay Atasü, Sezai Şahmay. Jinekoloji (Kadın Hastalıkları), İstanbul, Universal Dil Hizmetleri Yayıncılık, 1996; s.:632
4. Canavan TP, Heckman CD. Kadında disparoni.; Sendrom Dergisi. Ekim 2001; 63-72
5. Signerollo LB, Bernard LH, Chekos AK, Repke JT. Postpartum sexual functioning and its relationship to perineal trauma: A retrospective cohort study of primiparous women.; Am J Obstet Gynecol. 2001 April;184(5):881-890
6. XY X, Yao Z, Wang H, Zhou Q, Zhang L. Women's postpartum sexuality and delivery types.; Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2003 Apr; 38 (4):219-22
7. Goetsch M.F. Postpartum dyspareunia: An explored problem.; J reprod Med.; Nov. 2000 ; 45 (11):963-968
8. Stamp G, Kruzins G, Crowter C. Perineal massage in labour and prevention of perineal trauma: randomised controlled trial.; BMJ. 2001 May; 26 (322): 1277-1280
9. Labrecque M, Eason E, Marcoux S. Randomized trial of perineal massage during pregnancy: Perineal symptoms three months after delivery.; American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2000 Jan;182(1):76-80
10. Grant A, Gordon B, Mackrodat C, Fern E, Truesdale A, Ayers S. The Ipswich childbirth study:one year follow up of alternative methodes used in perineal repair.; British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2001 January; 108 (1):34-40
11. Morot D, Barrett G, Peacock J, Victor CR, Mayonda I. Postnatal depression and sexual health after childbirth.;Obstet Gynecol. 2003 102(6):1318-25
12. Anahit Coşkun. Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği El Kitabı, II. Baskı. İstanbul, Birmat Matbbacılık, 2000; 115-116.
13. Arkin AE, Huges BC. Case report: labial fusion postpartum and clinical managment of labial lacerations.; Journal of Midwifery & Women's Health. 2002 July-August;47(4): 290-292.
14. Nezihe Kızılkaya Beji. Kadınlarda Üriner İnkontinans ve Hemşirelik Yaklaşımı. İstanbul, Emek Matbaacılık, 2002; 135.

"Bir hastalık yaratmak: Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu" Roy Moynihan

Dr. Tulga Eğilmez, Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi

Yüzyıllarca konuşulmayan ve hatta bazı kültürlerde düşünülmesi bile tabu olarak görülen kadın cinsel fonksiyon bozukluğu, özellikle sildenafilin kullanıma girmesi ve erkek cinsel fonksiyon bozukluğunun daha kolay ve başarılı bir şekilde çözümlenebilir hale gelmesi ile ve belki de benzer başarının kadınlarda da elde edilebilir düşüncesiyle androlojiye yeni ufuklar açmıştır. Tanımlanmasından günümüze kadar yapılan çalışmalarla, hem anatomik hem de fizyolojik olarak kadın cinsel fonksiyonlarının erkek cinsel fonksiyonları ile benzerlik gösterdiği ve kadın cinsel fonksiyonlarının çok daha karmaşık olduğu da ortaya çıkmıştır. Psiko-lojik ve sosyolojik öğelerin ve partner cinsel fonksiyonlarının kadınlarda erkeklere oranla daha büyük bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Buna rağmen, önerilen ve günümüzde kabul gören kadın cinsel fonksiyon bozukluğu sorgulama formları, fonksiyon bozukluğu tanısı koyarken seksüel partnerin cinsel açıdan sağlıklı olduğunu varsaymakta ve sosyal, kültürel ve etnik öğeler değerlendirmeye alınmamaktadır. Dolayısıyla normal fonksiyon tanımının çerçevesi ister istemez daraltılmakta ve normalin gerçekçi tanımını yapmak zorlaşmaktadır. Herşeye rağmen, gösterilen çaba ve yapılan klinik ve deneysel araştırmalar sayesinde, kadın cinsel fonksiyonlarının fizyolojisi hakkında oldukça fazla ilerleme kaydedilmiş ve bu bilgiler tanı ve tedavi yöntemlerine ışık tutmaya başlamıştır.

Sildenafilin erektil disfonksiyon tedavisinde yeni bir çağ başlatması ve hemen bunun ardından 'Kadın Viagrası' gibi bir konseptin ortaya atılmış olması, bu ilacın üretici firmaya sağladığı finansal getirilerinin büyüklüğü de göz önüne alındığında, kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun üretilmiş bir hastalık olup olmadığı tartışmasını ortaya çıkarmıştır. Australian Financial Review yazarlarından Roy Moynihan'ın 2003 yılı içerisinde British Medical Journal'da (BMJ) yayınlanan 'Bir hastalık yaratmak: kadın cinsel fonksiyon bozukluğu' adlı makalesi ise tartışmanın alevlenmesine sebep olmuştur (1). Bu yazıda Moynihan'ın makalesi ve bu makaleye karşı oluşan tepkiler derlenmiştir.

Moynihan makalesinde, bu hastalığın gerçekten ihtiyaçlara karşılık verebilmek için mi, yoksa yeni ilaçlara yeni piyasalar oluşturmak için mi ortaya atıldığını sorgulamaktadır:

"Firmaların sponsorluğunda bir hastalığın yaratılması yeni olmamakla beraber, kadın cinsel fonksiyon bozukluğu bunlardan sonuncusu ve en bariz olanıdır. İlaç firmaları ile yakın ilişkileri olan bir grup araştırmacı, ilaç endüstrisinde çalışan arkadaşları ile beraber çalışarak, yeni ilaç üretimi için birbirleri ile yarışan firmaların sponsor olduğu toplantılarda, yeni bir hastalık geliştirmek ve tanımlamak için uğraşmaktadır. Bunlardan en güncel olanı Pfizer'in sponsor ve Pfizer dostu araştırmacıların konuşmacı olduğu New York Üniversitesindeki toplantıdır. Sildenafil (Viagra), 1998'de piyasaya sürülmesinden beri, erektil disfonksiyon için 17 milyon erkeğe reçete edilmiş ve Pfizer'in satış raporlarına göre 2001 yılında 1.5 trilyon dolarlık gelir sağlamıştır. Yeni rakipleri Bayer (Vardenafil) ve Lilly-ICOS'un (Tadalafil) da yılda 1 trilyon dolardan fazla satış yapmaları beklenmektedir. Kadınlara için benzer ilaç pazarların oluşturabilmesi için, firmaların öncelikle anlamlı çalışmaların yapılmasına olanak veren ve ölçülebilen kriterlere sahip iyi bir tanıya ihtiyaçları vardır. İlaç endüstrisi, son 6 yıl boyunca böyle bir tanımlama elde edebilmek için bir seri toplantıya finansman sağlamıştır."

Moynihan yazısında bu toplantılara konuşmacı olarak katılanların ilaç firmaları tarafından özenle ve amaçlı olarak seçildiğini ve 'Urology' dergisinde 2000 yılında yayınlanan kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tanımı ve klasifikasyonu adlı makalenin 19 yazarından 18'inin toplam 22 ilaç firmasıyla finansal ilişkide ve/veya bağlantıda olduğunu öne sürmektedir (2).

"Bu yeni hastalığın yapımında kullanılan temel taşlarından biri Şubat 1999 yılında JAMA'da yayınlanan makaledir (3). Yazarlarından ikisinin Pfizer ile yakın ilişkiler için-

de olduğu bilinen bu makalede, 18 ile 59 yaş arasındaki kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunun %43 oranında görüldüğü belirtilmiş ve takiben bu değer, bilimsel çalışmalarda ve medyada sıklıkla kullanılmıştır. Bu çalışmada yaklaşık 1500 kadına içinde istek kaybı, cinsel performans korkusu ve lubrikasyon problemlerinin de olduğu 7 problemden birini son bir yıldır, 2 ay veya daha uzun bir süre boyunca yaşayıp yaşamadıkları sorulmuş ve cevapların evet veya hayır olarak verilmesi istenmiştir. Sorulan yedi sorudan sadece birine evet yanıtı verilmiş olsa bile, cinsel fonksiyon bozukluğu olan gruba dahil edilmişlerdir. Aynı makalede bu sonuç değerinin klinik tanı konmuş hastaları göstermediği belirtilmiş olmasına rağmen, bu açıklama çoğu zaman göz ardı edilmektedir. Bazı araştırmacılar %43 değerinin sürekli ve yanlış olarak kullanılmasından sıkıntı duyduklarını belirtmişlerdir: Robert Wood Johnson Medical School psikiyatri profesörlerinden Dr. Sandra Leiblum gerçek değerinin %43'ün çok altında olduğunu, hoşnutsuzluk ve belki de isteksizliğin birçok kadında olduğunu fakat sırf bu sebepten onlara hasta denemeyeceğini belirtmektedir. Indiana'daki Kinsey enstitüsünden Dr. John Bancroft, cinsel istekteki azalmanın çoğu zaman kadının stres, yorgunluk veya partnerlerinin göstermiş olduğu tehditkar davranışlara karşı gösterdikleri sağlıklı ve fonksiyonel bir yanıt olduğunu ve bu gibi problemlerin cinsel fonksiyon bozukluğu olarak nitelendirilmesinin doktorları kadının hayatındaki problemlerin çözülmesinden uzaklaştırdığını ve kadında bir problem olmamasına rağmen, vücudunda bir bozukluk olduğunu düşünmesine sebep olduğunu belirtmekte. Buna yanıt olarak Laumann ise fonksiyon bozukluğu teriminin arkasında olduğunu fakat bu %43 kadından birçoğunun tamamen normal olduğunu ve problemlerinin çoğunun insan organizmasının strese ve sıkıntıya karşı vermiş olduğu tamamen normal yanıtlar sebebiyle ortaya çıktığını kabul etmektedir. New York Üniversitesi psikiyatristlerinden Dr. Leonore Tiefer, oluşturulan medikal modelin, beyini ve vücudu bir arada değerlendirmede, insandan ziyade hastalık üzerine yoğunlaştığı ve biyolojik olayları basite indirgediği için cinsel problemleri çözebilmek için yetersiz olduğunu, yapılan farmakolojik araştırmaların ise genital fonksiyonları cinselliğin temeli olarak varsaydığını ve diğer etkenleri göz ardı ettiğini düşündüğünü belirtmektedir."

Moynihan, neyin normal neyin kadın cinsel fonksiyon bozukluğu olduğunu sorgularken, erkeklerdeki cinsel

problemlerin ölçülmesinin ereksiyonun kalitesi üzerine yoğunlaştığını, kadın cinsel problemlerin ölçülmesinin ise erkekteki kadar kolay olmadığını ve bunun da yeni ilaçların etkilerini inceleyen araştırmacılar için problemler doğurduğunu vurgulamaktadır.

"Fizik ve psikolojik muayeneye ek olarak hormon profili, vajinal pH, genital vibrasyon hissi ve ultrasonografi ile klitoris, labia, üretra, vajina ve uterus kan akımı ölçümlerini de içine alan çok detaylı bir inceleme son yıllarda bazı hekimler tarafından önerilmektedir. 1999 yılında California Üniversitesinden Dr. Jennifer Berman, farklı yaş gruplarından kadınlarda normal fizyolojik yanıtları belirleyebilmek için bilgilerin toplanmakta olduğunu belirtmiştir. Berman, Goldstein ve ark. ise bu fizyolojik ölçümleri cinsel uyarılma bozukluğu olan kadınlarda sildenafilin etkisini araştırırken kullanmışlardır (4).

Berman 2002 yılında Pfizer'dan 3 araştırmacı ile birlikte ve Pfizer'ın ana sponsor olduğu konferansta bir sunu ile sildenafil ile ilgili bir diğer çalışmanın sonuçlarını açıkladı ve medikal tedavinin kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda kesinlikle yerinin olduğunu fakat aynı oranda yeri olan emosyonel durumlarla ve kadının yaşadığı ilişkiyle beraber değerlendirilmesi gerektiğini söylemiştir. Goldstein ve ark. normal kadınların testosteron seviyelerini hastalarındaki seviyelerle karşılaştırarak cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda steroid sentezinde bir bozukluk olabileceği sonucuna varmışlardır. Goldstein %43'lük prevalans değerini sürekli olarak söz etmekte ve Dr. Leiblum'un bu değer belki de gerçek fonksiyon bozukluklarından ziyade zorlanmaları gösterdiği düşüncesini göz ardı etmektedir.

Goldstein'in tanımlamasının aksine Tiefer ve arkadaşları kadın cinsel fonksiyon bozukluğunu, herhangi bir emosyonel veya fiziksel memnuniyetsizlikle sonuçlanan cinsel deneyim olarak tanımlamakta ve buna sosyokültürel-politik-ekonomik; ilişki bağımlı; psikolojik ve medikal olmak üzere 4 ana kategorinin sebep olabileceğini belirtmektedirler."

Moynihan bu güncel ilaç kampanyasının, daha insancıl hasta-hekim ilişkilerine, etkili ve zararsız yeni ilaçların bulunmaya çalışılmasına ve halkın ve araştırmacıların dikkatinin kadın cinsel problemlerinin karmaşıklığına çekilmesi-ne sebep olduğu için yararlı olduğunu, fakat diğer yandan ilaç firmaları tarafında bu kadar fazla finansman sağlanan bir olayda, tanı koyma ve reçete yazma telaşı içinde cinsel problemlerin karmaşık sosyal, kişisel ve fiziksel sebeplerinden uzaklaşacağı endişesini duyduğunu belirtmek-

tedir. Abartılmış prevalans değerlerinin ‘normal’ tanımının sınırlarını gün geçtikçe daralttığını ve sağlıklı şikayetleri hastalık belirtilerine çevirdiğini düşündüğünü söylemektedir.

Moynihan’ın bu yazısını takiben Basson, Leiblum ve Pfizer aynı dergiye, editöre mektuplar yazmış ve kendi görüşlerini ortaya koymuşlardır. Basson ve Leiblum, ‘bir hastalığın yeni tanımlaması’ konseptine katılmadığını, kadın cinsel fonksiyon bozukluğuna yüzyıllardır tanı konulduğuna, 1998 yılındaki komite toplantısının daha önceki Amerikan Psikiyatri Birliğinin tanımlamalarını, kadın cinselliğini daha iyi yansıtabilmek amacıyla uyarladığını, yeni bir hastalık üretmediğini yazmışlardır.

“Doğru tanıya gidebilmek için doğru formülün bulunması devam eden bir süreçtir. Farklı etnik, dini ve kültürel geçmişleri olan ve farklı yaşlarda, farklı yaşam biçimlerine sahip kadınlar için neyin normal olduğu hala belirsizdir. Fiziksel, psikolojik ve insanlar arası ilişkiler gibi birçok etiyolojik faktörün sadece sorgulanması değil aynı zamanda tanıya eklenmesi gerekmektedir. Dolayısıyla tanımlamalar daha çok değil, daha az medikal hale gelmektedir. Fonksiyon bozukluğunun kesin tanımı yapılmaz ise ilaçların bu bozuklukların tedavisinde ne derece yer alacakları araştırılmaz. İlaç endüstrisinin desteği olmadan, cinsel fizyolojiyle veya psikolojik faktörlerin biyolojik olaya ne kadar etkili olduğuyla ilgili pek az araştırma yapılabilir.” Hala vajinal konjesyonda asıl etkili nörotransmitter’in veya vulvanın otonomik innervasyonunun bilinmediğini hatırlatmış ve bunların anlaşılması için gerekli olan araştırmaların yapılmasına endüstriyel finansmanın olanak sağladığını belirtmişlerdir.

Pfizer ise yanıtında, kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun ilaç firmalarının tedavi araştırmalarının başlamasından çok daha önceden literatürde yer aldığını, yapılan toplantıların tanımlamalar ve sınıflamalar hakkında fikir birliğine varılmasında ve bunların epidemiyolojik, psikolojik ve klinik araştırmalar ile rafine edilmesinde faydalı olduğunu belirtmiştir. Bu toplantıların bağımsız uzmanların yönettiğini ve yeni bir hastalık yaratılıp yaratılmadığının okurlar tarafından karar verilebilmesi açısından 1994 sınıflandırmasının ve sonraki gerçekleşen toplantılarda yapılan sınıflandırma ve tanımlamadaki düzenlemelerin BMJ’da yayınlanmasını talep etmiştir.

BMJ editörünün yorumunda ise, Moynihan’ın yazısından sonra yaklaşık 70 mektup aldıklarını ve bunların arasında yazarın kadın cinsel bozukluğunu inkar ettiğini dü-

şündüklerini yazan hastaların da bulunduğu belirtilmektedir. Bir kadın okur fikrini ‘Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu gerçeğini sürekli müdafaa etmek zorunda kalmak çok yorucu olmaya başladı. Bazı hekimler ve bunun gibi gazeteciler yüzündendir ki cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlar bu kadar uzun süre sessizce acı çekmişlerdir’ olarak yazmış, bir başka kadın okur ise küçümsenemeyecek kadar çok sayıda kadında fiziksel kökenli cinsel fonksiyon bozukluğu olduğunu ve bunların sorunlarının çözümünün, ancak nasıl tanı koyacağını veya tedavi edeceğini bilen hekimlerin elinde olduğunu belirtmiştir. Yanıt yazarlar arasında biyomedikal zeminden olanların çoğunluğu, kadın anatomisi, fizyolojisinin ve biyokimyasının umursanmamış olduğundan, sosyolojik ve psikolojik zeminden olanlar ise normalin ne olduğunu bilmediğimizi çünkü hiç kimsenin normal bir grup kadına sormaya zahmet etmediğini yazmışlar. Sheffield’den bir psikolog, normal kadın cinsel fonksiyonları hakkındaki günümüz bilgilerinin, 19. yüzyılın sonundan 20. yüzyılın ortalarına kadar yapılmış çalışmalardan oluştuğunu, anlamlı bir ilerleme kaydedebilmek için artık orgazmları saymayı bırakmamızın ve heteroseksüellik ve monogami gibi tarihte kalması gereken fikirleri unutmamız gerektiğini yazmıştır. Bazı doktorlar ise kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun geliştirilmekte olan bir ilaca uydurulmuş olan hastalıklar arasında en yenisi olduğunu, antidepresanların yaygınlaşmasından sonra depresyon prevalansının arttığını, hormon replasman tedavileri başladıktan sonra menopozun hastalık olduğunu ve yaşlanmaya bağlı hafıza kaybının bu konudaki ilaçların kullanılabilmesi için bozukluk olarak tanımlandığını söylemekte. Editör, gelen yanıtlarda endüstriyel finansman hakkındaki yorumların ikinci planda kaldığını, daha çok kadın cinselliğinin doğasına değinildiğini belirtmektedir.

Görüldüğü gibi, günümüzde kadın cinsel fonksiyon bozuklukları ile ilgili araştırmaların hızla artışına karşın, aslında bu konunun daha çok psikolojik temellere dayalı olduğu, hatta daha da ileri giderek bunun ilaç endüstrisinin yarattığı bir hastalık olduğu görüşü savunulmaktadır. Erkek cinsel fonksiyon bozukluklarına bakış açısı ile ilgili tarihsel süreci düşündüğümüzde, hiç şüphesiz bu düşünce tarzının değişmesinin fazla zaman almayacağını söylemek yanlış olmayacaktır.

BMJ. 2003 Jan 4;326(7379):45-7.

The making of a disease: female sexual dysfunction Ray Moynihan yazısından özetlenmiştir.

Libido ve perimenapozal kadınlar

Fitzpatrick LA

Menopause. 2004 Mar-Apr;11(2):136-7

Libido kelimesi ilginç ve oldukça mantıklı bir etimolojiye sahiptir. Latince “libd” (arzu, memnuniyet, şehvet) kelimesinden türetilmiştir. Libido kelimesi eski İngilizce’deki “lof” (sevgili) kelimesine de dayandırılabilir. Libido kelimesinin bir psikoanalitik kelime olarak kullanımı Sigmund Freud’la başlar. Freud libidoyu, ‘bilinçli bir aktivite boyunca genel seksüel enerjinin farkında olmak’ şeklinde tanımlamıştır. Seksüel devrimin başlamasıyla, libido kelimesi sıradan bir kelime olmaya başlamış, açık oturumlar ve iyi tasarlanmış çalışmalar ile libidonun daha iyi anlaşılması sağlanmıştır.

Kadında seksüel yanıt, seksüel istek veya libido ile başlar. Seksüel istek fevkalade düşük seviyelerden fanteziler gibi oldukça yüksek derecelere kadar geniş bir aralıkta olabilir. Normal seksüel fonksiyon, nörolojik, mental, vasküler ve endokrin sistemleri kapsayan çok sayıda farklı organ sistemleri ile yakın ilişkidir. Normal seksüel fonksiyonları etkileyen sosyal, psikolojik, emosyonel, ve fiziksel faktörler oldukça fazladır ve perimenapozal peryod genellikle bu 4 alandaki değişikliklerle ilgilidir. Kısacası, libido problemiyle başvuran hastalara özellikle bu 4 alanla ilgili yöneltilmesi gereken epeyce soru olduğu ortadadır.

Menapozal geçiş sırasında östradiol seviyelerinin azalmasıyla libido, seksüel fonksiyon ve seksüel ilişki sayısı azalır. Seksüel uyarıya cevap da yaşla beraber azalır. Seksüel isteğin biyolojik temellerinin anlaşılmasıyla birlikte, azalmış libidoyla ilişkili medikal problemler de tanımlanmaya başlandı. Seksüel disfonksiyonlar genel popülasyonda hiçte nadir değildir. ABD’de kadınların %43’ünde seksüel disfonksiyon olduğu tesbit edilmiştir.

Female seksüel disfonksiyon (FSD); devamlı veya tekrarlayıcı azalmış cinsel istek, seksüel ilişkiyi sevmeme, uyarılmanın güçleşmesi, orgazma varmada zorluk ve cinsel ilişki sırasında ağrı olarak tariflenmiştir. FSD kadın yaşam kalitesini etkiler. FSD’nin kompleks yapısından dolayı disfonksiyondan sorumlu faktörleri tam olarak ortaya koymak oldukça zordur. Gracia ve arkadaşları (Menopause, 2004) perimenapozal kadınlarda azalmış libidoyu hastala-

rın hormon seviyelerine göre değerlendirdiler. Depresif semptomlar ve vaginal kuruluk, evde 18 yaşın altında çocuğa sahip olmak, eş baskısı ve ailevi sorunlar azalmış libido ile ilişkili bulundu. Önceki çalışmalarda plazma androjen seviyeleri ile libido arasında doğrudan bir ilişki bulunamamışken Gracia’nın bu çalışmasında total testosteron seviyelerindeki dalgalanmaların varlığına göre libidolar farklı bulundu.

Kadında testosteronun seksüel fonksiyonlarda rolüyle ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Kadınlarda androjen hem overlerden hem de adrenallerden üretilir ve dolaşımdaki testosteronun yaklaşık olarak yarısı periferde androstenediondan ve diğer androjen prekürsörlerden üretilir. Testosteron 5 alfa redüktaz tarafından dihidrotestosterona dönüştürülür. Dihidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfatlı formu (DHEAS) temelde adrenal glandlarda üretilir. Dolaşımdaki testosteronun sadece %1-2’si serbesttir ve geri kalanı globuline bağlıdır. Kadınlarda 20 ve 40 yaşları arasında testosteron düzeyi yaklaşık yarıya düşer. DHEA ve DHEAS de yaşam boyunca azalan bir seyir gösterirler. Özellikle seksüel arzunun mültifaktöryel doğasından dolayı kadında azalmış libido ile androjen veya östrojen seviyelerinin düşmesi arasındaki ilişkiyi belirlemek güçtür. Gracia ve arkadaşları perimenapozal kadınlar da azalmış libido sorunu olanlarla olmayanlar arasında anlık ortalama hormon seviyelerinde herhangi bir fark bulamadılar. Bununla birlikte testosteron seviyelerindeki dalgalanmaların azalmış libido ile birlikte olduğunu belirlediler. Diğer bir ifade ile total testosteron seviyesinde ne kadar dalgalanma olursa kişi o derecede azalmış libido sorunu yaşamaktadır. Yazarlar kadında bir iki testosteron ölçümüyle libido değerlendirilmesine gitmenin yanlışlara neden olabileceğini belirterek daha sağlıklı değerlendirme için hormon dalgalanmalarının dikkate alınmasını önermektedirler.

Çeviri:

Dr. Mehmet Gülüm

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Seksüel disfonksiyon, üriner sistem semptomları ve üriner inkontinansı olan kadınlarda yaygındır: Kesitsel bir çalışmanın sonuçları

Salonia A, Zanni G, Nappi RE, Briganti A
Eur Urol. 2004 May;45(5):642-8

Kadın popülasyonunda alt üriner sistem semptomları, üriner inkontinans, özellikle de urge ve stres inkontinans oldukça yüksek oranda görülmektedir. Literatürde kadın seksüel disfonksiyonunun (SD) yaşla birlikte arttığı, üriner inkontinans ve pelvik organ prolapsusuyla ilişkili olduğu ve kadınların %30-50'sini etkileyerek çok yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir. Ancak miksiyon problemi olan kadınların başlangıçtaki SD prevalansı ile ilgili bilgiler azdır. Bu çalışmanın amacı, genel kadın popülasyonu ile karşılaştırıldığında alt üriner sistem semptomları ve üriner inkontinansı olan kadınlarda SD prevalansını belirlemektir. Bu çalışmanın örneklemini 1998-2002 yılları arasında üroloji kliniğine başvuran yaşları 19-66 arasında değişen (median:52), üriner inkontinans ve/veya alt üriner sistem şikayetleri olan 227 Kafkasyalı kadın oluşturmuştur. Tüm hastalar medikal ve seksüel anamnez ve araştırmacılar tarafından kadın SD'nunu araştırmak için geliştirilen genel tanılama soruları (General Assessment Questions (GAQ) ve FSFI ile değerlendirilmiştir. Tüm hastalara genel ve nörolojik fiziksel muayene, üroanaliz ve ürodinamik testlerle çok yönlü değerlendirme yapılmıştır. 227 hastanın 11'i seksüel yaşamla ilgili soruları cevaplamak istemedikleri için son değerlendirme 216 hasta ile yapılmıştır. Kanseri taraması için gelen yıllık rutin jinekolojik değerlendirme için başvuran ve üriner semptomu olmayan 19-63 yaşları arasındaki (median:54) 102 sağlıklı kadın kesitsel kontrol

grubu olarak kullanılmıştır.

Çalışma sonucunda 216 hastanın %46'sında SD bildirilmiştir. Bunların %34'ünde cinsel istekte azalma, %23'ünde seksüel uyarılma bozukluğu, %11'inde orgazm yetersizliği bildirilmiştir. Stres inkontinansı olan kadınlarda (%47) yaygın olarak seksüel istekte azalma saptanmıştır. Seksüel uyarılma problemi yaşayan kadınların %60'ında ve seksüel ağrısı olanların %61'inde tekrarlayan bakteriyel sistit şikayeti belirlenmiştir. Orgazm güçlüğü şikayeti olanların %46'sında da urge inkontinans şikayeti bildirilmiştir. FSFI skorları incelendiğinde, üriner inkontinans ve/veya alt üriner sistem semptomları olan kadınlarda sağlıklı kadın popülasyonuna göre cinsel istek, vaginal lubrikasyon ve cinsel tatminin anlamlı derecede düşük, seksüel ağrı şikayetinin ise yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışma, üriner inkontinansı ve/veya alt üriner sistem semptomları olan kadınlarda SD prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu kadınların değerlendirilmesinde SD açısından da değerlendirilmesi önerilmektedir.

Çeviri:

Dr. Ümran Oskay

**İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik
Yüksekokulu Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AD**

Hipoaktif seksüel arzu ve uyarılma bozukluğu olan premenopoz kadınlarda günlük apomorfin SL alımının plasebo kontrollü güvenirlilik ve etkinlik çalışması

Caruso S.
Urology. 2004 May;63(5):955-9

Kadın seksüel bozukluklarından seksüel uyarılma bozukluğu sık rastlanan problemlerden birisidir. Bu hastalarda mental heyecan ve genital konjesyonda fiziksel bir eksikliğin olduğu bilinmektedir. Beraberinde sıklıkla seksüel arzu bozukluğu vardır.

Bu kadınların seksüel uyarılmasında klitoris rolü olduğu kabul edilmektedir. Bu patolojide özellikle vasküler mekanizma önemli rol oynar. Bu mekanizmada, nonadrenerjik - nonkolinerjik sinirden ve/veya endotelden salınan NO, guanilat siklaz aktivitesi ve artmış hücre içi cGMP seviyesi etkin mediatörler olduğu bilinmektedir. cGMP ve hücre içi Ca iyon düzeyi düz kas kontraksiyonu ve ereksiyon fonksiyonları düzenlerler. Ayrıca testosteron ve fentolaminin kadın seksüel fonksiyonları üstüne etkisi olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda birkaç çalışmada, periferik etkili sildenafil kadın uyarılma ve seksüel yaşam bozukluklarında kullanılmıştır. Apomorfin ise ED tedavisinde kullanılan santral etkili bir ajandır. Özellikle beyinde dopamin D1 ve D2 reseptörlerinin seksüel fonksiyonlar üstüne etkili olduğu bilinmektedir. Bu etki sadece seksüel davranışlara değil diğer algılama fonksiyonlarında da etkilidir.

Bu hipotezle, apomorfin SL'nin seksüel arzu ve uyarılma bozukluğu olan kadınlarda fizyolojik olarak etkili olacağı düşünülmüştür.

Yazarlar, normal menstrüasyon gören ve hormonal düzeyleri normal olan kadınları çalışmaya alınmışlardır. Tüm hastalar detaylı olarak değerlendirilmiş ve kadın seks terapistleri ile görüştürülmüştür.

26-45 yaşlarında 62 kadın çalışmaya alındı. Kişilerin seksüel yaşamlarını değerlendirmek için kişisel deneyin sorgulama formu (PEQ) kullanıldı. Bu sorgulama formunda (4 soru) seksüel aktivite sırasında ne kadar sık uyarıldığını veya heyecanlandığını, (6 soru) vaginal lubrikasyonu sorgular. 7 soru seksüel düşünce ve fantazilerle ilgilidir. Cevaplar 1 ile 5 aralığında verilir.

Çalışmanın birinci bölümünde hastalara apomorfin SL, 2 mg verilerek başlandı. Hastalar ilacı seksüel ilişkiden 30-45 dk önce sublingual olarak almış ve 8 saat süreyle başka ilaç kullanmamış. 2 haftanın sonunda hastanın memnuniyetine göre doz artırıldı ve 3 mg çıkıldı. 4 haftanın sonunda hastalar PEQ ile etkinlik, yan etkiler tekrar değerlendirildi.

Çalışmanın ikinci bölümünde bu uygulamalardan fayda görmeyen kadınlara günlük olarak 2 veya 3 mg apomorfin

veya plasebo uygulamalarından birisi başlandı. 2 hafta bu uygulama devam edildi, etkinlik ve istenmeyen etkiler kaydedildi. Daha sonra diğer uygulamaya geçildi. Çalışma sonrası tedaviye devam eden hastaların nedenleri kaydedildi.

62 kadının 55'i değerlendirildi. Ortalama seksüel bozukluk süresi 1.5 yıl olup plazma testosteron, free testosteron, prolaktin düzeyleri tüm hastalarda normaldir

55 kadın 2 mg apomorfin kullandı. Bunlardan 5'i çalışmaya katılmak istemediklerinden çalışmadan çıkartıldı. 50 hasta 2 hafta kullandı. Bunun sonunda PEQ ile değerlendirildi ve tümünde 3mg geçildi. Bu hastaların 6'sı bu uygulama ile seksüel uyarılma ve fantezi kurmaya başladı. 44 kadında bir fark olmadı.

44 hasta bir haftalık ilaç temizlenme döneminden sonra kontrollü plasebo grubuna alındı. Gruplar arası istatistiksel değerlendirmede 3 mg 2 mg dan daha etkili olmakla birlikte çoğunlukla istenmeyen etkiler 3mg da görüldü. Bunlar; %14 bulantı, %6 kusma olup 7 (%16) hasta çeşitli nedenlerle tedaviyi bırakmıştır. Arzu ve uyarılma bozukluğu olan 20 kadın bu tedavi etkin olduğunu bildirmiş ve halen bu tedaviye devam etme kararındadırlar.

Apomorfin SL premenopozal dönemdeki seksüel hipoaktif arzu ve uyarılma bozukluğu olan kadınlarda kullanıldığı ilk çalışmadır. Bu kadınlarda vaginal lubrikasyon eksikliği, yeterli seksüel uyarılmadan sonra yavaş bir cevap olduğu ve bu etkiyi koruyamadığından şikayetçidirler. Bu çalışmada, seksüel arzu ve uyarılma bozukluğu olan kadınlarda günlük apomorfin kullanımından fayda görmüşlerdir. Günlük ve ihtiyaç durumundaki kullanım karşılaştırıldığında günlük kullanımı daha etkindir. Kadınlarda NO klitoristeki kavernoöz yapılarda vazodilatasyon ve vaginal yolda uyarandır.

Bu çalışmada, günlük apomorfin SL kullanımı seksüel arzuyu uyardığı gösterilmiştir. Genel olarak bu kadınların bu tedavi ile uyarılma, ilişkiden memnuniyet ve orgazm olma olasılıkları yüksektir. 20 kadın (%69) tedaviye devam etmek niyetindedir. Cevap alınmayan ve istenmeyen etkilerin görüldüğü kadınlarda psikoseksüel tedavilerin yapılmasını önermektedirler.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Kenan Karademir

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Kadın cinsel fonksiyon sorgulama indeksinin (IFSF) geçerlilik - güvenilirlik çalışması

Yrd. Doç. Dr. Canan Ayşeçkin Yılmaz, MSc. Hatice Yıldız Eryılmaz
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu

GİRİŞ

Objektif tanı metotlarının kadında kullanımının sınırlı oluşu ve cinselliğin subjektif yönünün belirlenememesi nedeni ile günümüzde birçok sorgulama formu geliştirilmiştir. Halen standart olarak kabul edilen tek bir form olmamasına rağmen cinsel sorgulama formları; kadın cinsel fonksiyonlarının araştırılması ve değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ve kullanımı kolay olan tanı araçlarıdır. Bunlar arasında en sık kullanılanlardan biri olan Kadın Cinsel Fonksiyon Sorgulama İndeksi (Index of Female Sexual Function – IFSF) 1999 yılında Kaplan, Reis ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. IFSF 9 sorudan oluşmaktadır. Her bir soru ile kadının son 4 haftadaki cinsel fonksiyon durumu sorgulanmaktadır. Bu form ile cinsel ilişkinin; istek, uyarılma, orgazm ve ağrı alanları araştırılmaktadır. Her bir sorunun 1-5/6 maddesi olup, 1'den 5/6'ya kadar puanlandırılmaktadır. Total puan 49'dur (1,2,3,4).

Kaplan, Reis ve arkadaşları (3) tarafından 1999 yılında yapılan çalışmada menopoz sonrası seksüel disfonksiyonu olan kadınların 3 aylık sildenafil tedavisine tepkileri IFSF ile ölçülmüştür. Erol, Kadioğlu ve arkadaşları (4) tarafından Tip II diabetli kadınlarda cinsel fonksiyon değerlendirme konulu çalışmada bu sorgulama formu kullanılmış ve 72 diabetli kadın ile sistemik hastalığı olmayan, normal cinsel aktiviteye sahip 60 kadın IFSF ile cinsel fonksiyon açısından değerlendirilmiştir. Güvel ve arkadaşları (5) tarafından 2002 yılında, herhangi bir sistemik hastalık nedeniyle tedavi görmeyen ve eşlerinde cinsel fonksiyon bozukluğu tanımlamayan, sağlıklı evli kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluklarında etkili olabilecek faktörleri belirlemek amacıyla gerçekleştirilen çalışmada IFSF kullanılmış ve 98 gönüllü evli kadın çalışmaya alınmıştır. Yıldız (6) tarafından 2002 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne rutin kontrolleri için gelen myokard infarktüsü geçirmiş 300 hastadan cinsel fonksiyon durumunu belirlemek için IFSF kullanılmıştır.

Yılmaz tarafından 2002 yılında Beykoz Devlet Hastanesi Aile Planlaması Polikliniği'ne başvuran kadınların kullandıkları kontraseptif yöntemlerin cinsel fonksiyonları üzerine etkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen Yüksek Lisans tez araştırmasında Kaplan, Reis ve arkadaşları tarafından geliştirilen IFSF'nin kullanılması istenmiş, yapılan araştırmalarda Türkiye'deki birçok çalışmada bu formun kullanıldığı, ancak geçerlilik-güvenilirliğinin yapılmadığı görülmüştür. Bu nedenle de IFSF'nin Türk popülasyonunda uygulanabilirliğinin, kullanılabilirliğinin geçerlilik-güvenilirlik çalışması yapılarak sınanması amaçlanmıştır. Bu makalede, geçerlilik-güvenilirlik çalışmasından elde edilen sonuçlar verilmiştir.

YÖNTEM

IFSF'nin geçerlilik-güvenilirlik çalışması, 01.12.2001-30.01.2002 tarihleri arasında İstanbul ili Anadolu yakasında bulunan S.B. Beykoz Devlet Hastanesi Aile Planlaması Polikliniğinde gerçekleştirilmiştir. Örneklem kapsamına; okuduğunu anlayıp doğru yanıtlayabilmesi için en az ilköğretim mezunu, cinsel yaşamında süreklilik olan ve çalışmanın yapıldığı tarihlerde belirlenen kurumun Aile Planlaması Ünitesine başvuran kadınlar arasından rastgele örneklem sistemine göre seçilen ve çalışmayı kabul eden 100 kadın üzerinde uygulanmıştır.

Çalışma, haftanın 5 günü, mesai saatleri içerisinde yapılmış ve başvuran kadınların tümüne çalışmanın amacı hakkında bilgi verilmiştir. Kadınların çalışmaya katılma konusunda gönüllü olup olmadıkları belirlenmiş ve gönüllü olan kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kapsamına alınacak kadınlarla görüşme, duygularını rahat aktarabilecekleri bir odada yapılmıştır. Formu doldurmadan önce cinsellikle ilgili bazı kavramlar (klitoris, orgazm, vagina vb.) kadınlarla açıklanmıştır. IFSF, araştırmacının gözlemi altında araştırma kapsamına alınan olgular tarafından doldurulmuştur.

IFSF'nin güvenilirliği için iç tutarlılığı sınanmış, bunun için en yaygın kullanılan Cronbach Alpha katsayısı hesap-

lanmıştır. Geçerliliği için de Varimax Rotation Faktör Analizi kullanılmıştır

SONUÇLAR

Çalışma kapsamına alınan kadınların; eğitim düzeylerinin ilköğretim düzeyinde ve yaşlarının genellikle 20-25 yaş grubunda yoğunluk kazandığı, tamamının evli olduğu görülmüştür.

IFSF' nin güvenilirliği

Yapılan bir ölçekte, 3 tür güvenilirlik ölçütü aranabilir. Bunlar; iç tutarlılık, zamana göre değişmezlik (test-retest tekniği) ve bağımsız gözlemciler arası uyumdur (7,8,9).

Bizim güvenilirlik çalışmamızda iç tutarlılık sınanmıştır. Bunun için en yaygın kullanılan Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısının hesaplanmasıdır. Cronbach Alpha katsayısı, ölçek içinde bulunan maddelerin iç tutarlılığının, homojenliliğinin bir ölçüsüdür. Güvenilirlik korelasyon katsayısı (r) ile belirlenir ve güvenilirlik katsayısı 0 ile 1 arasında değişen değerler alır. Değer 1'e yaklaştıkça güvenilirliğin yüksek olduğu kabul edilir (7,8,9).

IFSF'nin Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısı analiz sonucunda Cronbach Alpha= .82 olup güvenilirliğinin yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. IFSF'nin Cronbach Alpha Değeri

	n	α
Uygulama Grubu	100	.82

IFSF' nin geçerliliği

Kuramsal olarak yapı geçerliliği ararken faktör (madde) analizi ya da bilinen grup ile karşılaştırma tekniklerinden yararlanılır. Faktör analizinde amaç, çok sayıdaki maddelerin daha az sayıda faktörlerle ifade edilmesidir. Kendi

aralarında yüksek ilişki gösteren maddeler faktörleri oluşturur. Yani maddelerin taşıdığı faktör yükleri doğrultusunda, birbiriyle olan ilişki düzeylerine dayalı olarak faktörler belirlenir. Bu faktörlerden her biri ölçmedeki kuramsal yapıyı ifade eder. IFSF'nin yapı geçerliliğinde, faktör analizi istatistik tekniklerinden en yaygın olan Varimax Rotation Faktör Analizi kullanılmıştır (7,8,9).

Yapılan faktör analizinde IFSF' nin 3 alt boyutta toplandığı görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. IFSF'nin Faktör Yapısı: (n= 100)

Madde	F1	Madde	F2	Madde	F3
6	.84	3	.66	1	.89
7	.85	4	.80	2	.56
8	.68	5	.78		
		9	.53		

Faktör analizi sonucu oluşan 3 alt boyutta; Faktör 1'deki maddeler ki bunlar IFSF' nin cinsel doyumla ilgili 6., 7., 8. sorularıdır ve "cinsel doyum" alt boyutunu oluşturmuştur. Faktör 2'deki maddeler de 3., 4., 5. ve 9. soruları kapsamış ve "cinsel ilişki sıklığı / libido" alt boyutunu, faktör 3'deki maddeler de 1. ve 2. sorulardan oluşmuş ve "cinsel ilişkide rahatsızlık" alt boyutunu oluşturmuştur.

Cinsel ilişkinin istek, uyanılma, orgazm ve ağrı alanlarının araştırılmasına olanak sağladığı belirtilen IFSF'in geçerliliği için yapılan faktör analizi sonucunda, elde edilen 3 alt boyutta, kadın cinsel fonksiyonunun "cinsel doyum", "cinsel ilişki sıklığı / libido", "cinsel ilişkide rahatsızlık" alanlarının incelenmesine olanak sağladığı geçerlilik çalışması sonucuyla da belirlenmiştir.

Sonuç olarak; IFSF'nin güvenilirliği için yapılan iç tutarlılık değerlendirilmesi ve geçerliliği için yapılan faktör analizi sonucunda, Türk toplumunda da güvenli olarak kullanılabileceğine karar verilmiştir.

Kaynaklar:

- Nesrin Yetkin, Cem İncesu. *Cinsel İşlev Bozuklukları*. İstanbul, Roche, Ocak 2001; 16-17.
- Bülent Alıcı. "Değerlendirme ve Tanı" Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Ed.: Ateş Kadioğlu, Murad Başar ve ark. İstanbul, Türk Androloji Derneği Yayını, 2004; 630-634.
- Kaplan S.A. at el. Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology*. 1999; 53 (3): 481-486.
- Erol B. at el. Sexual dysfunction in type II diabetic females. A Comparative Study. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 2002; (28): 55-62.
- Güvel S. ve Ark. Evli kadınlarda cinsel fonksiyonlara etkin faktörler. *Türk Üroloji Dergisi*. 2003; 29 (1): 43-48.
- Yıldız H.: Miyokard Enfarktüslerinde Cinsel Fonksiyon Bozukluğunun İrdelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2003.
- Eryılmaz Yıldız H. Doğum sonu hemşirelik bakımının değerlendirilmesinde ölçek geliştirme çalışması. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Y.O. VII. Ulusal Hemşirelik Kongresi 22-24 Haziran 1999; 1-11.
- Demirali Y.E. Ölçeklerde geçerlilik-güvenirlilik. M.Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi. 1995; 7: 125-148.
- Niyazi Karasar. *Bilimsel Araştırma Yöntemi*. 7. Basım. Ankara, 1995; 105-109.