ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861

Haziran 2005

Sayı 21

TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ
BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEŞİ 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 Kadıoğlu

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU
Doç. Dr. Selahattin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ
Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR
Uz. Dr. Ertan Sakallı

YÖNETİM KURULU

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

Yayın Türü: Yerel Süreli

Haziran 2005 Sayı 21

3 Ayda Bir Yayınlanır

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahattin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Uz. Dr. Ertan Sakallı

ERKEK CİNİSEL SAĞLIĞI

Ejakülasyo Prekoks

Prof. Dr. Ahmet Metin

Doç. Dr. Haluk Erol

Rekonstrüktif Cerrahi

Prof. Dr. Erdal Apaydın

ED ve Farmakoterapisi

Uz. Dr. Ertan Sakallı

Uz. Dr. Melih Beysel

Psikolojik ED

Doç. Dr. Doğan Şahin

Yaşlılık ve Cinsellik

Prof. Dr. Yaşar Özgök

Doç. Dr. Ali Atan

Uz. Dr. Önder Cangüven

Temel Araştırma

Doç. Dr. Emin Özbek

Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan

Yard. Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta

INFERTİLİTE

Varikosel

Doç. Dr. Selahittin Çayan

Uz. Dr. Necati Gürbüz

Doç. Dr. Turhan Çağkurlu

Uz. Dr. Ayhan Karabulut

Endokrinoloji

Doç. Dr. İsa Özbey

Yardımla Üreme Teknikleri

Prof. Dr. Kaan Aydos

Doç. Dr. Barış Altay

Uz. Dr. Lütfi Tunç

Uz. Dr. A. Arman Özdemir

Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Genetik

Yard. Doç. Dr. Murat Şamlı

Obstrüktif İnfertilite

Doç. Dr. Hamdi Özkara

Doç. Dr. İrfan Orhan

Kadın İnfertilitesi

Prof. Dr. Cihat Ünlü

Doç. Dr. Erkut Attar

Pediatrik Androloji

Doç. Dr. Tarkan Soygur

Yard. Doç. Dr. Kenan Karademir

Androloji Laboratuarı

Yard. Doç. Dr. Engin Kandıralı

Kim. Gülşen Aktan

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Yard. Doç. Dr. Sezgin Güvel

Doç. Dr. Ercan Yeni

Doç. Dr. Bülent Alıcı

Yard. Doç. Dr. Abdullah Armağan

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Cerrahi Hastalıklar

MSc. Dilek Aygin

Kardiyolojik Hastalıklar

MSc. Hicran Yıldız

Psikiyatri

Doç. Dr. Sevim Buzlu

MSc. Leyla Küçük

Kadın Hastalıkları ve Doğum

Prof. Dr. Hediye Aslan

Prof. Dr. Nuran Kömürcü

Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

Diyabet

Doç. Dr. Rukiye Pınar

Yard. Doç. Dr. Şeyda Özcan

Nöroloji

MSc. Zeynep Kurtuluş

Onkolojik Hastalıklar

Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz Can

MSc. Birsen 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
Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.
Sıracevizler Cad. 43/3
Şişli 34381 İstanbul
Tel. : (0212) 219 49 00
Faks: (0212) 230 50 09
www.yerkure.com.tr

Baskı
Lebib Yalkın Yayımları 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 standart ISO 9706: 1994 (Requirements for Permanence).

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

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

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

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

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

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

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

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

   1. Dergiler: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Derginin adı veya Index Medicusa'a göre kısaltılmış şekli; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgül); Cilt numarası (arabik) (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results.; J Androl. 2003 Jan-Feb;24(1):27-32.
   2. Kitaplar: 1) Yazarın adı (nokta); 2) Kitabın adı (nokta); 3) (Varsa) kaçıncı baskı olduğu (nokta); 4) Yayınlandığı şehir (Birkaç taneyse yalnızca ilki) (virgül); 5) Yayınevi (virgül); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgül ve boşluk); 7) İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson, Roger Kirby, Irwin Goldstein.; Textbook of Erectile Dysfunction Oxfort, Isis Medical Media, 1999; 133-140.
   3. Kongre bildileri: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); (3) Yayınlandığı bilimsel konferans; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgül); Cilt numarası (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson. American contributions to the treatment of erectile dysfunction. ISSIR 2002 / Montreal 26th September 2002;145

9. Güncel makale özetlerinde makale başlığının altına orijinal literatürün yazarı, yayınlandığı dergi yılı ve dergideki sayfa numarası; makale sonuna ise özetleyenin adı - soyadı, çalıştığı kurum belirtilmelidir. Orjinal literatürün kaynak formatı, Medline ile birebir olmalıdır.

10. Editöre mektuplar, kaynaklarla birlikte 1 sayfayı aşmayacak şekilde yazılmalıdır.

11. Yazılar Word for Windows formatında, e-mail olarak androloji@androloji.org.tr adresine gönderilmelidir.

DERGİLER NEDEN ZAMANINDA ÇIKMAZ?

Türkiye'de ulusal dergilerin-bültenlerin çoğu vadedilen çıkış tarihinden haftalar-aylar sonra çıkar. Türk Androloji Derneği Bülteni de çıktığı Haziran 1999 tarihinden beri her zaman haftalar-aylar süren bir gecikmeyle üyelere gönderilmiştir. Zamanında çıkan bülten ve dergiler ise ciddiyetin bir ifadesidir.

Bülten Genel Yayın Yönetmeni'nin ve Bilimsel Kurul'un üstün çabalarıyla Haziran 2005 bülteni gecikme olmadan sizlere sunulmaktadır. Bu başarı nedeniyle Bülten Yayın Kurulu ve Yerküre Yayınıcılık kutlanmalıdır.

Üyeler bir kez bültenin zamanında çıkmasına alıştı mı bunu her sayıda arzu ederler hatta ülkemizde çıkan tüm üroloji dergi-bültenlerinden de aynı hassasiyeti beklerler.

Türk Androlojisi'nin geleceği parlaktır ve bu parlak gelecekte bugünkü Yönetim Kurulu, zincirin önemli bir halkasını oluşturmalıdır. Ciddiyet ve dakikliğin bir ekiple uygulanması örneğini veren Türk Androloji Derneği'nin gelecekte de zamanında çıkacak bültenlerinde buluşmak dileğiyle…

Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu

İÇİNDEKİLER

Bölüm Editörleri. II

Yazım Kuralları. IV

Başkandan Mesaj V

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Derleme
Yaşlanan erkek semptom sorgulama formu: Türkçe geçerlilik çalışması
Uz. Dr. Önder Cangüven, Uz. Dr. Levent Gürkan, Dr. Rahim Horuz, Doç. Dr. Selami Albayrak, Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu 93

PDE 5 inhibitörlerinin karşılatırılmalı çalışması
Doç. Dr. M. Murad Başar, Dr. Devrim Tuğlu 99

Diyabetik rat penisi ve nitrik oksit
Doç. Dr. Emin Özbek, Op. Dr. Sinan Kireççi, Dr. Levent Özcan 103

Androlojide moleküler tıp uygulamaları empotansta hücre tedavileri
Op. Dr. Fehmi Narter 107

Prostat sağlığı ve androjen replasman tedavisi
Doç. Dr. Ali Atan. 112

Güncel Makale Özeti
Penis uzunluğu ve kurvatür derecesine göre Peyronie hastalığının cerrahi tedavisi
Çeviri: Doç. Dr. Tarkan Soygür 114

Erektil disfonksiyon ile gelen erkeklerde rastlantısal saptanan Peyronie hastalığı
Çeviri: Yard. Doç. Dr. Engin Kandıralı, Prof. Dr. Atilla Semerciöz. 115

Nötralizan TGF-ß1 antikorları iskemik priapizmin fibrotik etkilerini azaltmaktadır
Çeviri: Op. Dr. Öner Şanlı. 116

Korpus kavernozumun otonomik innervasyonunun değerlendirilmesinde penil elektrodermal aktivitenin rolü
Çeviri: Yard. Doç. Dr. Ahmet Soylu. 117

Kolesterollü diyet ile beslenen tavşanlarda korporeal vasküler endotelyal büyüme faktöründeki değişiklikler vazoreaktif değişikliklerden önce oluşmaktadır
Çeviri: Doç. Dr. Bedreddin Seçkin 118

Erektil disfonksiyon için vardenafil: Klinik çalışmaların meta analizi ve sistematik incelenmesi
Çeviri: Dr. Alper Ötünçtemur, Op. Dr. Şaban Mimaroğlu 119

Tadalafil, Sildenafil ve Vardenafil'in insan fosfodiesteraz 5A1 (PDE5) üzerine, PDE11A4'den yüksek olan selektivitesi, hastalarda PDE11A4 çapraz reaksiyonu eksikliğini göstermektedir
Çeviri: Dr. Tuncer Şenkul, Op. Dr. Memduh Aydın 120

Hipospadias cerrahisinin türk çocukları üzerindeki duygusal etkisi
Çeviri: Dr. Murat Akand. 122

Yoğun kısa süreli dinamik seks terapi
Çeviri: Prof. Dr. Doğan Şahin, Dr. Oya Bozkurt 123

İNFERTİLİTE

Derleme
Sperm membran fonksiyonlarının sperm-oosit etkileşiminde önemi
Prof. Dr. Kaan Aydos 125

Hipospermi
Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut 129

Çocukluk çağı inmemiş testislerinde hormon tedavisi fertilite potansiyelini artırır mı?
Dr. İlker Akyol, Yard. Doç. Dr. Kenan Karademir, Dr. Cüneyt Adayener. 132

Testiküler iniş, kriptorşidizm ve inguinal herni
Dr. Murat Akand. 135

Güncel Makale Özeti
Sekretuar oligo asteno teratozoospermili hastaların morfolojik olarak normal spermlerinde artmış anöploidi oranı
Çeviri: Uzm. Dr. Melih Beysel 140

ß-nikotamid adenin dinüklotid fosfatın neden olduğu oksidatif streste oluşan DNA hasarının sperm morfolojisi üzerindeki etkisi
Çeviri: Yard. Doç. Dr. Kenan Karademir. 141

Elektroporasyon ile rat testislerine gen transferi ve spermatogenesis üzerine etkisi
Çeviri: Dr. Bahadır Ermeç, Doç. Dr. Turhan Çaşkurlu 143

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI 144

KONGRE TAKVİMİ 145

İNFERTİLİTE'NİN DEVAMI

Erkek üreme bozukluğunun genetiği: Her klinisyenin bilmesi gereken nedir?
Çeviri: Dr. Abdullah Açıkgöz, Dr. Uğur Öztürk, Prof. Dr. Ramazan Aşcı 146

Tanısal testiküler sperm toplanması sonrası dondurarak koruma, daha sonra ICSI sırasında kullanılmak üzere non-obstrüktif azoospermili tüm hastalarda tercih edilecek bir işlem midir?
Çeviri: Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan 148

Sperm seçimi esnasında seminal plazma faktörleri tarafından kontaminasyon
Çeviri: Dr. Bekir Aras, Uz. Dr. Necati Gürbüz 150

Gonadotropin tedavisine cevapsız hipogonadotropik hipogonadizmli erkeklerde testiküler sperm kullanarak ICSI
Çeviri: Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut 152

İdrar insektisid metabolitlerinin düzeyleri ile insan spermindeki DNA hasarı arasındaki ilişki
Çeviri: Doç. Dr. İsa Özbey 154

Yaşlı erkeğin sperm üretimi
Çeviri: Dr. Taner Tanınmış, Doç. Dr. Haluk Erol 156

İnmemiş testis öyküsü olan oligozoospermik erkeklerde nokturnal skrotal soğutma ile semen kalitesinde iyileşme
Çeviri: Prof. Dr. Hasan Biri, Arş. Gör. Dr. Cenk Acar 157

Orşiopeksi hikâyesi olan NOA'li hastaların testislerinden sperm elde etme ve ICSI sonuçları
Çeviri: Doç. Dr. Hamdi Özkara 159

Testiküler histolojiye göre varikoselektomi sonrası tesiküler büyüme, sperm konsantrasyonu, motilite yüzdesi ve gebelik sonucu
Çeviri: Doç. Dr. M. Murad Başar. 160

Semen profili, testiküler volüm ve hormon düzeylerinin, varikoseli olan infertil hastalar ile varikoseli olan ve olmayan fertil erkekler arasında karşılaştırılması
Çeviri: Araş. Gör. Dr. Bahattin Ulu, Doç. Dr. M. Murat Şamlı. 162

İntertil erkeklerde varikoselin tedavisinde internal spermatik ven embolizasyonu sonrası serum testosteron ve serbest testosteron artışı
Çeviri: Doç. Dr. Selami Albayrak, Uz. Dr. Önder Cangüven 163

BİR PORTRE. 164

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

D e r l e m e
Kadında orgazmik fonksiyon ve bozuklukları
Doç. Dr. Ercan Yeni. 165

G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i
Erektil disfonksiyona sahip erkeklerin kadın partnerlerinde cinsel fonksiyonların sorgulanması: Erektil disfonksiyon tedavisi kadın cinsel fonksiyonlarını iyileştirir mi?
Çeviri: Cayan S, Bozlu M, Canpolat B, Akbay E. 168

Kadın genital sisteminin nörolojik fonksiyonu üzerine yaş, menapoz ve komorbiditelerin etkisi
Çeviri: Doç. Dr. Bülent Alıcı. 170

Libidosu azalmış kadınlar: Düşük androjen seviyeleri ile kadın seksüel fonksiyon indeksi korelasyonu
Çeviri: Uz. Dr. Burak Turna 172

Kadınlarda androjenler
Çeviri: Dr. M. Burak Hoşcan, Yard. Doç. Dr. Abdullah Armağan 174

40-80 yaş kadın ve erkeklerde seksüel problemler: Seksüel tavır ve davranışların global çalışmasındaki prevalansı ve korele faktörler
Çeviri: Yard. Doç. Dr. Sezgin Güvel. 175

Devamlı cinsel uyarılma sendromu: Tanımlayıcı bir çalışma
Çeviri: Yard. Doç. Dr. Sedat Soyupek 177

Vulva: Unutulan pelvik organ
Çeviri: Uzm. Dr. Murat Savaş 179

Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunun tanılanmasında kullanılan geçerli ve güvenilir araçlar
Çeviri: Arş. Gör. MSc. Esma Demirezen 180

İnsan cinsel uyarılmasının fizyolojik temelleri: Nöroendokrin cinsel asimetri
Çeviri: Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji 181

Duyulara odaklanma ve bunun cinsel disfonksiyon tedavisindeki rolü
Çeviri: Araş. Gör. Hicran Yıldız, Doç. Dr. Rukiye Pınar 183

Yaşlanan erkek semptom sorgulama formu Türkçe geçerlilik çalışması

Uz. Dr. Önder Cangüven[1], Uz. Dr. Levent Gürkan[2], Dr. Rahim Horuz[1], Doç. Dr. Selami Albayrak[1], Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu[2]
[1]Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji AD - Androloji BD

ÖZET

Ülkemizde geç başlayan hipogonadizm ile ilgili standart bir sorgulama formu bulunmamaktadır. Bu nedenle 16 dilde tercümesi ve validasyonu yapılmış olan "Aging Male Symptoms-Questionnaire" sorgulama formunun (AMS-SF) Türkçe çevirisi ve geçerlilik çalışması planlandı.

International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) çalışma grubundan AMS-Q çevirisi için yetki ve onay alındı.

AMS-SF anadili türkçe olan ve iyi ingilizce bilen 5 ayrı kişi tarafından önce Türkçe'ye çevrildi. Daha sonra bu özelliklere sahip iki kişinin üzerinde uzlaştığı tek form haline getirildi. Önceki aşamalarda yer almamış bir kişi tarafından yeniden İngilizce'ye çeviri yapıldı. Gerekli düzeltmeler sonucunda AMS-SF'nun Türkçe çevirisinin son hali elde edildi.

Yaşları 40-70 arasındaki 15 kişiye bu form uygulandı. Aynı kişilere 15 gün sonra aynı form tekrar doldurtuldu. Elde edilen verilerle AMS formunun iç uyumu, geçerliliği ve stabilite değerlendirmesi yapıldı. Çalışmaya alınan 15 hastanın ortalama yaşı 53,5 ± 8,61 idi. Testin iç uyumunu saptamak için 15 olguda yapılan çalışmanın Chronbach alfa değeri 0,97 olarak tespit edildi.

Bu çalışma sonucunda elde edilen AMS-SF'nun türkçe çevirisinin ülkemizde hem yaşlanan erkeğin geç dönemde gelişen hipogonadizmine yönelik klinik çalışmalarda hem de rutin hasta değerlendirmesinde kullanılabileceği kanaatine varıldı.

GİRİŞ

İnsan ömrü, yaşam kalitesinin artması ve kaliteli beslenme ile gün geçtikçe daha da uzamaktadır. Birleşmiş Milletler verilerine göre; 1993 yılında dünya nüfusunun yaklaşık % 10'una karşılık gelen 593 milyonluk 60 yaş üstü nüfus, 2050'lerde % 22'ye karşılık gelecek şekilde 1,97 milyara ulaşacaktır (1).

Türkiye Cumhuriyeti İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü'nün 2003 yılı verilerine göre, ülkemizdeki 60 yaş üstü erkeklerin nüfusu 3,248,197'dir (2).

Yaşam süresinin uzaması aynı zamanda yaşlılığa bağlı olarak gelişen hastalıkların da daha sık olarak görülmesine yol açmaktadır. Son dönemde "andropoz"dan çok "erkeğin geç dönemde gelişen hipogonadizmi" olarak adlandırılması tercih edilen seks hormon düzeyinde düşme ile karakterize tablo erkeklerde hayat kalitesinde belirgin kayba neden olmaktadır. Bu hasta grubunda testosterondan başka DHEA, Growth Hormon, Melatonin, Tiroksin, Leptin gibi pek çok hormon seviyelerinde de düşüş yaşanmakta ve bu kayıp genel organ fonksiyonlarını da kötü yönde etkilemektedir (3).

Yaşlanan erkekte entellektüel kapasitede, kas gücünde, vücut kıllanmasında ve seksüel kapasitede azalmanın yanı sıra depressif ruh hali ve sinirlilikle belirtilerini veren bu tablo, özellikle son 10 yılda daha belirgin olarak tıp dünyasının ilgisini uyandırmaktadır.

Bu grup hakkında çoğu ufak ölçekli çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen erkeğin geç dönemde gelişen hipogonadizmine ait belirtileri değerlendirmek için standart bir formun kullanılmıyor olması bu çalışmaların kendi aralarında karşılaştırılmasını ve metaanalizlerle daha kesin sonuçlara ulaşılmasını engellemektedir. Bu nedenle Morley'in öne sürdüğü ADAM skalası ve Smith'in kullandığı Screener gibi formlar ile testosteron eksikliğine bağlı belirtilerin değerlendirilmesi standardize edilmeye ve özellikle androjen eksikliği için laboratuar değerlendirmesi gerektiren hasta grubu ayrılmaya çalışılmıştır (4). "International Society for the Study of the Aging Male" (ISSAM) grubunun da kullanımını önerdiği AMS-SF ise androjen eksiklik belirtilerinin yanı sıra hayat kalitesi üzerine olan etkisini de değerlendirmesi nedeniyle tarafımızdan tercih edildi ve türkçeye tercüme ve geçerlilik çalışmalarına başlanıldı.

AMS sorgu formu ilk olarak 1999 yılında Almanya'da

geliştirildi (5). Orijinal formun geliştirilme amaçları a) hastalığa bağlı gelişen belirtilerden ayrı olarak yaşlılığa bağlı olarak gelişen belirtilerin ağırlığının belirlenmesi, b) zaman içinde semptomların ciddiyetinin değerlendirilmesi ve c) androjen replasmanı tedavisine cevabın değerlendirilmesi olarak sıralanabilinir (6). Uluslararası kabul gören AMS-SF ilk olarak 2000 yılında İngiltere'de kullanılmak üzere ingilizceye (7) ve takiben Hollanda, Fransa, İspanya, Portekiz, İtalya, İsveç, Kore, Tayland ve Japonya'da kullanılmak üzere uluslararası metodolojik kurallara uygun olarak yerel dillere tercüme edilmiştir. Bunun yanında Finlandiya ve Rusya'da için de düz çevirileri yapılmıştır. AMS sorgu formunun değerlendirilmesi son derece basittir ve değerlendirme formu ekte sunulmuştur (Ek 2) (6). Değerlendirmede kullanılan standart değerler bu güne kadar yalnızca Almanya için verilmiştir ve tüm formların değerlendirmesinde bu değerler kullanılmaktadır (8).

GEREÇ-YÖNTEM

"International Society for the Study of the Aging Male" grubundan AMS-SF'nun türkçe çevirisini oluşturmak için onay ve yetki alındı. Sağlık ilişkili hayat kalitesi (HRQoL) ölçümlerinin dil ve kültürel adaptasyonuna yönelik uluslararası metodolojik tavsiyeler uyarınca 6 basamaklı bir çeviri metodu benimsendi (9).

İlk basamakta anadili türkçe olup iyi düzeyde ingilizce bilen 5 üroloji uzmanı tarafından ingilizce form kaynak olarak kullanarak düz türkçe çevirisi yapıldı. İkinci ve üçüncü basamaklarda yapılan çevirinin iki ayrı üroloji uzmanı tarafından Türk Androloji Derneğinde düzenlenmesi ve kelimelerin bilimsel uygunluğu değerlendirildi. Bu aşamada aynı zamanda formun hastalar tarafından anlaşılacak şekilde düzenlenmesi sağlandı. Dördüncü ve beşinci basamaklarda çevirinin daha önceki basmaklarında görev almamış 2 üroloji uzmanı tarafından çevirinin ingilizceye geri çevirisi yapıldı ve çevirmenler ve koordinatörün katıldığı Türk Androloji Derneği'ndeki toplantıda gerekli düzeltmeler yapılarak forma son şekli verildi (Ek 1).

Toplam 17 soru sorulan bu formda her soru için 1 ile 5 arasında puan verilmektedir. Toplam puanın 17-26 arasında olması hastada semptomların bulunmadığını gösterirken; 27-36 arası düşük, 37-49 arası orta ve 50'nin üzeri ise ciddi derecedeki semptomlarının bulunduğu anlamına gelmektedir (6) (Ek 2).

Altıncı ve son basamakta Ocak 2005'te Kartal Eğitim Hastanesi Androloji polikliniği'ne başvuran 10 kişi ve sağlıklı 5 kişiden AMS-SF Türkçe çevirisinin son şeklini doldurmaları istendi. Bu 15 kişiye 2 hafta sonra aynı form tekrar doldurtuldu. Verilere içerik geçerliliği, iç uyum ve test-

Tablo 1. AMS formunun iç uyumu - güvenilirlik değerlendirmesi.

	Alt grup		Total puan	
	rs	p	rs	p
Psikolojik alt boyut				
A6	0,78	0,001	0,58	0,02
A7	0,79	0,000	0,55	0,04
A8	0,77	0,001	0,51	0,05
A11	0,73	0,002	0,61	0,02
A13	0,72	0,002	0,70	0,004
Cronbach's α	0,95			
Somatik alt boyut				
A1	0,82	0,000	0,82	0,000
A2	0,80	0,000	0,79	0,001
A3	0,85	0,000	0,85	0,000
A4	0,70	0,004	0,71	0,003
A5	0,49	0,066	0,48	0,071
A9	0,81	0,000	0,81	0,000
A10	0,72	0,002	0,72	0,002
Cronbach's α	0,93			
Seksüel alt boyut				
A12	0,39	0,152	0,26	0,347
A14	0,70	0,003	0,70	0,004
A15	0,80	0,000	0,83	0,000
A16	0,65	0,008	0,72	0,003
A17	0,93	0,000	0,86	0,000
Cronbach's α	0,87			
Cronbach's α			**0,97**	

tekrar test güvenilirliği değerlendirmeleri yapıldı.

İçerik geçerliliği, uygulanan hastalar ve uygulanmayı yapan hekime soruların anlamlı gelip gelmediğinin ortaya konulması için yapıldı. Hekimler test öncesinde hastalar ise test sonrasında anlamla ilgili görüşlerini bildirdiler.

Sorgulama formunun iç uyumu ve güvenilirliği, Chronbach'ın alfa katsayısı ile değerlendirildi. Chronbach alfa katsayısı her soru için ve ayrıca toplam olarak hesaplandı. Sınır değer olarak tavsiye edilen 0,70 değeri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 15 erkeğin ortalama yaşı 53,5 ± 8,61 (40-66) idi. Testin güvenilirliğini saptamak için 15 olguda toplam Chronbach's alfa değeri hesaplandı ve 0,97 bulundu. Bu Chronbach alfa değeri, önerilen değer olan 0,70'in üzerindedir.

Alt boyutlara ait soruların verileri gruplanarak değerlendirildiğinde psikolojik, somatik ve seksüel alt boyutlar için Chronbach's alfa değerleri sırasıyla 0,95, 0,93 ve 0,87 olarak hesaplandı.

Her bir sorunun toplam puan ile korelasyonu incelendiğinde, en düşüğünün 12'nci soru (r=0,39), en yükseğinin ise 17'nci soru (r=0,93) olduğu tespit edildi. (Tablo1)

Sorgulama formu test-tekrar test güvenilirliği için ikinci defa doldurtuldu ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Test-tekrar test sonuçları istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,0001$). Bu sonuçlara göre sorular, test-tekrar test analizlerinde çok güçlü çıkmıştır.

TARTIŞMA

Yaşlanan erkek oranının artması ile bu popülasyonun sorunlarına çare arayışları da hız kazanmaktadır. İlerleyen yaşa bağlı belirtilerin çıkış nedenlerini araştırmak için standart hale gelmiş formlar kullanılmalı ve öykü ile birlikte daha gerçekçi sonuçlara ulaşılmalıdır. Çeşitli laboratuar tetkikleri ile de sonuçlar desteklenmektedir (3).

Yaşlanma ile beraber somatik, psikolojik ve cinsel sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bunlar tek tek görülebildiği gibi, beraber de görülebilir (3).

Çalışmalarda her araştırmacının kendi hazırladığı sorgulama formları kullanılabilmektedir fakat bu tipte bir yaklaşım yanlış değerlendirmelere yol açmakta ve toplanan verilerin metaanaliz çalışmalarında kullanılmasını engellemektedir. Bu nedenle standart bir değerlendirme formuna ihtiyaç duyulmuştur. ISSAM tarafından da kabul gören AMS-SF günümüzde en yaygın çevirisi olan ve kullanılan soru formudur. Androjen eksikliği olan hastaları ayırmaktan öte eksikliğin hayat kalitesine olan etkisini de ortaya koyduğundan özellikle androjen yerine koyma tedavisinin etkinliğini değerlendirmede daha yararlıdır. Bu nedenlerle AMS-SF'nun türkçe çevirisinin oluşturulmasına karar verilmiştir.

Literatürde geçerlilik çalışmalarının "test - tekrar test" aşamasında iki sorgulama arasındaki sürenin 4 ila 14 gün arasında seçildiği görülmektedir. Bu sürenin seçilmesindeki temel kaygı deneklere ilk doldurduğu formda verdiği cevapları hatırlamayacağı kadar uzun, fakat şikayetlerinde değişme olmayacak kadar kısa bir süre verilmesidir. Bu çalışmada serbest örneklemede bulunmadan denek seçildiği ve seçilen denekler göreceli olarak daha iyi entelektüel kapasiteye sahip olduklarından 14 gün ara verilmesi uygun görüldü (8).

Orijinal AMS-SF' da 1, 2, 3, 4, 5, 9 ve10'ncu sorular somatik; 6, 7, 8, 11 ve 13'ncü sorular psikolojik; 12, 14, 15, 16 ve 17'nci sorular ise seksüel alt bileşenleri incelemektedir (3). Dokuz yüz üç kişi üzerinden hazırlanmış Fransız çevirisinde ise alt bileşenler değerlendirildiğinde bazı soruların bulundukları alt gruplar ile diğer bazı alt gruplara benzer şekilde düşük korelasyon gösterdiği görülmüştür (10). Bu durum, büyük hasta grupları ile kullanıldığında, alt gruplarının farklı ülkelerde değişiklik gösterebileceğini düşündürmektedir. Türk Androloji Derneği bu sorgulama formu ülkemizde yaygın olarak kullanılmaya başladıktan sonra alt grupların bileşenlerini değerlendirecektir. Buna rağmen alt gruplar arasındaki çatışma bu sorgulama formunun kullanımını sınırlamamaktadır, çünkü sorgulama formundaki alt grupların ayrı ayrı kullanımı yoktur.

Sorgulama formlarının daha önce geçerliliği değerlendirilmiş benzer sorgulama formları ile karşılaştırılmasını öneren bazı yazarlar vardır. AMS formunun daha önce başka dillerde diğer geçerli formlarla karşılaştırılması yapıldığından türkçe çevirisinin tekrar aynı işlemden geçmesi gerekli görülmedi (8).

Çalışmamızda en düşük Chronbach alfa değerini (r=0,39) almış olan 12. soru diğer ülkelerde yapılmış olan değerlendirmelerde de en düşük değeri almaktadır. AMS-SF metodolojisi üzerine yayınlanmış olan verilerde

12. sorunun (en iyi zamanların geride kaldığı hissi) ve 14. sorunun (sakal büyümesinde azalma) düşük korelasyon göstermeleri nedeniyle yeni bir standardizasyon yapıldığında çıkarılmaları gerektiğine değinilmektedir. Şu an için bu soruların soru formunda tutulmaktadırlar çünkü bu soruların çıkarılması tüm formun standardizasyonunu ve tespit edilmiş norm değerlerin değişmesine yol açacaktır (8).

VARILAN SONUÇ

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan AMS-SF'nun bu çalışmada geçerliliğini ve güvenilirliğini ispat edilen türkçe çevirisi, bundan sonra yapılacak olan erkekte geç dönemde gelişen hipogonadizmi konu alan çalışmalarda ve rutin hasta değerlendirmesinde araştırmacılar ve klinisyenler tarafından rahatlıkla kullanılabilir.

Kaynaklar:

1. *United Nations department for economical and social information and policy analysis verileri (2004)*
2. *T.C. İçişleri Bakanlığı – Nüfus ve vatandaşlık işleri genel müdürlüğü – Nüfus kütüklerine kayıtlı nüfusun yaş ve cinsiyete göre dağılımı istatistiği (2003)*
3. *Morale A, Lunenfeld B, International Society for the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male. 2002;5(2): 74-86.*
4. *Morley JE, Charlton E, Patrick P, ve ark. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism, 2000;49: 1239.*
5. *Heinemann LAJ, Zimmermannn T, Vermeulen A ve ark. A new "Aging male's symptoms" (AMS) rating scale. The Aging Male 1999;2: 105-114.*
6. *Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T ve ark. The aging males' symptoms (AMS) scale: Update and compilation of international versions. Health Qual Life Outcomes 2003;1(1): 15.*
7. *Heinemann LAJ, Saad F, Thiele K. ve ark. The aging males' symptoms rating scale: cultural and linguistic validation into English. Aging Male 2001;4: 14-22.*
8. *Daig I, Heinemann LAJ, Kim S ve ark. The aging males' symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics. Health Qual Life Outcomes. 2003;1(1): 77.*
9. *Herdman M, Fox-Rushby J, Badia X. A model of equivalence in the cultural adaptation of HRQoL instruments: The universalist approach. Qual Life Res 1998;7: 323-35.*
10. *Myon E, Martin N, Taieb C. The French aging males' symptoms (AMS) scale: methodological review. Health Qual Life Outcomes. 2005;3(1): 20.*

Ek 1: Türkçe AMS-SF

AMS SORGULAMA FORMU

Aşağıdakilerden hangisi sizin şu anki şikayetlerinizi en iyi tarif etmektedir? Her yakınma için uygun olan kutucuğu işaretleyiniz. Eğer belirtilen şikayet sizde bulunmuyor ise "yok" seçeneğini işaretleyiniz.

Şikayetler:

	Skor=	çok yok	hafif	orta	şiddetli	şiddetli
		1	2	3	4	5
1.	Genel iyilik hissinde azalma (genel sağlık durumu, kendine dair hisler)	≤	≤	≤	≤	≤
2.	Eklem ve kas ağrısı (Bel ağrısı, eklem ağrısı, kol ve bacaklarda ağrı ve yaygın sırt ağrısı)	≤	≤	≤	≤	≤
3.	Aşırı terleme (beklenmedik/ani terleme atakları, zorlanmadan bağımsız olarak sıcak basması)	≤	≤	≤	≤	≤
4.	Uyku problemleri (uykuya dalmada zorluk, derin uyumada zorluk, erken uyanma ve yorgunluk hissi, yetersiz uyku, uykusuzluk)	≤	≤	≤	≤	≤
5.	Uyku ihtiyacında artma, sık sık yorgun hissetme	≤	≤	≤	≤	≤
6.	Alınganlık (Saldırganlık hali, küçük şeylerden kolay etkilenme, karamsarlık)	≤	≤	≤	≤	≤
7.	Sinirlilik (Gerginlik, huzursuzluk, yerinde duramama)	≤	≤	≤	≤	≤
8.	Endişe (Panik hissi)	≤	≤	≤	≤	≤
9.	Bedensel bitkinlik/Canlılığın kaybolması (Genel performans düşüşü, aktivite azalması, boş zamanlarında yaptığı aktivitelere ilginin azalması, daha az iş bitirme ve haha az şey elde etme hissi, faaliyet üstlenmek için kendini zorlamak zorunda kalma)	≤	≤	≤	≤	≤
10.	Kas gücünde azalma (Güçsüz hissetme)	≤	≤	≤	≤	≤
11.	Depresif ruh hali (Çökkünlük, üzgün olma, her an gözleri dolacak gibi olma, motivasyon eksikliği, değişken ruh hali, her şeyin boş olduğunu hissetme)	≤	≤	≤	≤	≤
12.	En iyi zamanlarının geride kaldığı hissi	≤	≤	≤	≤	≤
13.	Kendini tükenmiş ve dibe vurmuş hissetmek	≤	≤	≤	≤	≤
14.	Sakal büyümesinde azalma	≤	≤	≤	≤	≤
15.	Seks yapma gücü ve sıklığında azalma	≤	≤	≤	≤	≤
16.	Sabah sertliği sayısında azalma	≤	≤	≤	≤	≤
17.	Cinsel istekte/şehvette azalma (seksten alınan zevkte azalma, cinsel birleşme için isteğin azalması)	≤	≤	≤	≤	≤

Başka ciddi bir şikayetiniz var mı? Evet ..... ≤ Hayır ..... ≤

Eğer varsa belirtiniz

_____

_____

İŞBİRLİĞİNİZ İÇİN ÇOK TEŞEKKÜR EDERİZ.

Ek 2: AMS-SF değerlendirme formu

Soru Numarası	Skor	Psikolojik alt grup	Somatik alt grup	Seksüel alt grup
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
Alt grup skor toplamı		Psikolojik skor	Somatik skor	Seksüel skor
Toplam Skor:				

Skor	**Şikayet derecesi**
17-26	Yok
27 – 36	Az
37 – 49	Orta
> 49	Ciddi

PDE 5 inhibitörlerinin karşılatırılmalı çalışması

Doç. Dr. M. Murad Başar, Dr. Devrim Tuğlu
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde son yirmi yıl içerisinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Seksenli yıllarda intrakavernozal enjeksiyonlar yaygın olarak kullanılırken, 90'lı yılların ilk yarısında intraüretral uygulamalar geliştirilmiştir (1,2). Ancak, gerek uygulamalardan kaynaklanan komplikasyonların fazlalığı, gerekse tedaviden beklenilen yararın istenildiği kadar yüksek olmaması yeni tedavi arayışlarının devam etmesine yol açmıştır. Bu gelişmelerin sonucu olarak 90'lı yılların sonuna doğru ED tedavisinde yeni bir alternatif olarak oral fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir (3,4).

Fosfodiesterazlar (PDE) siklik adenozin monofosfat (cAMP) veya siklik guanozin monofosfat (cGMP) fosfodiester bağlarını hidrolize ederek hücrelerde ikincil mesajcı aktivitesinin sonlanmasını katalizleyen 11 farklı aileyi kapsar. PDE inhibitörleri ise hücre içinde cAMP, cGMP veya her ikisinin de düzeyinin artışına neden olurlar. PDE'lerin doku dağılımlar ve cAMP-cGMP'ye etkileri farklılık gösterir (5). PDE5 penis korpus kavernozum düz kasında yoğun olarak bulunan ve düşük cGMP konsantrasyonlarında hidrolizasyon yapan bir enzimdir. Kavernozal dokuda nitrik oksit aracılığı ile cGMP yapımını sağlayan guanil siklaz enzimi aktive edilir. Bu sayede artan cGMP etkisi ile penil damarlarda düz kas gevşemesi olur (vazodilatasyon) ve penisin trabeküler boşluklarına kan akımı artarak ereksiyon gerçekleşir. cGMP'nin inaktif GMP'ye dönüşümü PDE5 aracılığı ile sağlanır. PDE5 inhibitörleri cGMP yıkımını engelleyerek hücre içi cGMP yoğunluğunu artırır ve ereksiyonun devamını sağlarlar (5,6).

Günümüzde klinik kullanımda üç farklı PDE5 inhibitörü bulunmaktadır. İlk olarak 1998 yılında Sildenafil (Viagra®, Pfizer) kullanıma girmiştir. Ardından 2003 Ağustos ayında Vardenafil (Levitra®, Bayer/GlaxoSmith Klein) ve Kasım 2003'de ise Tadalafil (Cialis®, lilly/ICOS) FDA onayı almışlardır.

Farmakokinetik:

Sildenafilin biyoyararlanımı, maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve C_{max}'a ulaşma süresi (T_{max}) ve yarı ömrü (T1/2) değişik durumlarda farklılık göstermektedir. Ortalama biyoyararlanım % 40, ortalama C_{max} % 29'dur. Etki başlangıcı 30-60 dakika, T_{max} 1 saat T1/2 ise ortalama 3-4 saat olarak belirtilmektedir. Yağlı yiyecekler ile alındığında C_{max} % 29 azalırken, T_{max} 60 dakika kadar uzar. Yaşlı hastalarda, böbrek ve karaciğer fonksiyonu bozuk kişilerde C_{max} artış gösterir. Primer olarak karaciğerde, % 85 oranında CYP3A4 ile % 15 oranında ise CYP2C89 ile yıkılmaktadır. Atımı % 80 feçes, % 13 ise idrarla olmaktadır (5,7,8).

Vardenafilin biyoyararlanımı % 15, C_{max}'ı % 20, T_{max}'ı 1 saat, T1/2'si ise 4-5 saat, etki başlangıç süresi 20-30 dakikadır. Yağlı gıdalar ile etkileşim minimal olan vardenafil de karaciğerde CYP3A4 ile metabolize olmaktadır. Vücuttan atımı % 92 feçes, % 5 idrar ile gerçekleşir (7-9).

Tadalafilin farmakokinetik verileri incelendiğinde biyoyaralanımı % 25, T_{max}'ı 2 saat, etki başlangıç süresi 16-45 dakika ve T1/2 17.5 saat olarak belirtilmektedir. Karaciğerde CYP3A4 ile metabolize olan tadalafil % 61 feçes, % 36 idrar ile atılmaktadır (7,8,10).

Her üç PDE5 inhibitörü farmakokinetik etkileri bakımından karşılaştırıldığında en önemli fark T1/2'nin sildenafil ve vardelafilde ortalama 3-5 saat iken, tadalafilde 17.5 saat olması ve etki sürelerinin sidlenafil ve vardenafilde 4 saat olmasına karşın, tadalafilde 36 saate kadar uzamasıdır.

Klinik Etkinlik:

Sildenafil: İlk klinik kullanıma giren ilaç olmasından dolayı sildenafil ile yapılmış çalışma sayısı ve klinik veriler

oldukça fazladır. Plasebo kontrollü bir çalışmada klinik etkinlik % 60 olarak bildirilmiştir (plasebo ile % 20) (11). Etiyoloji dikkate alınmaksızın yapılan çalışmalarda sildenafilin klinik başarısı % 50-80 arasında değişmektedir. IIEF domain skorunda ortalama 10.6 puanlık artış ve başarılı cinsel ilişki oranında % 12'den % 69'a yükselme ortaya konulmuştur (12,13). Genç hastalarda, depresyonu olan hastalarda ve vücut kitle indeksi düşük olan hastalarda klinik sonuçlar daha iyidir. Etkinlik için 6-8 dozun kullanılması önerilmektedir (11,14).

Spesifik hasta grupları ele alındığında 100 mg sildenafil ile Diyabetes Mellituslu (DM) hastalarda plaseboya oranla % 22'ye karşı % 61 başarılı sonuç bildirilmiştir (15). Buna karşın, ciddi ED'si olan DM'lu hastalarda sildenafilin etkili olmadığı için tercih edilmediğini gösteren çalışmalarda vardır (16).

Radikal prostatektomi sonrası bilateral sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda sildenafilin etkili olduğu belirtilmesine rağmen, tek taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda veya sinir koruyucu cerrahi yapılmayanlarda ise bu oran daha düşüktür (13,17).

Vardenafil: Ağustos 2003'de FDA onayı alan vardenafil, şubat 2004'den beri ülkemizde de kullanılmaktadır. Plasebo kontrollü çalışmalarda % 70-79 oranında başarılı sonuçlar bildirilirken, sildenafile yanıt vermeyen hastalarda da % 60 etkinlik belirten çalışmalar da mevcuttur (9,17). IIEF domain skorunda ortalama 10.3 puanlık artış ve tedavi öncesi % 15 olan başarılı cinsel ilişki oranında tedavi ile % 69'a yükselme gösterilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalarda etki başlangıcı 16. dakikada % 24'e % 34 iken, 30. dakikada % 48'e % 30 olarak bulunmuştur (9,13,17)

DM'lu hastalarda 20 mg doz ile daha önce 100 mg sildenafile dahi yanıt vermeyen hastalarda % 54 oranında cinsel ilişki için yeterli ereksiyon elde edilmiştir (18). Yapılan bir çalışmada, radikal prostatektomi sonrası ED gelişen 400 hastanın % 59'u 10 mg ile % 65'i ise 20 mg ile ereksiyonlarında düzelme bildirmişlerdir (19).

Tadalafil: Henüz ülkemizde piyasada bulunmayan tadalafil ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda % 56-64 klinik etkinlik ve 10 mg ile % 61, 20 mg ile % 75 oranında başarılı cinsel ilişki belirtilmektedir (17,20). Diğer PDE5 inhibitörlerinden en önemli farkı uzun etki süresine sahip olmasıdır. Hastalarda % 53 24. saatte, % 59 36. saatte ereksiyon elde edilebilmektedir. Henüz yeterli klinik veri olmamasına rağmen DM ve radikal prostatektomli hastalarda da etkili olduğu ileri sürülmektedir (17).

Karşılaştırmalı Çalışmalar:

İlaçların klinik kullanımlarına ait literatür verilerinin yaygın olmasına rağmen, her üç PDE5 inhibitörünü karşılaştıran çalışma sayısı henüz azdır. Bu konudaki ilk çalışmalardan biri Govier ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş çok merkezli bir çalışmadır (21). Çalışmaya alınan 215 hastaya 4 hafta sildenafil 50 mg ve 4 hafta tadalafil 20 mg verilmiş ve sonuçta 190 hastanın tedavi tercihi sorgulanmıştır. Çalışma sonunda, hastaların % 66.3'ü tadalafili tercih ederken % 33.7'si sildenafil kullanmayı tercih etmişlerdir. Her iki ilaç arasında yan etkiler bakımından fark saptanmamıştır. Tercihi etkileyen faktörler sorgulandığında hasta yaşı, daha önce PDE5 inhibitörü kullanımı ve ek hastalık varlığının tercihte etkili olmadığı belirtilmiştir.

Benzer bir çalışma ise Stroberg ve arkadaşları tarafından yapılmış ve daha önce veya halen daha sildenafil kullanan hastalarda tadalafil tercihi değerlendirilmiştir (22). Çalışmaya alınan 147 hasta 6 ay sonra sorgulandıklarında tadalafil tercih etme oranı 9 kat daha fazla bulunmuştur.

İlaç seçiminde hasta tercihi sorgulayan bir çalışmada etkili faktörler güvenilirlik (% 39), tolere edilebilirlik (% 31), emniyet (% 26), etkinlik (% 24), ilaç fiyatı (% 22), hızlı etki başlangıcı (% 9) ve uzun etki süresi (% 8) olarak bulunmuştur (23). Buna karşın, Mc Mahon ve arkadaşları 2762 hastayı kapsayan incelemelerinde etki süresi ve gelişen kendine güvenin ilaç seçiminde temel belirleyici olduğunu saptamışlardır (24). Yine bu çalışmada, tadalafil için haftalık başarılı ilişki sayısının, sildenafil için ise haftalık alınan doz sayısı ve yüksek doz kullanımının en önemli belirleyici olduğu ileri sürülmüştür. Her üç ilaç arasında yan etki bakımından fark bildirilmemiştir.

Glina ve arkadaşları sildenafil ve tadalafil kullanan hastalarda başarılı cinsel ilişki zamanlarını değerlendirmişler ve ilk 4 saat içinde başarılı cinsel ilişki oranının sildenafil ile % 84, tadalafil ile % 55 olarak saptamışlardır (25). Buna karşın, 4. saat sonra bu oranlar sildenafil için % 38, tadalafil için % 76 olarak bulunmuştur.

Hasta yaşı, etiyolojik faktör ve ED'nin ciddiyetinin tercihte etkisini değerlendirildiğinde 55 yaşın altındaki hastaların % 43 oranında tadalafil, 55-65 arasındakilerin % 41, 65 yaşın üzerindekilerin ise % 46 oranında vardenafil

kullanmayı tercih ettikleri saptanmıştır (26). Psikojenik ve mikst etiyoloji hastalar sırasıyla % 42 ve % 41 oranında tadalafil, buna karşın organik etiyoloji hastalar % 47 oranında vardenafili tercih etmektedirler. ED'nin derecesi değerlendirildiğinde hafif ED'de % 46 oranında tadalafil, ciddi olgularda ise % 47 oranında vardenafil daha fazla kullanılmaktadır. Benzer sonuçlar Zermann tarafından da elde edilmiş ve yan etki profili sildenafilde % 19, tadalafilde % 11 ve vardenafilde % 6 olarak belirtilmiştir (27). Bu çalışmalardan elde edilen veriler uzun etki süresi nedeni ile tadalafilin genç hastalar tarafından, hızlı etki başlangıcı ve yan etkilerinin azlığı nedeni ile vardenafilin yaşlı hastalar tarafından daha fazla tercih edildiğini göstermektedir.

Verheyden 120 hastayı içeren altışar haftalık sildenafil 100 mg, tadalafil 20 mg ve vardenafil 20 mg tedavi sonuçlarını hasta tercihi ve IIEF skorlarındaki artışlarla değerlendirdiği çalışmasında tadalafilin etki süresi nedeni ile % 61.7 oranında en çok tercih edilen ilaç olduğunu belirtmiştir (28). Bu çalışmada, hastaların % 19'u sildenafili, % 15'i ise vardenafili tercih ederken, % 4.2 hasta hiçbir ilacı kullanmamıştır. IIEF skorlarındaki artış sildenafilde 8.6, tadalafilde 11.5, vardenafilde 8.8 olarak bulunmuştur.

ED'ye neden olan spesifik hastalık gruplarında yapılan bir çalışmada, DM'lu 107 hastada her üç ilacın IIEF skorlarındaki artış oranları, hastaların ilacı tercih nedenleri ve yan etkileri sorgulanmıştır (29). Bazal IIEF skorları ölçüldükten sonra, 3. ayda IIEF skoru 25 ve üzeri olan hasta oranları değerlendirilmiş ve hastaların hangi ilacı niçin tercih ettikleri değerlendirilmiştir. Ortalama bazal IIEF skoru sildenafil alan hastalarda 19.63, tadalafil alanlarda 21.37 ve vardenafil alanlarda 20.70 olarak bulunmuştur. Üçüncü ayda IIEF skoru 25 üzerinde olan hasta oranı sildenafil kullananlarda % 29, tadalafil kullananlarda % 36 ve vardenafil kullananlarda % 37 olarak saptanmıştır. Hastaların % 15'i sildenafil 100 mg kullanırken, % 36'sı tadalafil 20 mg ve % 28'i vardenafil 20 mg kullanmayı istemişlerdir. Kullanım nedenleri sildenafilde % 81 oranında etki başlangıcı ve güvenilirlik, tadalafilde % 82 oranında etki süresi ve vardenafilde % 81 oranında etki başlangıcı ve süresi olarak belirtilmiştir. En sık izlenilen yan etkiler ise sildenafil kullananlarda kızarıklık % 17 iken, tadalafilde % 7, vardenafilde % 12 olmak üzere baş ağrısı olarak belirtilmiştir.

Yan etkiler karşılaştırıldığında hepsinde benzer sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Baş ağrısı, kızarıklık, hazımsızlık ve nazal konjesyon en sık izlenilen yan etkilerdir ve doza bağımlı olarak gelişmektedir. Görme üzerine etkiler sildenafil kullanan hastalarda daha belirgin olarak izlenirken, vardenafil kullananlarda daha nadirdir. Tadalafil kullananlarda ise belirtilmemiştir. Kızarıklık tadalafil kullanan hastalarda daha nadir izlenir. Buna karşın, bu ilaca bağlı olarak sırt ve kas ağrısı daha sık karşımıza çıkmaktadır (13,14,17).

Her üç PDE5 inhibitöründen birini kullanacak hastada eğer şüphe varsa ciddi kardiyak hastalık yönünden öncelikli olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu karşın, kalp fonksiyonları normal olan bireylerde veya stabil kardiyak hastalığı olanlarda bu ilaçların kalp fonksiyonlarını önemli derecede etkilediği veya MI riskini artırdığına dair bilgi yoktur. Tüm ilaçların nitratlar ve α-blokerler ile etkileşimi vardır ve onların etkilerini potansiyalize ederler. Bu nedenle bu ilaçlar ile kullanımları kontrendikedir (6,17,30).

Sonuç olarak; PDE5 inhibitörleri ED tedavisinde etkili oral tedavi ajanlarıdır. Çalışmalar, her üç ilacında eş değer etkinlik, güvenilirlik ve toleransa sahip olduğunu göstermektedir. Yan etki profilleri arasında fark yoktur. Farmakokinetik olarak farklılık etkinin başlama süresi ve etkinin süresindedir. Bu iki özelik hastaların ilaç tercihinde temel belirleyici rol oynamaktadır.

Ek Bilgi:

Bu derleme 8-11 Haziran 2005 tarihlerinde İzmir'de yapılan 6. Ulusal Androloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Kaynaklar:

1. *Morales A, Heaton JPW, Johnston B, Adams M: Oral and topical treatment of erectile dysfunction: Present and future. Urol Clin North Am 1995, 22: 879-886.*
2. *Broderick GA, Lue TF: Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. (In) Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ: Campbell's Urology, Philadelphia, Saunders, 2002, pp: 1619-1671.*
3. *Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA: Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. Sildenafil Study Group. Int J Clin Pract 1998, 52: 375-379.*
4. *Steers WD: Viagra-after one year. Urology 1999, 54: 12-17.*
5. *Kendirci M, Miroğlu C: Oral tedaviler: Sildenafil. (In) Kadıoğlu A, Başar MM, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (eds): Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, Türk Androloji Derneği, İstanbul, 2004, pp: 187-206.*
6. *Kulkarni SS, Patil CS: Phosphodiesterase 5 enzyme and its inhibitors: update on pharmacological and therapeutical aspects. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2004; 26: 789-799.*
7. *Seftel A: Phosphodiesterase type 5 inhibitır differentiation based on selectivity, pharmacokinetic, and efficacy profiles. Clin Cardiol 2004, 27 (Suppl 1): 14-19.*

8. Corbin JD, Francis SH: Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. IJCP 2002, 56: 453-459.
9. Aydın M, Çek M: Oral tedaviler: Vardenafil. (In) Kadıoğlu A, Başar MM, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (eds): Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, Türk Androloji Derneği, İstanbul, 2004, pp:207-218.
10. Sakallı E, Aydın M: Oral tedaviler: Tadalafil. (In) Kadıoğlu A, Başar MM, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Usta MF, Kendirci M (eds): Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, Türk Androloji Derneği, İstanbul, 2004, pp:219-230.
11. Carson CC: Erectile dysfunction: Evaluation and new treatment options. Psychosomatic Medicine 2004, 66: 664-671.
12. Başar M. Murad, Tekdoğan Ümit Y., Yılmaz Erdal, Başar Halil, Atan Ali, Batislam Ertan: The efficacy of sildenafil in different etiologies of erectile dysfunction. Int J Urol Nephrol, 2001, 32: 403-407.
13. Gresser U, Gleiter CH: Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil review of the literature. Eur J med Res 2002, 7:435-446.
14. Montorsi F, Salonia A, Deho F, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Stief C: Pharmacological management of erectile dysfunction. BJU Int 2003, 91: 446-454.
15. Rendell MS, Raifer J, Wicker PA et al: Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildneafil Diabetes Study Group,. JAMA 1999,281: 421-426.
16. Perimenis S, Markou S, Gyftooulos K et al: Switching from long-term treatment with self-injections to oral sildenafil in diabetic patients with severe erectile dysfunction. Eur Urol 2002, 41: 387-391.
17. Dogrell SA: Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. Expert Opinion 2005, 6: 75-84.
18. Goldstein I, Young JM, Fischer J et al: Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunctiın in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed dose study. Diabetes Care 2003, 26:777-1283.
19. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, et al: Saferty and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. J Urol 2003, 170:1278-1283.
20. Brock GB, Mc mahon CG, Chen KK, et al: Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction:results of integrated analyses. J urol 2002, 168: 1332-1336.
21. Govier F, Potempa AJ, Kaufman J, Dene J, Kovelenko P, Ahuja S: A multicenter, randomized, double-blind, crossover study of patiennts preference for tadalafil20 mg or sildenafil citrate 50 mg during initiation of treatment for erectile dysfunction. Clin Ther2003, 25: 2709-2723.
22. Ströberg P, Murphy A, Costigan T: Switching patients with erectile dysfunction from sildenafil citrate to tadalafil: results of a European multicenter; open-label study of patient preference. Clin ther 2003, 25: 2724-2735.
23. Eardley JB, Rosen R, Fisher W, Neiderberger C, Sand M: What men what: desired attributes of ED therapy among men with ED in The MALES 2004 study. J Sex Med 2004, 1 (Suppl- 1): O44.
24. Mc Mahon CM, Kozlowski RK, Kaufman AK, Clarke PC, Kopernicky VK: Potential predictors for treatment preference in men with erectile dysfunction taking sildenafil and tadalafil in an open-label switch trial. J Sex Med 2004, 1 (Suppl- 1):037.
25. Glina S, Cappelleri JC, Duttagupta S, Sherman N, Stecher VJ, siegel R, Tseng L: Relationship between erectile functioning and psychosocial functioning following treatment with VIAGRA, _ (Sildenafil citrate): results from an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Sex Med 2004, 1 (Suppl- 1): 083.
26. Claes HIM, Van Poppel H: The use of sildenafil, tadalafil and vardenafil in clinical practice. J Sex Med 2004, 1 (Suppl- 1): O43.
27. Zermann DH, Dreihaupt M, Schubert J: Pateint experience and satisfaction with different phosphodiesterase-5 inhibitors- a comparison of sildenafil, tadalaf,il and varenafil. J Sex Med 2004, 1 (Suppl- 1): O85.
28. Verheyden B, Van Neyghen I: A head to head study comparinng efficacy and tolerance of sildenafil, tadalafil and vardenafil in patients with ED. J Sex Med 2005, 2 (Suppl-1): PS-5-5.
29. Porst H: The 3 PDE 5 inhibitors sildenafil, tadalafil and vardenafil in patients with diabetes and ED-results of a comparative trial in 107 patients. . J Sex Med 2005, 2 (Suppl-1): PS-5-4.
30. Jackson G, Kloner RA, Costigan TM, Warner MR, Emmick JT: Update on clinical trials of tadalafil demonstrates no increased risk of cardiovascular adverse events. J Sex Med 2004, 1: 161-167.

Diyabetik rat penisi ve nitrik oksit

Doç. Dr. Emin Özbek, Op. Dr. Sinan Kireççi, Dr. Levent Özcan
Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Penil ereksiyon, korpus kavernozuma intakt bir şekilde arteriyel kan akımı ve venooklüzyon gerektiren fizyolojik ve hemodinamik bir süreçtir. Korpus kavernozumdaki trabeküler düz kas ve bağ dokusu oranının yanında merkezi ve periferik sinir sistemi ile koordinasyon gerekmektedir (1). Diyabetes mellitus, glikoz mobilizasyonu, transportu ve metabolizmasındaki sistemik bir bozukluktur ve Erektil Disfonksiyonun (ED) yanında multiorgan vasküler hastalıklara, otonomik sinir sistemi disfonksiyonuna ve periferik nöropatiye yol açar (2). Diyabetin, ED gelişimindeki etkileri; Penisin vasküler, nöronal, düz kas, ve metabolik fonksiyonuyla ilgili kompleks bir süreçtir(3-6).

Diyabetes mellituslu (DM) hastalardaki erektil disfonksiyon prevalansı % 20-85 arasında değişmektedir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, diyabetli hastalar insülin bağımlılığından etkilenmeksizin 10-15 yıl daha erken ereksiyon problemi yaşamaktadırlar (7-9). Diyabetik erektil disfonksiyona, non-diyabetik erektil disfonksiyondan 3 kat daha sık rastlanmaktadır. Massachusetts Erkek Yaşlanması Çalışma Grubunun verilerine göre erkeklerin %52 si çeşitli derecede erektil disfonksiyondan yakınmaktadırlar (8). Bu gruptaki hastaların % 7'si diyabetikdir. Androloji polikliniğine başvuran hastaların % 17-28'i diyabetiktir. ED ile başvuran hastalarda % 11.1'inde diyabet, % 4.2 sinde ise bozulmuş glikoz tolerans testi saptanmıştır. ED, diyabetin tanı koydurucu semptomu da olabilir. Androloji polikliniğinde değerlendirilen hastaların % 4.7'sinde tanı konmamış diyabet, % 12'sinde ise anormal açlık glikoz düzeyleri saptanmıştır (10,11). ED'li diyabetik hastaların % 74-90'nında Tip II diyabet tespit edilmiştir (12). ED'nin derecesi diyabetin süresi, komplikasyon varlığı ve glisemik kontrolle ilişkilidir. HbA1c düzeyi yükseldikçe erektil fonksiyon skorunda anlamlı düşme gözlenmiştir. Tam ED oranı hipertansiyon varlığında 2 kat, kalp hastalığı varlığında 4 kat artar. Diyabetin erektil fonksiyon üzerine olan multifaktöryel etkilerinin yanında esas patolojinin kavernozal dokudaki bozulmuş endotelyal ve nörojenik düz kas relaksasyonu, nitrerjik nitrik oksit sentetaz (NOS) içeren sinir liflerinde ve NOS aktivitesindeki azalma olduğu gösterilmiştir (13).

Penil Ereksiyonda Nitrik oksit

Nitrik oksit (NO), siklik guanozin monofosfat (cGMP) üzerinden etki gösteren potent bir periferik düz kas gevşeticidir. Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir uçlarından ve endotelden salınan NO, ereksiyonu sağlayan temel mediatördür. NO; Vücutta birçok dokuda, L-argininden nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile sentezlenir. NO sentetazın; endotelyal (eNOS), nöronal (nNOS), ve indüklenen (iNOS) olmak üzere 3 izoformunun olduğu bilinmektedir. Esas olarak, eNOS ve nNOS, NO bağlı gelişen penil ereksiyonda rol oynar. Shear strese yanıt olarak endotelden (eNOS), asetil kolin ile kotransmitter olarak kolinerjik sinirlerden ve nNOS tarafından nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir uçlarından NO sentezlenir ve düz kas hücrelerine diffüze olmak suretiyle intrasellüler guanilat siklazı aktive eder (14). Bu, GTP'nin cGMP'ye dönüşümüne neden olur. Böylece NO stimülasyonu olduğunda intrasellüler cGMP konsantrasyonları artar. Artmış cGMP konsantrasyonları, cGMP ye bağımlı protein kinaz (PKG) aktivasyonuna ve sonuç olarak da düz kas releksasyonuna neden olmaktadır. PKG; Ca^{+2} kanal aktivitesini azaltarak hücre içi Ca^{+2} düzeylerini azaltır, Ca^{+2} bağımlı K^{+} kanallarını açarak düz kas hücresinin hiperpolarizasyonuna neden olur ayrıca Rho-kinaz yolu gibi kalsiyum sensitizan yolların inhibisyonu ile membran hiperpolarizasyonunu sağlayarak düz kasta relaksasyona neden olur (15).

Nitrerjik sinirlerdeki nNOS'dan elde edilen NO, düz kas relaksasyonunun büyük bir bölümünden ve relaksasyonun başlatılmasından sorumlu iken eNOS'dan elde edilen NO ereksiyonun devamlılığına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (16). nNOS'un penisde ki aktivitesinin androjenlerle regüle edildiği saptanmıştır. Kastre edilmiş rat-

larda, kavernozal sinir uyarısı ile oluşan erektil yanıtın ve penisdeki nNOS aktivitesinin azaldığı ve androjen uygulamasıyla bu etkilerin düzeltilebildiği gösterilmiştir (17). Moleküler oksijen, L-arginin ile birlikte NO sentezi için gerekli bir maddedir. Korpus kavernozum içinde NO sentezinin direkt olarak oksijen konsantrasyonu ile regüle edildiği gösterilmiştir (18).

Diyabetik Hasar Mekanizmalarının Nitrik Oksit Üzerine Etkileri

DM'da; kan glikoz düzeyi ve hiperglisemiye maruz kalma süresi komplikasyon gelişme riskini arttıran başlıca faktörlerdir. Hiperglisemi varlığında normalizasyon için devreye giren mekanizmalar hipergliseminin indüklediği hasardan da sorumludurlar (19).

Hiperglisemi varlığında diacil gliserol sentezinde artış sonucunda oluşan protein kinaz C (PKC) aktivasyonu düz kas hücrelerinde NO sentezini azaltır, endotelyal hücrelerdeki eNOS messenger RNA ekspresyonunu inhibe ederek oksidatif hasarı arttırır, endotelyal hücrede permeabilite artışına neden olur. Ayrıca PKC aktivasyonu mezengial ve glomerüler hücrelerde NO yapımını inhibe ederek, TGF-ß1, fibronektin ve tip IV kollajen yapımını uyararak mikrovasküler matriks protein artışına neden olur (20,21).

Bir oksido-redüktaz olan Aldoz Redüktaz (AR), Nikotinamid adenin dinükleotid fosfatazın (NADPH) kontrolünde, glikozun sorbitole dönüşümünü sağlar. Hiperglisemi varlığında NADPH'ın azalması ile birlikte glikozun sorbitole dönüşümü artar. Nöropatili diyabetik hastalarda AR düzeyi yüksek saptanmış ve AR'nin komplikasyon gelişimi ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Sitozolik NADPH'ın azalması, L-argininden NO sentezini sağlayan NOS'ında supresyonuna yol açar ve NO salınımı azalır (22).

İleri glikolizasyon son ürünü (SOR); Hiperglisemi varlığında ekstrasellüler proteinlerle glikozun non-enzimatik reaksiyonu sonucunda oluşur. SOR için spesifik reseptörler gösterilmiştir ve bunlara bağlanarak TGF-ß1, İnterlökin 1 düzeylerinde artış yaparak tip IV kollajen yapımını arttırırlar (23).

Diyabete Bağlı Vasküler Değişimler ve Nitrik Oksit

Diyabetik ED'deki vasküler hastalık, primer olarak erektil dokudaki ve penil vaskülaritedeki histolojik değişikliklere bağlıdır. Hiperglisemi, kan akımı ve intrakapiller basıncı arttırarak kapiller bölgede NO salınımını azaltır. Çalışmalar kimyasal diyabet oluşturulan veya genetik diyabetli hayvanlarda penil eNOS ve nNOS protein/gen ekspresyonunda ciddi azalma ve in vivo erektil fonksiyonda, kavernozal sinir stimulasyonunda, intrakavernozal asetilkolin uygulamasında ve refleks ereksiyonda kavernozal cGMP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak diyabette endotelden bağımsız kavernozal düz kas relaksasyonuda hasar görmektedir. Bu durum diyabetin endotel bağımlı ve nörojenik NO transmisyonunu engellediği gibi, solubl guanilat siklaz veya protein kinaz gibi ikinci habecilere cevabı azaltarak da düz kas cevabını değiştirebileceğini göstermektedir. Bu çalışmalar diyabette ED gelişiminin muhtemel mekanizmasının penil eNOS ve nNOS azalmasına bağlı NO üretiminin azalması ile beraber gelişen NO/cGMP sisteminin disfonksiyonuna bağlı olabileceğini göstermektedir (24). Yakın zamanda Adeno viral vektör kullanılarak yapılan bir çalışmada diyabet oluşturulan ratlarda eNOS gen transfer etkinliği araştırılmış ve diyabetik rat penisinde eNOS gen ekspresyonunun anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir. Adenoviral eNOS gen transferi sonrasında erektil kapasitenin geri kazanıldığı, kavernozal eNOS protein ve enzim aktivitesinde artış olduğu gözlenmiştir (25).

Diyabetin erken dönemlerinde gözlenen mikrovasküler hipertansiyon ve vasküler permeabilite artışının etkisi ile kapiller duvarında plazma proteinleri birikimi olur. Birikim sonucunda ekstrasellüler matriksin uyarılması ile TGF-ß1 gibi growth faktörlerin salınımı artar ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin yapımı stimüle edilir ve apopitozis indüklenir. Diyabette fibröz proliferasyon geliştiğinde, vasküler kayıp ile birlikte vasküler duvar tonusunun ve genişleme kapasitesinin azalması sonucu sıvı depolamaya yönelik trabeküler ileti yeteneği de bozulmaktadır. Bunun sonucunda yetersiz korporeal ekspansiyon gelişmekte ve subtunikal venlerin baskılanamamasına bağlı olarak venooklüzif mekanizmada bozulmaktadır (26). Jevtich ve ark inceledikleri penil arterlerin % 90'ında fibröz proliferasyon saptamışlardır (27). Ruzbarsky ve Michal'da diyabetik ve normal erkeklerde yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarda kavernozal arterde intimal fibröz proliferasyon, medial fibrozis ve kalsifikasyon, trombüsle daralmış veya tıkanmış arteriyel lümen saptamışlardır (28).

Diyabette dokular serbest oksijen radikallerinin (SOR)

zararlı etkisi altındadırlar. Bir SOR olan $O2^-$, NO ile reaksiyona girerek peroksinitrite dönüşür. Peroksinitrit; Lipit, protein, nükleik asitlerle reaksiyona girerek yapısal hasarlar oluşturur. Jones ve ark. Diyabetik rat modeli doku segmentlerinde bazal $O2^-$ düzeylerinin kontrole göre artış gösterdiğini saptamışlardır (29). Artmış $O2^-$ konsantrasyonu ile NO yıkıma uğrar ve NO bağımlı vazodilatasyon bozulur. Süperoksit dismutaz enzimi (SOD), SOR'un peroksinitrit formasyonu oluşturmasını engelleyerek NO aktivitesini korur. Diyabetik tavşan kavernosal kas liflerinde anlamlı derecede bozulmuş olan NO ve sinir bağımlı düz kas relaksasyonu, ortama SOD eklenmesi ile anlamlı artış göstermiştir. SOR, direkt NO aktivitesini değiştirmekten ziyade NOS enzim sistemini etkilemektedir ve eNOS ve nNOS fonksiyon bozukluğu yaparak NO salınımını etkiler. SOR ürünlerinin makrofajlar tarafında spesifik reseptörler aracılığı ile tanınması sonucu sitokinlerin uyarılması ve inflamatuar yanıtın etkisi ile indüklenebilir NOS (iNOS) düzeyinde artış olur. SOR ürünleri direkt olarak intrasellüler protein yapısı değişikliği yoluyla eNOS sentezini bozmakta yada iNOS sentezi artışı ile eNOS reseptör duyarsızlığına neden olarak erektil disfonksiyonda rol oynamaktadırlar. Diyabetik ratlarda anlamlı derecede nNOS ve eNOS reseptörlerinde duyarsızlık olduğu ve bunun da tip II diyabetiklerde ki ereksiyon kaybında rolü olduğu gösterilmiştir (30,31).

Diyabete Bağlı Nöronal Değişimler ve Nitrik Oksit

Diyabetin ilk ortaya çıkan belirtilerinden biri özellikle non-adrenerjik non-kolinerjik (NANC) ve kolinerjik sinirleri tutan periferal nöropatidir. Cellek ve ark. diyabetik rat modelinde NANC nöronlarından salınan NO'nun nörotoksik olduğunu ve sonuç olarak bu nöronlarda, kontrol grubunda görülmeyen şekilde, atrofi ve hücre ölümü saptamışlar ve bu etkinin nNOS için spesifik olduğunu belirtmişlerdir (32).

Diyabetik rat modelinde pelvik ganglionda azalmış eNOS ekspresyonu, dorsal sinir etrafında artmış iNOS ekspresyonu ve pelvik ganglionda anlamlı derecede azalmış nNOS ekspresyonu olduğu gözlenmiştir (33). Ancak DM'da otonomik sinirlerde görülen metabolik ve yapısal değişikliklerdeki ayırım henüz tam açığa kavuşmamıştır. Cellek ve ark tarafından yapılan çalışmada; Streptozosin (STZ) ile oluşturulan diyabetik rat modelinde, penis ve gastrik pilorları inerve eden nitrerjik nöronlarda diyabete bağlı gelişen dejenerasyonun iki fazı gösterilmiştir. Birinci fazda bazı nNOS içeren nitrerjik liflerin kaybı; ikinci fazda ise tam nitrerjik fonksiyon kaybına yol açan, ganglionlarda ki hücre yapılarında nitrerjik dejenerasyon gösterilmiştir. Bunlardan 1. faz insülin replasmanı ile reversibl, 2.faz daki nörodejenerasyon ise irreversibl olduğu gözlenmiştir. Nörodejenerasyonun nedeninin nitrerjik nöronlardaki apopitotik hücre ölümü olduğu vurgulanmaktadır (34).

İn vivo ve in vitro çalışmalarda DM'in nitrerjik sinir disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu diyabetik impotansın kaynağını açıklar, buna rağmen disfonksiyonun nedeni tam olarak belli değildir. Yapılan çalışmalarda Streptozosinle oluşturulan diyabetik ratlarda; Nitrerjik sinirlerin selektif dejenerasyonu oluşurken anti erektil fonksiyonla ilgili noradrenerjik sinirlerde hasar oluşmamıştır. Nitrerjik relaksasyon cevapları ve kavernozal sinir stimulasyonuna erektil cevap bu hayvanlarda azalmış bulunmakla birlikte noradrenerjik cevaplar değişmemiştir. nNOS protein miktarı ve aktivitesi diyabetik rat penisinde azalmış bulunmuştur. İleri sürülen hipotez; DM'daki selektif nitrerjik nörodejenerasyonun NO bağımlı fenomen olduğudur. Bunu açıklayacak çalışma Cellek ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Çalışmada; NOS inhibitörü (L-NAME) verilen STZ ile oluşturulmuş diyabetik ratlarda, nitrerjik sinirler morfolojik ve fonksiyonel olarak hasardan korunmuşlardır. NO bağımlı nitrerjik dejenerasyonda, NOS inhibisyonu nöroprotektif etki göstermiştir (32).

ED, hastaların ve partnerlerinin hayat kalitesine ciddi etkileri olan önemli bir sağlık problemidir. Diyabet , multifaktöryel kompleks bir hastalıktır. Diyabetin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması erektil fonksiyon üzerine olan olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır. Diyabetik ED tedavisinde NO üzerine yapılan çalışmaların gelecek vaat ettiği gözükmektedir.

Kaynaklar:

1. *Nehra A, Baret DM and Moreland RB: Pharmacotherapeutic advances in the treatment of erectile dysfunction. Mayo Clin Ptoc, 74:709, 1999.*
2. *Bloomgarden ZT: Endotelial dysfunction, neuropathy and diabetic foot, diabetic mastopathy and erectile dysfunction. Diyabetes Care, 21: 183, 1998.*
3. *Wang CJ, Shen SY, WU CC et al: Penile blood flow study in diabetic impotance. Urol Int, 50: 209,1993.*
4. *Vardi Y, Sprecher E, Kanter Y et al: Polyneuropathy in impotence. Int J Impot Res, 8: 65,1996.*

5. Kim SC, Ahn SY, Park SH et al: A comparison of relaxation responses of isolated cavernosal smooth muscles by endotelium-independent and endotelium- dependent vasodilators in diabetic men with impotence. J Korean Med Sci, 10: 1,1995.
6. Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z et al: Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. Urology, 50: 1016, 1997.
7. McCullocch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Clarce BF: The prevalence of diabetic impotence. Diabetologia 1980; 18: 279-83.
8. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristiou DG, Krane RJ, McKinlay JB: Impotence and its medical and psychosocial correlates: result of the Masschusetts Male Aging Study. J Urol 1994, 151: 54-61.
9. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfiled S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M Nicolucci A: Quality of care and Outcomes in Type 2 Diyabetes (QuED) Study Group: Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients. A serious problem too often overlooked. Diyabetes Care 2002; 25: 284-291.
10. Sairam K, Kulınskaya E, Boustead GB, Hanbury DC, McNicholas TA: Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in male erectile disfunction. BJU Int 2001; 88: 68-71.
11. Maatmaan TJ, Montague DK, Martin LM: Erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. Urology 1987; 29: 589-92.
12. Gatling W, Houston AC, Hill RD. The prevalence of diabetes mellitus in a typical English community. J R Coll Physician Lond 1985; 9: 248-50.
13. Saenz de Tejada I, Doldstein I, Azadzoi K, Krane RJ and Cohen RA: Impaired neurogenic and endotelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. N Engl J Med, 320: 1025, 1989.
14. Nathan C, Xie QW: Nitric oxide synthases. Roles, tolls and controls. Cell 1994; 78: 915-18.
15. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH: Nitric oxide: a phsiologic mediator of penile erection. Science 1992; 257: 401-3.
16. Burnett AL, Tillman SL, Chang TSK, Epstein JI, Lowenstein CJ, Bredt DS, Snyder SH, Walsh PC: Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. J Urol 1993; 150: 73-76.
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: 327-33.
18. Kim N, vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Saenz de Tejada I: Oxgen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection, j Clin Invest 1993; 91. 43742.
19. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in diabetes control and complictions trial. Diyabetes 1995; 44: 968-83.
20. Koya D, King GL: Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. Diyabetes 1998, 47: 859-66.
21. Baynes JW, Thorpe Sr: Role of oxidative stres in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diyabetes 1999; 48: 1-9.
22. Yabe-Nishimura C: Aldose reductase in glucose toxicity: a potential target fort he prevention of diabetic complications. Pharmacol Rev 1998; 50: 21-33.
23. Boyd-White J, Williams JC Jr: Effect of cross-linking on matrix permeability: a model for AGE-modified basement membranes. Diyabetes 1996; 45: 348-53.
24. Browlee m, Aiello L, Friedman E, Vinik A: Complications of diabetes mellitus. In Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K(eds): Williams textbook of endocrinology, Elsevier Science, Philadelphia, 2003, pp. 1509-84.
25. Bivalacque TJ, Usta MF, Champion HC et al: Endotelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endotelium in erectile physiology and disease.J Androl, 2003; 24: Suppl: 17-37.
26. Simopoulos DN, Gibbons SJ, Malysz J et al: Corporeal structural and vascular micro architecture with X-ray micro computerized tomography in normal and diabetic rabbits: histopathological correlation. J Urol 2001; 165: 1776-82.
27. Jevtich Mj,Kass m, Khawand N: Changes inthe corpora cavernosa of impotent diabetics: comparing histological with clinical findings. J Urol 1985; 91: 281-85.
28. Ruzbarsky V, Michal V: Morphologic changes in the arterial bed of the penis with aging. Relatonship to the pathogenesis of impotence. Invest Urol 1997; 15: 194-99.
29. Jones R, Shukla N, Angelini G, Gigell C et al: Cavernosal tissue superoxide levels in streptozocin induced diabetic and control rats. Int J Impot Res 2002, 14(suppl3), abstract P2.03,p45-6.
30. Khan MA Thompson CS, Jeremy JY, Mumtaz FH et al: The effects of superoxide dismutase on nitric oxide-mediated and electrical field stimulated diabetic rabbit cavernosal smooth muscle relaxation. BJU Int 2001; 87:98-103.
31. Sullivan ME, Bell CR, Dashwood Mr et al: Autoradiodiografic localization of nitric oxide synthase binding sites in normal and diabetic rat corpus cavernosum. Eur Urol 1996; 30: 506-11.
32. Cellek S, Rodrigo J, Lobos E, Fernandez P, Serrano J, Moncada S: Selective nitrergic neurodegeneration in diabetes mellitus: A nitric oxide dependent phenomen. Br J Pharmacol 1999; 128: 1804-12.
33. Podlasek CA, Zenler DJ, Bervig TR et al: Characterization and localization of nitrc oxide synthase isoforms in the BB/WOR diabetic rat. J Urol 2001; 166.746-55.
34. Cellek S, Foxwell NA, Moncada S: Two phases of nitrergic neuropathy in streptozotocin-induced rats. Diyabetes. 2003 Sep;52(9):2353-62.

Androlojide moleküler tıp uygulamaları empotansta hücre tedavileri

Op. Dr. Fehmi Narter
İstanbul Üniversitesi, Üsküdar Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Moleküler Tıp AD

Ürolojide hücre tedavileri son yıllarda diğer tıp dallarında olduğu gibi gittikçe daha önemli olmakta ve üzerinde gün ve gün daha çok araştırma yapılmaktadır. Bu güne kadar daha çok hücre tedavisi üroonkoloji alanında denense de, son yıllarda bu eğilim disfonksiyonlar üzerine kaymıştır. Bu konudaki çalışmalar önümüzdeki yıllarda gen tedavileri, kök hücre uygulamaları ve doku mühendisliği, biyomateryallerin ve artifisial organların inşası ile nanoteknolojilerin ürolojide kullanımı üzerine odaklanacaktır. Şu bir gerçek ki hastalıkların oluştuktan sonra medikal veya cerrahi tedavisi çağı yerini, tedricen hastalıklara sebep olan genetik ve hücresel bozuklukların saptanıp hastalık oluşmadan önlenmesi veya hastalıklı dokunun bu tedavi metotları ile iyileştirilmesi, hatta bu dokuların laboratuar ortamında üretilen yenileri ile değiştirilmesi çağına bırakmaktadır. Hücrenin gücü sayesinde hücresel tedavi yöntemleri gelişmektedir. Bu alandaki çalışmalar ilaç veya biyoteknoloji şirketlerinin üroloji pazarının genişliğini görmeleri ile hız kazanmıştır. Özellikle alt üriner sistem minimal invaziv moleküler tıp tedavileri için sistemik toksidite açısından minimal risk içermektedir. Ayrıca tüm üriner sistem endoskopik olarak kolay ulaşılabilir yapıdadır. Bunlar ürolojinin bu konuda ki tercih sebepleridir. Bu derlemede özellikle erektil disfonksiyon konusunda ki yeni gelişmelere ve araştırmalara, hücre esaslı tedavi metotlarına değineceğiz.

Empotansta 2 çeşit tedavi seçeneği üzerinde çalışılmaktadır,

1. Günümüzde olduğu gibi altta yatan sebebi düzeltmeden çeşitli bileşikler ile ereksiyonun sağlanması,
2. Kavernozal doku bütünlüğü veya fonksiyonunu temin eden tedavi seçenekleri,

Birinci seçenekte yeni fosfodiesteraz-5 enzim inhibitörleri, solubl guanilat siklaz aktivatörleri, Rho kinaz inhibitörleri, hipotalamik dopamin ve melanokortin reseptör uyarıcıları, bunların kombinasyonları, topikal uyarıcılar üzerinde çalışılmaktadır.

Nörotrofik ve anjiotrofik faktörler, kök hücre, gen tedavileri, doku ve hücre nakilleri, apopitozis ve fibrozisin inhibisyonu ise ikinci grup çalışmaları oluşturmaktadır.

Vücut dışı hücre tedavilerinin amacı hasarlı doku veya organın biyolojik fonksiyonunun yerine konulması, onarılması veya geliştirilmesidir. Vücut dışı bir işlemde hasta veya vericiden alınan hücreler laboratuarda değiştirilirler ve tedavi edici özellikleri ile oynanıp daha sonra enjekte veya implante edilirler (vücut dışı gen tedavi). Herhangi bir aşamada hücrelere hastanın ihtiyacı olunca kullanılmak üzere dondurulabilir. Vücut dışı çalışmaların güvenli bir avantajı, viral faktörler dahil genetik manipülasyonun ve kontrollü etkilerinin vücut dışında yapılmasıdır. Bu yüzden hastalar direkt viral vektörle muhatap olmamaktadır ve gen ürünün neden olduğu protein üretiminin kontrol altında olmasını, sistemik yan etkilerinin az olmasını sağlamaktadır.

Penil ereksiyon damarsal, endokrin ve nörolojik mekanizmaların ortak çalışması ile oluşmaktadır. Nöral düzenleme ile oluşan penil düz kaslardaki vasküler dilatasyon ve relaksasyon kavernöz dokuya kan akımını arttırır. Penil ereksiyonda ana mediatör nitrik oksit (NO)'tir. Gruetter ve arkadaşları tarafından 1979'da tanımlanmıştır (1). Nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir uçlarından ve endotelden salınır. Yarı ömrü 3-5 saniye olup, intra ve ekstra selüler modülatör etkisi vardır. Bir parakrin ve otokoid madde olarak komşu dokularda etkisini gösteren, hücre zarını geçen bir nörotransmiterdir. Nitrik oksit sentaz (NOS) ile L-arginin 'in hidrolizinden oluşur. NO'nun korpus kavernozum içine salınması ile komşu damar ve trabeküler düz kas hücrelerinde guanil siklaz enzim aktivitesini uyarır. Guanozin 3',5'-siklik monofosfat'ın (c GMP) oluşması protein kinazın ve iyon kanallarının aktivasyonu ile intraselüler Ca^{2+} seviyesinin azalışına sebep olur ve düz kas relaksasyonu ile penil vazodilatasyon oluşur (2). Fosfodiesteraz enzimi

3'-5' bağını hidrolize edince cGMP'nin fizyolojik etkisi sonlanır. Nöronal (nNOS), indüklenebilen (iNOS) ve endotelyal (eNOS) diye 3 formu vardır. eNOS hücre membranında bulunurken, nNOS sitozolde bulunur. Bir kısım aminoasit dizilimleri bu izoformlarda farklıdır. eNOS ve nNOS ufak miktarlarda sürekli vücutta bulunurken, iNOS enflamasyonla veya travma ile uyarılıp, vücutta diğerlerinden çok fazla miktarda bulunur. iNOS'un en farklı özelliği Ca^{2+} ve kalmodulinden bağımsız olmasıdır. Düşük miktarlarda NO vücutta birçok fonksiyonda modülatör görev, yüksek miktarlarda NO ise serbest radikaller yoluyla toksik etkiler yapar. eNOS monomerinin geni 7q35-36 kromozomunda, nNOS geni 12., iNOS geni ise 17.kromozomda yer alır. eNOS geninin farklı polimorfizmleri gösterilmiştir (intron 18, 4, 12, 23 gibi). Bu polimorfizmlerin empotansın yanında koroner hastalıkları, diyabet, gibi hastalıklarla da ilgisi saptanmıştır. Bu konuda ilk çalışmalar 1999'da Park ve arkadaşlarınca yapılmıştır (3). Bu çalışmada ACE ve eNOS gen polimorfizmlerinin empotansla ilgisi araştırılmıştır. Polimorfizmin genin hangi bölgesinde olduğu da önemlidir.

Merkezi sinir sistemi, spinal kord, kavernöz ve pudendal sinirler, terminal arteriollerde ki reseptörler ve kavernöz düz kaslardaki patolojiler empotansa sebep olur.

iNOS'un ratlarda farklı özellikleri ile gösterilmesi ve empotanstaki etkisi 1995'te Hung ve arkadaşları tarafınca gösterilmiştir. nNOS'u eksik transgenik hayvanlarda normal erektil fonksiyonun olması, nNOS' un rolü üzerinde tartışmalara sebep olmuştur. Erektil disfonksiyonda gen tedavisi NOS veya K^+ kanal genlerinin korpus kavernozumda aşırı espresyonu temeline dayanmaktadır. NOS'un ürünü olan NO ereksiyonda ana maddedir. Yüklü cDNA kullanarak penis içinde maxi-K^+ kanal geninin arttırılması kavernöz düz kasta relaksasyonu artırdığı ve penil ereksiyonu sağladığı gösterilmiştir (4).

Son zamanlarda erektil disfonksiyonda NOS gen tedavisi konusunda çalışmalar artmıştır. eNOS ekspresyonu ve aktivasyonu gen transferi ile sağlanabilir. Özgül alanlara nakil ile lokal NO aktivitesi arttırılabilir (5,6).

Champion ve arkadaşları yaşlı ratlarda endotelyal NOS seviyesinin artışının gen transferi ile mümkün olduğunu göstermişlerdir (7). Garban ve arkadaşları (8) ile Tirney ve arkadaşları (9) rat ve insan iNOS'unu penil enjeksiyon için klonlamışlardır. iNOS'un sentezi NO'nun birçok özelliğini ve fonksiyonunu ortaya çıkarır. Zira bu hücre içi kalsiyum akışından bağımsızdır. iNOS'un göreceli olarak az ekspresyonu, eksternal alandaki kalsiyuma bağımlı eNOS'a rağmen, geniş alanlarda daha çok NO ortaya çıkaracaktır.

Champion ve arkadaşları (7) yaşlı ratlarda eNOS geni taşıyan rekombinant adenovirusu (AdCMVeNOS) intrakavernozal kullanmışlardır. Kavernoz sinir uyarımına cevaben kavernöz basınçtaki artış eNOS ile transfekte edilen ratlarda çoğaltılabilmiştir.

Garber ve arkadaşları (8) 5 aylık (erişkin), 20 aylık (yaşlı) ve 30 aylık (çok yaşlı) farelere 3-6 gün iNOS uyarıcılarından karışım olarak penise yapmışlar kavernozal sinirin elektriksel uyarımı sonucu oluşan erektil cevabı ölçmüşlerdir. Yaşlı ve çok yaşlı ratlarda erektil disfonksiyon görülürken, erişkin ratların iNOS uyarıcılarından fayda gördüğünü saptamışlardır.

Tirney ve arkadaşları (9) erişkin ratlarda korpus kavernozuma iNOS gen tedavisini denemişlerdir. Adenovirüs, plasmid veya adenovirus-bağlı kas hücresinin enjeksiyonlarını karşılaştırmışlardır. Kas hücresince düzenlenen gen tedavisinde, direkt adenovirüs veya plasmid transfeksiyonuna nazaran korpus kavernozumda iNOS salınımında daha başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Wessells ve Williams (10) endotelyal hücre temelli ex vivo gen tedavisini erektil disfonksiyonun tedavisinde rapor etmişlerdir.

2002'de Magee ve arkadaşları yaşlı farelerde AdV-CMV-PnNOS vektörü ile eNOS gen transferi sayesinde ereksiyon sağlamışlardır. 2001'de Bivalacqua ve arkadaşları kalsitonin related peptid transferini AsRSVCGRP ile ratlara yapıp ereksiyon sağlamışlardır (11).

2003'de Chancellor ve arkadaşları adeno-myoblast ile iNOS geni nakletmişler ve NOS seviyesinde artış saptamışlardır.

Christ ve arkadaşları (12) erektil disfonksiyon için Ca^{2+} uyarılmış K^+ kanal geninin yüklü cDNA'sını gen tedavisinde denemişler ve etkinliğini göstermişlerdir. İntrakavernöz hSlocDNA enjeksiyonu normal ve diyabetik ratlarda kavernöz sinirin elektriksel uyarımı ile basıncı arttırabilmişlerdir (4,12). Lue ve arkadaşları ise (13) vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) için geni adeno-associated virüs (AAV) ile vermişler ve erektil disfonksiyon için düzelme sağlamışlardır. Yine Siroky ve arkadaşları (14) AAV aracılı VEGF gen tedavisinde düz kas ve sinir rejenerasyonunda artış ve endotelyal hücre hiperplazisi saptamışlardır.

Kuşkusuz NOS veya VEGF gen tedavisi erektil disfonksiyon için önemli kapılar açacaktır. Bu konudaki çalışmalar son yıllarda hızla artmaktadır. Gelecekte NOS düzeyinin kontrolü priapismusun önlenmesinde de önemli rol oynayacaktır.

Doku mühendisliği

Ürolojide doku mühendisliği çalışmaları çok yeni çalışmalardır. Kas hücrelerinden rejenerasyon yetenekleri sınırlıdır ve çalışmalar doku onarımının diğer yollardan elde edilen pluripotent kök hücreler üzerinden yapılması yeni çalışmaların odağını oluşturmaktadır. İskelet kası kaynaklı pluripotent hücre çalışmaları hızla artmaktadır. Saflaştırma teknikleri ile nakil sonrası diğer yollara farklılaşma yeteneği ve hayatta kalabilme yeteneği yüksek izole hücreler elde edilmiştir. Bu kas orijinli kök hücreler (MDSC) kas liflerine dönüşürler, uzun süreli transgenik ve post mitotik direnç gösterirler (15), bunlar kas harici salgılanan protein ürünlerini de (Örn: Büyüme hormonu gibi) oluştururlar. Bunlar stres enkontinansta ve yetersiz mesane kasılmasında ümit vaat etmektedirler.

Erektil disfonksiyon anjiogenez ve endotelyal hücre fonksiyonlarındaki bozulma ile veya vasküler endotelyal growth faktörün (VEGF) azalmasına bağlı yaşla gerilemektedir (16). VEGF hücreler için mitojen ve anjiojenetiktir. Akson rejenerasyonu için sinir büyüme faktörü (NGF) gereklidir. Empotansta yeni tedavi stratejisi korpus kavernozumdaki düz kas liflerinin ve endotelyal hücrelerin rejenerasyonu olabilir. Trabeküler düz kas oranı bağ dokusu lehine azalır ve normali olan % 40-50 değerlerinin altına iner. Bu konudaki çalışmalar kollagen yapımını arttıran fibrogenetik bir sitokin olan TGF-ß1'i ortaya çıkarmıştır. Anjiogenezisi başlatan ve arttıran growth faktörler insülin like growth faktör (IGF-I), vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), fibroblast growth faktör (FGF), transforming growth faktör (TGF)'dür.

VEGF'nin düz kas miktarını arttırarak (17) ve IGF-I'in (18) vaskülarite artışı yolu ile ereksiyondaki olumlu etkileri belirtilmiştir. Sonuçta büyüme faktörlerinin nöral rejenerasyona, NOS regülasyonuna ve vaskülarizasyon yolu ile ereksiyona olumlu etkileri vardır.

1999'da Wessells ve arkadaşları korpus kavernozuma otolog endotel hücresi transplante ettiler. 1999'da Park ve arkadaşları korporal düz kas ve endotel hücrelerini rekostrükte etmeye çalıştılar. Korpus kavernozumdan aldıkları düz kas hücreleri ile umblikal kordan aldıkları endotelyal hücreleri, doku kültür ortamında yeniden inşa edip ratlara verdiler ve damarlanma artışını araştırdılar (19).

2002'de Kwon ve arkadaşları otolog korpus kavernozum düz kas hücreleri ile endotel hücrelerini kültüre edip yeniden inşa ettikleri dokuyu transfer ettiler (20).

Kök hücre tedavisi

Kök hücre vücutta devamlı bölünerek birçok farklı hücre tipine farklılaşabilme potansiyelini ekstraselüler sinyallerle taşıyan hücredir. Bu hücreler bulunduğu bölgedeki bozukluk düzelinceye kadar ilgili hücre tipine farklılaşırlar. Farklılaşma ile değişik hücre tiplerine doğru ilerleyebilseler de, kendi kendilerini de yenileyebilirler. Kök hücrelerin özelliklerini şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Kendilerini yenileme yeteneği olan hücrelerdir (sayılarını sabit tutarlar- self renewing)
2. Farklı hücrelere dönüşebilirler (Differansiyasyon farklılaşma)
3. Klonal hücrelerdir (1-2-4-8…vs…..şeklinde çoğaltılabilirler)
4. Engraftment yetenekleri vardır (nereye gidecekleri-ni bilirler).

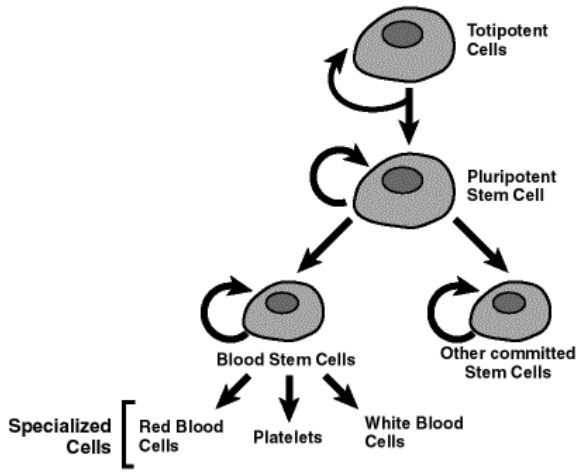
Vücutta 150-200 totipotent kök hücrenin var olduğu tahmin ediliyor.

a. Totipotent…. her şeye dönüşebilir, henüz farklılaşmamış,
b. Pluripotent…. kısmen farklılaşmış, birçok dokuya dönüşebilen,
c. Unipotent…… bir çeşit hücreye dönüşebilen, hücrelerdir

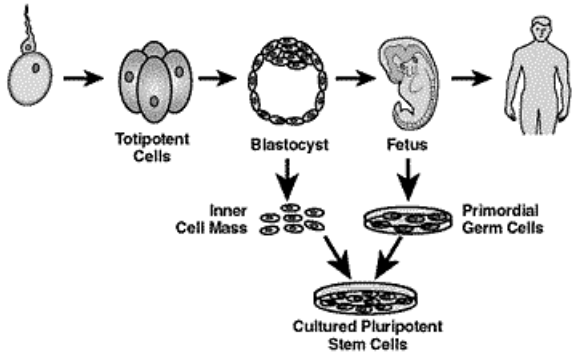
Kök hücreler 'Decision making process' denilen karar verme yeteneklerini genlerin kontrolü altında advential, epitel hücreler gibi çevredeki çeşitli hücrelerle etkileşerek, sitokinler, kemokinler büyüme faktörleri ve interlökinler aracılığı ile saptıyorlar (LAN- lokal sitokin ağı).

Kök Hücre Kaynakları:

1. Embriyonik kök hücreler (hES)
2. Mezodermal kök hücreler (MSC)
3. Erişkin kök hücreler (ASC)
4. Kordon kanı (CBSC)'dır.



Şekil 1. Kök hücrelerinin çeşitleri



Şekil 2. Embriyonik kök hücrenin eldesi

Kök hücre etkilerini şu mekanizmalarla yapar:

a) Anjiogenezis uyarır

2000'de Takakura ve arkadaşları hematopoetik kök hücrelerin anjiogenezisi uyardığını saptamışlardır (21). Kim ve arkadaşları 2001'de endotelyal hücre transplantasyonunun anjiogenezi uyardığını (22), Shintani ve arkadaşları da 2001'de otolog kemik iliği transplantasyonunun neovaskülarizasyona sebep olduğunu bildirmişlerdir (23).

b) Değişebilir (yeni hücre oluşturabilir)

2002'de Asakura ve arkadaşları kemik iliği kök hücrelerinin kas hücre kaynağı olarak intrakavernozal nakli ile çalışmışlardır.

1998'de Qun ve arkadaşları kemik iliği kök hücrelerinin endotele farklılaşmasını göstermiştir.

2003'de Suzuki ve arkadaşları periferik kanda endotelyal progenitor hücreleri buldu (24).

2003'de Griese ve arkadaşları endoteli hasarlı damara endotelyal progenitor hücre nakli ile damarlanma sağlamıştır (25).

c) Mevcut olan potansiyeli aktive eder (her yerde kök hücre var deniliyor)

Hücre-hücre etkileşimi vardır ve kök hücre immün reaksiyonları harekete geçirirler. Yan etki olarak verildikleri dokuda teratom gelişebilir.

Embriyonik kök hücre en potansiyelli ve en ümit vaat eden kök hücredir ve her tip hücreyi oluşturabilirler, çok çoğalırlar ve laboratuarda yapısal değişiklik olmadan geliştirilebilirler, etik sorunları vardır ve temini zordur, kontrolü zor hücrelerdir.

Blastosit'in (3-5 gün) inner cell mass denilen iç hücre tabakasından elde edilirler ve bu hücreler ektoderm, mezoderm, endoderm yoluyla KC, sinir, kalp kası vs. hücrelerine farklılaşabilirler.

Erişkin kök hücreler laboratuar ortamında zor geliştirilirler, doku yenileme yetenekleri daha azdır, etik sorunları yoktur, elde etmesi daha kolaydır, esnek değillerdir ve immün redleri azdır. Kordon kanında KI'ne göre 7 kat fazla kök hücre vardır. Daha fazla çoğalabilirler, genç hücrelerdir (telomerleri uzundur), ancak dezavantajı ise miktarı azdır (50-70 cc).

Mezenkimal kök hücreleri kemik, yağ, kıkırdak dokusu yapabilir, kolay elde edilirler, çok hücre ele geçer, yüksek hızla bölünürler. Mezenkimal kök hücreler VEGF gibi etki yaparlar.

Embriyonik kök hücrelerde telomerler kısalmamışken, pluripotent hücrelerde her bölünme ile gittikçe kısalır, bu da yaşlanmanın göstergesidir.

Kök hücrelerin immünhistokimyasal tanımlamaları vardır (CD 34+, CD 38(-)). hES için ise tanımlama SSEA-3, TRA-1-60,alkali fosfataz reaksiyonunun varlığı gibi kriterler ile konulur (26). Kardiyak hücreye farklılaşmayı sağlamak için PDGF, retinoik asit, düz kas hücresine farklılaşması için desmin gibi faktörler gereklidir. Yani kök hücreler destek hücreler ve sitokinler olmadan kültüre edilemezler. Farklılaşan hücreleri çeşitli biyokimyasal, immünolojik, histolojik metotlarla (Nöronu tubulin, endotel hücresini alfa FP ile vs) saptarız (27).

Anjiogenezi uyaran, korpus kavernozumdaki düz kas liflerinin ve endotelyal hücrelerin rejenerasyonu sağlayan kök hücre tedavilerinin empotanslı hastalarda doğal implantlı penis gibi başarılı sonuçları doğuracağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak kök hücre tedavileri önündeki dini ve etik engelleri aşabilirse, uygun kurulların denetiminde yeterli ve geçerli ilmi çalışmaların ışığında, ticari amaçlı kontrolsüz ve erken kullanılmadığı sürece başta empotansta olmak üzere birçok hastalıkta milyonlara ümit ışığı olabilecektir.

Kaynaklar:

1. *Gruetter CA, Barry BK, McNamara DB: Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosamine.; J Cyclic Nucleotide Res 1979;5:211-224.*
2. *Burnett AL: Nitric oxide in the penis :physiology and pathophysiology.;J Urol 1997;157:320 -324.*
3. *Park JK, Kim W, Kim SW, Koh GY, Kim SK: Gene-polymorphisms of angiotensin converting enyzme and endothelial nitric oxide synthase in patients with erectile dysfunction.Int J Impot Res.1999 Oct;11(5):273-6.*
4. *Christ GJ, Melman A: The application of gene therapy to the treatment of erectile dysfunction. Int. J. Impot. Res.1998;10:111-112.*
5. *Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadwitz PJ, Hellstrom WJG: Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase partially restores nitric oxide synthesis and erectile function in streptozocin diabetic rats. J Urol.2003;170:1437-1442.*
6. *Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Leungwattanakij S, Dabisch P, Kadwitz PJ, Hellstrom WJG: Effect of combination of endothelial nitric oxide synthase gene therapy and sildenafil on erectile function on diabetic rats. Int. J. Imp. Res.2004;16(1):21-29.*
7. *Champion HC et al.: Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile responses in the aged rat. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999;96:11648-11652.*
8. *Garban H et al.: Cloning of rat and human inducible penile nitric oxide synthase. Application for gene therapy of erectile dysfunction. Biol. Reprod.1997;56:954-963.*
9. *Tirney S et al.: Nitric oxide synthase (NOS) gene therapy for erectile dysfunction; comparision between plasmid, adenovirus and adenovirus transduced myoblast vectors. Mol.Urol.2001.*
10. *Wessells H, Williams SK: Endothelial cell transplantion into the corpus cavernosum: moving towards cell-based gene therapy. J. Urol.: 1999;162:2162-2164.*
11. *Bivalacqua TJ, et al: Gene transfer of Prepro-calcitonin gene related peptide restores erectile function in the aged rat.Biol.Reprod 2001;65:1371-1377.*
12. *Christ GJ et al. Intracorporal injection of hSlocDNA in rats poduces physiologically relevant alterations in penile function. Am. J. Physiol. 1998:275:H600-H608.*
13. *Lue TF et al.Future treatment for ED: growth factors and gene therapy. Int. J. Impot. Res. 1999;11(suppl.1):S56-S57.*
14. *Siroky MB, Azadzoi KM: Vasculogenic erectile dysfunction: newer therapeutic strategies. J. Urol. 2003;170(2 pt 2):24-29.*
15. *Wilkes N, White S, Stein P, Bernie J, Rajasekaran M: Phosphodiesterase-5 inhibition synergizes rho-kinase antagonism and enhances erectile response in male hypertensive rats. Int. J. Impot. Res. 2004;16(2):187-194.*
16. *Rogers RS, Graziottin TM, Lin CS, Kan YW, Lue TF: Intracavernosal vascular endothelial growth factor(VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reserve venogenic erectile dysfunction in rats. Int. J. Impot. Res.2003;15(1):26-37.*
17. *Gholami SS, Rogers R, Chang J, Ho HC, Grazziottin T, Lin CS, Lue TF: The effect of vascular endothelial growth factor and adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor on neurogenic and vasculogenic erectile dysfunction induced by hyperlipidemia. J. Urol. 2003;169(4):1577-1581.*
18. *Lee MC,El-Sakka AI, Grazziottin T, Ho HC, Lin CS, Lue TF: The effect of vascular endothelial growth factor on a rat model of traumatic arteriogenic erectile dysfunction. J.Urol. 2002;167(2 pt 1):761-767.*
19. *Park HJ, Yoo JJ, Kerhsen T, Moreland R, Atala A: Reconstruction of human corporal smooth muscels and endothelial cells in vivo. 1999;162:1106-1109.*
20. *Kwon TG, Yoo JJ, Atala A: Autologous penile corpora cavernosa replacement using tissue engineering techniques.2002;168:1754-1758.*
21. *Takakura N, Watanabe T, Suenobu S et al: A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. Cell;2000;102(2):199-209.*
22. *Kim EJ, Li RK, Weisel RD et al: Angiogenesis by endothelial cell transplantation. J. Thorac Cardiovasc Surg.2001;122(5):963-971.*
23. *Shintani S,Murohara T, Ikeda H et al: Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. Circulation 2001;103(6):897-903.*
24. *Suziki T, Nishida M, Futami S et al. Neoendothelization after peripheral blood stem cell transplantation in the human: Cardiovas. Res. 2003;58(2):487-492.*
25. *Griese DP, Ehsan A, Melo LG et al: Isolation and transplantation of autologous ciculating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implications for cell-based vascular therapy. Circulation; 2003:108:2710-2715.*
26. *Ovalı E, Karaöz E: Kök hücreler; 1.baskı.Trabzon,Derya kitapevi,2004;1-39.*
27. *İsbir T, Hekim N, Kuruca S.1. Ulusal moleküler tıp kongresi kök hücre kursu. 1.Ulusal moleküler tıp kongresi, 2005:1-71.*

Prostat sağlığı ve androjen replasman tedavisi

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

Dünya nüfusu giderek artmaktadır. Bin dokuz yüz elli yılında yaklaşık olarak 2.5 milyar civarında olan dünya nüfusunun 2025 yılında 8.5 milyar civarında olacağı öngörülmektedir. Bu artış ise yaşlı nüfusun fazlalaşmasından kaynaklanmaktadır. Bindokuzyüzelli yılında 15 yaş altındaki nüfus tüm dünya nüfusunun % 35'ini, 65 yaş üzerindeki nüfus ise tüm dünya nüfusunun % 5'ini oluştururken, 2025 yılında 15 yaş altı nüfusun tüm dünya nüfusunun % 20'sine ineceği, 65 yaş üzeri nüfusun ise tüm dünya nüfusunun % 15'ine çıkacağı tahmin edilmektedir (1).

Yaşlanan erkeklerde serum testosteron düzeyinde ve aktivitesinde bir azalma olduğu iyi bilinmektedir. Serum testosteron düzeylerinde ki azalmaya bağlı olarak halsizlik, güçsüzlük, depresyon, enerji yokluğu, kemik mineral dansitesinde ve adale gücünde azalma, eritropoezis'te azalma ve hemoglobin düşüklüğü, intraabdominal yağ doku artışı, fiziksel kapasitede azalma, cinsel isteksizlik ve ereksiyon bozukluğunun da olduğu bir klinik tablo meydana gelir. Geç başlangıçlı hipogonadizm adı verilen bu klinik tablo androjen replasman tedavisi (ART) ile düzelir (2).

Ancak ART bu faydalarının yanında tamamen risksiz ve zararsız olmayabilir. ART ile ilgili en önemli endişe androjenlerin prostat üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Prostatın androjen bağımlı bir organ olduğu iyi bilinmesine karşın prostat hastalıklarının gelişiminde androjenlerin rolü hala tam olarak ortaya konulmamıştır. Benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri ileri yaş hastalıklarıdır. ART almayan kişilerin doğal yaşam süreçleri içerisinde de bu iki hastalığın kaçınılmaz şekilde meydana geldiği iyi bilinmektedir (3). Ayrıca androjenlerin azalmaya başladığı bir dönemde bu iki prostat hastalığının ortaya çıkması enteresan bir çelişkidir.

Testosteron tedavisinin miksiyon semptomları, prostat muayene bulguları ve miksiyon sonrası rezidüel idrar miktarı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur. Çünkü serum testosteron ve dihidrotestosteron düzeylerinden çok intraprostatik testosteron ve dihidrotestosteron düzeyleri daha önemlidir. ART ile serumda sağlanan androjen artışı prostatı çok etkilemediği bildirilmektedir (3). Ancak her şeye rağmen ciddi mesane çıkım tıkanıklığı olan kişilerde ART verilmemesi daha uygundur (4,5). ART'nin prostat volümü üzerinde ki etkisi de tartışmalıdır. Sadece bir çalışmada uzun dönem oral testosteron kullanımı sonucunda % 12'lik bir büyüme gösterilmiştir (6).

Klinik verilere göre ART alan ve almayan kişilerde prostat kanseri gelişme riski yaklaşık olarak aynı orandadır (% 1) (7). ART verilen 461 hastanın 36 aylık takipleri sonrasında sadece 5 hastada (% 1.1) prostat kanseri geliştiği gösterilmiştir (5). Bu oran ART verilmeyen nüfustaki prostat kanseri görülme sıklığı ile aynıdır.

Prostat biyopsisinde yüksek dereceli prostatik intraepiteliyal neoplazi (PIN)'si olan 20 hipogonadal erkeğin 1 yıllık ART sonrasında sadece 1 tanesinde prostat kanseri gelişmiştir (8). Bu bulgu ART yokluğunda PIN'in prostat kanserine doğal seyri ile uyumludur.

ART'nin serum PSA düzeyi üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda ART sonrası serum PSA düzeyinde hafif bir artış olduğu bildirilmesine karşın bazılarında ise anlamlı bir değişme olmadığı gösterilmiştir (9,10). Bir çalışmada testosteron tedavisi sırasındaki serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyindeki artış 0.6-1.0 ng/ml arasında bulunmuştur (4).

ART esnasında akılda tutulması gereken en önemli konu sessiz bir prostat kanserini veya prekanseröz bir lezyonun klinik kanser haline gelmesidir. Çalışmalarda ART'nin prostat da kanser oluşturmadığı ancak var olan sessiz bir kanseri alevlendirerek klinik kanser haline dönüştürdüğü saptanmıştır (11,12). Bu nedenle ART alan kişiler yakın takipte olmalıdır. ART öncesi serum PSA düzeyi yüksek ise ve/veya anormal parmak ile rektal muayene bulguları mevcut ise bu kişilere mutlaka prostat iğne biyopsisi yapılmalıdır. Tedavi esnasında bunlardan birisi veya ikisi ile karşılaşılırsa tedavi hemen kesilmeli ve prostat biyopsisi

yapılmalıdır. Bu nedenle uzun etkili testosteron preperatlarının kullanımı biraz sakıncalıdır.

Üçüncü Uluslararası Prostat Kanseri Konsültasyonunda 2002 yılında prostat kanseri öyküsü olan kişilerde hiçbir zaman ART yapılmaması gerektiği önerildi (13). Ancak günümüzde bu düşünce kısmen değişime uğradı ve prostat kanseri öyküsü olan kişilerde ART tartışılabilir bir konu haline geldi. Tedavi olmamış prostat kanseri varlığında ART kesinlikle kontrendikedir. Ancak radikal retropubik prostatektomi (RRP) sonrasında yeterli bir takip süresi sonrasında hastalık tekrarı görülmez ise bu kişilerde hipogonadizm yakınmaları olursa ART verilmesi günümüzde araştırılan konuların başında gelmektedir. Birkaç yıl öncesine kadar RRP sonrasında yeterli bir takip süresinde kür olduğuna inanılan ve hastalık tekrarı olmayan kişilerde hipogonadizm yakınmaları olursa ART verilebileceği kişisel deneyim olarak bilimsel toplantılarda sunulmaktaydı. Ancak son iki yıl içerisinde artık bu konu bilimsel dergilerde tartışılmaya başlanmıştır. Literatürde henüz az hasta içeren iki yeni çalışma vardır. Bunların ilkinde (13) 7 hasta incelenmiştir. Hastaların tamamına lokalize prostat kanseri nedeniyle RRP yapılmış ve 1-12 yıl arasında takip edilmişler. Hastaların tamamında serum PSA düzeyi 0.1 ng/ml altındaydı. Araştırıcılar T1-2 hastalığı olan, Gleason skoru 7'nin altında ve serum PSA düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan kişilerde RRP sonrası en az 1 yıl süre ile hastalık tekrarı olmadığında hipogonadizm bulguları varsa ART verilebileceğini bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise (14) RRP yapılmış 10 hastaya 19 aylık takip sonrasında kür olduğu kabul edilerek hipogonadizm yakınmaları nedeniyle ART verilmiştir. Her iki çalışmada da hastalar detaylı olarak ART ile ilgili olarak bilgilendirilmiş ve ancak onayları alındıktan sonra ART başlanmıştır. Bu hastalar ART sonrasında da çok yakın takipte tutulmuşlardır. Bu tip hastalar ilk yılda 1-2 ayda bir, daha sonra ise 5-6 aylık aralarla serum PSA düzeyine bakılarak takip edilmelidirler. Tedavi esnasında serum PSA düzeyi yıllık 0.4 ng/ml'den daha fazla artar ise ART hemen kesilmeli, PSA ve total testosteron düzeyleri tekrar kontrol edilmelidir (15). Bu nedenle kısa etkili androjenlerin bu hasta grubunda kullanımı daha uygun gibi görülmektedir. Radyoterapi gören kişiler ART için çok uygun değildirler. Çünkü prostat kanserinin kür olduğu konusu kesin değildir ve hala rezidüel prostat kanseri bu kişilerde olabilir.

Sonuç olarak, hipogonadizm yakınması olan yaşlı erkekler prostat kanseri açısından yakın takip altında tutularak ve yeterli bilgilendirmeden sonra onayları alınarak ART alabilirler. Prostat kanseri nedeniyle RRP yapılmış ve en az bir yıldır hastalığın tekrar bulgusu olmayan kişilerde hipogonadizm yakınmaları var ise hastalar ile bu konu detaylı olarak konuşulduktan sonra onayları alınarak yakın takip altında iken ART düşünülebilir. Daha geniş katılımlı ve uzun takip süreli çalışmalar ile bu konu yakın bir tarihte açıklığa kavuşacaktır.

Kaynaklar:

1. *World Health Organization. Epidemiology and Prevention of cardiovascular disease in elderly people. WHO Technical Reports.Geneva.WHO, 1995.*
2. *Kaufman JM. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in aging men.; Aging Male 1999;2:157-161.*
3. *Gooren LJG. Issues in hormonal treatment of the aging male.; Aging Male 2002;5 (Suppl 1): 11-20.*
4. *Gruenewald DA, Matsumato AM. Testosteron supplementation therapy for older men: potential benefits and risks.; J Am Geriatr Soc 51;2003: 101-115.*
5. *Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring.; NEJM 2004;350: 482-492.*
6. *Holmang S, Marin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men.; Prostate 1993;23: 99-106.*
7. *Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendation for a standardized monitoring plan.; J Androl 2003;24: 299-311.*
8. *Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia.; J Urol 2003;170: 2348-2351.*
9. *Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corry EW, Seftel A. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement.; J Androl 2002;23:922-926.*
10. *Swerdloff RS, Wang C. Three-year follow-up androgen treatment in hypogonadal men:prelininary report with testosterone gel.; Aging Male 2003;6:207-211.*
11. *Curran MJ, Bihrle W III. Dramatic rise in prostate specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate.; Urology 1999;53: 423-424.*
12. *Loughin KR, Richie JP. Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotance.; J Urol 1997;157:1845.*
13. *Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men.; J Urol 2004;172:920-922.*
14. *Agarwal P, Oefelein MG. Testosteron replacement therapy after primary treatment fot prostate cancer.; J Urol 2005;173: 533-536.*
15. *Morales A, Buvat J, Gooren LJ, Guay AT, Kaufman J-M, Tan HM. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men.; J Sexual Medicine 2004;1:69-81.*

Penis uzunluğu ve kurvatür derecesine göre Peyronie hastalığının cerrahi tedavisi

Bokarica P, Parazajder J, Mazuran B, Gilja I.
Int J Impot Res. 2005 Mar-Apr;17(2):170-4.

Bu yazıda araştırmacılar, Peyroni Hastalığı'nın cerrahi tedavisinde kullanılacak en uygun yöntemi seçebilmek için bir takım preoperatif seçim kriterlerini ortaya koymayı amaçlamışlardır. Bu amaçla Peyroni Hastalığı nedeni ile opere edilen 55 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda, semptomların ortaya çıkış zamanı, devam ediş süresi ve hastalığın progresyonu, erektil fonksiyon ve normal vajinal ilişkiye girip giremedikleri sorgulanmıştır. Fizik muayene ile plakların yeri, sayısı, büyüklüğü ve kıvamı değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda, intrakavernozal alprostadil enjeksiyonu sonrası, penis uzunluğu ve penil kurvatur açısı ölçülmüştür. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların normal vajinal ilişkiye imkan tanımayan ve 6 ay ya da daha fazla süredir stabil seyreden Peyroni hastalığı bulunmaktadır. Anamnezde 6 hastada erektil disfonksiyon öyküsü bulunmasına rağmen, tüm hastalar intrakavernozal alprostadil uygulamasına pozitif yanıt vermiştir. Bu değerlendirmeler sonucu ortalama plak sayısının 1 ile 4 arasında değiştiği ve penil kurvaturun 35-70 (ortalama 47.2) derece arasında olduğu saptanmıştır. Tüm hastalarda preoperatif dönemde oral potasyum aminobenzoat veya lezyon içine verepamil tedavisi uygulanmış.

Penil kurvaturu 60 dereceden düşük olan ve erekt penis uzunluğu 13 cm'den fazla olan hastalarda (40 hasta) Nesbit operasyonu uygulanmıştır. Teknik olarak, önce konveksitenin en fazla olduğu nokta belirlenmiş daha sonra kurvaturun yönüne bağlı olarak ya dorsalden ya da ventralde üretranın her iki kenarından Buck fasiyası üzerinde paralel eliptik insizyonlar yapılarak 0.5 cm genişliğinde plaklar çıkartılmış ve defektler 4/0 poliglaktin dikişler ile kapatılmıştır.

Penik kurvaturu 60 dereceden büyük olan ve/veya erekt penis uzunluğu 13 cm'den kısa olan hastalarda (15 hasta) ise Horton ve Divine tarafından taraf edildiği şekilde plak eksizyonu yapılmış ve defetler politetrafloroetilen greft kullanılarak onarılmıştır.

İntraoperatif olarak, hastaların tümünde penil kurvaturun tamamen düzeltildiği tespit edilmiştir. Her iki tip operasyondan sonra da penis elastik bandaj ile sarılmış ve 24 saat süre ile Foley sonda konulmuştur. Operasyondan sonraki 6 hafta süresince cinsel ilişki yasaklanmıştır.

Nesbit operasyonu uygulan hastaların ortalama takip süreleri 81.1 ay ve Teflon greft kullanılan hastaların ortalama takip süreleri 78.7 ay olarak verilmiştir. Tüm hastalarda postoperatif dönemde artifisyel ereksiyon sonrası penis boyu ölçülmüş ve kurvaturun düzelip düzelmediği kontrol edilmiştir. Nesbit operasyonu yapılan 35 (% 87.5) hastada ve Teflon greft kullanılan 12 (% 80) hastada kurvaturun tamamen düzeldiği tespit edilmiştir. Postoperatif dönemde Nesbit operasyonu uygulanan tüm hastalarda penis boyunun kısaldığı gözlenirken (Preop ort: 14.83 cm; postop ort: 12.19 cm), plak eksizyonu ve graftleme yapılan grupda kısalma tespit edilmemiştir. Nesbit grubundaki 6 hasta, subjektif olarak da penis boylarının kısaldığını belirtmiş ancak plak eksizyonu yapılan hastalarda böyle bir şikayet olmamıştır. Postoperatif komplikasyon olarak erektil disfonksiyon, Nesbit operasyonu yapılan 2 (%5) hastada ve greft kullanılan 1 (% 6) hastada tespit edilmiştir. Preoperatif dönemde erektil disfonksiyon tarif eden ve Nesbit operasyonu uygulanan 6 hastada postoperatif dönemde de erektil disfonksiyon devam etmiştir. Nesbit grubundaki 8 (% 20) hastada ve plak eksizyonu grubundaki 3 (% 20) hastada en fazla 12 devam eden geçici glans hipoestezisi saptanmıştır.

Sonuç olarak yazarlar penil kurvatur operasyonlarında kullanılacak yöntemin, preoperatif dönemdeki erekt penis uzunluğuna ve kurvaturun derecesine göre belirlenmesi gerektiğini; kurvaturu 60 dereceden küçük olan ve penisleri 13 cm'den uzun olan hastalarda Nesbit operasyonunun uygun teknik olduğunu ancak, penis uzunluğu 13 cm'in altında olan ve kurvaturları 60 dereceden büyük olan hastalarda ise plak eksizyonu ve greftlemenin daha uygun bir teknik olacağını belirtmektedirler.

Çeviri:
Doç. Dr. Tarkan Soygür
Ankara Üniveristesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD

Erektil disfonksiyon ile gelen erkeklerde rastlantısal saptanan Peyronie hastalığı

Kadioglu A, Oktar T, Kandirali E, Kendirci M, Sanli O, Ozsoy C.
Int J Impot Res. 2004 Dec;16(6):540-3

Peyronie hastalığı tunika albugineayı etkileyen lokalize konnektif doku hastalığıdır. Görülme sıklığı yaklaşık % 7.1'dir ve genellikle 50-70 yaşları arasında görülür. Klinik belirtileri penil deformite, palpabl nodül, ereksiyonda ağrı ve erektil disfonksiyondur. Bu hastaların % 18-80'inin başvuru şikayeti seksüel disfonksiyondur. Peyronie hastalarındaki erektil disfonksiyonun nedenleri tam olarak belli değildir ve birçok faktör bundan sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada erektil disfonksiyon şikayeti ile gelen hastalarda saptanan Peyronie hastalığının karakteristikleri ile klasik belirtilerle gelen Peyronie hastalarının karakteristikleri karşılaştırılmıştır.

Bu retrospektif çalışmaya 10 yıllık zaman içerisinde değerlendirilen 448 Peyronie hastası alınmıştır. Hastalar, erektil disfonksiyonla başvuran ve penil deformitelerinin farkında olmayan Peyronie hastaları (grup 1) ve klasik özelliklere sahip Peyronie hastaları (grup 2) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Her iki grubun klinik karakteristikleri, penil deformiteleri, erektil durumları ve eşlik eden hastalıkları kaydedilmiş ve birbiri ile karşılaştırılmıştır.

Hastaların ortalama yaşı 53±10.22 aydır. Hastaların % 16'sına (71/448) erektil disfonksiyon değerlendirilmesi sırasında tanı konulmuştur. Aynı dönemde erektil disfonksiyon ile başvuran 7594 hastanın % 1'inde (71/7594) Peyronie hastalığı saptanmıştır. Detaylı sorgulamada bu hastaların penil deformitelerinin farkında olmadığı anlaşılmıştır. İki grubun ortalama yaşları, deformite dereceleri ve CIS test sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Özetle penil deformitesinin farkında olmayan gruptaki hastalar daha yaşlı ve penil deformite açısı daha düşüktür. Grup 1'deki hastaların % 73'ünde en az bir eşlik eden hastalık saptanmış olup, bunlardan en fazla görüleni diyabetes mellitus ve hiperkolesterolemidir. Diyabetes mellitus grup 1'de % 40,8, grup 2'de % 22.28 oranında görülmekte olup (p: 0.001), istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunan tek eşlik eden hastalıktır. Hastalara yapılan renkli Doppler ultrasonografi sonucu, penil vasküler hastalıklar grup 1'de % 90.8, grup 2'de % 70.3 oranında saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Erektil disfonksiyon tedavisindeki yeniliklere bağlı olarak bu şikayetle doktora başvuran hasta sayısı artmaktadır. Peyronie hastalığının da görülme insindansında artma mevcuttur. Bu artışın bir nedeni de erektil disfonksiyonla gelen hastaların detaylı incelenmesi sırasında Peyronie hastalığı tanısının konmasıdır. Bu çalışmada erektil disfonksiyon ile gelen hastaların % 1'inde Peyronie hastalığı tanısı konmuştur. Bu hastaların deformitelerinin daha az olması da, bunun farkında olunmamasının bir nedeni olabilir. Yine bu grupta CIS test (-) hastaların oranı fazladır, bu nedenle tam ereksiyon sağlayamadıklarından deformiteyi fark edemiyor olabilirler. Diyabetes mellitus Peyronie hastalığı için bir risk faktörüdür. Bu çalışmada da sadece erektil disfonksiyon şikayeti ile başvuran Peyronie hastalarının % 40'ında diyabet saptanmış olup bu istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer hasta grubundan fazladır.

Sonuç olarak ilk kez bu çalışmada sadece erektil disfonksiyonla gelen Peyronie hastalığının sıklığı ve klinik özellikleri ortaya konmuştur. Bu hastalar daha yaşlı, ciddi erektil disfonksiyonu ve hafif derecede deformitesi olan hastalardır. Özellikle erektil disfonksiyonla başvuran yaşlı ve diyabetik hastalarda Peyronie hastalığını dikkate almak gereklidir.

Tablo 1. Her iki gruptaki yaş, deformite derecesi ve CIS test sonuçları

	Ort. yaş	Ort. deformite derecesi	CIS(+) n	CIS(-) n
Grup 1 (n: 71)	57.54±8.75	31.5±12.66	22	49
Grup 2 (n: 377)	52.21±10.27	41.16±19.14	241	136
	p: 0.0001	p: 0.0001	p: 0.0001	p: 0.0001

Çeviri:
Yard. Doç. Dr. Engin Kandıralı
Prof. Dr. Atilla Semerciöz
AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD

Nötralizan TGF-ß1 antikorları iskemik priapizmin fibrotik etkilerini azaltmaktadır

Sanlı O, Armagan A, Kandirali E, Ozerman B, Ahmedov I, Solakoglu S, Nurten A, Tunc M, Uysal V, Kadioglu A
Int J Impot Res 2004 Dec, 16(6), 492-497

Priapizm hiçbir heyecan ve arzunun bulunmadığı ağrılı bir ereksiyon halidir. Uzamış ereksiyon ile süreç birkaç gün sürerse intersitisyel ödem ve kavernöz cisimlerde fibrozis gelişerek erektil disfonksiyona neden olur. Priapizmde, fibrotik süreç geliştikten sonra olay geri donüşsüzdür. Fizyopatolojide fibrozisi baslatan sitokinlerin salgısı çok önemlidir. Bunların en etkilisinin TGF-ß1 olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar TGF-ß1'in fibrozis patogenezinde anahtar rol oynadığını göstermiştir. Doku hasarı olan bölgelerdeki trombositler ve fibroblastlarda bol miktarda bulunan bu sitokin, degranulasyon ile salınmakta ve fibrozisden sorumlu inflamatuar hücre ve trombositlerin kemoatraksiyonunu sağlamaktadır. Ul-Hassan ve arkadaşları deneysel priapizm modelinde ilk 6 saat içerisinde trabeküler dokuda TGF-ß1 m-RNA düzeyinin arttığını göstermiştir.

Bu çalışmada araştırmacılar deneysel priapizm modelinde, priapizmin penis hemodinamisi ve histopatolojisi üzerine olan etkileri incelenmiş ve meydana gelen patolojik değişiklerin priapizmin erken döneminde uygulanan nötralizan TGF-beta antikorları ile önlenebilirliğini araştırmışlardır.

Çalısmada 30 erişkin Sprague-Dawley sıçan kullanılmış ve bunlar beş eşit gruba ayrılmıştır. 1-Kontrol grubu, 2-6 saatlik priapizmin gerçekleştirildiği sıçanlar, 3-6 saatlik priapizmin gerçekleştirildiği ve TGF-ß1 antikorlarının intakavernozal uygulandığı grup, 4-24 saatlik priapizm grubu, 5-24 saatlik priapizmin gerçekleştirildiği ve TGF-ß1 antikorlarının intakavernozal uygulandığı grup. Priapizm, genel anestezi altında ortalama sıçan penis boyutuna göre ayarlanmış, rektal uçlu enjektör yardımı ile penise negatif basınç uygulanmak sureti ile sağlanmış ve rektal ucun üzerine yerleştirilen plastik halka, penis maksimum ereksiyonda iken penis köküne yerleştirilmiştir. Bu çalışmada fibrozisin önlenmesi amacı ile sıçan monoklonal IgG1 TGF-ß1 kulanılmıştır. Priapizm gerçekleştirildikten 1 saat sonra TGF-ß1 antikorları intrakavernozal uygulanmıştır. Ardından sıçanlar ilgili gruba göre 6 ya da 24 saat süre ile takip edilmiş ve planlanan priapizm süresinin sonunda klemp alınarak 8 haftalık bekleme dönemine geçilmiştir. 8. hafta sonunda tüm sıçanların penil hemodinamisi, kavernöz sinirin direkt stimulasyonu ve intrakavernöz basınç (ICP)'ın ölçülmesi ile incelenmiştir. Bu işlemde, prostatın posterolateralinde ortaya konulan kavernozal sinirler direkt olarak stimule edilmiştir. Elektiksel stimulayonu takiben denekler vakit kaybedilmeden sakrifiye edilmiş ve korpora histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın sonuçlarına göre, maksimal ICP değerleri için gruplar arasında istatistiksel tam anlamlı fark olmamakla birlikte, istatistiksel anlama oldukça yakın değerler elde edilmiştir (p:0.0899). 6 saatlik priapizm gerçekleştirilen grupta 36.65±10.23 iken aynı sürede priapizm sonrası ilk 1 saatte antikor verilen grupta 67.8±28.30 olarak bulunmuştur. Diğer taraftan 24 saatlik priapizm grubunda maksimal ICP 32.4±11.81 iken, antikor verilen grupta ise bu değer 43.56±13.35 olarak bulunmuştur. Bu değer kontrol grubunda ise 97.9±15.98 olarak ölçülmüştür. Çalışmanın en önemli parametresi olan maksimal ICP'nin, maksimal ICP sırasındaki kan basıncına oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.001). Bu grubun değerlendirilmesinden elde edilen sonuç antikorun priapizmin öngörülen süresine bakılmaksızın ilk 6 saat içerisinde uygulanması gerektiği, priapizmin süresinin uzadıkça etkisinin azalacağı ve intrakorporeal fibrozisin artacağı yönündedir. Grupların histopatolojik incelenmesinden elde edilen bulgular hemodinamik incelemeden elde edilen verileri destekler nitelikte bulunmuştur.

Deneysel priapizm modelinde gerçekleştirilen bu çalışmanın sonuçlarına göre priapizmin erken döneminde, özellikle flebotomi ve adrenerjik ajanlara cevap vermeyen dirençli hasta grubunda, insan TGF-ß1 antikorlarının intrakavernozal uygulanması korporal fibrozisin önlenmesi amacı ile düşünülebilir. Ancak bu pratik sonucu uygulamak, şu an imkansız olmakla birlikte bu çalışmanın sonuçları daha fizyolojik deneysel priapizm modelleri ile desteklenmelidir.

Çeviri:
Op. Dr. Öner Şanlı
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Korpus kavernozumun otonomik innervasyonunun değerlendirilmesinde penil elektrodermal aktivitenin rolü

Soylu A, Yilmaz U, Ozcan C, Sarier M, Baydinc C.
Int J Impot Res. 2004 Dec;16(6):535-9

Sempatik innervasyon ciltte sudomotor sempatik lifler, korpus kavernozum (KK) ve diğer vasküler yapılarda ise vazomotor sempatik lifler aracılığıyla taşınmaktadır. Sudomotor sempatik aktivite klasik olarak penis cildi veya mons pubis üzerine yerleştirilen yüzeyel elektrodlar ile ölçülürken KK'un sempatik aktivitesi KK içine yerleştirilen iğne elektrodlar aracılığıyla ölçülmektedir. Bazı otörler penis cildinden kaydedilen yüzeyel potansiyellerin KK elektromyografisini (KK-EMG) yansıttığını iddia etmekte ve iğne elektrod kaydının yerine bunun kullanılmasını önermektedirler. Fakat penis cildi ve KK gibi birbirine çok yakın iki yapıdan yüzeyel elektrod ile yapılan sempatik aktivite kaydının karışması olasılığı bulunmaktadır. Penil protez implantasyonu sırasında sinüzoidal düz kas dokusu buji dilatasyonu ile tahrip edilen hasta grubunda bu olasılığı araştırmayı amaçladık. Biz protez yolu ile iki potansiyel jeneratörden birisinin kapatıldığı varsayımı ile penis cildinden operasyon öncesi ve sonrası kaydettiğimiz elektrodermal aktiviteleri (EDA) karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya penil protez implantasyonu yapılan 10 hasta dahil edildi. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası spontan ve uyarılmış penil EDA kayıtları yüzeyel gümüş elektrodlar kullanılarak 2 kanallı Medelec/Synergy uyarılmış potansiyel cihazı ile yapıldı. Uyarılmış aktivite kayıtları bipolar sinir stimülatörü ile hastalara median sinirden elektrik uyarısı verilerek yapıldı. Ayrıca tüm hastalarda operasyon öncesinde KK içerisine yerleştirilen iğne elektrodlar ile 30 dakikalık KK-EMG ölçümleri yapıldı. Hastalara operasyon sonrasında ek tümesans olup olmadığı soruldu. Hastaların hepsinde penil protez implantasyonu öncesinde cinsel ilişkiye yeterli olmayan kısmi ereksiyon mevcuttu. Tüm hastalara malleable penil protezler implante edildi. Operasyon öncesi ve sonrasında uyarılmış aktivite kayıtları 6-10 kez tekrarlandı. En kısa latans ve en uzun amplitüd değerleri çalışmada kullanıldı ve bulgular Wilcoxon Testi kullanılarak istatistiki olarak kıyaslandı.

Hastaların tamamında operasyon öncesinde ve sonrasında penil spontan ve uyarılmış EDA'ler alındı. Operasyon sonrası spontan EDA'ler de öncesine göre amplitüdde azalma tespit edildi. Uyarılmış aktivitelerde ise operasyon öncesine göre latanslarda anlamlı bir fark yokken (preop L:1665±98 ms, postop L:1754±90 ms, p=0,203), amplitüdde operasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşme (Preop A:2159±700 µV, postop 1413±515 µV, p=0,017) tespit edildi.

Korpus kavernozumun otonomik innervasyonunun değerlendirilmesinde sıklıkla iğne elektrodlar kullanılırken bazı otörler yüzeyel elektrodları tercih etmektedirler. Her iki yömteminde avantajları ve dezavantajları vardır. Yüzeyel kaydın ana dezavantajı penil deriden kaynaklanan aktiviteye ek olarak KK aktivitesinin de kaydedilme olasılığıdır. Biz penil deriden kaydedilen aktiviteyi EDA olarak adlandırdık. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmadan spontan olarak bu aktivitenin kaydını bazı otörler penil sudomotor osilasyonlar veya yüzeyel kayıtla elde edilen KK-EMG olarak adlandırırken biz spontan EDA olarak adlandırdık. Bazı otörlerin median sinir uyarısı ile yapılan ve penil sempatik deri cevabı olarak adlandırdığı kaydı ise uyarılmış EDA olarak adlandırdık. KK-EMG terimini ise sadece KK'dan iğne elektrodlar ile yapılan kayıtlar için kullandık. Çalışmamızda protez implantasyonu ile kavernözal düz kas dokusu tahrip edilen hastaların tamamında penis cildinden spontan ve uyarılmış EDA'ler kaydettik. Ancak ameliyat öncesi kayıt ile ameliyat sonrası kaydı karşılaştırdığımızda dalgaların amplitüdünde anlamlı azalmalar kaydettik.

Penil protez implantasyonunu takiben penil spontan ve uyarılmış EDA amplitüdündeki anlamlı azalmalar penis cildinden kaydedilen aktiviteye hem penis cildinden kaynaklanan sudomotor aktivitenin hem de sağlam KK düz kaslarından kaynaklanan vazomotor aktivitenin katkısının olduğu düşüncesini desteklemektedir. Penis cildinden yüzeyel elektrodlar ile yapılan kayıtlar çoğunlukla sudomotor sempatik aktiviteyi yansıttığından, KK'un otonomik innervasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan KK-EMG için yüzeyel kayıt uygun değildir.

Çeviri:
Yard. Doç. Dr. Ahmet Soylu
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kolesterollü diyet ile beslenen tavşanlarda korporeal vasküler endotelyal büyüme faktöründeki değişiklikler vazoreaktif değişikliklerden önce oluşmaktadır.

Xie D, Thompson MA, Pippen AM, Waters RE, Donatucci CF, Annex BH.
J Urol. 2005 Apr;173(4):1418-22.

Hiperkolesteroleminin erektil disfonksiyonun oluşumunda major risk faktörlerinden olduğu ve erkeklerde kolesteroldeki her 1 nmol/l'lik değişikliğin erektil disfonksiyon riskini 1.32 kat arttırdığı bilinmektedir. Bu mantıktan hareketle hayvanlarda yapılan çalışmalarda yüksek kolesterollü diyetin erektil dokularda fokal olarak endotel hücrelerinde dökülme, vakuolizasyon ve düz kas hücrelerinde lipid yüklü veziküllerin miktarında artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Vasküler yaralanma çalışmalarında vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) verilmesinin vazoreaktiviteyi düzelttiği ve korporeal dokularda zararlı histolojik değişiklikleri tersine döndürdüğü gösterilmiştir. VEGF proteini ve mRNA'sının korporeal dokularda mevcut olduğu bilinmekle birlikte fonksiyonları hakkında kesin bir bilgi edinmek bugüne kadar mümkün olamamıştır. Bu çalışmada hiperkolesterolemik tavşanlarda vazoreaktivite değişikliklerinin başlaması ile VEGF seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmış ve "endotelyel disfonksiyondan önce VEGF' de azalma olur" şeklindeki hipotez test edilmiş, bu amaçla tavşanlarda hiperkolesterolemi indüklendikten sonra, değişik zamanlarda korporeal dokularda anjiogenik büyüme faktörleri ve geçici vazoreaktif değişiklikler araştırılmıştır.

Çalışma sürecinde toplam 42 Yeni Zelanda beyaz tavşanının bir grubuna (8 x 3 = 24 tavşan) 2, 4.5, ve 7.5 hafta süre ile % 1'lik kolesterol diyeti, bir grubuna (6 x 3 = 18 tavşan) ise yine bu süreler ile normal diyet verilmiş ve korpus kavernozumlarda VEGFmRNA salınımı real-time polimeraz zincir reaksiyonu analizi ile değerlendirilerek üç izoformuna (VEGF121, VEGF165, ve VEGF189) bakılmıştır. İzometrik germe çalışması yapılarak doz yanıt eğrileri oluşturulduktan sonra endotelyum ilişkili veya ilişkisiz vazoreaktiviteler değerlendirilmiştir.

İki haftalık çalışma süresi içinde real-time polimeraz zincir reaksiyonu analizinde, yüksek kolesterollü ve ve normal diyetle beslenen tavşanların korporeal dokularında VEGF121 ve VEGF165 düzeylerinin 2.2'den 2.5 kata ve 1.5'den 2.7 kata kadar azalmalar olduğu gözlemlenmiş, bu sürede VEGF189 oranının değişmediği ancak 4.5. haftada 1.5'den 2 kata kadar azalmalar olduğu görülmüştür. Asetil kolin izometrik çalışmaları ise 7.5 haftaya kadar yüksek kolesterol ile beslenen grupta ortalama ED50 değerinde fark olmadığını göstermektedir. Sodyum nitroprusside yanıt, herhangi bir zamanda istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Endotel hücreleri ve düz kas hücre içerikleri; yüksek kolesterol ile beslenen ve normal beslenen grupta 4.5. haftada sadece endotel hücrelerinde azalma, 7.5. haftada ise her iki hücre grubunda azalma şeklinde gerçekleşmiştir.

Vazoreaktivitenin birçok temel biyolojik işlevde merkezi rolü olduğu ve vazoreaktivitedeki anormalliklerin, içerisinde erektil disfonksiyonun da olduğu bir çok hastalığa neden olabileceği teorik bilgilerimiz dahilindedir. Vasküler yaralanmalar, kan damarlarındaki bir çok farklı hücre arasındaki ilişkiye zarar vererek vazoreaktivitede anormalliklere neden olmak açısından ilk sırada yer almaktadır. Bu çalışmada ortaya çıkan en önemli sonuç, kolesterolle beslenen tavşanlarda, endotele bağımlı vazoreaktivitedeki anormallikler başlamadan, korporeal dokuda VEGF salınımının azalmasıdır ki bu sonuçlar VEGF'nin korporeal dokularda vazoreaktivitede, dolayısıyla da erektil fonksiyonlarda rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Erektil disfonksiyonun fizyolojisinin tedaviye yönelik değerlendirilmesinde bu açıdan da yaklaşılması yeni yöntemlerin önünü açabilecektir.

Çeviri:
Doç. Dr. Bedreddin Seçkin
GATA (Gülhane Askeri Tıp Akademisi), Üroloji AD

Erektil disfonksiyon için vardenafil: Klinik çalışmaların meta analizi ve sistematik incelenmesi

Markou S, Perimenis P, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbalias G.
Int J Impot Res. 2004 Dec;16(6):470-8.

Bu çalışmada, vardenafilin etkinliği ve güvenirliliğini değerlendirmek için 2001 - 2003 tarihleri arasında yapılmış, çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize edilmiş, paralel grup çalışması içeren ve 12 hafta vardenafil verilmiş toplam 6809 erkeği kapsayan 9 çalışmanın meta analizini yapılmıştır.

7 çalışmada 12 haftalık sabit doz (5mg, 10mg, 20mg); 2 çalışmada 26 haftalık değişken dozlar (10 mg'la başlayan) uygulanmış. Çalışmaya 18 yaş üzeri, 6 aydan uzun süren seksüel ilişkide partnerini memnun edecek yeterlikte ereksiyonu sağlayamayan yada sürdüremeyen hastalar alınırken; anatomik anormalliklere bağlı ED, spinal kord yaralanmasına bağlı ED, vardenafil kullanımının kontra endike olduğu hastalar, kontrol edilemeyen DM (HgA1c>%12), hipertroidi ve hipotroidi, bir yıldan önce peptik ülser hikayesi olan hastalar, 5 yıldan önce malignite hikayesi olanlar, serum testosteron seviyesi düşük (<10nmol/L) olanlar, kreatinin >2,5 mg/dl, 7 gün içinde ED için sildenafil veya diğer ilaçlardan alanlar, antiandrojen, antikoagülan, androjen ve trazodone hidrokloride alanlar hariç tutulmuştur.

Yaş ortalaması 56, ortalama ED süresi 3.8 yıldı; EF skorlamasına göre ciddi ED (0-10) % 46, orta ED (11-25) % 51 ve önemsiz ED (26-30) % 3 oranında bildirilmiştir. Hastaların % 55'inde saf organik, % 12'sinde psikojenik ve % 33'ünde mikst tip ED saptanmıştır.

Vardenafil alan hastalar ile plasebo alanlar, başlangıç parametreleri ile 12 haftalık tedaviden sonraki durumlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, vardenafilin etkisinin doza bağlı olarak arttığı ve 20 mg'lığ dozun, en etkili olduğu görülmüş ancak 10 MGK'lık doz ile 20 mg'lık doz arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun yanında, değişken doz tedavisi alanlardaki başarı oranlarının plaseboya üstünlüğü bakımından, istatistiksel ve klinik olarak, sabit doz alanlarla benzerlik gösterdiği görülmüştür.

IIEF-EF skorlarında artış plaseboya göre daha üstün olup, bu üstünlük vardenafil 5mg alanlarda 5; 20 mg alanlarda 6.9 bulunmuştur. Değişken dozla yapılan çalışmalarda bu üstünlük 7.5 bulunmuş, bunun da daha optimal yanıt alabilmek için dozun 20 MGK'da titre edilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Penetrasyondaki başarı bakımından plaseboyla karşılaştırıldığında, vardenafil 5mg ve 20mg alanlarda sırasıyla % 19.9 ve % 29.5 ilerleme görülürken, değişken doz alanlarda % 32.4 bulunmuş. Başarılı bir cinsel birleşmenin idamesi bakımından karşılaştırıldığında, vardenafil 5 mg alanlarda % 23.9'luk, 20 mg alanlarda % 32.2'lik bir ilerleme görülmüş. GAQ'ya olumlu yanıt oranları, 5mg,10mg ve 20 mg alanlarda sırasıyla % 60.2, % 67.2 ve % 73.5 bulunmuş. Plasebo grupta ise bu yanıt oranları sırasıyla % 18.9, % 18.9 ve % 23 bulunmuş ($p<0.00001$) Çalışmalarda bu sonuçlarda görülen heterojen itenin, seçilen hasta gruplarındaki klinik farklılığa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmalarda MI, angina pektoris gibi ciddi kardiyovasküler sorunlar ve ölüm nadir bildirilmiştir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayanlarda, göğüs ağrısı ve angina sonuçları toplandığında, vardenafil alanlarda % 1.4, plasebo alanlarda % 1 bulunurken, aynı oran kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda sırasıyla % 2.7, % 0.9 bulunmuştur. Aynı şekilde MI görülme sıklığı kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ve olmayanlarda, vardenafil kullanan ve kullanmayanlarda sırasıyla 0,5-0,0% ve 0,0-0,1% bulunmuştur. Doz arttıkça, yan etki insidansının plaseboya göre artığı görülmüş.

Plasebo tedavisi alanlar arasında bir, vardenafil tedavisi alanlarda 5 ölüm bildirilmiştir. Bunlardan dördünün ilaç kullanımı ile ilgisi olmadığı görülmüş. Baş ağrısı ve flashing en sık görülen yan etki olarak bildirilmiştir.

Meta analizin sonuçlarına göre, 12 haftalık vardenafil tedavisinin güvenilir olduğu ve bu tedaviyi alan erkeklerin ereksiyonlarında memnun edici bir ilerleme ve bütün erektil fonksiyon parametrelerinde düzelme olduğu görülmüş, ancak vardenafil için daha kesin tanımlamalar yapabilmek için etkinlik ve güvenilirliğinin, daha alt gruplarda değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çeviri:
Dr. Alper Ötünçtemur, Op. Dr. Şaban Mimaroğlu
Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Tadalafil, Sildenafil ve Vardenafil'in insan fosfodiesteraz 5A1 (PDE5) üzerine, PDE11A4'den yüksek olan selektivitesi, hastalarda PDE11A4 çapraz reaksiyonu eksikliğini göstermektedir

Weeks JL, Zoraghi R, Beasley A, Sekhar KR, Francis SH, Corbin JD.
Int J Impot Res. 2005 Jan-Feb;17(1):5-9.

Siklik nükleotid (SN) olan cAMP ve cGMP hücre sinyal iletiminde önemli role sahip ikincil habercilerdir. SN'ler birçok fizyolojik işlevde düzenleyici rol oynarlar ve SN bağımlı protein kinazlar, guanin nükleotid değişim faktörleri, SN spesifik fosfodiesterazlar (PDE) ve SN bağlayan fosfodiesterazlar gibi multipl hücre içi hedeflere sahiptir. Hücresel SN seviyeleri, adenil veya guanil siklazdan SN sentezi ve PDE'ler ile SN yıkım hızlarına göre düzenlenir. PDE'ler, SN'leri 5` nonsiklik formlarına hidrolizini katalizleyen metallofosfohidroliz ailesindendir. SN'lerin PDE'ler ile hidrolizi sonucu hücresel SN sinyal iletimi sağlandığından, SN'ler ile PDE'ler arasındaki bağlantıyı sağlayan biyokimyasal karakteristikleri belirlemek ilgi çekici hale gelmiştir.

Memeli PDE ailesi cAMP'yi (PDE4, PDE7, PDE8), cGMP'yi (PDE5, PDE6, PDE9) veya her ikisini (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, PDE11) hidrolize eden 11 üyeye sahiptir. PDE11 son tanımlanan üye olup biyokimyasal karakteristikleri ve fizyolojik rolleri çok az anlaşılmıştır.

İnsanda 4 adet PDE11 alt tipi tanımlanmıştır: PDE11A1 - A4. Hepsi tek bir genden kaynaklanmakta ve hem cAMP'yi hem de cGMP'yi hidrolize etmektedir. PDE11 alt tipleri değişen uzunluklarda C-terminal katalitik bölüm ve N-terminal düzenleyici bölümden oluşmaktadır.mRNA analizinde, PDE11A1 iskelet kasında, PDE11A3 testiste ve PDE11A4 prostatta olmak üzere PDE11 alt tiplerinin doku spesifik ekspresyonu gösterilmiştir. PDE11A4 en uzun düzenleyici bölüme sahip olduğundan önemli bir fizyolojik rolü olduğu düşünülmektedir.

PDE11A4'ün düzenleyici bölümü, fonksiyonel etkileri henüz gösterilememiş iki adet GAF bölümü ile protein kinaz A (PKA) ve protein kinaz G (PKG) için iki adet fosforilasyon kısmından oluşmaktadır. PDE11'in katalitik bölümünün aminoasit dizilimi PDE5'in katalitik bölümü ile % 51 oranında eşdeğer olduğundan, PDE5 inhibitörleri PDE11 ile çapraz reaksiyona giriyor olabilir.Yakın zamandaki bir çalışmada tadalafil'in PDE5'e PDE11'den 5 kat daha az selektif olduğu gösterilmiştir. Buda PDE11 inhibisyonunun tadalafil kullanan erkeklerdeki sırt ağrısı ile miyaljiden, ve günlük tadalafil verilen köpeklerdeki spermatogenez değişikliklerinden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada tadalafil, vardenafil ve sildenafilin PDE11A4 üzerine olan potensleri ve bu inhibitörlerin PDE-5A1 ile PDE11A4 üzerine olan selektiviteleri karşılaştırılmış.

Rekombinant insan PDE11A4'ü purifiye edildikten sonra kinetik analizler yapılmış. Saflaştırılmış insan PDE1-1A4'ünün Km değerleri cAMP için 2.4 + 0.96 µM, cGMP için 0.97 + 0.08 µM olarak tespit edilmiş. PDE11A4'ün cAMP'ye olan hızı cGMP'den 10 kat fazla bulunmuş.

SN ve SN anaoglarının PDE11A4 ve PDE5A1'i inhibe etmedeki biyokimyasal potenslerini gösteren IC50 değerleri tespit edilmiş. PDE11A4 için en potent inhibitör IC50 değeri 73 Nm sahip olan tadalafil olarak bulunmuş. Vardenafil ve sildenafil'in PDE11A4 üzerine olan potensleri 4.5 kat farklılık göstermekteymiş ve IC50 değerleri sırasıyla 840 ve 3800 Nm olarak tespit edilmiş. Vardenafil ve sildenafil'in PDE5A1 inhibisyonuna bakıldığında; vardenafilin IC50 değeri sildenafilden önemli ölçüde düşük bulunmuş.

cGMP ve cAMP'nin IC50 değerleri sırasıyla 560 ve 1200 Nm olarak bulunmuş ve bu, nükleotidlerin Km değerleri ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tadalafil, vardenafil ve sildenafilin, PDE11A4 ve PDE-5A1 için IC50 değerleri karşılaştırılmış ve kat selektiviteleri hesaplanmış. Üç PDE5 inhibitöründen vardenafil PDE5'e en selektf olanı olmakla beraber PDE11A4'den de 9300 kat daha selektif olarak bulunmuş. Sildenafil ve tadalafil sırasıyla 1000 ve 40 katlık selektivite oranları göstermiş. Tadalafilin PDE5'e, PDE11'den 40 kat fazla olan

selektivite oranı, PDE11A4 yerine PDE11A1'in kullanıldığı bir çalışmada daha düşük bulunmuştur.Bu çelişkinin nedeninin, PDE11A4 ile PDE11A1'in N-terminal düzenleyici bölgelerindeki değişkenlerinden kaynaklanan kinetik özelliklerinin farklılığına bağlı olabileceği düşünülmüş.

PDE5 inhibitörlerinin erektil disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyon gibi farklı hastalıklarda giderek artan yaygınlıktaki kullanımı, bu ilaçların diğer proteinlerle olan çapraz reaksiyonlarının araştırılmasını gündeme getirmiştir. PDE5 haricindeki diğer proteinlerle olan çapraz reaksiyon, potansiyel yan etkilerini ve güvenlik konularını aydınlatacaktır. PDE5 ile olan bağlantısı nedeniyle PDE11 bu rol için belirlenmiş bir adaydır. Bu çalışmada sildenafil, vardenafil ve tadalafilin purifiye insan rekombinant PDE11A4 üzerine olan potensleri şu sırada belirlenmiş; tadalafil ≥ vardenafil > sildenafil. PDE5 üzerine PDE11A4'den vardenafilin 9000 ve sildenafilin 1000 kat fazla olan selektivitesi, belirlenen dozlarda kullanıldığında PDE11A4 ile çapraz reaksiyona girmediklerini, tadalafilin PDE5 üzerine PDE11A4'den 40 kat fazla olan selektivitesi, tadalafilin hastalarda PDE11A4 ile çapraz reaksiyona girebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Çeviri:
Dr. Tuncer Şenkul, Op. Dr. Memduh Aydın
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Hipospadias cerrahisinin türk çocukları üzerindeki duygusal etkisi

J Pediat Urol, 2005, 1: 75-80
Eray N, Doğangün B, Kayaalp L, Emir H, Soylet Y, Danişmend N, Büyükünal SNC

Bu çalışmada hipospadias onarımının optimal yaştan önce veya sonra yapılmasının Türk erkek çocukları üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya 40 hipospadiaslı hasta alınmıştır. Grup 1'de 30 aylıktan önce opere edilen 13 hasta, Grup 2'de 30 aydan sonra opere edilen 27 hasta bulunmaktadır. Çalışma sırasındaki yaş, hipospadias derecesi, operasyon sırasındaki yaş ve operasyon sayısı her iki grup için retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İkamet yeri, ebeveynlerin eğitim durumu ve mesleklerini içeren hastaların sosyoekonomik ve sosyo-demografik özellikleri belirlenmiştir. Hipospadias cerrahisinin duygusal etkilerini değerlendirmek için 27 maddelik Çocuk Depresyon Envanteri ve 20 maddelik Çocuklar için Durum-Anksiyete Envanteri'nin Türkçe versiyonu kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi, t testi ve ki kare testi kullanılmıştır.

Grup 1 ve 2 arasında cerrahi sırasındaki yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. Her iki grup arasında hipospadias derecesi ve operasyon sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Tüm hastaların sosyo-ekonomik ve sosyo-demografik özellikleri benzerlik göstermektedir. Grup1 ile 2 arasında ebeveynlerin eğitim durumu ve meslekleri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Her iki grup arasındaki tek fark olan operasyon sırasındaki yaş depresyon ve anksiyete-durum semptomlarının derecesini etkilememektedir.

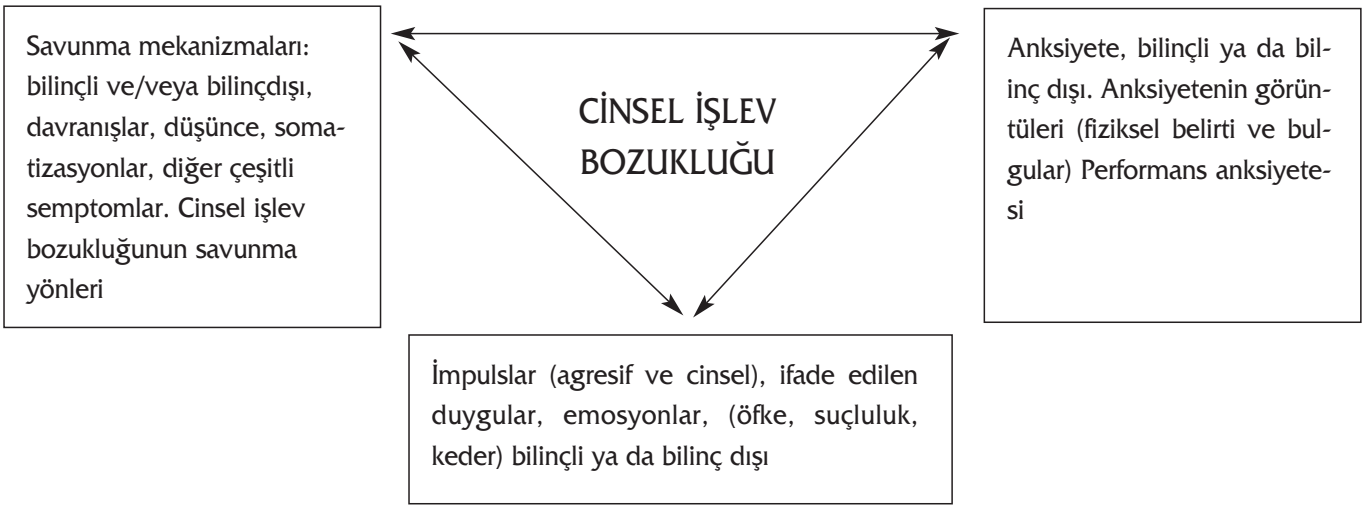
Hipospadias cerrahisinin oluşturduğu duygusal etki ile cerrahi sırasındaki yaş arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Depresyon ve anksiyete olasılığı tavsiye edilen yaştan sonra pek yüksek değildir. Sünnet Türkiye'de geleneksel olduğu için ve hipospadias cerrahisi sünnetli bir penis oluşturduğu için, cerrahi sonrası duygusal travmanın derecesi Türk çocuklarında diğer ülkelere göre daha düşüktür.

Çeviri:
Dr. Murat Akand
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD

Yoğun kısa süreli dinamik seks terapi

Bianchi-Demicheli F, Zutter AM.
J Sex Marital Ther. 2005 Jan-Feb;31(1):57-72

1970'lerden önce cinsel işlevlerin tipik tedavisi bireysel psikoterapiydi. Daha sonraları davranış tedavisi, Masters ve Johnson'a ait ikili seks terapi, hipnoterapi ve grup terapi gibi terapi yaklaşımları uygulanmıştır (Fournier 1984; Kaplan&Saddock 1997; Masters&Johnson 1971). 1970 sonlarında Helen Kaplan (1979) psikanalitik yaklaşım ve davranışçı yöntemlerin bir sentezi biçiminde yeni bir terapötik yaklaşım geliştirdi. Psikodinamik ve davranışçı teknikleri bütünleştiren bu görüş, günümüzde de en etkili tedavi yöntemlerinden biridir (Kaplan&Saddock 1997). Bu yazının amacı, cinsel problemlerle bağlantılı psişik elementlerin örtüsünü kaldırmaya yönelik olarak somatik ve psikodinamik boyutların bütünleştirilmesini içeren bir model önermektir.



Şekil 1. İç görüye ait üçgen şeması

Meninger (1958) bir köşesini derin çatışmaların, bir köşesini anksiyete ve bir köşesini de savunma mekanizmalarının (Malan 1981) oluşturduğu karşılıklı etkileşim halinde olan iç görüye ait bir üçgen şeması geliştirmiştir. Davanloo (1980, 1990) Meninger'in bu şemasını kullanarak, yoğunlaştırılmış kısa dinamik psikoterapi tekniği geliştirmiştir. Bu çalışmada Davanloo'nun geliştirdiği bu yöntemden yararlanılmıştır. Bu yöntem savunma mekanizmalarının aydınlatılması, tanımlanması ve daha sonra baskı altında ortaya çıkışlarını ele alır. Bu baskı, artan bir anksiyete doğurarak, savunma mekanizmalarının yoğunlaşmasına neden olmaktadır. Geçmiş travmalar ve intrapsişik çatışmalarla bağlantılı üzüntü veren emosyonlar ortaya çıkarak intrapsişik bir kriz gelişmesine yol açar. Bilinçdışına ait uyaranlar psişik ve fiziksel elementler arasındaki ilişkiyi açıklayan bedensel ve cinsel semptomları işaret eder. Bu yaklaşım cinsel semptomların altında yatan üzüntü veren emosyonların hızlı değerlendirilmesini sağlar ve terapistin travmatik yaşantıların düzeyleri ve uygun alanları tanımlamasına izin verir.

Bu tekniğin içeriği ve tanımı:

Cinsel problemlerin yada semptomların kökeni:

-biyolojik
-intrapsişik-ilişkisel-sosyal
-multifaktoriyal

Psikolojik görüşme:

-Cinsel problemin psikolojik yönünün tanımlanması (impulslar, duygular, anksiyete, savunma mekanizmaları)
-Dinamik ve cinsel problemler hakkındaki hipotezin for-

mulasyonu (somatik ve pisişik arasındaki ilişki)
-Bu hipotezin terapötik görüşmelerin temelindeki amacı.

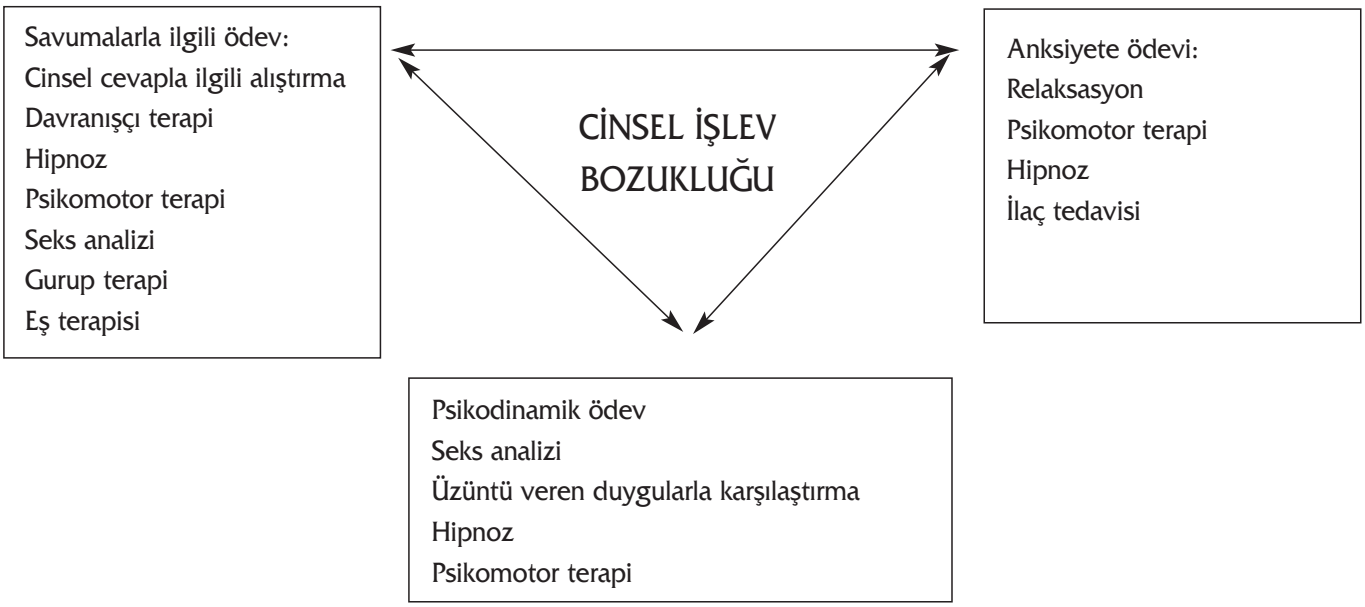
Strateji:

-Hastanın terapiye motivasyonu ve hastayı psikiyatriste getiren problemin açıklanmasının değerlendirilmesi
- Var olan problemin açıklanması, tanımlanması (psikolojik ve somatik yönleri ile)
- Semptomların işlevi ve gelişimi hakkındaki hipotezin yorumlanması

Terapide kullanılan araçlar

-Savunma mekanizmaları, anksiyeteye yönelik ve psikodinamik içerikli ödevler (Şekil 2)

lar, anksiyete ve savunma mekanizmaları gibi psişik reaksiyonların farklı bölümleri açıklanabilir. Terapist anlamlı olan şimdi ve geçmişteki reaksiyonların arasındaki bağlantının altını çizerek semptomların olası anlamlarına ait bir hipotez geliştirir. Üzüntü veren duyguların farkına varılması intrapsişik cinsel ve agresif impulslara ait çatışmaların doğasını açıklayacak ve cinsel semptomların işlevini açığa çıkaracaktır. Bu yaklaşım teröpatik müdahalenin seçimine de yardımcı olur. Terapist savunma, anksiyete ya da impulsif yönleri belirleyecek ve bunların üç yönünün daima karşı etkileşimde olduklarını aklında bulunduracaktır. Bu model psişik reaksiyonun dinamizmi ve semptoma



Şekil 2. Terapide kullanılan araçlar

Bu şematik model, psişik gerçekliğin basit, hızlı ve etkili bir şekilde karşılıklı etkileşimini ele alır. Hasta davranışlarının detaylı gözlemi ilk olarak savunma mekanizmaları ve anksiyeteye ait görüngülerin açıklanmasına izin verir. Daha sonra artan anksiyete ve bu savunma mekanizmaları kendi kendilerine savunma mekanizmalarında baskılanma ve duyguların açığa çıkmasına yol açarlar.

Kısa psikoterapiye ait bu yöntem ile görüşme sırasında ortaya çıkan psikolojik reaksiyonlar ele alınarak savunma mekanizmaları ile hasta konfronte edilir. Daha sonra terapötik ilişkide göz önüne serilen emosyonlar, impuls-

odaklanmada devamlılığa yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak; bu model cinsel problemlerle karakterize psikodinamik ve somatik boyutların bütünleştirilmesine izin verir. Hem terapist hem de hasta için önemli ölçüde terapötik ve didaktik değeri olan yorumlama ve kavramsallığa ait bir model oluşturur.

Çeviri:
Prof. Dr. Doğan Şahin, Dr. Oya Bozkurt
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD

Sperm membran fonksiyonlarının sperm-oosit etkileşiminde önemi

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üreme Sağlığı Araştırma ve Uygulama Merkezi

Spermin oosit içine mikroenjeksiyonu infertilite tedavisinde bir dönüm noktası olmuşsa da, bu tekniğin başarısı % 30-50 arasında değişmektedir. Başarısız kalınan olgularda spermatozoa ile oosit arasında fizyolojik şartlarda olması gereken bazı etkileşimlerin by-pass edilmiş olması mümkündür. Ovumda mayoz II'nin tamamlanması spermatozoa membranının ovumu çevreleyen membran yapılarıyla teması neticesi olmaktadır. Son yıllarda sperm membranının fertilizasyonda çok önemli rolü olduğu anlaşılmıştır (1).

Sperm membranının önemi spermatozoanın oositi çevreleyen membranlara yapışmasındaki rolünün yanı sıra, spermatozoanın genetik materyali ile membran yapısı arasında belli bir ilişkinin bulunması tartışmasından kaynaklanmaktadır. Eğer genetik materyaldeki defektler sperm morfolojisindeki bozulma ile anlaşılabilirse, teratozoospermik olgularda gerek IVF-ET gerekse ICSI uygulamalarını takiben fertilizasyon yetmezliği daha açık izah edilebilir. Son yıllarda hücre iskeleti ve bunun nukleus ve ekstrasellüler matriks elemanları ile olan ilişkileri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Sperm membranının yapısı protein, lipid ve karbonhidratlar olmak üzere 3 esas yapı elemanından meydana gelen lipoglikoproteinlerden oluşmuştur. Her ne kadar spermatozoa bazen enerji kaynağı olarak kendi fosfolipid kaynaklarını kullanırsa da lipidlerin esas görevi membran yapısını oluşturmak ve stabilizasyonunu sağlamaktır. İnsan spermatozoası yüksek oranda phosphatidil choline, phosphatidyl ethanol-amine ve sphingomyelin içerir (2). Total yağ asitleri fraksiyonunun yaklaşık % 45'ini phospholipidlere bağlı polyunsature yağ asitleri oluşturur. Fosfolipidlerle birlikte kolesterol sperm membranının bütünlüğünü ve impermeabilitesini sağlar. Sperm membranının yapısında lipidlerin yanı sıra mannoz ve glükoz monosakkaridleri ile disakkaridler bulunur. Tirozin, triptofan ve histidin esas aminoasit yapısını oluşturur.

Spermatozoa membranında spesifik antijenler (tirozin kinaz sp 95, proakrozin, PH-20, PH-30, sp 56, galaktoziltransferaz, spermadezinler, progesteron reseptörü); başka somatik dokularda da bulunabilen, hücre-hücre ya da hücre-matriks etkileşimini yürüten nonspesifik proteinler; ve matriks proteinleri (kollagen, fibronektin, laminin, adezyon molekülleri) yer alır (3). İmmünoglobülinler, cadherinler, selektinler ve integrinler ise adezyon molekülleridir (4).

Hücre yüzeyinde bulunan membran reseptörleri plazma membranından dışarı doğru uzanırlar ve hücre iskelet sistemi ile ekstrasellüler matriksde bulunan proteinler arasında direk bir köprü oluştururlar. Bu transmembran reseptörlerine integrinler denir. Spermatozoa-ovum ilişkisinde matriks proteinleri ile integrinlerin ilişkisi geniş çapta araştırılmıştır (5). Bu matriks sistemi hücre içi ve dışı arasında yapısal bir ağ oluşturarak fonksiyonlarında önem kazanır: 1) hücre dışında matriks ve diğer hücreler ile bağlantı kurarak; 2) hücre içinde hücrenin iskelet sisteminin organizasyonuna katılarak; ve 3) nükleer matriks ve DNA ile bağlanarak bütün bu sistemler arasında bir aracılık yapar. Dolayısıyla hücre dışı ortam bir çok yönüyle DNA fonksiyonlarının regülasyonunda, hücrenin gelişmesi ve diferansiasyonunda görev alır.

Akrozom reaksiyonu sırasında spermatozoaya bağlı hydrolase ve galaktosyltransferase enzimleri açığa çıkarak zonaya tutunmayı sağlarlar. Ayrıca, spermin kapasitasyonu sırasında akrozin sperm başının ön yüzüne taşınır. Akrozinin sperm-zona bağlanmasında önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Akrozin prekürsörü olan proakrozin karbonhidratlara bağlanarak akrozom reaksiyonuna uğramış spermatozoa ile zona arasında karşılıklı bir bağlanma sağlamış olur.

Ejakule olmuş spermde sperm maturasyonu ve kapasitasyonu sırasında sperm lipid ve transmembran proteinlerinin yanı sıra PH-20, galaktoziltransferaz gibi çok sayıda yüzeyel proteinlerin de tanımı yapılmıştır (6,7,8). Spermi çevreleyen kumulusun penetrasyonu için gerekli hyalüronidaz aktivitesi akrozom içeriğinde bulunmaktan ziyade plazma membranından kaynaklanır (6,7,8,9). İnsanda hyalüronidaz aktivitesi gösteren tek enzim PH-20'dir (10).

Yüzey proteinlerinden bir diğeri sperm yüzey sülfoglükolipid immobilize edici protein (SLIP1)'dir (11). Sperm-zona etkileşiminde rol alır. Sperm membranı sülfogalaktosilgliserolipid (SGG)'e spesifik bağlanma özelliği vardır. SGG ise spermde bulunan major glikolipiddir. Sperm membranı üzerinde çok sayıda SLIP1 bağlayıcı ligand mevcuttur (12). SGG'nin SLIP1'in migrasyonunda önemli rolü vardır. SGG sağlam akrozomda apikal akrozomal bölgede bulunurken, spermin kapasitasyonu sırasında ekvatoral bölgeye doğru yer değiştirir. Bu yer değiştirmede esas mekanizma kalsiyumun yol açtığı SGG'nin akıcılığındaki artıştır.

Spermin akrozomal kılıfı üzerinde lokalize bir diğer antijen sperm akrozom antijeni-1 (SAA-1)'dir (13). SAA-1'in akrozom reaksiyonunda önemi olduğu ortaya konmuştur. İnfertil hastalarda SAA-1 fertillere göre anlamlı derecede düşük bulunmaktadır. Ama SAA-1'deki düşüklük sperm morfolojisi ile bir ilişki göstermemektedir. Bu hastalarda yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması gerekmektedir.

AWN-1 ve SSP-7 sperm yüzeyinde lokalize olup zona pellusidaya bağlanma aktivitesi gösteren spermadezin proteinleridir. AWN-1 tubuli rekti, rete testis ve seminal vezikül epitel hücrelerinden salgılanırlar ve tüm akrozomal kılıf membranını kaplar (14). AWN-immünpozitif spermatogoniumların direk olarak tubuli seminiferilerin bazal membranı üzerinde ve komşu hücreler içinde lokalize olmaları bu proteinin hücre maturasyonu ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. SSP-7 ise epididim ve özellikle duktus deferens ampullasından salgılanır (15). Bütün bu bulgular, türe özgü fertilizasyonda morfolojiyi oluşturan ve farklı orijin ve lokalizasyonlara sahip, yapısal spermadezin proteinlerinin rol aldıklarını vurgulamaktadır.

Zona pellusida üzerindeki primer sperm reseptörü ZP3'dür. Her bir spermatozoa çok sayıdaki bu reseptörlere bağlanır. Bu tutunma sperm plazma membranının agregasyonuna yani bir şekilde yamanmasına neden olur. ZP3 bağlanması türe özgü bir bağlanmadır. Akrozom reaksiyonuna uğramış spermatozoalar zonanın penetrasyonu süresince zonaya bağlı halde beklerler ve tamamlandığında serbest kalırlar. Bu sıradaki bağlanma ise iç akrozom membranı ve bir ikincil reseptör olan ZP2 arasında gerçekleşir. Daha zayıf olan bu ikincil bağlanmalar spermatozoanın zonayı penetrasyonu sırasında işlemi kolaylaştırmaya yardımcı olur (16,17).

Zonayı geçip perivitellin aralığa giren spermatozoa oolemmaya (vitellin membran) bağlandıktan sonra, membran yapısında bulunan peptidlerin etkisiyle oolemmadaki K kanallarını aktive eder. Bu şekilde ovum membranında depolarizasyon meydana gelmiş olur. Membranın bu şekilde depolarizasyonu bir elektrik sinyali doğurur. Bu elektrik sinyali vasıtasıyla ikinci polar cisim oluşarak dışarı atılır. Fertilizasyonu takiben ovumun aktivasyonunda Ca artışı esas role sahiptir. Membran aktivasyonu ve hücre içi Ca artışında G-protein, InsP3 ve PIP2, DAG (diacylglycerol), PK-C yolu işleyerek gerçekleşir. Neticede Ca'a bağlı bazı olaylar gelişir: Metafaz 2 aktive olur, kortikal granüller açığa çıkar, ikinci polar cisim atılır. Spermin inseminasyonunu takiben Ca'un açığa çıkması ve fertilizasyon için gerekli uyarıların başlaması 20-35dk içinde olur.

Gametlerin füzyonu neticesi ovumun yüzeyinde oluşan mikrovilluslar spermatozoayı ovumun içine çekerler. Bu işlemler integrinler veya hücre strüktürü tarafından yönetilir. Oositlerin aktivasyonu için gametlerin füzyonunun şart olup olmadığı tartışmalıdır. Çünkü, ooplazma içine spermin direk enjeksiyonu bile oosit için yeterli bir stimulus oluşturabilir

Zona pellusidayı geçen spermatozoa corona hücreleri ve oval şekillerinin yönlendirmesi aracılığıyla ile perivitellin aralığa girerek oolemma ile temas eder. Burada ilk temas postakrozomal bölgede ekvotoral bölge yakınında bulunur. Burada membran fosfolipidleri değişikliğe uğrar. Spermatozoa plazma membranının oosit plazma membranı ile birleşmesi neticesi spermatozoa immotil hale gelir. Spermatozoa oolemma üzerindeki mikrovilluslarla füzyona uğrar. Ooplazma içine sperm başının girmesi ve pronukleus migrasyonu mikrofibrillerin ve kalsiyum çıkışı ile tetiklenir. Füzyon ile birlikte mikrofibriller aktin-miyozin sistemi ile retrakte olarak spermi pasif olarak ooplazma içine çeker.

Spermin ovum içine girmesi birbirini takip eden bir seri reaksiyonu ile gerçekleşir. Sperm-yumurta füzyonundan primer sorumlu adezyon proteinleri integrin ve disintegrinlerdir. Bir adezyon proteini olan PH-30 ise akrozom üzerinde, postekvatoral bölgede ve plazma membranında lokalizedir (18,19). Spermin zonaya ve oolemmaya bağlanmasında görevli bir füzyon proteinidir. PH-30 round spermatidlerden sentezlenir. İntegrin ovum membranları üzerinde, disintegrin ise sperm membranı üzerinde bulunur. Sperm yüzeyinde bulunan gerek PH-30 gerekse disintegrinler ovum üzerindeki bağlayıcı proteinlerle bağlanabilirler. PH-30 alfa ve beta disintegrin molekülleri posterior sperm başında yerleşmişlerdir. Alfa disintegrin oo-

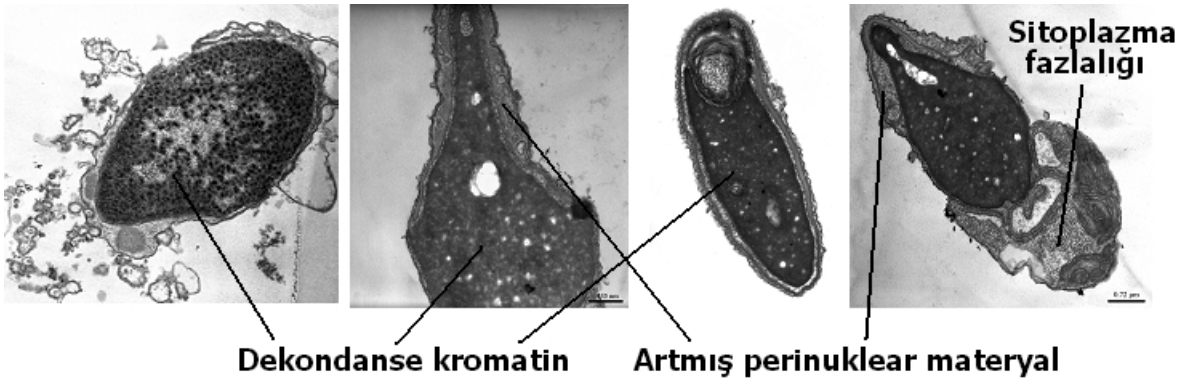
lemmanın penetrasyonunda da rol alır. Beta subüniti ise ovum üzerinde bulunan integrine Arg-Gly-Asp aminoasit dizisi vasıtasıyla bağlanırlar.

Plazma membranı ve internal membran yapıları, nukleusta genetik materyal tarafından kodlanarak sentezlenen protein ve lipid moleküllerince oluşturulurlar. Dolayısıyla genetik kodlamadaki bir bozukluk sonuçta membran yapısını da etkileyecek, bu da o hücrenin fonksiyonunu engelleyecektir. Bu nedenle, membran fonksiyonlarının değerlendirilmesi genetik fonksiyonlar hakkında da bilgi verebilir. Bu anlamda, membran fonksiyonlarının pratik olarak değerlendirilmesi ayrı bir önem kazanmaktadır.

Hücrelerin sitomatriksi yani sitoplazmik iskeleti nükleer matrikse direk olarak bağlanmaktadır. Bu sitomatriksi mikrotübililer, mikrofilamentler ve intermediate filamentler oluşturur. Dolayısıyla matriks sistemi ile DNA ve plazma membranı arasında direk bir yapısal bağlantı kurulmuştur. Sitomatriks aynı zamanda hücre dışı ortam ile de bağlantı yapar (20).

Erkek faktörünün subfertiliteye katkısı % 50 olmakla birlikte, subfertil erkekleri teşhis edebilecek analizler henüz yeterli değildir. Konvensiyonel sperm analizi semen kalitesi hakkında genel bir fikir verir. Oysa sperm fonksiyonlarının araştırılması, sperm-zona bağlanması ve akrozom reaksiyonu durumu daha detaylı değerlendirme olanağı sağlayacaktır. Kadına bağlı infertilite tanısı konan bazı olgularda da kocasının sperminde SAA-1 defekti gösterilmiştir. Bu da gösteriyor ki, rutin semen analizi ile kadın infertilitesi olarak kabul edilen çiftler aslında erkek subfertilitesi grubunda değerlendirilmelidirler. SAA-1 defekti bulunan çiftler günümüz şartlarında yardımcı üreme teknikleriyle tedavi edilmelidirler.

Sperm morfolojisi ile sperm fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir. % 4'ün üzerinde normal morfoloji gösteren spermlerde zona pellusida ile uyarılmasını takiben akrozom reaksiyonu geçirebilme potansiyelinin anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya konmuştur (21). Diğer çalışmalarda da sperm-zona bağlanmasında sperm morfolojisinin önemli bir gösterge olduğu savunulmaktadır (22). Sperm ve zonanın karşılıklı etkileşiminde ZP3 proteini akrozom reaksiyonunun gelişmesinde primer faktör olarak gösterilmektedir.



Resim 1: Speratozoanın kromatin yapısı ve membran değişikliklerinin ultrastrüktürel ilişkisi

Anormal morfolojili spermlerde DNA hasarı daha yüksek oranda bulunmaktadır (Resim 1). ICSI yapılan olgularda DNA hasarı yüzdesi ile fertilizasyon oranları arasında negatif ilişki gösterilmiştir. Spermiyogramlarında morfoloji ve motilite bozukluğu gösteren olgularda ICSI yapılırken normal görünümlü spermatozoa kullanılsa da bu hücrelerde DNA hasarı bulunma olasılığı oldukça yüksek olmaktadır (23). Spermatozoada kromatin anomalilerinin dekondensasyonun başlama ya da tamamlanmasında engel olması mümkündür. Bütün bu bulgular değerlendirildiğinde görülmektedir ki sperm membran yapısı fertilizasyonun gelişmesinde önemli bir role sahiptir. Gerek gametlerin füzyonu gerekse spermatozoanın genetik materyalindeki defektler ile birlikteliği in vivo veya in vitro fertilizasyon bozuklukları olgularında sperm morfolojisinin özellikle tetkik edilmesi, hatta bu yapıyı kullanan fonksiyon testlerinin kullanılması gerekliliğini vurgular niteliktedir.

Sonuç olarak, karmaşık yapısıyla sperm membranı rutin infertilite araştırmasında gerek patofizyolojisinin aydınlatılmasında gerekse tedavi planlamasında son derece öneme sahiptir.

Kaynaklar:

1. *Zaneveld LJD, Polakoski KL: Biochemistry of human spermatozoa. in: Human semen and fertility regulation in men. Hafez ESE (ed), CV Mosby Co., Saint Louis, 1976; 167-75.*
2. *Poulos A, White IG. The phospholipid composition of human spermatozoa and seminal plasma. J Reprod Fertil. 1973 Nov;35(2):265-72.*
3. *Trubner M, Glander HJ, Schaller J. Localization of adhesion molecules on human spermatozoa by fluorescence microscopy. Andrologia. 1997 Sep-Oct;29(5):253-60.*
4. *Katz AM, Rosenthal D, Sauder DN. Cell adhesion molecules. Structure, function, and implication in a variety of cutaneous and other pathologic conditions. Int J Dermatol. 1991 Mar;30(3):153-60.*
5. *Blobel CP, Wolfsberg TG, Turck CW, Myles DG, Primakoff P, White JM. A potential fusion peptide and an integrin ligand domain in a protein active in sperm-egg fusion. Nature. 1992 Mar 19;356(6366):248-52.*
6. *Moase CE, Kamolvarin N, Kan FW, Tanphaichitr N. Localization and role of sulfoglycolipid immobilizing protein 1 on the mouse sperm head. Mol Reprod Dev. 1997 Dec;48(4):518-28.*
7. *Aarons D, Boettger-Tong H, Holt G, Poirier GR. Acrosome reaction induced by immunoaggregation of a proteinase inhibitor bound to the murine sperm head. Mol Reprod Dev. 1991 Nov;30(3):258-64.*
8. *Lopez LC, Bayna EM, Litoff D, Shaper NL, Shaper JH, Shur BD. Receptor function of mouse sperm surface galactosyltransferase during fertilization. J Cell Biol. 1985 Oct;101(4):1501-10.*
9. *Li MW, Cherr GN, Yudin AI, Overstreet JW. Biochemical characterization of the PH-20 protein on the plasma membrane and inner acrosomal membrane of cynomolgus macaque spermatozoa. Mol Reprod Dev. 1997 Nov;48(3):356-66.*
10. *Sabeur K, Cherr GN, Yudin AI, Primakoff P, Li MW, Overstreet JW. The PH-20 protein in human spermatozoa. J Androl. 1997 Mar-Apr;18(2):151-8.*
11. *Tanphaichitr N, Tayabali A, Gradil C, Juneja S, Leveille MC, Lingwood CA. Role of a germ cell-specific sulfolipid-immobilizing protein (SLIP1) in mouse in vivo fertilization. Mol Reprod Dev. 1992 May;32(1):17-22.*
12. *Tanphaichitr N, Smith J, Mongkolsirikieart S, Gradil C, Lingwood CA. Role of a gamete-specific sulfoglycolipid immobilizing protein on mouse sperm-egg binding. Dev Biol. 1993 Mar;156(1):164-75.*
13. *Brucker C, Loser C, Hinrichsen M, Berg FD. Sperm acrosome antigen-1, a molecule intimately involved in the regulation of the acrosome reaction: analysis of expression on spermatozoa from infertile couples. Andrologia. 1997 Mar-Apr;29(2):91-6.*
14. *Sinowatz F, Amselgruber W, Topfer-Petersen E, Calvete JJ, Sanz L, Plendl J. Immunohistochemical localization of spermadhesin AWN in the porcine male genital tract. Cell Tissue Res. 1995 Oct;282(1):175-9.*
15. *Reinert M, Calvete JJ, Sanz L, Topfer-Petersen E. Immunohistochemical localization in the stallion genital tract, and topography on spermatozoa of seminal plasma protein SSP-7, a member of the spermadhesin protein family. Andrologia. 1997 Jul-Aug;29(4):179-86.*
16. *Overstreet JW, Lin Y, Yudin AI, Meyers SA, Primakoff P, Myles DG, Katz DF, Vandevoort CA. Location of the PH-20 protein on acrosome-intact and acrosome-reacted spermatozoa of cynomolgus macaques. Biol Reprod. 1995 Jan;52(1):105-14.*
17. *Kan FW. High-resolution localization of hyaluronic acid in the golden hamster oocyte-cumulus complex by use of a hyaluronidase-gold complex. Anat Rec. 1990 Dec;228(4):370-82.*
18. *Blobel CP, White JM. Structure, function and evolutionary relationship of proteins containing a disintegrin domain. Curr Opin Cell Biol. 1992 Oct;4(5):760-5.*
19. *Gichuhi PM, Ford WC, Hall L. Evidence that peptides derived from the disintegrin domain of primate fertilin and containing the ECD motif block the binding of human spermatozoa to the zona-free hamster oocyte. Int J Androl. 1997 Jun;20(3):165-70.*
20. *Getzenberg RH, Pienta KJ, Coffey DS. The tissue matrix: cell dynamics and hormone action. Endocr Rev. 1990 Aug;11(3):399-417.*
21. *Franken DR, Bastiaan HS, Kidson A, Wranz P, Habenicht UF. Zona pellucida mediated acrosome reaction and sperm morphology. Andrologia. 1997 Nov-Dec;29(6):311-7.*
22. *Franken DR, Kruger TF, Oehninger S, Coddington CC, Lombard C, Smith K, Hodgen GD. The ability of the hemizona assay to predict human fertilization in different and consecutive in-vitro fertilization cycles. Hum Reprod. 1993 Aug;8(8):1240-4.*
23. *Lopes S, Sun JG, Jurisicova A, Meriano J, Casper RF. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 1998 Mar;69(3):528-32.*

Hipospermi

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

Semen hacminin 1.5 ml'den az olması hipospermi olarak adlandırılmaktadır. Bunun infertil hasta popülasyonundaki oranı % 7 olarak bildirilmektedir (1). Veziküla seminalisler (VS), prostat, testis ve periüretral bezler ejekülat içeriğini oluşturan sıvının temel kaynağıdırlar. Normal bir semen hacmi için, söz konusu bu yapıların normal anatomik yapıda olmalarının yanında, fonksiyonel olarak da normal olmalıdırlar. Bu fonksiyonelliklerini sağlayan temel faktörler ise hipotalamo-hipofizer döngünün normal olması ve sorunsuz çalışan otonom sinir sisteminin varlığı oluşturur.

Ejekülat hacminin yaklaşık % 80-90'lık bir kısmı prostat ve VS kaynaklıdır. Bu nedenle hipospermi tablosu ile karşılaşıldığında, temel patoloji olarak bu yapıların anatomik ve/veya fizyolojik fonksiyonlarında bir sorunu akla getirmelidir. Hipospermi saptanan bir olguda detaylı araştırmaya başlamadan önce ilk ekarte edilmesi gereken durum, semen toplama sırasında semenin bir kısmının toplama kabı dışına kaçırılması ve abstinens süresinin yetersizliği durumlarının gözden kaçırılmamasıdır. Hipospermik olguların etyolojisinde, kısa abtinans süresi gibi basit teknik hataların yanında, bilateral duktus deferens agenezisi gibi kompleks bir konjenital soruna kadar uzanan değişik etiyolojik faktörler sorumlu olabilmektedir (Tablo 1), (2).

Testosteron, vezikula seminalis ve prostatın sekretuvar fonksiyonları için gerekli bir hormondur. Bu nedenle androjen yetmezliği olan hastaların klinik bulgularından biri de hipospermidir. Bu yetmezlik santral sinir sistemi kaynaklı olabildiği gibi (konjenital veya edinsel) genetik kaynaklı veya primer testiküler yetmezlik şeklinde de olabilir. Konjenital olanların ilk semptomu puberte gecikmesidir. Bu nedenle bu olgular primer olarak infertilite şikayetlerinden önce, başka hekimlerce görülmüş olduğu ve çoğunlukla değişik süre ve dozlarda farklı ilaç kullanımı anamnezlerinde dikkati çeker. Hipogonadizm tedavileri uzun dönemi kapsadığı için, hastaların tedaviye olan uyumsuzlukları ortaya çıkmakta ve bu sebeple de düzensiz ilaç kullanımı sıklıkla görülmektedir (3). Normalde, tedavi edilmemiş testosteron yetmezlikleri çoğunlukla aspermi ile karakterizedir. Ancak bu olguların düzensiz ilaç kullanmaları nedeniyle hipospermik bir tablo ile hekime başvurmaları da söz konusudur. Bu tip hastalarda ilgili hormonal değerlendirmeler yapılarak, tedavinin amacına göre (androjen replasmanı veya spermatogenez) tedavileri planlanmalıdır.

Retrograd ejekülasyon (RE) diğer bir hipospermi nedenidir. RE komplet ya da parsiyel olabilmektedir (4). Komplet olanlar aspermi ile seyrederken, parsiyel olanlar ise hipospermi ile seyredebildikleri unutulmamalıdır. Bu hasta-

Tablo 1. Retrograd ejekülasyon nedenleri

Teknik	**Anatomik (Konjenital ve kazanılmış)**
Kısa abstinens süresi	D. deferens/seminal veziküllerin yokluğu
Ejekülat toplama yetersizliği	Ejekülatör kanal obstrüksiyonu
Nöropatik	Extrofia / epispadias
Diabetes Mellitus	Mesane boynu anormallikleri
Spinal kord yaralanması	**Fonksiyonel obstrüksiyon**
Retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu	Ejekülatör kanal
Abdominopelvik cerrahi	**Testosteron yetmezliği**
Farmakolojik 'sempatektomi'	Hipogonatotropik hipogonadizm
Myelodisplazi	Hipergonatotropik hipogonadizm
İdiopatik retrograd ejekülasyon	

Tablo 2. Retrograd ejekülasyon nedenleri

Nörojenik	**Farmakolojik**
Spinal kord hasarı	Antihipertansifler
Kauda equina lezyonları	Alfa1- reseptör antagonistleri
Multiple Skleroz	Antipsikotikler
Otononom nöropati (juvenil diabet)	Antidepresanlar
Retroperitoneal lenfadenektomi	
Kolorektal ve Anal cerrahi	**Mesane boynu yetmezliği**
Üretral	Hemitrigonun konjenital defektleri
Ektopik üreterosel	Hemitrigonun konjenital disfonksiyonu
Üretral striktür	Extrofia vezikale
Üretral valvler veya verumontanum hiperplazisi	Mesane boynu rezeksiyonu
Konjenital dopamin beta-hidroksilaz yetmezliği	Prostatektomi

larda ikincil bir hastalık olarak spermatogenez bozukluğu olmadıkça azoospermi olağan değildir. RE sıklıkla edinsel bir olaydır ve bu hastaların ejakülasyonlarının normal olduğu bir dönem genellikle vardır. Ejakülasyon sonrası idrar analizinde spermatozoaların görülmesi hastalığın tanısında önemlidir. Geçirilmiş pelvik cerrahi, travma, diyabet gibi sistemik hastalıklar RE'a neden olan klasik sebeplerdir (Tablo 2), (4). Bunun yanında daha az sıklıkta üreteral ektopi ve lomber vertebra füzyon cerrahilerinde de retrograd ejakülasyonun görülebileceği bildirilmiştir (5-6). Parsiyel RE'da, ejakülat içerisindeki sperm direkt yardımlı üremede kullanılabilir. Bunun yeterli olmadığı veya komplet RE olgularında ise fertilite sağlanmasında değişik tedavi seçenekleri vardır. Bu seçenekler medikal ya da cerrahi olabilir. Medikal tedavide, internal sfinkterin kapanmasına farmakolojik yoldan katkıda sağlayan ajanlar kullanılır. Bunun için psödoefedrin, imipramin, klorfeniramin ve fenilpropanolamin kullanılabilir (7). Yanıt alınamaması durumunda, ejekülasyon sonrası bir kateter ile mesanenin yıkanmasıyla spermler elde edilip yardımlı üreme tekniklerinde kullanılabilirler (8). Yine bu hastalarda elektroejakülasyon ve vazal yoldan elde edilen spermler kullanılarak da yardımlı üreme metodların uygulanabileceği bildirilmektedir (8,9).

Azoospermik hastaların % 1-5'ini oluşturan duktus ejakülatorius obstrüksiyonları hipospermi ile seyredebilen bir tablo oluşturabilirler (10). Obstrüksiyonun tek yada çift taraflı olmasının yanında, komplet yada inkomplet olmasına göre de ejakülatın miktar ve pH'sında farklılıklar ortaya çıkar. Buna göre hastalar oligospermik yada azoospermik olabilirler. Bu nedenle düşük ejakülat volümlü azoospermik ya da oligospermik olgularda, serum hormon parametreleri ve testis hacimleri normal ise ejakülatör kanal obstrüksiyonundan şüphelenerek transrektal ultrasonografi (TRUS) yapılmalıdır. VS ön-arka çapının 15 mm'den geniş olması, prostat orta hatta kist veya kalsifikasyon izlenmesi tanıyı destekleyen bulgulardır (11,12). Bu grup hastalarda bilateral duktus deferens agenezisi ve ejakülasyon bozuklukları ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken hastalıkları oluştururlar. Duktus ejakülatorius obstrüksiyonları düzeltilebilir erkek infertilite nedenlerinden olması sebebiyle de ayrı bir öneme sahiptir.

VS kistleri hipospermi yapan diğer bir sebeptir. Shulman ve ark. enfekte VS kistinin hipo-azoospermi ile seyrettiğini ve bunun TRUS eşliğinde aspirasyonla tedavi edilebildiğini bildirmişlerdir (13).

Hipospermin diğer bir nedeni de genital sistemde sperm transportunu sağlayan sistemin peristaltik hareketlerindeki yetmezliklerdir. Epididim, duktus deferens, ve vs'ler zengin adrenerjik inervasyona sahiptir (14-17). Bu nedenle alfa reseptör antagonist etkisi olan ilaç kullanımında ejakülat volümü etkilenebilmektedir. Tillem ve ark. tioridazin, bupropion ve doxazosin kullanım hikayesi olan üç farklı hastada hipo-azoospermi ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir (18). Bu hastalara günde dört defa verilen 60 mg psödoefedrin ile fertil hale dönüştükleri de aynı makalede bildirilmiştir.

Duktus deferens anomalileri infertil erkeklerde % 1-2, obstrüktif azoospermik olgularda % 17-30 oranında görülen bir anomalidir (19-20). Konjenital bilateral duktus deferens agenezisi (KBDDA) olan hastalar hipospermiyle seyrederler. Unilateral agenezide karşı taraf normal olduğu için bu tablonun dışında yer alırlar. Düşük hacimli ejakülat, asit pH ve semen fruktoz miktarında azalma veya

hiç olmama KBDDA'nin klasik triadını oluşturmakla birlikte, bu üçlü bulgu olguların sadece % 63'ünde bulunduğu bildirilmektedir (21). Yine KBDDA'de % 53'e ulaşan oranda VS agenezisi veya hipoplazisi tabloya eşlik etmektedir (21). Bu nedenle tablo hipo-azoospermi ile karakterizedir. Bu olgulardaki VS agenezi veya hipoplazisi ejakülat pH'sının 7'nin altında kalmasına neden olur. Ancak KBDDA'de VS agenezileri kural olmadığı için, semen pH'sı da hastadan hastaya değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır. KBDDA nadir görülen bir tablo olması nedeniyle, rutin klinik muayenelerde sıklıkla atlanmalarına, dolayısıyla tanıda gecikmelere neden olabilmektedir (22). Hastalığın tanısı dikkatli yapılmış bir duktus deferens muayenesinden ibarettir. Bu olgulara TRUS'de yapılarak eşlik eden VS patolojileride tanımlanıp, hastalar epididim ya da testisten sperm elde edilerek yardımlı üreme metodlarının uygulanması dışında fertilite şansına sahip olmadıkları konusunda bilgilendirilerek zaman kaybetmeleri önlenmelidir.

Özetle; hipospermi ile gelen hastada semen toplama yetersizliği ve kısa abstinens süreleri ekarte edildikten sonra, androjen yetmezliği açısından klinik ve laboratuar testleriyle değerlendirilmelidirler. Duktus deferens agenezisi yönünden dikkatli bir vaz palpasyonu bilateral olarak yapılır. İki taraflı palpe edilememesi durumunda KBDDA tanısı konulur. Hormonal yetersizlik saptanması durumunda replasman tedavisi yapılmalıdır. Hormonal parametrelerinde patoloji saptanmayan hastalarda RE araştırılır. RE saptananlarda ilgili tedavi yapılırken, saptanmayan hastalarda TRUS yapılarak VS ve ejekülatör kanallar değerlendirilir. Ejekülatör kanallarda obstrüksiyon saptanması durumunda ilgili patolojinin tedavisi sağlanmalıdır. Uygulanan tedavilere yanıt vermeyen ve hipo-azoopermi tablosunda kalan olgular ile KBDDA'de olduğu gibi tedavisi olmayan hasta gruplarında, fertilite için testis ya da epididimden sperm eldesi ile yardımlı üreme metodları uygulanmalıdır.

Hipospermi'nin çok farklı sebeplerden meydana gelebildiği görülmektedir. Nedeni saptamak, uygulanacak olan tedavilerin farklılıklar göstermesi nedeniyle önemlidir. Belki daha da önemlisi, hipospermi tablosundaki infertil hastaların, uygulanacak tedavilerle fertil hale dönüştürülebilme imkanlarına sahip olmalarıdır.

Kaynaklar:

1. *Sigman M, Jarow JP.: Campbell's Urology. Eighth edition. Philadelphia, Saunders, 2002; 1475-1531.*
2. *Shaban SF, Seaman EK, Lipshultz LI.: Infertility in the male. Third edition. Missouri, Mosby, 1997; 423-438.*
3. *Fahmy I, Kamal A, Shamloul R, Mansour R, Serour G, Aboulghar M. ICSI using testicular sperm in male hypogonadotrophic hypogonadism unresponsive to gonadotrophin therapy. Hum Reprod. 2004 Jul;19(7):1558-61.*
4. *Dohle GR, Weidner W, Jungwirth A, Colpi G, Papp G, Pomerol J, Hargreave TB.: Guidelines on male infertility. European Association of Urology. 2004, 59-64.*
5. *Brau SA. Mini-open approach to the spine for anterior lumbar interbody fusion: description of the procedure, results and complications. Spine J. 2002 May-Jun;2(3):216-23.*
6. *Lee SS, Sun GH, Yu DS, Chen HI, Chang SY. Giant hydronephrosis of a duplex system associated with ureteral ectopia: a cause of retrograde ejaculation. Arch Androl. 2000 Jul-Aug;45(1):19-23.*
7. *Kamischke A, Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. Int J Androl. 2002 Dec;25(6):333-44.*
8. *Saito K, Kinoshita Y, Yumura Y, Iwasaki A, Hosaka M. Successful pregnancy with sperm retrieved from the bladder after the introduction of a low-electrolyte solution for retrograde ejaculation. Fertil Steril. 1998 Jun;69(6):1149-51.*
9. *Gerig NE, Meacham RB, Ohl DA. Use of electroejaculation in the treatment of ejaculatory failure secondary to diabetes mellitus. Urology. 1997 Feb;49(2):239-42.*
10. *Turek PJ, Magana JO, Lipshultz LI. Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory duct obstruction. J Urol. 1996 Apr;155(4):1291-3.*
11. *Fisch H, Kang YM, Johnson CW, Goluboff ET. Ejaculatory duct obstruction. Curr Opin Urol. 2002 Nov;12(6):509-15.*
12. *Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. Hum Reprod. 2000 Jun;15(6):1364-8.*
13. *Shulman A, Tykochinsky G, Maymon R, Nissenkorn I. The role of transrectal ultrasonography in the elucidation and treatment of an unusual case of azoospermia. Hum Reprod. 1996 Mar;11(3):566-7.*
14. *McLeod DG, Reynolds DG, Demaree GE. Some pharmacologic characteristics of the human vas deferens. Invest Urol. 1973 Mar;10(5):338-41.*
15. *Bruschini H, Schmidt RA, Tanagho EA. Studies on the neurophysiology of the vas deferens. Invest Urol. 1977 Sep;15(2):112-6.*
16. *Anton PG, Duncan ME, McGrath JC. An analysis of the anatomical basis for the mechanical response to motor nerve stimulation of the rat vas deferens. J Physiol. 1977 Dec;273(1):23-43.*
17. *Murphy JB, Lipshultz LI. Abnormalities of ejaculation. Urol Clin North Am. 1987 Aug;14(3):583-96.*
18. *Tillem SM, Mellinger BC. Azoospermia due to aperistalsis of the vas deferens: successful treatment with pseudoephedrine. Urology. 1999 Feb;53(2):417-9.*
19. *Jequier AM, Ansell ID, Bullimore NJ. Congenital absence of the vasa deferentia presenting with infertility. J Androl. 1985 Jan-Feb;6(1):15-9.*
20. *Wagenknecht LV, Lotzin CF, Sommer HJ, Schirren C. Vas deferens aplasia: clinical and anatomical features of 90 cases. Andrologia. 1983;15 Spec No:605-13.*
21. *de la Taille A, Rigot JM, Mahe P, Vankemmel O, Gervais R, Dumur V, Lemaitre L, Mazeman E. Correlation between genito-urinary anomalies, semen analysis and CFTR genotype in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. Br J Urol. 1998 Apr;81(4):614-9.*
22. *Yurdakul T, Güven S, Kılınç M. Bölgemizdeki vaz deferens agenezisi tanısındaki sorunlar.İstanbul 5. Ulusal androloji kongresi; 2003; 73.*

Çocukluk çağı inmemiş testislerinde hormon tedavisi fertilite potansiyelini artırır mı?

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

İnmemiş testis, yeni doğan döneminde yaklaşık % 3, 1 yaşında ise % 1 oranında görülen bir anomalidir (1). Karsinogenez riski ve infertiliteyle ilişkisi nedeniyle önemlidir.

İnmemiş testiste hormon tedavisi iki amaçla kullanılmaktadır. 1. Testisin skrotuma inmesini sağlamak. 2. Fertilite potansiyelini artırmak. Bunlardan ilkinin prensibi deneysel gözlemlere dayanır ve testisin inişinde androjenlerin rol oynadığı görüşünü temel alır (1). Testisi skrotuma "indirmek" için eksojen hCG, eksojen GnRH ya da LHRH agonistleri kullanılmıştır. Bu tedavilerin erken epifiz kapanması, sekonder seks karakterlerinin hızlı ortaya çıkması (pubik kıllanma gibi), çocukta saldırgan davranış tarzı, skrotumda pigmentasyon artışı, peniste büyüme, kilo alma hızında artış, germ hücre apoptosisinde artış, hCG ile hücresel bağışıklıkta geçici azalma gibi yan etkileri de bildirilmiştir (1).

Çeşitli çalışmalarda GnRH, LHRH ve hCG etkinlikleri birbirleriyle ve plaseboyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, genel olarak inmemiş testisin skrotuma yerleşmesini sağlamada hormon tedavisinin tatmin edici bir etkinliğe sahip olmadığını, bu ajanların da birbirlerine üstünlüğü olmadığını düşündürmektedir (1). Yapılmış çalışmalarla ilgili bir sorun, retraktil testislerin tanımlanıp çalışma grubuna dahil edilip edilmemesi durumudur ki, muhtemelen bu nedenle literatürde çok farklı tedavi başarıları bildirilmiştir. Öte yandan, testisin inişinde hormonal mekanizma tek başına rol oynamamaktadır. Bunun en önemli göstergesi, tek taraflı inmemiş testislerin varlığıdır. Yine inguinal eksplorasyon sırasında gubernakulumun nereye yapıştığı araştırılmış ve olguların çoğunluğunda skrotum iç duvarı dışında insersio noktaları saptanmıştır (2). Gubernakulumların yanlış yönlendiği bu testislerin, bir anlamda "ektopik" olduğu ve testisin inişine anatomik bir engel bulunduğu, dolayısıyla hormon tedavisinin inişi sağlamasının bu olgularda mümkün olmadığı anlaşılmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı, inmemiş testisin skrotuma yerleşmesini sağlamada altın standart hala cerrahidir.

Kuşkusuz fertilitenin korunabilmesi için, geri dönüşümsüz hasarlanmaların başlamasından önce yapılmış bir orşiopeksiyle inmemiş testisin skrotuma yerleştirilmiş olması gereklidir (3,4). Yapılan çalışmalarda, prepubertal testis biyopsi histolojilerinin, yetişkin çağdaki sperm parametrelerini öngörebileceği gösterilmiştir (5-7). Temel olarak, biyopside seminifer tubül başına düşen adult spermatogonium sayısı, fertilite indeksi olarak tanımlanmıştır (8). Bu indeksin, 8-9. aylarda kritik bir seviyeye düştüğü, dolayısıyla testisin bu yaştan önce skrotuma yerleştirilmesi gerektiği bildirilmiştir (3). Ne var ki yapılan çalışmalar zamanında yapılmış orşiopeksinin fertiliteyi garanti edemeyeceğini, gonosit-Ad spermatogonium dönüşümünün de yetişkin çağda normal sperm sayısına sahip olmak için kritik bir basamak olduğunu göstermiştir (4). Hadziselimovic, çocukluklarında orşiopeksi ve eş zamanlı testis biyopsisi yapılmış bir grup yetişkinin semen analizleri incelemiş ve cerrahi sonrası hormon tedavisi de almış olanların sperm parametrelerinin (spermatozoa sayısı, motilite ve normal morfolojideki sperm sayısı) sadece cerrahi yapılanlara göre daha iyi olduğunu göstermiştir (9). Bu çalışma tasarımı açısından güçlü olmakla birlikte, hasta sayısının az olması zayıf yönüdür ve henüz aynı kurguda başka çalışmalarla desteklenmemiştir. Daha güncel başka bir çalışmada neoadjuvan GnRH tedavisi verilen çocukların orşiopeksi sırasında alınan biyopsiyle saptanan fertilite indekslerinin, sadece cerrahi yapılanlara göre anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir (10).

Prepubertal erkek çocuklarda androjen seviyesi 2-4 aylıkken ve 4-5 yaşında zirveler yapar, bunun dışındaki dönemlerde androjen seviyesi son derece düşüktür (11). Hadziselimovic, Ad spermatogoniumların indiferansiye gonad kök hücresinden (gonosit), androjenlerin sorumlu olduğu bir dönüşümle meydana geldiğini ortaya koymuş ve inmemiş testisli hastaların en azından bir kısmında

postnatal 2-4. ayda olması gereken testosteron yükselmesinin olmadığını, bu nedenle kök hücre havuzunun yetersiz kaldığını öne sürmüştür (11). Yazar çalışmalarının sonuçlarına dayanarak bir de tedavi stratejisi önermiştir. Buna göre; inmemiş testisli çocuk 6 aylıkken LHRH tedavisine başlanmasını (3x400 mikrogram/gün dozunda, 4 hafta süreyle), testis(ler)in inmemesi halinde hCG'ye geçilmesini (haftada 500 IU dozunda, 3 hafta süreyle IM), buna da yanıt alınmayanlarda orşiopeksi ve eş zamanlı testis biyopsisi yapılmasını, germ hücre sayısının tubül başına 0.2'den az olması durumunda 6 ay boyunca günaşırı, 10 mikrogram dozunda LHRH analoğu verilmesini önermiştir (11).

Hadziselimovic'in bulguları ve önerilerine karşı bazı yorumlar da yapılabilir. Bunlardan biri, tek taraflı inmemiş testiste fertilite potansiyelini artırmak için rutin hormon tedavisi verilmesini haklı çıkaracak sayıda hastadan veri elde edilmemiş olduğu gerçeğidir. Diğer bir yorum da infertilite kliniklerine başvuran erkek hastaların çok az bir kısmında tek taraflı inmemiş testis öyküsünün olması ve Peter Lee'nin çalışmasıyla tek taraflı inmemiş testisin infertilite ile ilgili olmayabileceğinin gösterilmiş olması nedeniyle, Hadziselimovic'in bulgularının klinik açıdan önem kazanamayacağıdır. Peter Lee'nin söz konusu çalışması incelendiğinde, aslında Hadziselimovic ile aralarında tam bir karşıtlık bulunmadığı görülebilir (12). Bu çalışmada, 1955-1974 yılları arasında orşiopeksi yapılmış olan, 349'u tek taraflı inmemiş testisli 584 hasta ile telefon bağlantısı kurulup fertilite ile ilgili sorular sorulmuş ve baba olma/baba olmayı deneme oranı; tek taraflı inmemiş testisli olgularda % 89.7, kontrollerde % 93.2 bulunmuş, iki oran arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Prospektif randomize olmayan bu çalışmada fizik muayeneler, genel cerrahi uzmanlık öğrencileri tarafından, ameliyatlar ise genel cerrahlar, çocuk cerrahları ve ürologlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya, çok sayıda retraktil testisli hastanın da alınmış olma ihtimali vardır ve retraktil testis-infertilite ilişkisi ise halen tartışmalıdır. Yine Lee, tek taraflı inmemiş testisi olan belirgin sayıda hastada, semen analizinde kötü spermatogenez saptadıklarını, ancak bu olguların baba olmayı başardıklarını ifade etmektedir (12). Görüldüğü gibi, baba olma (paternite) ile baba olma potansiyeli ayrı konulardır ve sperm parametrelerinin kötü olduğu her bireyin infertil olmayabileceği akılda tutulmalıdır.

Hormon tedavisinin, germ hücrelerinde apoptosise yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (13,14). Heiskanen ve ark.nın çalışması kurgusu bakımından güçlü, sonuçları yönünden de ilginçtir. Araştırıcılar, hormon tedavisi almış ve almamış olgularda, orşiopeksi sırasında iki taraflı testis biyopsisi yapmışlar ve olguları hormon tedavisiyle biyopsi arasında geçen zamana göre gruplandırmışlardır. Sonuçta, hormon tedavisinden sonraki erken dönemde spermatogonial apoptosiste artış olduğunu, ancak daha sonra bunun bazal seviyelere döndüğünü göstermişlerdir. İlginç olarak skrotal karşı testiste, inguinal testisten daha fazla apoptosis saptanmıştır (13). Hayvanlarda deneysel kriptorşidizm oluşturularak yapılan çalışmalardan farklı olan bu sonuç, deneysel çalışmalarda akut bir olayın, gerçekte ise kronik bir sürecin araştırılıyor olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca, bu tür çalışmaları yorumlarken, apoptosisin nekrozdan farklı bir fenomen olduğu unutulmamalıdır. Tüm normal dokularda hücre proliferasyonu ile hücre "ölümü" arasında bir denge vardır ve gonadotropinlerin spermatogonial apoptosise etkisi değerlendirilirken, net etkinin hangi yönde olduğu araştırılmalıdır. Çok sayıda olmayan çalışmaların gösterdiği odur ki gonadotropinler, inmemiş testisli hastalarda fertilite indeksini artırmaktadır ve bu etki en yüksek seviyesine gonadotropin tedavisi erken yaşta uygulandığında ulaşmaktadır (10).

Sonuç olarak özetle şunlar söylenebilir: 1) İnmemiş testis 1 yaşından önce skrotuma indirilmelidir. 2) İnmemiş testisli hastaların en azından bir kısmında, testisteki Ad spermatogonium sayısı azalmıştır ve bu, yetişkinlikteki oligosperminin bir habercisi olabilir. 3) 1 yaş öncesi orşiopeksi yapılmış ve hormon tedavisi verilerek ya da verilmeyerek randomize edilmiş geniş olgu serilerinde, yetişkinlik döneminde hormon, sperm, baba olma durumu (paternite) parametreleri araştırılarak, fertilite potansiyelini artırmak amaçlı hormon tedavisinin, günlük uygulamaya girmesinin gerekli olup olmadığı kanıta dayalı tıp ilkeleri açısından net olarak ortaya konana kadar, uygulamalar hastanın tedavisini üstlenen hekimin tercihine kalacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar:

1. *Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ. Campbell's Urology. Eighth Edition. Philadelphia, Saunders, 2002; 2356-2376.*
2. *Woong KH, Jang HK, Chang HH, Sang WH. Structural evidence against hormonal therapy for cryptorchid testis: abnormal gubernacular attachment.; J Urol 2004;171:2427–2429.*
3. *Wilkerson MN, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F. Fertility potential: A comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children.; Hormone Research 2001;55:18-20.*
4. *Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility.; Lancet 2001;Oct 6;358(9288):1156-1157.*
5. *Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S. Fertility potential after unilateral orchiopexy: Simultaneous testicular biopsy and orchiopexy in a cohort of 87 patients.; J Urol 1996;155(3):1061-1065.*
6. *Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S. Fertility potential after unilateral orchiopexy: An age independent risk of subsequent infertility when biopsies at surgery lack germ cells.; J Urol 1996;156(1):217-220.*
7. *Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, Snyder, HM III, Carr MC, Bellah RD, Zderic SA, Canning DA. Testis histopathology in boys with cryptorchidism correlates with future fertility potential.; J Urol 2003;169:659-662.*
8. *McAleer IM, Packer MG, Kaplan GW, Scherz HC, Krous HF, Billman GF. Fertility index analysis in cryptorchidism.; J Urol 1995;153(4):1255-1258.*
9. *Hadziselimovic F, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life.; J Urol 1997;158(3):1193-1195.*
10. *Schwentner C, Oswald J, Kreczy A, Lunacek A, Bartsch G, Deibl M, Radmayr C. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial.; J Urol 2005;173: 974–977.*
11. *Hadziselimovic F. Cryptorchidism, its impact on male fertility.; European Urology 2002;41:121-123.*
12. *Lee PA, Coughlin MT. The single testis: paternity after presentation as unilateral cryptorchidism.; J Urol 2002;168:1680–1683.*
13. *Heiskanen P, Billig H, Toppari J, Kaleva M, Arsalo A, Rapola J, Dunkel L. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: The effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival.; Pediatric Research 1996;40(2):351-356.*
14. *Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, et al. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult.; J Clin Invest 1997;100: 2341.*

Testiküler iniş, kriptorşidizm ve inguinal herni

Dr. Murat Akand
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kriptorşidizm miyadında doğan erkek yeni doğanların yaklaşık % 3'ünü etkileyen, erkek genitalyasının en sık konjenital anomalilerinden biridir (1). İnfertilitenin bilinen bir nedenidir ve daha fazla germ hücreli tümör gelişme riski ile ilişkilidir (2). Testiküler inişin normal mekanizması hormonal ve anatomik faktörlerin kompleks bir etkileşimidir ve gerçek süreç halen tam olarak bilinmemektedir.

Morfoloji

Seksüel farklılaşma

5 haftalık insan fetusunda primitif gonadlar mezonefrozun medial kesiminde çölomik epitelin kalınlaşması olarak belirirler (3-6) ve primordial germ hücreleri yolk kesesinden göç ederek ve primitif seks kordlarını oluşturma üzere primitif gonadlarda kolonize olurlar (6). Wolff ve Müller kanalları yan yana bulunurlar ve gestasyonun altıncı haftasında belirirler. Wolff kanalının kaudal ucu ürogenital sinüs ile ilişkiliyken Müller kanalının kranial ucu çölomik boşluğa açılır (3,6).

7-8. haftalarda erkek embriyoda Y kromozomunun kısa kolundaki SRY geni eksprese olur ve germinal kord hücrelerinin Sertoli hücrelerine farklılaşmasını sağlayarak erkek gelişimini aktive eder (7,8). Buna karşılık dişi embriyoda Y kromozomu olmadığı için gonad overe farklılaşır (3). Sertoli hücreleri anti-Mülleryen hormon (AMH) olarak da bilinen Mülleriyen baskılayıcı maddeyi (MIS) sekrete eder (9) ve bu glikoprotein 8-10. haftalarda Müller kanalının regresyonuna neden olur (3,5,6,8-11).

Gelişen Leydig hücreleri testosteron salgılar (3,5,11,12) ve Wolff kanalının korunmasını ve de epididim, vaz deferens ve seminal veziküle farklılaşmasını sağlar (3,5,6,8,11). Testosteron ipsilateral Wolff kanalında aşağıya ekzokrin şekilde salgılanır ve stabilizasyonunu sağlar (5,13). Ayrıca Leydig hücreleri insülin benzeri hormon 3 (INSL3) üretir (14).

Dişide gonaddaki bu hormonların yokluğu dişi gelişimin devam etmesine neden olur; bununla birlikte daha sonra östrojenlerin yapımı önemli olabilir. Mülleryen kanallar uterus, fallop tüpleri ve vajinan üst parçasını oluşturur (3,5); Wolff kanalı pasif olarak regrese olur (3,11).

Ürogenital sinüs ve eksternal genitalya testosteron aracılığıyla indirekt olarak 8. haftada farklılaşır (6,12). Dihidrotestosteron labioskrotal katlantıların skrotumu oluşturmak üzere birleşmesini stimüle eder ve üretral plate penile üretrayı oluşturmak üzere kanalize olur (3,5,15).

Dişide androjenlerin olmaması labioskrotal şişliklerin ve üretral plate'in iç üretral katlantılarının birleşmemesi ve labia major - minorün oluşumu ile sonuçlanır. Genital tüberkül klitorise farklılaşır (3).

Gonadın ligamanları: gubernakulum ve kranial suspansuar ligaman

Seksüel diferansiyonun önemsiz basamağında gonadlar karşılıklı iki ligaman tarafından asılır; kaudalde gubernakulum ve kranial suspansuar ligaman (KSL).

Gubernakulum, diğer adıyla genito-inguinal ligaman, testisi kaudalde tutar ve testiküler inişte esas rol oynadığı kabul edilmektedir (16). Gubernakulum mezenkimal hücreler, bir miktar gelişen kas dokusu ve ekstrasellüler matriksten oluşur (17) ve erkek fetusta testiküler iniş sırasında büyüyerek testis ile aynı boyuta ulaşır. Mezenkimal hücreler kas hücresine farklılaşır. Her ne kadar gubernakulumdan hem düz hem de çizgili kas elde edilse de iniş periyodundan sonra düz kasların programlı hücre ölümüne gittiği belirtilmektedir (18). Çizgili kaslar hayat boyu kremasterik kas olarak kalırlar. Son zamanlarda düz ve çizgili kasların prosesus vajinalisteki koordineli aktivitelerinin itici hareketle testiküler inişe neden olacağı ileri sürülmektedir (18).

KSL testisin kranial ucundan dorsal abdominal duvarda son kostaya doğru uzanır (19). Erkeklerde androjen ile gubernakulum genişlerken kranial suspansuar ligaman regrese olur (20). Buna karşın dişide androjen yokluğu ile

bu ligaman kalıcı olarak sebat eder (bu arada gubernakulum ince ve uzun bir hale gelir) ve kemirgenlerde ve tek tırnaklılarda overi böbreğin yakınında, insanlarda ise pelvisin kenarına yakın tutar.

Prosesus vajinalis

Prosesus vajinalis testiküler inişten önce skrotuma doğru uzayan ve gubernakulum içerisinde gelişen kör, halkasal bir peritoneal poştur (17,21). Her ne kadar PV'in rolü tartışmalı olsa da PV'nin büyümesi ile testiküler iniş arasında sıkı bir korelasyon bulunmaktadır (21,22). Bazı araştırıcılar göç eden testisin pasif olarak PV'i sürüklemesinin mekanizmayı oluşturduğunu savunsa da (22,23) diğer bir kısmı bunun PV'in skrotuma doğru aktif büyümesi olduğunu savunmaktadır (21). Pasif teori inguinal bölgenin zayıf üçgen bölümündeki bir herninin umblikal halkanın kapanması ve iç organların gelişmesinin ardından artan karın içi basınç ile oluştuğunu ileri sürmektedir (22,23).

Ramasamy ve arkadaşları (24) yaptıkları bir çalışmada yeni doğan ratlarda en fazla hücre proliferasyonunun PV'nin kaudal ucunda olduğunu ve dolayısıyla aktif PV uzamasının intraperitoneal yerleşimli testislerin özel bir peritoneal divertikül içinde abdomeni terk etmesini sağladığını belirtmişlerdir.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar insanda PV'nin postnatal dönemde bir herni prezantasyonunda düz kas tabakası ile sarılı olabileceğini (25,26) ve bu herni keselerinin spontan ritmik hareketlerinin olduğunu ve de elektriksel stimülasyon ile kontrakte olduğunu göstermiştir (26).

Ayrıca bazı kanıtlar insan testisinin PV içinden ösefagus ve üretral sfinkterde olduğu gibi gubernakulumda ki düz ve çizgili kasların "propulsif aktivitesi" aracılığıyla inebileceğini düşündürmektedir (27). Bu çizgili kaslar istemli kontrol altında değildir ve baskın olarak tip 1 lifler içerir (28). Her ne kadar düz kas hücrelerinin inme periyodundan sonra apoptozise uğradığı söylense de, çizgili kaslar tüm yaşam boyunca kremaster kası olarak sebat eder (18).

Gelişim evreleri

Normal testiküler iniş değişik hormonlar tarafında düzenlenen ve ayrı morfolojisi olan iki ardışık basamak olarak tanımlanmıştır. Çok basamaklı testiküler iniş ilk defa Gier tarafından ve 1969'da üç basamaklı olarak Marion tarafından tanımlanmıştır (23). Fakat iki basamaklı model daha yeni tanımlanmıştır (29).

Transabdominal faz

İlk basamakta testis periton içinde göreceli olarak kasığa doğru ilerler. Bu basamakta daha çok gubernakulumun majör bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Gubernakulum 8.-15. haftalarda büyür (29) ve 30. haftada testis ile aynı boyuta gelir. Büyüyen gubernakulum abdominal boşluk büyürken testisi kasık yakınlarında tutar. Aynı zamanda KSL testosteron ile regrese olur (20). INSL3 gibi hormonlar gubernakulumda ki bu şişme reaksiyonunu kontrol ediyor görünmektedir (30-33).

İnguinoskrotal iniş

Bu ikinci fazda gestasyonunun 26.-40. haftalarında testis PV aracılığıyla inguinal halkanın içinden kasıktan skrotuma doğru göç eder (29). İnguinal kanal içerisindeki bu pasaj PV gelişimi, daha önceden büyüyen gubernakular kök ile kanalın dilatasyonu ve bir miktar intraabdominal basıncın kanal boyunca testisi zorlamasını gerektirmektedir.

Hangi hormonlar inişi kontrol eder?

MIS/AMH'un transabdominal fazı kontrol eden faktörlerden biri olduğu ileri sürülmüştür. MIS/AMH Sertoli hücrelerinden salgılanan 140-kDa molekül ağırlığında bir glikoprotein olup (34-36) geni 19p13.3 kromozomunda lokalizedir ve de 5 ekzon içerir (37). MIS/AMH erkek embriyoda Müller kanallarının regresyonuna neden olur. Bu hormon ile ilgili ileri sürülen diğer etkileri erken testiküler farklılaşma, prenatal akciğer matürasyonu ve postnatal germ hücre matürasyonudur (38-42).

MIS/AMH'un testiküler inişteki rolü tartışmalıdır. Persistan Müller kanalı sendromu (PMKS) MIS/AMH geni veya reseptörünün anomalisidir (6,43). PMKS'li erkek hastalarda normal maskülinizasyona rağmen tüm Müller kanalı yapılarının tam olarak bulunması gözlenir (44). Her ne kadar bu sendromun anatomisi değişken olsa da, olguların % 60-70'inde testisler overler ile aynı pozisyonda görülür (44-46). KSL bulunmaz fakat gubernakulum yuvarlak ligamana benzer görünümde ince ve uzundur; ve defektli MIS/AMH yolunun gubernakulum büyümesinde yetersizliğe ve kriptorşidizme neden olduğunu düşündürür (44,45).

Bununla birlikte, bu hipoteze karşılık PMKS'lu hastalarda ki intraabdominal testislerin sadece gubernakulum büyüme reaksiyonunun yokluğuna bağlı olmadığı, ayrıca testisin persistan Müller kanalları ile olan anatomik bağlantısı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (47,48).

Relaksin benzeri faktör olarak da adlandırılan INSL3 insülin benzeri hormon süperailesinin bir üyesidir ve ilk defa 1993'de testiküler dokunun kullanıldığı klonlama projelerinde bulunmuştur (49). Protein, 24 aminoasitlik sinyal peptidi içeren 131 aminoasitlik bir preprotein olarak sentezlenir (14,50). Molekül rezidü A zinciri, rezidü B zinciri ve bunlar arasında bulunan C-peptid içerir ve Leydig hücrelerinden salgılanır (65,66).

INSL3'ün testiküler inişte, özellikle gubernakulum büyüme reaksiyonunda önemli olduğu düşünülmektedir (31,32). Dietilstilbestrol in utero maruziyette kriptorşidizmi de içeren ürogenital anomalilere neden olan nonsteroidal sentetik bir östrojendir. Neden olduğu kriptorşidizmin muhtemel mekanizmasının INSL3 mRNA ekspresyonunun değişmesi olduğu düşünülmektedir (51). INSL3 gubernakulum hücre proliferasyonunu stimüle eder ve MIS/AMH ve testosteron tarafından arttırılır (31).

Bununla birlikte INSL3 mutasyonlarının insandaki kriptorşidizm ile direkt ilişkisi hala tam açıklanamamaktadır. Unilateral veya bilateral kriptorşidizmli erkeklerdeki INSL3 analizleri çok az sekans benzeri bulmuştur ve benzer değişiklikler kontrol grubunda da aynı sıklıkta tespit edilmiştir (52,53).

İnmemiş testiste infertilite/malignite riski

Germ hücre dejenerasyonu

İntraabdominal testislerde germ hücre bulunmaz ve Leydig hücreleri hipoplaziktir. Kriptorşid testislerdeki germ hücre sayısı hayatın ilk yılında normaldir, fakat 2 yaşından sonra düşük seviyelere gelir ve erişkin dönemde infertilite ile sonuçlanır. Germ hücre aplazisi 1-2 yaşındaki normal çocuklarda sadece % 1 sıklıkta görülürken, kriptorşidizmli çocuklarda 2 yaşında % 20, 6 yaşında % 40, 10-11 yaşında ise % 45 oranında görülmektedir. Spermatogenez yokluğu konjenital değildir, fakat germ hücre dejenerasyonuna sekonder olduğu düşünülmektedir (54-56).

Son zamanlarda kriptorşid testislerde yapılan biyopsiler gonositlerin postnatal spermatogenik gelişimin ilk basamağını oluşturan tip A spermatogonyaya dönüşümünün yetersiz olduğunu doğrulamıştır (57-59). Gonositler başlangıçta bulunur fakat daha sonra dejenerasyona uğrayarak total germ hücre sayısında yetmezliğe neden olur (60). Her ne kadar tartışmalı olsa da bu dejenere hücreler daha sonra karsinoma in situ kaynağı olabilirler (60).

Germ hücre dejenerasyonuna neden olan ana faktör termal çevredir. Normalde testiküler sıcaklık vücut sıcaklığından daha düşüktür. Normal skrotal pozisyon (33 °C) ile karşılaştırıldığında intraabdominal testis daha sıcaktır (35-37 °C) (61). Son zamanlarda germ hücre dejenerasyonunun ısı stresine cevap olarak inter-nükleozomal fragmantasyon ile karakterize programlı hücre ölümü (apoptozis) aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (62,63,64). Bu süreçte ısı şok transkripsiyon faktörü 1 aktive olur ve erkek farelerde infertilite ile sonuçlanan primer spermatositlerin apoptozisini indükler (65).

İnfertilite

Kriptorşidizmin erkek fertilitesini germ hücre dejenerasyonu ile etkilediği iyi bilinmektedir, fakat gerçek babalık durum kadının fertilitesi, yaşı gibi çeşitli diğer faktörlerden etkilenmektedir. Hormon düzeyleri ve semen kalitesinin fertilite potansiyeli üzerinde kısmen etkisi bulunmaktadır (66,67).

İnfertilitedeki önemli bir faktör kriptorşidizmin tek veya çift taraflı olmasıdır. Çocukluk çağında kriptorşidizm nedeniyle opere olan erişkinlerde yapılan araştırmalarda gerçek babalık oranlarının bilateral kriptorşidik erkeklerde (% 65.3) unilateral kriptorşidiklere (% 89.7) ve kontrol grubuna (93.2) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (68,69).

Bazı araştırmacılar özellikle unilateral kriptorşidizmde sperm kalitesinin cerrahi sırasındaki yaşa ve ilk testis lokalizasyonundan bağımsız olduğunu ileri sürmektedir (70,71). Sertoli hücrelerinden salgılanan ve FSH sekresyonunu regüle eden inhibin B düzeylerinin düşük ve FSH seviyelerinin yüksek olması yüksek infertilite riski ile ilişkilidir (72). 2 yaşında orşiopeksi operasyonu geçiren unilateral kriptorşidizmli erkeklerde erken cerrahi tedaviden fayda gördüğünü gösteren daha yüksek inhibin B ve düşük FSH düzeyleri tespit edilmiştir (73).

Kanser riski

Kriptorşidizm ile ilgili diğer bir önemli risk testis tümörüdür. Son zamanlarda bu riskin normalden 3-10 kat daha

fazla olduğu tahmin edilmektedir (74,75). Her ne kadar germ hücre dejenerasyonu ve testisteki displazinin maligniteye neden olduğu düşünülse de mekanizması hala oldukça tartışmalıdır (59,76).

Hem infertilite hem de kanser riski için ilk yaşta yapılan orşiopeksinin etkisinin araştırılması gerekmektedir. Son zamanlarda yayınlanan hemen hemen tüm makalelerde orşiopeksi sırasındaki ortalama yaş tavsiye edilenden daha fazla değildir ve konjenital akkiz inmemiş testis ayırımı yapılmamıştır; bu da prognozu etkileyebilir. Konjenital ile akkiz kriptorşidizm ve erken ile geç cerrahi arasındaki prognoz farkı belirlenmedikçe şu anda kullanılan tekniklerin daha öncekilere göre daha iyi veya kötü olduğunu belirlemek oldukça zordur.

Kaynaklar:

1. *James EG. Disorders of the testes and the male reproductive tract. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.*
2. *Elder JS. The undescended testis. Hormonal and surgical management. Surg Clin North Am 1998; 68: 983-1005.*
3. *Jirasek JE. Morphogenesis of the genital system in the human. Birth Defect Orig Artic Ser 1997; 13: 13-39.*
4. *Imperato-McGinley J, Peterson RE. Male pseudohermaphroditism: the complexities of male phenotypic development. Am J Med 1976; 61: 251-72.*
5. *Saenger P. Abnormal sexual differentiation. J Pediatr 1984; 104: 1-14.*
6. *Migeon CJ, Berkovitz GD, Brown TR, et al. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 4th ed. Springfield: CC Thomas; 1994.*
7. *Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 1990; 346: 240-4.*
8. *Larsen WJ. Human ernbryology. London: Churchill Living-stone; 1993.*
9. *O'Rahilly R. The development of the vagina in the human. Birth Defect Orig Artic Ser 1977; 13: 123-36.*
10. *Josso N, Picard JY, Tran D. The anti-Mullerian hormone. Birth Defect Orig Artic Ser 1977; 13: 59-84.*
11. *Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Mullerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. Cell 1994; 79: 415-25.*
12. *Winter JS, Faiman C, Reyes FI. Sex steroid production by the human fetus: its role in morphogenesis and control by gonadotropins. Birth Defect Orig Artic Ser 1977; 13: 41-58.*
13. *Tong SY, Hutson JM, Watts LM. Does testosterone diffuse down the Wolffian duct during sexual differentiation? J Urol 1996; 155: 2057-9.*
14. *Ivell R. Biology of the relaxin-like factor (RLF). Rev Reprod 1997; 2: 133-8.*
15. *Grumbach MM, Duchaıme JR. The effects of androgens on fetal sexual development. Fertil Steril 1960; 1786 (11): 157-80.*
16. *Hunter JA. Description of the situation of the testis in the fetus wjth its descent into the scrotum. London.*
17. *Heyns CF. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. J Anat 1987; 153: 93-112.*
18. *Heyns CF, Human HJ, Werely CJ, et al. The glycosaminoglycans of the gubernaculum during testicular descent in the fetus. J Urol 1990; 143: 612-7.*
19. *Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. Endocr Rey 1997; 18: 259-80.*
20. *van der Schoot P. The name cranial ovarian suspensory ligaments in mammalian anatomy should be used only to indicate the structures derived from the foetal cranial mesonephric and gonadal ligaments. Anat Rec 1993; 237: 434-8.*
21. *Backhouse KM. The natural history of testicular descent and maldescent. Proc R Soc Med 1966; 59: 357-60.*
22. *Shrock P. The processus vaginalis and gubernaculum. Their raison d'etre redefined. Surg Clin North Am 1971; 51: 1263-8.*
23. *Gier HM, Marion GB. Development of mammalian testes and genital ducts. Biol Reprod 1969; 1: 1-23.*
24. *Ramasamy M, Di Pilla N, Yap T, et al. Enlargement of the processus vaginalis during testicular descent in rats. Pediatr Surg Int 2001; 17: 312-5.*
25. *Tanyel FC, Dagdeviren A, Muftuoglu S, et al. Inguinal hernia revisited through comparative evaluation of peritoneum, processus vaginalis, and sacs obtained from children with hernia, hydrocele, and undescended testis. J Pediatr Surg 1999;34:552-5.*
26. *Tanyel FC, Sara Y, Ertunc M, et al. Lack of carbachol response indicates the absence of cholinergic receptors in sacs associated with undescended testis. J Pediatr Surg 1999; 34: 1339-44.*
27. *Tanyel FC, Talim B, Kale G, et al. A reevaluation of the structures accepted to represent the postnatal gubernaculum. Urol Int 2002; 69: 116-9.*
28. *Leese G, Hopwood D. Muscle fibre typing in the human pharyngeal constrictors and oesophagus: the effect of ageing. Acta Anat (Basel) 1986; 127: 77-80.*
29. *Hutson JM. A biphasic model for the hormonal control of testicular descent. Lancet 1985; 2: 419-21.*
30. *Hutson JM, Donahoe PK. The hormonal control of testicular descent. Endocr Rev 1986; 7: 270-83.*
31. *Kubota Y, Nef S, Farmer PJ, et al. Leydig insulin-like hormone, gubernacular development and testicular descent. J Urol 2001; 165: 1673-5.*
32. *Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for INSL3. Nat Genet 1999; 22: 295-9.*
33. *Hutson JM.- Exogenous oestrogens prevent transahdomi nal, testicular descent in mice with complete androgen resistance (testicular feminisation). Pediatr Surg Int 1987; 2:242—6.*
34. *Lee MM, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with muttiple functions. Endocr Rev 1993; 14: 152-64.*
35. *Josso N, Cate RL, Picard JY, et al. Anti-multerian hormone: the Jost factor. Recent Prog Horm Res 1993; 48: 1-59.*
36. *Bashir MS, Wells M. Mullerian inhibiting substance. J Pathol 1995; 176: 109-10.*
37. *Cohen-Haguenauer 0, Picard JY, Mattei MG, et al. Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome 19. Cytogenet Cell Genet 1987; 44: 2-6.*
38. *Baker ML, Metcalfe SA, Hutson JM. Serum levels of Mullerian inhibiting substance in boys from birth to 18 years, as determined by enzyme immunoassay. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 11-5.*
39. *Yamanaka J, Baker M, Metcalfe S, Hutson JM. Serum levels of Mullerian inhibiting substance in boys with cryptorchidism. J Pediatr Surg 1991; 26: 621-3.*
40. *Zhou B, Watts LM, Hutson JM. Germ cell development in neonatal mouse testes in vitro requires Mullerian inhibiting substance. J Urol 1993; 150: 613-6.*
41. *Charpentier G, Magre S. Masculinizing effect of testes on developing rat ovaries in organ culture. Development 1990; 110: 839-49.*
42. *Catlin EA, MacLaughlin DT, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: new perspectives and future directions. Microsc Res Tech 1993; 25: 121-33.*
43. *Josso N, Fekete C, Cachin O, et al. Persistence of Mullerian ducts in male pseudohermaphroditism, and its relationship to cryptorchidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1983; 19: 247-58.*
44. *Hutson JM, Chow CW, WDN. Persistent Mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia. Pediatr Surg Int 1987; 2: 191-4.*
45. *Hutson JM, Davidson PM, Reece LA, et al. Failure of gubernacular development in the persistent Mullerian duct syndrome allows herniation of the testes. Pediatr Surg Int 1994; 9: 544-6.*
46. *Hutson JM, Baker M. A hypothesis to explain abnormal descent in persistent Mullerian duct syndrome. Pediatr Surg Int 1994; 9: 542-3.*
47. *Josso N, Picard JY, Imbeaud S, et al. Clinica aspects and molecular genetics of the persistent Mullerian duct syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 47: 137-44.*

48. Guerrier D, Tran D, Vanderwinden JM, et al. The persistent Mullerian duct syndrome: a molecular approach. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 46-52.
49. Adham IM, Burkhardt E, Benahmed M, et al. Cloning of a cDNA for a novel insulin-like peptide of the testicular Leydig cells. J Biol Chem 1993; 268: 26668-72.
50. Burkhardt E, Adham IM, Hobohm U, et al. A hurnan cDNA coding for the Leydig insulin-like peptide (Ley I-L). Hum Genet 1994; 94: 91-4.
51. Emmen JM, McLuskey A, Adham IM, et al. Involvement of insulin-like factor 3 (INSL3) in diethylstilbestrol-induced cryptorchidism. Endocrinology 2000; 141:846-9.
52. Tomboc M, Lee PA, Mitwally MF, et al. Insulin-like 3/relaxin-like factor gene mutations are associated with cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4013-8.
53. Krausz C, Quintana-Murci L, Fellous M, et al. Absence of mutations involving the INSL3 gene in human idiopathic cryptorchidism. Mol Hum Reprod 2000; 6: 298-302.
54. Mengel W, Hienz HA, Sippe WG, et al. Studies on cryptorchidism: a comparison of histological findings in the germinative epithelium before and after the second year of life. J Pediatr Surg 1974: 9: 445-50.
55. Hadziselimovic F, Herzog B, Seguchi H. Surgical correction of cryptorchism at 2 years: electron microscopic and morphometric investigations. J Pediatr Surg 1975: 10: 19-26.
56. Hadziselimovic F. Fertility and cryptorchidism. Am J Dis Child 1985: 139: 963-4.
57. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, et al. Postnatal testicular maldevelopment in unilateral cryptorchidism. J Urol 1989; 142: 546-8.
58. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, et al. Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. J Urol 1991; 146: 624-6.
59. Huff DS, Hadziselimovic F, Snyder HM, et al. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. Eur J Pediatr 1993; 152 (Suppl. 2): S11-4.
60. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A, et al. Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of alt types of germ cell tumours except spermatocytoma. Int J Androl 1987; 10: 19-28.
61. Mieusset R, Fouda PJ, Vaysse P, et al. Increase in testicular temperature in case of cryptorchidism in boys. Fertil Steril 1993; 59: 1319-21.
62. Tapanainen JS, Tilly JL, Vihko KK, et al. Hormonal control of apoptotic cell death in the testis: gonadotropins and androgens as testicular cell survival factors. Mol Endo crinol 1993; 7: 643-50.
63. Billig H, Furuta I, Rivier C, Tapanainen J, et al. Apoptosis in testis germ cells: developmental changes in gonadotropin dependence and localization to selective tubule stages. Endocrinology 1995; 136: 5-12.
64. Mieusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. Int J Androl 1995; 18: 169-84.
65. Nakai A, Suzuki M, Tanabe M. Arrest of spermatogenesis in mice expressing an active heat shock transcription factor. 1. EMBO J 2000: 19: 1545-54.
66. Lee PA. Fertility in cryptorchidism. Does treatment make a difference? Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 479-90.
67. Puri P, O'Donnell B. Semen analysis of patients who had orchidopexy at or after seven years of age. Lancet 1988; 2: 1051-2.
68. Lee PA, Coughlin MT. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. Horm Res 2001; 55: 28-32.
69. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, et al. Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151: 260-3.
70. Taskinen S, Hovatta 0, Wikstrom S. Early treatment of cryptorchidism, semen quality and testicular endocrinology. J Urol 1996; 156: 82-4.
71. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism. Paternity, time to conception, pretreatment testicular (ocation and size, hormone and sperm parameters. Horm Res 2001; 55: 249-53.
72. Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF. Inhibin B: comparison with indexes of fertility among formerly cryptorchid and control men. J CLin Endocrinot Metab 2001; 86: 2576-84.
73. Coughlin MT, Bellinger MF, Lee PA. Age at unilateral orchiopexy. Effect on hormone levels and sperm count in adulthood. J Urot 1999;162:986—8.
74. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. Aetiotogy of testicular cancer: association with congenital abnor ma(ities, age at puberty, infertility, and exercise. BMJ 1994; 308: 1393-9.
75. Carmona Campos E, Regueiro Lopez JC, Prieto Castro R, et al. Cryptorchism and testicuLar cancer. Actas Urol Esp 2000; 24: 49-51.
76. Haughey BP, Graham S, Brasure J, et al. The epidemiology of testicular cancer in upstate New York. Am J Epidemiol 1989; 130: 25-36.

Sekretuar oligo asteno teratozoospermili hastaların morfolojik olarak normal spermlerinde artmış anöploidi oranı

Burrello N, Arcidiacono G, Vicari E, Asero P, Di Benedetto D, De Palma A, Romeo R
Hum Reprod. 2004 Oct;19(10):2298-302

İnfertil durumlarından dolayı daha sıklıkla ICSI uygulama gereksinimi olan oligo-asteno-teratozoospermili (OAT) hastalarda genetik hastalıkların geçiş riski artmış görünmektedir. Özellikle sperm anöploidi oranı ve sperm konsantrasyonu arasında ters orantı olduğu rapor edilmiştir. Teratozoospermili hastalarda normal kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek anöploidi oranı saptanmıştır. Sperm parametresi olarak teratozoospermi, sperm anöploidi oranı ile en ilişkili parametre olarak bulunmuştur. İzole teratozoospermili hastalardaki sperm anöploidi oranı OAT hastalarındaki ile benzer bulunmuştur. Embriyolog oosite enjeksiyon için spermi seçtiğinde, ICSI tüm doğal sperm seçim yollarını by-pas eder. Yalnızca motil ve morfolojik olarak normal olan sperm seçilir. Fakat bu kriterler anormal karyotip bulunmasını dışlamaz. Sperm anöploid olabilir; ICSI çocuklarına anöploid geçiş oranını azaltmak için seçimde dikkatli olunmalıdır.

10 OAT hastası ve 6 sağlıklı kontrol hastasından alınan sperm örnekleri, normal ve anormal şekilli olarak gruplandırılarak incelemeye alındı. X, Y ve 12. kromozom için FISH analizi uygulanarak anöploidi oranları araştırılmış.

Normozoospermik hastalarla karşılaştırıldığında, OAT'li hastalarda daha az sayıdaki normal ve anormal yapıdaki sperm, X kromozomu taşımaktaydı ($p<0.05$) ve bunlarda artmış XY ve XX disomy oranı mevcuttu. Aynı kişiden toplanan anormal yapıdaki spermler normal yapıdaki spermlerden daha yüksek oranda ($p<0.05$) XX disomy oranına sahipti.

Normozoospermik erkeklerden alınan anormal yapıdaki spermlerim anöploidi oranı, normal yapıdaki spermlerden 4.4 kat daha fazla bulundu ($p<0.001$). OAT'li hastalardan alınan spermlerin normal ve anormal yapıda olanları ile normozoospermik erkeklerden alınan anormal yapıdaki spermlerin anöploidi oranları benzerlik göstermekteydi; fakat normozoospermiklerden alınan normal yapıdaki spermlerden anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.001$). OAT'li hastalardan alınan normal ve anormal yapıdaki spermlerin anöploidi oranları, normozoospermiklerden alınan normal yapıdaki spermlerden sırasıyla 3.6 ve 4.7 kat daha fazla idi.

Sekretuar OAT'li hastalardaki artmış sperm anöploidi oranı, yardımcı üreme teknikleri sırasında çocuklara kromozomal anomalilerin olası geçişinden dolayı güncellik kazanmıştır. İleri derecede spermatogenezis bozukluğu olan hastalara infertiliteyi tedavi için ICSI uygulaması yapıldığında, bu grup hastalar daha fazla sperm anöploidi oranına ve daha yüksek derecede teratozoospermi oranına sahip olduğundan, bu risk oldukça artmaktadır. Morfolojik olarak normal yapıdaki sperm seçildiğinde, anöploid embriyo oluşum riski azalmış görünmektedir. Diğer yandan ise sekretuar OAT'li hastaların normal yapıdaki spermlerinin anöploidi oranı çok iyi bilinmemektedir. Bu çalışmada sürpriz bir şekilde sekretuar OAT'li hastalardan alınan normal yapıdaki spermlerin anöploidi oranı, baş yapısında anomali bulunan spermlerle benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın verileri, sekretuar OAT'li hastalarda normal morfolojinin kromozomal olarak normal spermin seçilmesi olmadığını belirtmekte, bu da anöploid çocuk oluşumu için gerçekten artmış bir risk olduğunu desteklemektedir.

OAT'li hastaların normal yapılı spermlerindeki artmış anöploidi oranı, OAT'li hastalardaki daha düşük ICSI başarı oranlarını açıklayabilir. Bununla birlikte, anormal sperm parametreleri bulunan OAT'li hastalarda ICSI başarısının negatif etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışma da göstermiştir ki, ICSI klinik sonuçları ile anormal sperm morfoloji derecesi arasında negatif bir ilişki vardır. De Vos ve arkadaşlarının çalışmasında teratozoospermili hastalarda implantasyon ve gebelik oranları % 9.6 ve % 20.2; normozoospermik hastalarda ise % 18.7 ve % 36.7 bulunmuştur. Diğer yandan bu çalışmada artmış sperm anöploidi oranının, ICSIO başarısı üzerine negatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Çeviri:
Uzm. Dr. Melih Beysel
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Üroloji Kliniği

ß-nikotamid adenin dinüklotid fosfatın neden olduğu oksidatif streste oluşan DNA hasarının sperm morfolojisi üzerindeki etkisi

Said TM, Agarwal A, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Sikka SC.
Fertil Steril. 2005 Jan;83(1):95-103

Memeli spermatozoası çeşitli reaktif oksijen türevlerini (ROS) sınırlı miktarda üretir. Bu türevlerin sperm gelişimi sırasında önemli fizyolojik rollere sahiptirler. Oksidatif strese bağlı artan ROS üretimi antioksidan müdafa sistemini tahrip ederek fertilizasyon kapasitesinde azalma ve sperm genom bütünlüğünde hasara neden olabilir.

İnsan spermatozoasının ROS üretme kabiliyeti matürasyon evresi ile ters orantılıdır. Sperm matürasyonu için membran komponentlerinin yeniden yapılanması ve decosahexaenoic asitin azalması gerekir. Bu değişiklikler olmazsa sitoplazmasında zengin G6PD (glukoz 6 fosfat dehidrogenez) olan immatür spermler oluşur. Bu enzim, glikoz akış oranını ve hücre içi ß-nikotinamid adenin dinukleotid fosfatın (NADPH) kullanılabilirliğini heksoz monofosfat yoluyla kontrol eder. Bu esnada sperm membranında ki NADPH oksidaz ile ROS üretilir.

İmmatür spermatozoanın primer ürünü olan serbest radikaller, süperoksit dismutazın katalitik reaksiyonuna (SOD) sekonder olarak oluşan H2O2'nın süperoksit anyonu (O2) olarak görülürler. Süperoksit anyon oluşturma kabiliyeti NADPH oksidaz aktivitesine bağlıdır. İnsan spermatozoasına NADPH eklenmesi ROS'un indüksiyon dozuna bağlı olarak değişir. Çünkü NADPH yüksek oranda membrandan geçirgen değildir. Bundan dolayı ROS oluşumunu tetiklemek için yüksek konsantrasyonda NADPH gereklidir.

Birçok klinik çalışmada oksidatif stres, sperm DNA'sının hasarlanmasının en önemli faktörlerden birisi olarak bildirmektedir. DNA yapısının bazı koruyucu oksidatif mekanizmaların olmasına rağmen plazma membranında yüksek miktarda sature yağ asitleri bulunması ve sitoplazmalarında düşük miktarda koruyucu enzimlerin olması nedeniyle spermatozoalar oksidatif strese karşı oldukça duyarlıdırlar.

Sperm kalitesi ve fertilizasyon kabiliyeti DNA yapısı ve düzeni ile yakından ilişkilidir. Teratozoospermik erkeklerde spermatogenezin fizyolojik kontrolü ROS'un sitoplazmik retansiyonu nedeniyle bozulabilir. Özellikle immatür spermatozoalarda daha sık olur. Ancak bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı, eksojen NADPH'ın neden olduğu ROS üretiminin anormal sperm morfolojisi olanlardaki etkileri ve bunun sperm DNA hasarı ile korelasyonu araştırmaktır.

Bu amaçla araştırmacılar, sperm konsantrasyonu 20 milyondan ve volümü 2 ml'den çok olan 28 infertil hastayı incelemişler. Semen örnekleri 48-72 saatlik cinsel perhiz sonrası mastürbasyonla elde edilmiştir. 37 °C derecede 20 dk. likefaksiyon sonrası sperm motilitesi ve konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Morfoloji araştırma için, seminal yaymalar(smear) giemsa ile boyanmış, her hasta için 200 spermatozoa içeren kesitler WHO kriterleri göre değerlendirilmiştir.

Morfolojisi >% 30 olanlar normal (n:13) ve <% 30 olanlar ise teratozoospermik grup (n:15) olarak sınıflandırılmıştır. Matür ve immatür spermleri ayrıştırmak için % 47 ve % 90 izole gradientler kullanılmıştır. Her iki fraksiyon eşit sayıda 3'e bölünerek her birine 5mM NADPH ilave edilmiştir. ROS değerleri luminometre kullanarak, parçalanmış DNA'lar TUNEL yöntemiyle tespit edilmiştir.

Teratozoospermik örneklerde normal sperm morfolojisi istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Bütün test örneklerinde immatür spermlerin sitoplazmik rezidü oranları belirgin şekilde yüksektir.

İmmatür spermatozoa örneklerin tümünde NADPH eklendikten sonraki 3 ve 24 saatte ROS değerleri kontrol grubuna göre (NADPH eklenmeyen) anlamlı olarak yüksekti. Teratozoospermik örneklerin immatür fraksiyonlarında NADPH eklenmeden de ROS değerleri yüksekti. NADPH eklendikten sonraki 3 saatte ROS değerleri istatistiksel olarak yüksek bulundu. Normozoospermik örneklerdeki immatür spermatozoalarda ROS değeri (24 ve 0. saatler) karşılaştırıldığında da yüksekti.

Teratozoospermik grubun immatür spermatozoalarında NADPH eklemenin 3. saatinde DNA hasarı saptanmış-

tır. DNA hasarı NADPH eklenen örneklerde normozoospermik grupta 24 saatte olurken teratozoospermik grupta 3. saatte, özellikle immatür spermatozoa fraksiyonlarında matürlere göre daha belirgin olarak gözlenmiştir.

Teratozoospermi orta boyun bölgesinde yüksek oranda sitoplazmik rezidüsü olan anormal ve immatür spermatozoalar ile karakterizedir. NADPH'nın ROS oluşturma gücü, sitoplazmasında G6PD zengin rezidüsü olan immatür spermatozoalarda daha fazla olduğunu gördük. Sperm plazma membran permeabilitesinin artışıyla NADPH tarafından ROS üretimi artabilmektedir. Sperm DNA'sının hasarlanmasında NADPH'ın rolü bilinse de belirli spermatozoalarda daha fazla olmasının nedeni tam olarak açık değildir. İmmatür spermatozoalarda bu oran daha yüksektir. Bu da NADPH oksidazın insan spermatozoasındaki rolünü tartışmamızı gerektirir.

Bu çalışmada, yüksek ROS seviyesinde daima sperm DNA parçalanması vardır. Bu immatür spermatozoalarda NADPH oksidazın artışıyla olmaktadır. Yüksek miktarda eksojen NADPH eklendiğinde immatür spermatozoalarda erken dönemde DNA parçalanması olmaktadır. Bu etki teratozoospermik örneklerin immatür spermlerinde daha fazla olmaktadır. Bu da yüksek sitoplazmik rezidüsü olan spermlerde görülür.

Suprafizyolojik dozlarda (5mM) kullanılan eksojen NADPH kullanımı intrasellüler ROS üretimini artırmaktadır. Değişik dozlarda yapılmış çalışmalar vardır. Bunlarda NADPH dozunun artışına paralel olarak ROS oluşumu artmamaktadır. DNA hasarının oluşmasında diğer majör faktör inkubasyon süresidir. Fizyolojik koşullarda epididimde antioksidan koruyucu faktörler bulunur. Bundan dolayı epididim dışında sperm depolanırsa daha fazla DNA hasarı görülmektedir. Matür spermatozoalarda 24 saatten daha kısa inkübasyon süresinde DNA hasarlanması olmazken immatür spermatozoalarda olur. Bunu depolama zamanın uzunluğu ile açıklamak mümkündür.

Sonuç olarak, morfolojik olarak anormal ve immatür spermatozoalarda NADPH'nın neden olduğu oksidatif stres zamana bağlı olarak DNA hasarı oluşturmaktadır. Eğer inkubasyon süresi uzayacaksa semenden matür spermler hasarlanmaması için ayıklanmalıdır. Ayrıca spermin morfolojik değerlendirilmesi ve artmış ROS değerinin saptanması çok önemlidir.

Çeviri:
Yard. Doç. Dr. Kenan Karademir
GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Elektroporasyon ile rat testislerine gen transferi ve spermatogenesis üzerine etkisi

Umemoto Y, Sasaki S, Kojima Y, Kubota H, Kaneko T, Hayashi Y, Kohri K.
J Androl. 2005 Mar-Apr;26(2):264-71.

Bu çalışmada, EP ile rat testislerinde gen transferinin (GT) etkinliği, apoptotik hücre ekspresyonu ve histolojik değişiklikler araştırılmıştır. Bir aktarma metodu olarak plasmid, testisteki intertisyel boşluğa enjekte edilmiş. GT ile tedavi edilen erkek ratların fertilitesi, normal dişi fareler ile çiftleştirilerek yavruların sayılarının hesaplanması ile değerlendirilmiş.

Çalışmaya, 8 haftalık ICR türü erkek ratlar (Japon SLC) alınmış. Plasmid DNA olarak, pCAGGS-lacZ geni kullanılmış. Hayvanlar 5 gruba ayrılmış. Grup 1) Elektroporosyonu (EP) takiben 20mL plasmid DNA solusyonu intertisyel boşluğa verilmiş. Grup 2) EP'yi takiben 20 mL tamponize fosfat-tuzlu eriyik(PBS) intertisyel boşluğa verilmiş. Grup 3) Yalnızca EP, Grup 4) EP olmaksızın plasmid DNA solusyonu verilmiş. Grup 5) EP olmaksızın PBS verilmiş. EP, square-dalgalı elektroporatör ile uygulanmış. Bunun için testis cımbız şeklindeki elektrotun arasında tutulup square elektrik dalgaları verilmiş.

Her hafta 5 rat kullanılarak GT'nin 1. 2. 4. 6. ve 8. haftalarında bilateral testisler çıkartılmış. lacZ gen ekspresyon sonuçlarını tespit etmek için X-gal (5-bromo-4-chloro-3-indolyl-b-D-galactopyranoside) boyaması, lacZ geni taraması içinde PCR kullanılmış. Seminifer tubuller Johnsen skoruna (JS) göre değerlendirilerek, spermatogenez üzerindeki etkilerine bakılmış. Apoptozis, TUNEL metodu ile değerlendirildi. TUNEL pozitif seminifer tubul hücreleri ışık mikroskobu altında sayılarak ve daha önce belirlenen apoptozis indeksine göre ilişkili olan tüm seminifer tubuller belirlenmiş. Gruplar arasındaki apoptotik hücre sıklığı da karşılaştırılmış. Her grupta yer alan 5 erkek farenin fertilizasyon yetenekleri, cerrahi öncesi, cerrahi sonrası 1. 2. 4. 6. ve 8. haftalarda, her erkek fare 3 dişi fare ile çiftleştirilmek üzere değerlendirilmiş.

Grup 1'de b-galaktoz (b-gal) aktivitesi, gen transferinden sonraki 1. ve 2. haftalarda seminifer tubullerin içinde ve dışında belli idi. Ekspresyon özellikle ilk haftada tüm germ ve somatik hücrelerde en üst seviyede idi. 4. haftada aktivite zayıfladı, 6.ve 8. haftalarda görülmedi. Buna karşılık grup 4'de aktivite hiçbir zaman görülmedi. lacZ geni, grup 1'de 1. 2. ve 4. haftalarda tespit edildi fakat grup 4'de tespit edilemedi. Grup 2, 3 ya da 5'deb-gal aktivitesi ve lacZ geni saptanmadı. Cerrahiden sonraki 1. 2. ve 4. haftalarda grup 1, 2, 3'ün JS'ları grup 4 ve 5'den anlamlı derecede düşüktü. Bununla beraber 8. haftada gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bu farkı yaratanın EP olduğu düşünüldü. Yine cerrahiden sonraki 1. 2. ve 4. haftalarda apoptotik hücre sayıları grup1, 2, 3'te grup 4 ve 5'den anlamlı derecede fazla bulundu, fakat 6. ve 8. haftalarda anlamlı fark gözlenmedi. Fertilizasyon yeteneklerine baktığımız zaman, gruplar arasında önemli bir fark olmadığı gözlendi. Tüm gruplarda ilk 4 haftada yavru sayılarında azalma olduğu gözlendi.

EP'nin, hayvanlardaki dokulara gen transferinde etkili olduğu gösterilmiştir. (Heller ve ark. 1996; Muramatsu ve ark. 1997) Bu sistem, DNA moleküllerini hücrelerin tüm tiplerine gelişigüzel gönderir ve transfer etkinliği diğer nonviral yöntemlerden belirgin şekilde yüksektir. GT için en kolay ve ekonomik olan bu yöntem germ hücreleri dahil herhangi bir hücre ya da doku için kullanılabilir.

Bu çalışmada EP sonrası hücre hasarının grup 1,2,3'de dört hafta devam ettiği, 6 ve 8. haftalar arasında hücre hasarının yavaş yavaş düzelmeye başladığı gösterilmiştir. Ratlarda, spermatogoniumdan matür spermatozoa oluşuna kadar geçen süre yaklaşık 35 gündür. Çalışmadaki hücre hasarı ve TUNEL boyama sonuçları da, spermatogenez değişikliğinin apoptozis ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Testislere gen transferinin fertilite üzerine olan etkilerini bildiren literatürdeki birkaç çalışmanın sonuçları göstermektedir ki, EP ile yapılan gen transferinden sonra oluşan spermatogenez hasarı geçicidir. EP ile gen transferi germ hücreleri ve somatik hücreler için kullanılabilir ki bu da idiyopatik erkek infertilitesi için etkili, tedavi edici yöntem olabilir.

Çeviri:
Dr. Bahadır Ermeç, Doç. Dr. Turhan Çaşkurlu
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Üroloji Kliniği

01.02.2005-04.05.2005 TARİHLİ ULUSLARARASI KAYITLI İNDEKSLERDE YER ALAN TÜRKİYE ADRESLİ KADIN-ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI VE ERKEK İNFERİTİLİTESİ İLE İLGİLİ YAYINLAR LİSTESİ

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

1. Pourbagher MA, Turunc T, Pourbagher A, Guvel S, Koc Z: Peyronie disease involving the entire tunica albuginea of the penis. J Ultrasound Med 2005; 24: 387-9.
2. Soykan A, Boztas H, Kutlay S, Ince E, Nergizoglu G, Dilekoz AY, Berksun O: Do sexual dysfunctions get better during dialysis? Results of a six-month prospective follow-up study from Turkey. Int J Impot Res 2005 14 [Epub ahead of print].
3. Cavusoglu YH, Karaman A, Karaman I, Erdogan D, Aslan MK, Varlikli O, Cakmak O: Acute scrotum-etiology and management. Indian J Pediatr 2005; 72: 201-3.
4. Tunc L, Gurocak S, Sozen S, Tan O, Alkibay T, Bozkirli I: Is varicocele a prognostic factor for determining sperm retrieval rate before testicular sperm extraction? Arch Androl 2005; 51: 159-64.
5. Kocaoglu M, Bozlar U, Bulakbasi N, Saglam M, Ucoz T, Somuncu I: Testicular microlithiasis in pediatric age group: ultrasonography findings and literature review. Diagn Interv Radiol 2005; 11: 60-5.
6. Ozgok Y, Kilciler M, Aydur E, Saglam M, Irkilata HC, Erduran D: Endoscopic seminal vesicle stone removal. Urology 2005; 65: 591.
7. Bedir S, Yildirim I, Sumer F, Tahmaz L, Dayanc M, Peker AF: Testicular dislocation as a delayed presentation of scrotal trauma. J Trauma 2005; 58: 404-5.
8. Yaman O, Soygur T, Akand M, Tokatli Z. Effect of penile size on nocturnal erections: evaluation with NPTR testing with men having micropenis. Int J Impot Res 2005; 3 [Epub ahead of print].
9. Gunes A, Ceylan A, Sarioglu Y, Stefek M, Bauer V, Karasu C: The Antioxidants in Diabetes-induced Complications (ADIC) Study Group. Reactive oxygen species mediate abnormal contractile response to sympathetic nerve stimulation and noradrenaline in the vas deferens of chronically diabetic rats: effects of in vivo treatment with antioxidants. Fundam Clin Pharmacol 2005; 19: 73-9.
10. Cakir E, Ozcan O, Yaman H, Akgul EO, Bilgi C, Erbil MK, Yesilova Z: Elevated plasma concentration of asymmetric dimethylarginine that is reduced by single dose testosterone administration in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patients. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1651-4.
11. Soykan A, Boztas H, Idilman R, Ozel ET, Tuzun AE, Ozden A, Ozden A: Kumbasar H. Sexual dysfunctions in HCV patients and its correlations with psychological and biological variables. Int J Impot Res 2005; 17: 175-9.
12. Ozgur K, Isikoglu M, Seleker M, Donmez L. Semen quality of smoking and non-smoking men in infertile couples in a Turkish population. Arch Gynecol Obstet 2005 271: 109-12.
13. Metin A, Kayigil O, Ahmed SI: The efficacy of human chorionic gonadotropin in retractile testis. Neuro Endocrinol Lett 2005; 26: 39-42.
14. Kocakoc E, Ardicoglu A, Bozgeyik Z, Kiris A, Yuzgec V, Ogur E: Effects of sildenafil on major arterial blood flow using duplex sonography. J Clin Ultrasound 2005; 33: 173-5.
15. Sonmez M, Turk G, Yuce A: The effect of ascorbic acid supplementation on sperm quality, lipid peroxidation and testosterone levels of male Wistar rats. Theriogenology 2005; 63: 2063-2072.
16. Ekmekcioglu O, Inci M, Demirci D, Tatlisen A. Effects of sildenafil citrate on ejaculation latency, detumescence time, and refractory period: placebo-controlled, double-blind, crossover laboratory setting study. Urology 2005; 65: 347-52.
17. Taneli F, Aydede H, Vatansever S, Ulman C, Ari Z, Uyanik BS: The long-term effect of mesh bioprosthesis in inguinal hernia repair on testicular nitric oxide metabolism and apoptosis in rat testis. Cell Biochem Funct 2005, 23: 213-220.
18. Kuscu NK, Oruc S, Ceylan E, Eskicioglu F, Goker A, Caglar H: Sexual life following total abdominal hysterectomy. Arch Gynecol Obstet 2005; 271: 218-21.
19. Arslan H, Etlik O, Ceylan K, Temizoz O, Harman M, Kavan M: Incidence of retro-aortic left renal vein and its relationship with varicocele. Eur Radiol 2005, 23 [Epub ahead of print].

8-11 Haziran 2005, İzmir	6. Ulusal Androloji Kongresi	Bros Tourism & Travel Tel: +90 212 296 66 70 - 296 76 15 Fax: +90 212 296 66 71 E-mail: info@brostourism.com
12-16 Haziran 2005, Seoul, Korea	8th International Congress of Andrology	MECI International Convention Services, Inc. #301 Arin Bldg., 738-2 Yeoksam 1 - dong Gangnam-gu, Seoul 135-924, Korea Tel: +82-2-569-5802 Fax: +82-2-569-5803 E-mail: ica2005@meci.co.kr Web: www.ica2005.org
19-22 Haziran 2005, Kopenhag, Danimarka	21st Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)	ESHRE Central Office Meerstraat 60, 1852 Grimbergen - Beigem, Belgium Tel: +32-(0)2-269.09.69 Fax: +32-(0)2-269.56.00 E-mail: info@eshre.com Web: www.eshre.com
23-25 Haziran 2005, Quintana Roo, Meksika	1st Latin American Congress-Meeting –Aging Male	Dr. Manuel Dehesa Davila Av. Agricultura Pte 514 Cd. Delicas 33000 Chihuahua, Mexico Tel: +52 63 474 36 76 - 472 52 06 E-mail: mdehesa56@hotmail.com
30 Haziran 2005, Glasgow, İngiltere	ESU Organized Course on Erectile Dysfunction During BAUS Meeting	Tel: +31 26 3890 680 Fax: +31 26 3890 674 E-mail: esu@org.uroweb.org Web: http://www.uroweb.org
7-8 Temmuz 2005, Kiev, Ukrayna	International Conference Infertility, Reproduction	OrganizationManager : Shevchenko Kristina Tel: +38 044 537 37 27 Fax: +38 067 500 20 61
3-8 Temmuz 2005, Montreal, Kanada	XVII World Congress of Sexology	E-mail: pierre.assalian@much.mcgill.ca
1-3 Eylül 2005, Malmö, İsveç	1st International Conference on Urogenital Disorders	Web-site: www.malmo-congress.com/urology2005/ E-mail: info@malmo-congress.com
1-4 Eylül 2005, Antalya, Türkiye	IX. Akdeniz Üroloji Kongresi	İletişim: Symcom Tel: +90 216 347 35 35 Fax: +90 216 347 78 50 E-mail: paytac@superonline.com.tr
12-16 Eylül 2005, Coventry, İngiltere	Assisted Reproduction Technology	Dr. Steve Hicks E-mail: s.j.hicks@warwick.ac.uk http://template.bio.warwick.ac.uk/shortcourses/05ivfleaflet.pdf
30 Eylül-1 Ekim 2005, Viyana, Avusturya	4th Biennial Wolrd Congress on Men's Health & Gender (WCMH) >Gender Medicine in your Daily Practice	Tel: +43 1486 40 40 44 Fax: +43 1486 40 40 46
5-8 Ekim 2005, Cairns, Quennsland, Avustralya	10th Biennial Meeting of the Asia PAcific Society for Sexual & Impotence Research	Promaco Conventions Pty Ltd PO Box: 890, Cnning Bridge Western Australia 6153 Tel: +61 8 9332 2900 E-mail: promaco@com.au Web: www.promaco.com.au/conference/2005/aaspir
8-9 Ekim 2005, Budapeste, Macaristan	4th Meeting of the European Society of Andrological Urology (ESAU)	Tel: +31 26 389 1751 Fax: +31 26 389 1752 E-mail: info@congress.consultants.com
9-11 Kasım 2005, İskenderiye, Mısır	Mediterranean Association of Andrology 4h Annual Meeting	Dr. Ashraf Samir PO Box: 125 Ibrahimia, Alexanderia, Egypt Tel: +20 3 359 50 43 Fax: +20 3 359 50 44 Mobile: +20 12 21 56 242 e-mail: Drashraf@aast.edu
1-3 Aralık 2005, Punta del Este, Uruguay	VIII. Congress of the Latin American Society for Impotence and Sexual Disease	Tel: +5411 4325 1273 Fax: +5411 4326 8517 E-mail : info@slais2005.org Web: http:// www.slais2005. org
4-7 Aralık 2005, Kopenhag, Danimarka	8th Congress of European Society for Sexual Medicine	Web: http://www1.essm2005.org

Erkek üreme bozukluğunun genetiği: Her klinisyenin bilmesi gereken nedir?

Oates RD
Sexuality, Reproduction &Menapause 2004 Dec; 2(4):213-219

İstenmeyen girişimlerden kaçınma

"Tüm meselemiz, kullanmak için spermlerin bulunmasıdır" anlayışı doğru değildir. AZFc mikrodelesyonlu bir erkeğin ejakulat veya testis dokusunda bulunan spermatozoaların kaliteleri normaldir. Fertilizasyon, embriyo gelişimi ve canlı doğum olanaklıdır. Doğan çocuklar somatik olarak sağlıklı, kızlar normal olarak üreyebilirler. Buna karşın erkek çocuklar, babalarından gelen mikrodelesyona uğramış Y kromozomunun önemli mirasçılarıdır. Erişkin çağa geldiklerinde testis dokusunda sperm bulunan ağır oligospermik ve azoospermik veya testis dokusunda sperm bulunmayan azoospermik olabilirler.

AZFc mikrodelesyonlu ve kullanılabilecek spermleri bulunan erkeklerin tümü ICSI'yi kabul etmez. Bazıları kendi spermlerini kullanmak yerine alternatif yolları seçebilir. Erkek çocuklarının ağır infertil veya steril olması bu çiftlerin tercihine bırakılır. Ek olarak implantasyondan önceki genetik tarama ile sadece kız embriyoların transferini sağlayarak, doğduğunda infertil olacak erkek çocuktan kaçınılabilir.

Önceden AZFb olarak tanımlanan mikrodelesyon, basitçe DNA'nın P5 ve P1 palindromlarındaki açılmayı göstermektedir. P5/P1 palindrom mikrodelesyonlu erkeklerin ejakulat veya testis dokusunda sperm bulunmayacağına dair kanıtlar giderek artmaktadır. NOA'lı bir olguda P5/P1 palindrom mikrodelesyon oldukça prognostiktir ve bu olguların TESE'ye gitmemeleri için çok geçerli bir nedendir. TESE ve ICSI'nin kombine edildiği programlarda eğer erkekte bir P5/P1 mikrodelesyonu varsa, ovulasyon döneminde TESE ile elde edilen spermin oositlerle birleşmesi hiçbir şekilde olanaklı değildir. Dolayısı ile bu bilgi, partnerleri invazif girişimlerden koruyacaktır.

Karyotip anomalileri

Klinefelter sendromu: Periferik karyotip araştırması, bu kişilerin somatik kromozomal oluşumlarının sayı ve yapısını aydınlatmaktadır. NOA'lı olgularda bulunan en sık genetik bozukluktur ve ekstra bir X kromozomu vardır. Yaklaşık 1/500 erkekte görülür ve mayoz sırasında X kromozomunun ayrılmaması sonucu gelişir. İki ebeveyn gametlerinden biri ek olarak bir adet X kromozomu taşımaktadır. En şiddetli fenotipik bozukluğun yaşandığı Klinefelter erkeği, virilizasyon eksikliğine bağlı olarak puberteye ulaşamamaktadır. Olguların spermatogenik ve androjenik aksları tümü ile hatalıdır. Testisleri küçük, seminifer tubülleri sklerotiktir. Leydig hücreleri hipertrofik ve nonfonksiyoneldir.

Klinefelter sendromlu olgularda tüm genetik olumsuzluklarla birlikte geniş bir fenotipik spektrumu vardır. Hafif spektrumlu genç erişkinlerin yaklaşık % 50'sinde TESE ile sperm bulunabilir. Elde edilen spermler ICSI ile gebelik oluşturabilir.

Klinifelter sendromlu erkekler, meme kanseri ve osteoporoz açısından daha fazla risk altındadır. Bu nedenle sendromun tanısının konulması sadece reprodüktif sağlık için değil, aynı zamanda hastanın uzun dönem genel sağlığı için de önemlidir.

46XX erkek sendromu: Y kromozomunun küçük kolunda, daha çok distal kısmında küçük bir parça genomda bozukluk olduğunda ortaya çıkar. Bu küçük parça primitif gonadın gelişeceği yeri belirleyen genetik kaskadlarda kritik rol oynayan SRY genini içerebilir. Eğer SRY varsa bipotansiyel gonad testiküler çizgide gelişir. 46 XX erkek karyotipi tanısı alan erkeklerde TESE başarılı olamaz. Dolayısı ile cerrahi girişim yapılacak hastada ilk olarak bu tanıyı oluşturmak gerekir.

İzodisentrik Y kromozom, Ring Y kromozomları, kısalmış Y kromozomları ve translokasyonlar gibi diğer anomaliler spermatogenik eksikliği olan erkeklerin küçük bir yüzdesinde bulunur.

Translokasyonlar NOA'lı erkeklerin % 1-3'ünde bulunur. Preimplantasyon genetik görüntüleme, normal ve kromozomal olarak dengeli embriyo transferine olanak

sağlayarak çiftin sağlıklı gebelik yeteneklerini çoğaltabilir. Sperm eldesi yapılacak ciddi oligospermili yada NOA'lı olgularda Y kromozom mikrodelesyon çalışması ve karyotip araştırması mutlaka yapılmalıdır. Bu tetkikler gereksiz girişimleri önler ve çiftlere bilgi vererek seçim yapmalarına yardımcı olur.

Konjenital Bilateral Vaz Deferens Agenezisi

CBAVD, infertil erkeklerin yaklaşık % 1'inde bulunur ve obsturiktif azospermili olgularda en çok konulan tanılardan biridir. Testisler normal boyutlarda, vaz deferensler palpe edilemez ve epididim kalıntıları bulunur. Seminal keseler agenetik veya aplastik olduğu için ejakülata katkısı yoktur ve seminal volüm düşük (<1 ml) ve PH asidiktir (<7). Ejakülat sadece prostatik sekresyonlardan oluşur. Bu çiftlerde tedavi için mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) ve ICSI birlikte uygulanır.

CF geninin rolü: CF, CBAVD için iki ana genetik etyolojiden biridir. Güney Avrupa'da 1600 kişiden birinde görülen otozomal resesif bir hastalıktır. CF geni 7. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Bu gen respiratuvar sistem ve pankreatik kanalların epitelyal membranından Na ve Cl iyonlarının geçişini düzenleyen CFTR denilen transmembran proteinini üretir. CF'nin en sık görülen mutasyonu Delta F508'dir ve CF kromozomlarının % 60'ında oluşur. Yüz kadar diğer mutasyonlar tanımlanmıştır ancak daha seyrektir. Hastalığın ortaya çıkışı için anne ve babadan gelen allel genlerde mutasyonlar oluşmalıdır. Eğer sadece bir allel gen etkilenmiş ise kişi klinik olarak sağlıklıdır ve taşıyıcı olarak tanımlanır.

CF'li tüm erkeklerde vazal aplazi ve infertilite vardır. Her iki ebeveynden gelen mutasyonlar ciddi olursa, olguda klinik olarak en ciddi formlu CF gelişir. Kombine olarak iki mutasyonda daha az ciddi veya orta düzeyde ise pulmoner ve pankreatik sistemler klinik olarak etkilenmeyebilir ve vazal agenezi gözlenen tek klinik durum olabilir. CBAVD'li erkeklerin hepsi için girişim öncesinde CF mutasyon analizine gerek vardır. Olgu, anne ve babasından kazandığı CF mutasyonları ile karşılaşan ailedeki ilk kişi olabilir. Bu nedenle ailenin taranması gereklidir. Sadece CF'li hastalarda değil, aynı zamanda CBVAD'li hastalarda da mutasyonlar için hem hastayı hem eşini test etmek gereklidir.

Tek bir vaz deferensi palpabl olgularda semen miktarı düşük, seminal sıvı PH sı asidik ise palpabl olan taraftaki seminal vezikülün işlevinin olmadığı akla gelir.

Mezonefrik kanal anomalilerinin rolü: CBVAD için 2. bir genetik etyoloji mezonefrik kanalların anormal deformasyonudur. Yedinci haftada 2 yöne doğru gelişen mezonefrik kanaldan birinci yön olarak üreter ve böbrek, ikinci yön olarak reprodüktif kanal gelişir. Eğer 7. haftadan önce genetik aberasyon mezonefrik kanal farklılaşmasını etkilerse hem renal hem reprodüktif duktal agenezi oluşur ve bebek birkaç hafta sonra ölür. Bilateral renal agenizili ve CBAVD'li hastalarda CF mutasyonları yoktur. Bu çiftlerin herhangi bir çocuklarının bilateral renal ageneziye maruz kalabileceği belirtilmelidir. Normal renal anatomili çocuk sahibi olmak, unilateral veya bilateral renal agenezili çocuk sahibi olmaktan daha iyidir. Bu çiftler için cesaretlendirici olmaktadır ama erken gebelikte USG ile kontrol yapılmalıdır.

Sonuç

Genetik temeli ortaya çıkarılabilen erkek üreme sistemi bozukluklarında çok sayıda ender görülen durum vardır. Girişimden önce sadece azoospermiklerde değil, ciddi oligospermik olgularda da uygun testlerin yapılması zorunludur.

Çeviri:
Dr. Abdullah Açıkgöz,
Dr. Uğur Öztürk,
Prof. Dr. Ramazan Aşcı
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Üroloji AD

Tanısal testiküler sperm toplanması sonrası dondurarak koruma, daha sonra ICSI sırasında kullanılmak üzere non-obstrüktif azoospermili tüm hastalarda tercih edilecek bir işlem midir?

Verheyen G, Vernaeve V, Van Landuyt L, Tournaye H, Devroey P, Van Steirteghem A.
Hum Reprod. 2004 Dec;19(12):2822-30

Testiküler spermin intrastoplazmik enjeksiyonu 1993'den beri azoospermli hastalarda yangın olarak yapılan bir tedavi işlemi haline gelmiştir. Azoospermi normal spermatogenezin görüldüğü obstrüktif azoospermi (OA) veya testiküler yetmezlik gibi non obstrüktif azoospermi (NOA) şeklinde gelişebilir. Testiste sperm varlığını öngören hiçbir güvenilir klinik preoperatif parametre yoktur. TESE'de sperm elde etme olasılığını belirleyecek tek klinik değer testiküler histolojidir. Ardışık ICSI sikluslarında tekrarlanan testiküler cerrahi devaskülarizasyona ve olası kalıcı hasara neden olabilir. Bunun önlenmesinde ön tanı biyopsi ile alınan sperm örneklerinin dondurularak korunması kullanılabilir. Bu çalışma retrospektif olarak NOA'lı hastalarda dondurulmuş-çözünmüş testiküler sperm kullanımının tedavi için düşük kısıtlayıcı kriterlerin kullanıldığı bir IVF programındaki etkinliğini ve tanısal olarak elde edilen spermin dondurularak korunması işleminin etkinliğini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

Çalışma Ocak 1998- Aralık 2002 tarihleri arasında yapılan 97 ICSI işleminin retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. NOA tanısı almış 69 erkek hasta (ort. yaş 35.1 yıl, dağılım 21-66 yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. Testiküler yetmezlik tanısı klinik bulgular ve testiküler biyopsi sonrası histolojik tanıya (germ-cell aplazi, maturasyon arresti, tübüler skleroz/atrofisi) göre konulmuştur. Hipospermatogenezli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmanın birinci kısmında 69 NOA'lı hastadan elde edilmiş dondurulup çözünmüş spermlerin kullanıldığı 97 ICSI işleminin sonuçları; ikinci kısımda ise 32 hastadan oluşan subgrupta 42 dondurulmuş, 44 yeni alınmış testiküler spermin kullanıldığı ICSI işleminin sonuçları incelenmiştir. Tüm hastaların sperm özellikleri, fertilizasyonları, embriyo kalitesi, gebelik ve implantasyon oranları değerlendirilmiştir.

Çalışmanın 1. kısmının değerlendirilmesi: Biyopsi örneklerinin histolojik inceleme sonuçlarına göre 69 hastanın 34'ü germ-cell aplazi, 18'i maturasyon arresti ve 8'i tübüler skleroz/atrofisi tanısı almıştır. Klinefelter sendromlu 9 hastada germ-cell aplazisi veya tübüler skleroz/atrofi görülmüştür. Dondurulup-çözünmüş testiküler spermler 97 ICSI işleminin 20'sinde (% 20.6) yoğun aramaya rağmen hareketli sperm bulunamadığından kullanılamamıştır. Siklusların 14'ünde oosit toplanma gününde yeni biyopsi örnekleri alınmıştır. Tedavi sırasında hastayla görüşülerek 5 vakada da donör spermi kullanılmıştır. Bir vakada da tedavi tamamen iptal edilmiştir.

Sperm bulmak için gereken ortalama sürenin 113 dakika/ siklus (3-384 dk) olduğu, tek bir sperm için sürenin 17 (2-85 dk) dakika olduğu görülmüştür. Altmış üç siklusta (% 82) motil sperm kullanılmışken, 6 siklusta (% 8) immotil sperm kullanılmıştır. Sekiz işlemde (% 10) ise motilitesi yetersiz sperm enjeksiyonu yapılmıştır. Fertilizasyon ve embriyo transfer oranları, devam eden gebelik ve implantasyon oranları sırasıyla % 58.4, % 83.0, % 20.8 ve % 11.3 bulunmuştur.

Çalışmanın 2. kısmının değerlendirilmesi: 32 hastada 44 ICSI siklusu yeni alınmış örnekle gerçekleştirilmiştir. Kırk iki siklusta ise dondurulmuş örnekle ICSI siklusu yapılmıştır. Otuz iki hastanın histolojik değerlendirmesi sonucunda 18'inde germ-cell aplazi, 9'unda maturasyon arresti, 3'ünde tübüler skleroz/atrofi bulunmuştur. Dondurulmuş örneklerde (18 dk) sperm başına araştırma süresinin yeni alınmış örneklerle (13 dk) karşılaştırılması sonucunda daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0.016). Yeni alınmış örneklerin kullanıldığı sikluslarda dondurulmuş örneklerin kullanıldığı sikluslara göre daha yüksek embriyo transfer oranları gözlenmiştir (% 93.2 vs % 76.2, p=0.028). Taze ve dondurulmuş sperm ile yapılan sikluslarda transfer için embriyo bulunamama sebepleri: fertilizasyon olmaması, zayıf ya da çatlamanın hiç olmaması, sadece aneploid embriyo varlığıdır. Fertilizasyon, devam

eden gebelik ve implantasyon oranları arasında her iki grup için de farklılık saptanmamıştır.

Hasta kabulünde kendi yaklaşımlarını göz önünde bulundurarak dondurulmuş testiküler örnekli ICSI sonuçları kabul edilebilir ve literatürde bildirilen diğer çalışmalarla kıyaslanabilir olduğunu bulmuşlardır. Bir kez sperm elde edilince enjekte edilen oosit başına yüksek fertilizasyon oranları elde edilmiştir. NOA'lı hastalar için dondurulmuş sperm kullanımındaki dezavantaj, yoğun çabaya rağmen enjeksiyona uygun sperm bulunamama riskidir (~% 20). Bu risk testiküler sperm dondurma işlemi için kısıtlayıcı olmayan kriter kullanmamalarıyla ilişkili olabileceğini söylemişlerdir. Tartışmanın ikinci noktası immotil dondurulup çözünmüş sperm kullanımıdır. ICSI programında motilite canlılılık göstergesi olarak ele alınır ve bu programlarda en önemli fertilizasyon başarısızlığı tam immotilitedir. Bu çalışmada testiküler NOA spermlerinin çok düşük sayı ve motilitede olmasına rağmen enjeksiyon için motil dondurulup çözünmüş sperm beklenmedik düzeyde yüksek bulunmuştur (% 92). Az sınırlandırılmış bir programda, dondurularak korunmuş testiküler sperm kullanımının üçüncü dezavantajı ise embriyo transferi olmayan sikluslardaki yüksek orandır (% 83). Bunun nedeni fertilizasyon başarısızlığının daha yüksek prevelansta bulunması yanında, dondurulmuş sikluslarda embriyo çatlaması hiç veya bozuk olmasına bağlanmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda, hasta kabulü için düşük kısıtlayıcı kriterlerin kullanıldığı bir programda bile tanısal testiküler sperm elde edilmesi sonrası dondurarak koruma işlemi tercih edilebilir olarak bulunmuştur. Sperm bulunamaması veya sadece immotil sperm bulunma olasılığını karşı, yeni cerrahi programlama veya çiftin donör spermi kullanımı ile ilgili rehberlik hizmetleri destek olarak kullanılmalıdır.

Çeviri:
Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sperm seçimi esnasında seminal plazma faktörleri tarafından kontaminasyon

Bjorndahl L, Mohammadieh M, Pourian M, Soderlund I, Kvist U.
J Androl. 2005 Mar-Apr;26(2):170-3

Semen içerikleri tarafından kontaminasyon sperm hiperaktivasyonu ve akrozom reaksiyonunu saklayabilir veya azaltabilir. Çinko, fertilizasyona ve özelliklede erken embriyonik gelişmeye zarar verir. Klinik pratikte seminal plazmadan spermatazoaların ayrılması için iki ayrı teknik kullanılır. Bunlar sperm mobilitesi (swim up) ve gradient santrifugasyon yöntemidir. Her iki metot da 20-60 dakikalık hazırlama süresi içerir. Uzayan zaman özellikle spermin osmotik stres altından kalkması için gereklidir. Spermatazoa değişik ve yüksek osmoliteli seminal plazmadan daha düşük osmoliteli seçim mediumuna hareket eder. Seminal plazma ve medium arasında uzamış temas sırasında seminal faktörlerin basit difüzyonu ile insemine medium kontaminasyonu olabilir.

Bu alandaki teknik çalışmalar primer olarak normal motil sperm ve sekonder olarak da reaktif oksijen radikalleri ile sperm hasarına yol açan seminal faktörlerin çıkarılmasına odaklanmıştır. Seminal plazma tarafından oluşan sperm hasarını azaltmak için bir yol da swim up öncesinde spermlerin sentetik bir medium ile dilue edilmesi ve yıkanmasıdır. Dahası seçim aşamasında difuzyonla kontaminasyonu azaltabilir. Ayrıca santrifüj tarafından indüklenen stres sperm vitalitesini etkiler. Bu nedenle likefiye semenden direk swim up'a dayalı metotlar ve zaman kazandırıcı aşamalar rölatif basitlikleri nedeni ile tercih edilir.

Bu çalışmada oosit ile temasa geçecek olan hazırlanmış spermatozoanın bulunduğu mediuma çinkonun likefiye semenden difüze olup olmayacağını ve swim up dansite gradienti karşılaştırılmıştır.

Deney 1

İlk olarak mediumdaki çinko konsantrasyonları sperm hazırlamadan önce ve sonra ölçülmüş, 2 cc'lik mediuma 0.5 cc semen eklenerek toplam adet örnek alınmış. Bu örneklere swim up yapılmış. Diğer taraftan 2 tabaka şeklinde 1 cc, % 90 ve 1 cc, % 45 pure sperm çözeltisi hazırlanmış ve bunun üzerine 1 cc ejakulat eklenerek gradient santrifüj yöntemi uygulanmış. Her iki teknik ile elde edilen seminal sıvıda çinko konsantrasyonları ölçülmüş, swim up yapılan ejakulatta çinko düzeyi mediumdaki çinko konsantrasyonundan belirgin düzeyde yüksek olarak ölçülmüş. Aynı şekilde gradient yöntemi yapılan ejakulatta çinko düzeyi mediuma göre yüksek bulunmuş ancak swim up'taki kadar belirgin artış izlenmemiştir.

Deney 2

Semen medium yüzeyleri arasındaki farklı düzeylerdeki çinko konsantrasyonları ölçülmüş, santrifugasyon sonrası elde edilen 5 spermsiz seminal sıvı örneği alınmış, swim up yapılarak 45 dakika inkube edilip 0,5 cc'lik 5 tabakaya alınarak çinko düzeyleri incelenmiş. Farklı katmanlardaki difüzyona bağlı olarak üst katmanlara doğru çinko konsantrasyonlarının arttığı izlenmiştir.

Deney 3

Swim up mediumunda zamana bağımlı olarak çinko konstrasyonlarının ölçümü yapılmış, bu amaçla swim up yapılmış spermsiz 7 farklı seminal sıvı örneği alınmış, 15. 45. ve 120. dakika inkube edilerek her zaman diliminde çinko ölçümü yapılmış, inkubasyon süresinin artması oranında çinko konsantrasyonlarının arttığı izlenmiştir.

Avrupa'da ART ile her yıl 300.000 sperm hazırlanmakta, bu prosedürlerin doğru değerlendirilmesi ve kalite kontrolünü sağlar. Swim up ve dansite gradient yöntemi en sık kullanılan tekniklerdir. Bu deneylerde son mediumda çinko konsantrasyonları ölçüldü ve spermin swim up için hazırlanmasının oositlerle sperm karşılaştırılması için kullanılan mediumda seminal plazma içeriklerini belirgin olarak arttırdığı gösterildi. Swim up prosedürlerinin aksine sperm oosit inkubasyon mediumunda dansite gradient santifurasyonu ile yüksek çinko konsantrasyonlarına ulaşılamadı.

Swim up hazırlığı sonrasında mediumda bulunan artık çinko konsantrasyonları, oosit maturasyonu, fertilizasyon

ve erken embriyonik gelişme için negatif faktör olabilir. Sonuçlar aynı zamanda gösterdi ki kapasitasyona uğramamış memeli spermleri arasında çinko varlığı akrozom reaksiyonunu inhibe edebilir ve inseminasyon mediumunda seminal plazma içeriklerinin varlığı memelilerde invitro fertilizasyon sırasında fertilizasyonu azaltabilir.

Klinik pratikte geniş oranda swim up mediumu kullanılarak swim up hazırlığı sonrasında az sayıda motil sperm verilmesini denemek ve karşılamak için ART laboratuarı özendirilmelidir. Bu şekilde bugünkü bilgilerimiz göstermektedir ki çinko ile seminal içeriklerin kontaminasyonu fertilizasyon için kullanılan damlada artacaktır. Aynı şekilde seminal içeriklerin inhibitör etkileri swim up sırasında başlangıçta düşük sperm sayısı ile ART tedavisinin başarısız olmasına neden olabilir. Dahası çoğu ART laboratuarında daha farklı ve daha iyi sperm populasyonu seçimine inanılarak sperm hazırlığı için dansite gradienti kullanılır. Bununla birlikte bu tekniği tercih edilebilir kılan seminal plazma içeriklerince daha az kontaminasyon olması olabilir.

Swim up hazırlanması sırasında seminal kontaminasyonun azaltılması için sperm seçim prosedürünün süresinin kısaltılması gerekir. Bu hipotonik şok ayarı için gereken zaman kısaltılarak sağlanabilir. Bunun için ejakulasyondan hemen sonra semen osmolaritesi 290 m. Osm'u geçmeye başlamadan seçim yapılarak kullanılan mediuma daha benzer osmolarite sağlanabilir.

Bu çalışma çinko benzeri maddelerle seminal plazma kontaminasyonunun ART prosedürlerinin başarısızlığına hangi mekanizma ile neden olduğunu göstermez, fakat sperm seçim tekniklerinin değerlendirilmesinin önemini gösterir. Aynı zamanda seminal plazma içerikleri ile olası kontaminasyon, sperm hazırlama prosedürlerinin değerlendirilmesi sırasında rutin olarak yapılmalıdır. Bu şekilde sperm fonksiyonu, erken embriyo gelişimi ve aynı zamanda oosit maturasyonu, fertilizasyon üzerine olan negatif etkileri önlenebilir.

Çeviri:
Dr. Bekir Aras, Uz. Dr. Necati Gürbüz
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Gonadotropin tedavisine cevapsız hipogonadotropik hipogonadizmli erkeklerde testiküler sperm kullanarak ICSI

Fahmy I, Kamal A, Shamloul R, Mansour R, Serour G, Aboulghar M.
Hum Reprod. Jul;19(7):1558-61, 2004.

Hipogonadotropik hipogonadizmli (HH) erkeklerde spermatogenezin başlatılması GnRH veya gonadotropinler kullanılarak başarılı bir şekilde sağlanabilir. Tedaviyi takiben ejakülatta spermatozoanın ilk görülme zamanı hastadan hastaya değişken olup, bu süre genellikle 3-6 ay'dır. Ancak bu süre 36 ayı da aşabilir. Düşük semen kalitesine rağmen, gebelik vakaların büyük bir çoğunluğunda meydana gelebilir. Ancak tam spermatogenez ve gebelik uzun dönem tedaviye rağmen vakaların tümünde elde edilemeyebilir. Medikal tedavi ile gebeliğin elde edilememesi nedeniyle ICSI yapılan olgular literatürde bildirilmiş ve gebelik oranı % 10 civarında rapor edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı gonadotropin tedavisine cevap vermeyen HH azoospermik erkeklerde TESE/ICSI sonuçları değerlendirmektir.

Bu çalışmada HH 15 azoospermik hasta vardı. Olgular testis volümlerinin küçük (6-8 ml) olmasından başka, gonadotropin tedavisiyle testis hacminde önemli bir artış olmamış hastalardan oluşuyorlardı. Yaş ortalamaları 38 idi. Hiçbir hastada karyotip anomalisi ve inmemiş testis yoktu. Tüm hastalar daha önceden farklı zaman, süre ve dozlarda gonadotropin tedavisi almıştı. Bundan dolayı tüm hastalarda değişik düzeylerde virilizasyon saptandı.

ICSI programımıza dahil etmeden önce, hastalar haftada 3 kez 75 IU hMG, 5000 IU hCG haftada bir veya iki defa olmak üzere en az 6 ay süreyle kullandılar. HCG dozu testosteron düzeyine göre ayarlanmış. Semen analizi 3 ayda bir yapılmış. Bu tedavi ile azoospermik kalan hastalara standart TESE uygulanarak ICSI yapılmış. Ayrıca testis histopatolojik olarak da değerlendirilmiş.

Toplam 15 hastanın 11 tanesinde sperm testiküler dokudan elde edilebilmiş ve ICSI'de kullanılmış. Sadece 1 hastada dondurma işlemi için de yeterli sperm bulunmuş. İki kimyasal gebelik oluşmuş ancak klinik gebeliğe dönüşmemiş. Bu noktada 6 hasta çalışmadan ayrılmış (4'ü sperm bulunamayan, 2'si bulunan hasta grubunda). Kalan 9 hasta gonadotropin tedavisine bir 6 ay daha devam etmiş. Bunların 3'ünde ejakülatta sperm görülmüş. Azoospermik kalan 6 hastanın 1'inde dondurulmuş sperm olmak üzere, 5'ine de sekonder TESE yapılarak (tüm hastalarda sperm bulundu) yeniden ICSI yapılmış. Bir hastada birinci TESE'ye göre çok daha kolay sperm bulundu gelecek uygulamalar için de dondurulmuş. Bir kimyasal gebelik ve 3 klinik gebelik oluşmuş, bunların 3'ü sağlıklı doğumla sonuçlanırken 1'inde gebelik devam etmiş. Ejakülatta sperm bulunan 3 hastanın 2'si çalışmadan ayrılmış. Kalan hasta hormonal tedaviye devam etmiş ve ICSI ile canlı doğum elde edilmiş.

İşlemden sonrası 6 ay takipte komplikasyon görülmemiş ve testis boyutunda küçülme bulunmamış. Prepubertal histolojili hastaların 3 tanesinin bazal FSH ve testosteron seviyeleri düşük olması ve tedavi esnasında ICSI öncesinde normale gelmesi dikkate değer bulunmuş.

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm veya Kallmann sendromu erkekler arasında yaklaşık olarak 1/10.000 prevalansa sahiptir. Hipogonadotropik hipogonadizm tedavisi için kullanılan protokoller değişken olup, hormon tedavisine alınan yanıtlar kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmektedir. HH hastalarda hormonal tedaviye değişken yanıt alınmasında inişi sorunlu olmuş testis varlığı, küçük testis varlığı ve kişiye özgü olan hipofiz bezinin rezidüel fonksiyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.

Birçok çalışma, hipogonadotropik hipogonadizmde uzun süreli tedavinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Literatürdeki çalışmalarda bu tedavilerin başarı kriterleri spermatogenezin başlaması ve gebeliktir. HCG/HMG kombinasyonlarının spermatogenezi sağlamadaki başarısının % 40-80 arasında değiştiği gösterilmiştir.

Çalışmada hormonal tedaviye rağmen azoospemisi devam eden hastaların en belirgin özelliği testis hacminde belirgin bir artışın olmaması idi. FSH, testiküler mikrovaskülarizasyonun kontrolünde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hormonal tedavi siklusların tekrarlanan kesintileri, testiste fibrotik değişikliklere

yol açabilir. Bu durum gelecekteki hormonal tedaviyi olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada, hastaların tümünde aralıklı hormonal tedavi öyküsü olup bu durumun hormonal tedaviye geç yanıt almasından sorumlu olabileceğini vurgulamışlardır. Gros tübüler hiyalinizasyonun gözlendiği 3 hastanın testiküler histopatolojisi bu durumu desteklemektedir.

HH hastalarda tedavinin uzun dönem gerektirmesi nedeniyle hastaların uyumu önemli bir konudur. Çalışmada 8 hastanın (% 53) tedaviyi bırakması, üstelik bunlardan ikisinin 12 aylık hormonal tedaviyi takiben ejakülatlarında sperm görülmesine rağmen olmuş olması uyumsuzluğun ne kadar önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. HH hastalardaki uzamış gonadotropin tedavisi daha iyi sperm elde etme oranları ve belki de normal gebelikle sonuç alma imkanı sağlayabilmesine rağmen, hormonal tedavi altındaki hastalara daha erken dönemde yardımlı üreme tekniği uygulamasını önererek hastaların uyumunu artırabileceğini vurgulamışlardır. Hormon tedavisi esnasında HH hastaların ejakülatında sperm görülmeden çok önce testislerinde görülür. Testiküler sperm kullanarak ICSI, uyumsuz hastada, hormonal tedaviye isteksiz veya hormonal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda gebelik elde etmek için düşünülebilir. Bununla beraber uzamış hormonal tedavi, TESE/ICSI sonuçlarını iyileştirmek için makul kabul edilecek uzun dönem için düşünülmelidir.

Çeviri:
Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İdrar insektisid metabolitlerinin düzeyleri ile insan spermindeki DNA hasarı arasındaki ilişki

Meeker JD, Singh NP, Ryan L, Duty SM, Barr DB, Herrick RF, Bennett DH, Hauser R.
Hum Reprod. 2004 Nov;19(11):2573-80

İnsanların çağdaş insektisidlere geçici olarak maruz kalması değişik yollarla olmaktadır. Potansiyel maruziyet yolları, bulaşmış gıdaların yenmesi, evdeki ve dışarıdaki havanın solunması veya deri yoluyla bulaşma şeklinde sıralanabilir. Çevresel kimyasalların insan üzerine olan etkisini inceleyen İkinci Birleşik Devletler Raporu, Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi (NHANES, 1999-2000) ile bildirilmiş ve Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerin % 90'ından fazlasının idrarında bir klorpirifoz ve klorpirifoz metil metaboliti olan 3,5,6 trikloro-2-piridinol (TCPY) düzeylerinin, % 75'inden fazlasında ise bir karbaril ve naftalen metaboliti olan 1-naftolün (1N) idrar düzeylerinin ölçülebilir düzeylerde olduğu açıklanmıştır.

Bu çalışmayı yapan yazarlar, daha önce karbaril (carbaryl) ve klorpirifoz (chlorpyrifos) gibi insektisidler ile insan spermindeki DNA hasarı arasındaki ilişkinin incelenmediğini bildirmektedirler. İyi bilinen insektisidlerden olan dibromoklorpropan (DBCP)'ın rat sperminde DNA tek zincirinde kırılmalara (single strand breaks=SSBs) yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca pestisid üretemi yapan kişilerin lökosit ve lenfosit hücrelerinde DNA hasarı olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir. Çalışmaya Ocak 2000-Nisan 2003 tarihleri arasında Boston/ABD'nde bulunan Massachusetts Genel Hastanesi androloji laboratuarında kısırlık şikayeti ile başvuran erkekler alınmıştır. Hastalardan idrar ve semen örnekleri aynı gün alınmış, idrar örnekleri daha sonra TCPY ve 1N düzeylerine bakılmak üzere -20 °C'de saklanmıştır. İdrardan glukuronid ve sülfat bağları arındırıldıktan sonra, TCPY ve 1N düzeyleri, gaz kromatografi-kimyasal iyonizasyon-tandem kitle spektrometri yöntemi ile ölçülmüştür. Ölçülen bu düzeylerde biyokimyasal bir düzeltme yöntemi olan kreatinin düzeyleri ile düzeltme kullanılmamıştır. Kreatinin düzeyleri, cins, yaş, kas kitlesi, ırk, diyet, aktivite ve günün değişik saatleri gibi faktörlerden etkilendiği için, bunun yerine idrarın özgül ağırlığı ile düzeltme yöntemi kullanılmıştır.

Sonuçlara baktığımızda, Comet assay parametreleri ve idrar insektisid metabolitlerinin düzeyleri açısından 368 hastadan 260'ının uygun olduğu görülmüştür. On altı hastanın semen örneği olmadığı için, 19 hastanın da azoospermik olması nedeniyle Comet assay yapılamamıştır. Dokuz hastanın örnekleri kaybolmuş ve 34 olgunun idrarında insektisid metabolitlerinin düzeyleri ölçülememiştir. Değerlendirilen hastalarda, TCPY ve 1N düzeyleri orta derecede korale bulunmuştur (Sperman korelasyon katsayısı=0.3: $p< 0.001$). TCPY konsantrasyonlarının geometrik ortalaması 1.71 µg/L olmak üzere alt düzeyi 40.7 µg/L olarak, 1N ise geometrik ortalama 2.12 µg/L olmak üzere alt düzeyi 160 µg/L olarak saptanmıştır.

Ortalama Comet genişliği 126 µm (47.6-223 µm), ortalama TDM 57.1 µm (25.7-107 µm), % Tail ortalama 26.5 µm (9.9-64.4 µm) olarak hesaplanmıştır. Comet genişliği ve TDM özgül ağırlığı kabul edilebilir düzeylerde olan 214 hastada oldukça korale bulunmuştur (Sperman katsayısı=0.9: $p< 0.001$). Bununla birlikte, comet genişliği ve % Tail arasında yalnızca hafif bir korelasyon saptanmıştır (Sperman katsayısı=0.2 $p=0.001$). TDM ve % Tail arasında korelasyon saptanmamıştır (Sperman katsayısı= -0.08, $p=0.2$).

Demografik değişkenlerin hiçbirisi Comet genişliği, TDM ve % Tail için prediktör olarak saptanmamıştır. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda yaş ve sigaranın DNA hasarı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada yaş ve sigara içimi gibi faktörlerle ilgili düzeltmeler yapıldıktan sonra, en güçlü ve stabil ilişki 1N ve % Tail arasında bulunmuştur. İdrar insektisid metabolit düzeyleri ile üç Comet parametresi karşılaştırıldığında, % Tail ile pozitif korelasyon, Comet genişliği ve TDM ile negatif korelasyon saptanmıştır. Comet genişliği dışlandığında, % Tail ve TDM arasında güçlü bir negatif korelasyon saptanmıştır. Bunun aksine TDM dışlandığında, % Tail ile Comet genişliği arasındaki zayıf ilişkinin daha güçlü bir hale geldiği bildirilmiştir. Bu bulgular, Comet parametreleri arasında daha önce tanımlanmamış bazı ilişkilerin olabileceğine işaret

etmektedir.

Bütün bu karmaşık bulgular ele alındığında özet olarak, idrar 1N düzeyleri ile % Tail arasında pozitif bir korelasyon, TDM arasında ise negatif bir korelasyon olduğu söylenebilir. Benzer ilişkinin idrar TCPY düzeyleri için de geçerli olduğu saptanmıştır.

Comet parametreleri arasında zıt ilişkilerin saptanması beklenmeyen bir durum olmasına rağmen, bu durumun olası açıklaması şöyle olabilir; Bu durum değişik DNA hasarlanma tipleri ile ilişkili olabilir. Örneğin, DNA çift sarmal kırıklarında (Double strand breaks=DSBs), küçük DNA parçacıkları Comet'in baş kısmından uzak noktalara migrate olur, ancak bu parçacıkların yoğunluğu oldukça düşüktür, yani çok az miktarda DNA parçacıkları içermektedir. Böyle bir durumda TDM büyük, % Tail ise düşük olacaktır. Tek zincir DNA kırılmalarında bu oranlar tersine dönecektir. Bu çalışmanın sonuçları mevcut hipoteze göre değerlendirildiğinde, % Tail oranları DNA tek zincir kırılmaları (SSBs) olarak yorumlanabilir. Yine bu hipotezden hareketle, insektisid metabolitlerinin DNA'da SSBs kırılmalarına yol açtığı söylenebilir. DNA SSBs hasarının ayrıca iyonize radyasyon, oksidatif ajanlar ve alkilleyici ajanlar tarafından da oluşturulduğu gösterilmiştir. Karbamatlar ve karbaril ile klorpirifoz gibi maddeleri de içeren organofosfatlar ve metabolitleri protein alkilasyonu yoluyla alkilleyici ajanlar gibi DNA hasarına yol açmaktadırlar. Ayrıca alkilleyici antineoplastik ajanlardan olan busulfan ve siklofosfamidin memelilerde spermatogenezi bozduğu ve spermde DNA hasarına yol açtığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Bazı alkilleyici ajanlar ise yalnızca sperm ve spermatid sayısını etkilemekte, morfolojisini etkilememektedirler. Ayrıca bu çalışmayı yapan otörler, daha önce yapmış oldukları bir çalışmalarında 1N'nin sperm konsantrasyon ve motilitesini azalttığını, ancak morfolojisini etkilemediğini göstermişlerdir. Bu da DNA hasarı için ek bazı mekanizmaların olabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada sperm DNA'sının % Tail oranları ile idrar insektisid düzeyleri arasında önemli bir ilişkinin saptanmış olması, karbaril ve klorpirifoz gibi insektisid metabolitlerinin çevresel kirliliği ile insan sperm DNA'sında hasarlanmanın olabileceğine işaret etmektedir. Ancak ileride yapılacak çalışmalarla hangi DNA hasarlanmasının önemli olduğu ve hangi insektisidlerin gerçekten DNA hasarına yol açtığı net olarak ortaya konabilecektir.

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

Yaşlı erkeğin sperm üretimi

Ng KK, Donat R, Chan L, Lalak A, Di Pierro I, Handelsman DJ.
Hum Reprod. 2004 Aug;19(8):1811-5.

Kırklı yaşlardan sonra çiftlerin azalan fertilitesinde, erkek faktörünün etkisi konusunda, özellikle seçilmemiş örnek tabanlı, az bilgi mevcuttur. Bu çalışmada sağlıklı, infertil olmayan yaşlı erkeklerin sperm üretimi, genç kontrol grubununki ile karşılaştırılmaktadır.

PSA yüksekliği nedeniyle sitolojik inceleme için semen örneği veren 55 hasta (52-79 yaş) ile inseminasyon programı kapsamında donör seçimi için semen örneği veren 409 gönüllüye (<52 yaş) ait örnekler değerlendirilmektedir. Aynı laboratuvarda faz-kontrast mikroskopi, Neubauer kamera, Papanicolaou boyama, "strict" kriterler kullanılmakta ve değerlendirmede DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) kılavuzları esas alınmaktadır. Ayrıca sperm başının 1/3'ünden fazla olan sitoplazmik artıklar da dikkate alınmıştır.

Gruplar arasında sperm dansitesi açısından fark gözlenmezken, semen volümü ve total sperm sayısı açısından çalışma grubunda, sırasıyla % 47 ve % 64 azalma saptanmıştır. DSÖ referans aralıklarına göre çalışma grubunda semen volümü, sperm dansitesi ve total sperm sayısı normalden düşük olan olguların oranı, sırasıyla % 20, % 22 ve % 22 iken; aynı oranlar kontrol grubunda, sırasıyla % 20, % 6.5 ve % 6.9 olarak bulunmuştur. Tamamen normal semen örneğine sahip olguların sayısı çalışma grubunda % 30, kontrol grubunda % 72 oranındadır ($p<0.0001$).

Örnek sonrası biyopsi alınarak prostat kanseri tanısı konan 26 olgunun yaş, semen volümü, sperm dansitesi ve üretimi açısından kanser saptanmayan diğer yaşlı olgulardan farkı yoktur. Yaşlı olgularda anormal morfoloji, düşük sperm vitalitesi oranları daha yüksektir. Aynı şekilde teratozoospermi indeksi ve sitoplazmik artık oranları da yüksektir. Anomali anlamında kuyruk defekti oranı farklı, ancak sperm baş ve boyun defekti oranı farksız bulunmuştur.

Çalışma, kişilerin semen örneği vermek anlamında pek gönüllü olmadıkları bir yaş döneminde, farklı bir fırsatı değerlendirmektedir. Ancak semen volümünü önemli ölçüde belirleyen prostat ve seminal vezikül sekresyonları açısından abstinans süresinin standardizasyonu yapılmamıştır. Ayrıca hemen sonrasında biyopsi alınacak olmasının yarattığı anksiyete ejakülat volümünü etkilemiş olabilir. Volümdeki azalma, bozulmuş androjen etkisine, aksesuar glanların subklinik patolojilerine ve/veya ejakülasyon bozukluklarına bağlı olabilir. Aslında yaşa bağlı azalan ejakülasyon sıklığı, aksesuar glandların işlev kaybını eksik değerlendirmeye de sebep olabilir.

Sperm üretiminin göstergesi olarak total sperm sayısının yaşlı erkeklerde düşük bulunması, spermatogenezde bozulma ile uyumludur. Sperm morfolojisi ve vitalitesinde gözlenen bozulma ise germinal epiteldeki dejeneratif değişiklikleri ve/veya spermatogenez ile ilgili intrensek program kusurlarını yansıtıyor olabilir.

Literatürde bu yaş grubunda semen bulgularını değerlendiren önceki iki çalışmanın birinde büyükbabaların oluşturduğu ve babaların oluşturduğu gruplar karşılaştırılmıştır. Yaşlılarda semen volümündeki düşme ve total sperm sayısı değişikliği açısından fark anlamsız bulunurken, sperm dansitesi belirgin artış göstermiştir. Diğer çalışma semen volümü ve total sperm sayısında progresif bir düşme, sperm dansitesinde ise belirgin olmayan bir düşme eğilimi özellikle 70 yaş üstü erkeklerde gözlenmiştir. Bu çalışmada da semen volümü, sperm dansitesi ve total sperm sayısında DSÖ normlarından sapmalar bulunmuştur. Etkilenmenin en fazla olduğu yaş 70 yaşın üzeridir. Nitekim post mortem bir çalışmada yaşlanmanın testis büyüklüğü üzerindeki etkisi sadece 8. dekatta anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışmada yaşlı erkeklerde sperm dansitesinin azalma göstermediği ancak azalmış semen volümünün total sperm sayısındaki azalmayı maskeleyebileceği sonucuna varılmıştır. Sperm morfolojisi ve vitalitesinde de yaşla birlikte azalma görülmüştür. Ancak tüm bu yaşla ilgili değişiklikler ılımlı düzeydedir ve fertiliteyi ne oranda etkileyecekleri belirsiz kalmıştır.

Çeviri:
Dr. Taner Tanınmış, Doç. Dr. Haluk Erol
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnmemiş testis öyküsü olan oligozoospermik erkeklerde nokturnal skrotal soğutma ile semen kalitesinde iyileşme

Jung A, Schill WB, Schuppe HC.
Int J Androl. 2005 Apr;28(2):93-8.

Skrotal sıcaklığın ölçülmesi için taşınabilir cihazlar kullanılması ile 36 °C üzerindeki skrotal sıcaklık değerlerine sadece uzun süre oturma ile değil özellikle gece uykusu sırasında da ulaşıldığı kanıtlanmıştır. Genital ısı dağılımda, perigenital hava sirkülasyonu önemli bir faktördür ve uyku sırasında belirgin şekilde azalmaktadır. Bununla beraber, testiküler sıcaklık, skrotal sıcaklıkla ilişkilidir. Ortak bir hipoteze göre uzun dönem kronik genital hipertermi nedeni ile 36 °C üzerindeki skrotal ve takiben testiküler sıcaklıklar, spermatogenezi bozarak semen kalitesinin azalmasına yol açmaktadır. Oligoastenoteratozoospermili (idiyopatik veya varikosel ile ilişkili) 20 erkek ile yapılan bir çalışmada, nokturnal skrotal soğutma ile 8 ve 12 hafta sonra semen kalitesinde iyileşme gözlenmiştir (Jung ve ark. 2001). Bu çalışma; bu yaklaşımın inmemiş testis öyküsü olan oligozoospermik infertil erkeklerde de semen kalitesini iyileştirebileceği hipotezini araştırmaktadır.

İnfertil erkeklerin klinik değerlendirme ve semen analizleri WHO kılavuzlarına göre yapılmış. Testiküler volüm, Prader orşiometre ortalamalarına göre değerlendirilmiş. Testis, epididimler, prostat ve seminal veziküller, varikosel varlığı doppler ultrasonografi ile değerlendirilmiş. FSH, LH ve testosteron, soğutma periyodunun başında ve sonunda ölçülmüş. Nokturnal skrotal soğutma cihazı, elastik bant ile kasıklara fiske edilen iki plastik hazneden oluşmaktadır. Haznenin skrotuma bakan yüzüne 8 mm çaplı 20 delik açılır. Haznelerin, plastik tüp ile membran pompasına bağlanması ile oluşturulan sistem sayesinde perigenital hava sirkülasyonu artırılmaktadır.

Ekim 1999 ile Eylül 2002 arasında, tedavi ve kontrol grubu olarak, inmemiş testis öyküsü olan oligozoospermik infertil toplam 40 erkek çalışmaya alınmış. Sperm yoğunluğu 1x106'dan az, nekrozoospermi, semen volümü 1 ml'nin altında, enfeksiyon veya genital sistemin kronik inflamasyonu dışlama kriterleriydi. Tedavi grubundaki katılımcılara 12 hafta süresince her gece cihazı kullanmaları önerildi ve soğutma süresince her 4 haftada bir semen analizi yapılmış. Kontrol grubundaki 20 hastaya, ilk vizit sırasında ve 7-16 hafta sonrasında semen analizi yapılmış. Tedavi grubundaki 18 hastaya, iki gece boyunca sürekli skrotal sıcaklık profili için ölçüm yapılmış.

Soğutma uygulanan ve kontrol grubundaki erkekler ve partnerlerinin yaşları arasında istatistiksel fark saptanmamış (erkekler: 32,5-34,5; kadınlar:30,5-31,5). Tedavi grubundaki hastaların 8'i ve kontrol grubundaki hastaların ise 11'inde bilateral inmemiş testis öyküsü mevcutmuş. Tedavi grubunda 7 hasta, kontrol grubunda 5 hasta testis indirmek için 5 yaşında (ortalama) hormonal tedavi görmüş. Tedavi grubundaki 14 hasta (3 hasta başarısız hormonal stimulasyon sonrası) ve kontrol grubundaki 11 hastaya (1 hasta başarısız hormonal stimulasyon sonrası) ortalama 9 yaşında orşiopeksi uygulanmış.

Testiküler volüm ve hormon değerleri her iki grupta da farklı değildi. Tedavi grubu ile kontrol grubunun infertilite süreleri birbirine benzerdi (19-70 ay ile 12-66 ay). Gündüz skrotal sıcaklık profili ortalama değerleri 35,1°C (sağ) ve 35,5 °C (sol)'dir. Soğutma yapılmadan nokturnal skrotal sıcaklık profili değerleri 35,7 °C (sağ) ve 35,8 (sol)'dir ve soğutma sonrası nokturnal skrotal sıcaklık profili değerleri sağ 34,9 °C ve sol 35,0 °C olarak ölçülmüştür. Nokturnal skrotal soğutmanın her iki taraf skrotal sıcaklıkta 0,8 °C azalmaya neden olduğu görülmektedir.

12 haftalık tedavi sonrası nokturnal skrotal soğutmanın hormon parametrelerine bir etkisi olmamıştır. Bunun aksine, 8 hafta ve 12 hafta soğutma sonrası sperm yoğunluğu ikiye katlanmıştır. Toplam sperm sayısı çalışmanın başlangıcında 23,9x106 iken 8 hafta sonra 38x106 ve 12 hafta sonra 39,6x106 olarak ölçülmüştür ($p<0.001$). Tedavi grubunda soğutmanın seksüel kaçınma, semen volümü, sperm motilitesi ve sperm morfolojisi üzerine etkisi olmayıp aynı parametreler için kontrol grubu ile arasında istatistiksel fark saptanmamış.

Nokturnal soğutmanın 6.-8. haftalarında 4 çiftte ve bitiminde 2 çiftte hamilelik tespit edilmiş. 2 çiftte ise teda-

vi 1 ve 2 sene sonra tekrarlandığında soğutmanın yaklaşık 8. haftasında gebelik sağlanabilmiş.

İnmemiş testis öyküsü olan oligozoospermik infertil erkeklerdeki semen kalitesinde düşüklük, orşiopeksiye rağmen tübüler kompartımandaki geri dönüşümsüz hasar ile açıklanmaktadır. Bu pilot çalışmada, inmemiş testis öyküsü olan oligozoospermik 20 infertil erkekte nokturnal skrotal soğutma ile 8 ve 12 hafta sonra sperm yoğunluğu ikiye katlanmıştır. Sperm yoğunluğunun başlangıçta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubunda daha fazla olması ve tedavi sonrası her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel farkın saptanmaması bu çalışmanın sınırlamalarından bir tanesidir. Tedavi grubundaki çiftlerin % 20'si tedavi sırasında ve tedavi devam eden çiftlerin % 10'unda gebelik tespit edilmiştir. Hava akımı subjektif olarak algılandığı için bu çalışma çift kör olarak uygulanamamıştır. Ancak tedaviden 4 hafta sonra sperm yoğunluğunun değişmemesi plasebo etkisinin ayrıt edilmesinde önemlidir. Nokturnal skrotal soğutma yolu ile semen kalitesinde artış için bizim hipotezimiz; azalan testiküler sıcaklığın spermatositlerde hücre bölünmesini ve spermatitlerdeki diferansiyasyonu stimüle etmesidir. Bu çalışmada, nokturnal skrotal soğutmanın semen kalitesini artıran maliyeti düşük tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir. En önemli sonuç parametresi hamilelik oranı olmalıdır. Hamilelik oranlarına etkisi için kontrollü prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

Çeviri:
Prof. Dr. Hasan Biri
Arş. Gör. Dr. Cenk Acar
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Orşiopeksi hikâyesi olan NOA'li hastaların testislerinden sperm elde etme ve ICSI sonuçları

Vernaeve V, Krikilion A, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H.
Hum Reprod. 2004 Oct;19(10):2307-12.

NOA hastalarında testis biyopsisi sperm elde etme konusunda her zaman başarılı olamamaktadır. Birçok küçük çaplı kriptorşidizim ile seyreden NOA hastalarında TESE sonrası ICSI ile gebelik başarısı bildirilmiştir. Bu çalışmada geniş sayısıyla, orşiopeksi hikâyesi olan, histolojik NOA gösterilmiş, başka patolojisi olmayan hastalar sunulmuştur.

Ocak 1995-Aralık 2002 tarihleri arasında NOA hastaların dosyaları incelenmiştir. Geniş bir klinik ve laboratuar inceleme sonrası 213 hastada izah edilemeyen NOA tanısı konulmuştur, 79 NOA hastada tek veya çift taraflı orşiopeksi hikâyesi mevcut idi. Orşiopeksi uygulanmamış kriptorşidizm vakaları bu seriye dâhil edilmemiştir. On altı vakada (% 20.3) tek taraflı, 49 vakada (% 62) çift taraflı orşiopeksi hikayesi mevcut idi, 14 vakada ise (% 17.7) bu bilgi sağlıklı elde edilememişti. Testiste doku ~ 1cm cilt kesisinden sonra ~150 mg testis dokusu alınarak uygulanmıştır, doku parçalanması sonrası eğer spermatozoa bulunmamış ise raslantısal bölgelerden en az 4 biyopsi daha alınmış ve spermatozoa aranmıştır. Spermatozoa veya uzamış spermatid (Sd2 evresi) sperm bulunmuş kabul edilmiştir. Her hastadan histolojik inceleme için örnek alınmıştır. Kriptorşidizm hikâyeli hastaların dondurulmuş-çözülmüş veya taze kullanılan spermleri ile uygulanan ICSI sonuçları izah edilemeyen NOA hastalardan elde edilen taze sperm ile uygulanmış ICSI sonuçları karşılaştırılmıştır. Fertilizasyon 16-18 saat sonra mikroskopta iki pronükleus görülmesiyle tanımlanmıştır. ICSI sonrası 2 veya 3 gün sonra transfer yapılmıştır, kimyasal gebelik transferi takiben 11. günde serum HCG iki kez yüksek bulunmasıyla konulmuştur, klinik gebelik ise ultrasonda ~5 haftada kalp atımı görülünce tanımlanmıştır. İmplantasyon hızı ise klinik gebelik sayısının transfer edilen embriyo oranı olarak verilmiştir.

Kriptorşidizm hikayeli 79 hastanın 54 tanesinde (% 68.4) histolojik inceleme germ hücre aplazisi (Sertoli Cell only), 20 tanesinde (% 25,3) komplet veya inkomplet maturasyon duraklaması, 5 kişide ise (% 6.3) tubuler skleroz ve atrofi tanısı konulmuştur. Total sperm elde etme oranı 79 hastanın 41'inde başarılmıştır (% 43); 54 germ hücresi aplazisi vakasında 26 (% 48); 20 maturasyon duraklamasında 14 vakada (% 70); ve 5 skleroz ve atrofi vakasının birinde (% 20) sperm bulunmuştur. Sperm 49 çift taraflı kriptorşidizm hikâyesi olan hastaların 21'inde (% 43), 16 tek taraflı kriptorşidizm hikâyesi olan hastanın 9 tanesinde (% 56,2) sperm elde edilmiştir (P= 0,4). Sperm bulunan hastaların yaş ortalaması 32 (29,7–34,4) bulunmayanların yaş ortalaması 35,1 (2,3–37,8). Sperm bulunanların orşiopeksi yaş ortalaması 10,6, bulunmayanların yaş ortalaması 15,5 bulunmuştur. Hastaların yaşı, orşiopeksi yaşı, testis hacmi, serum FSH, testosteron, FSH/LH oranı, ve androjen sensivite indeksi tayinleri sperm bulma konusunda öngörüde bulunma konusunda yardımcı olmamıştır. Yirmi beş hastada histolojik olarak spermatozoa görülmez iken TESE'de sperm elde edilebilmiştir, 38 kişide ise histolojik olarak da TESE ile de sperm bulunamamıştır. Histolojik incelemenin sensivitesi % 34,2; spesifite % 100; pozitif prediktivite % 100; negatif prediktivite % 60,3 bulunmuştur. Aynı dönemde izah edilemeyen NOA tanısı konulmuş 213 kişiden 71 tanesinde (% 33,3) TESE ile sperm bulunabilmiştir, bu kişilerin yaş ortalaması 35,2 (34–36,4) bulunmuştur. Orşiopeksili sperm dondurulmuş 5 çifte 6 siklusda transfer yapılmış ve 1 tanesinde canlı doğum olmuştur. Kriptorşidizm hikâyeli hastalar ile izah edilemeyen NOA hastaların karşılaştırılmasında; fertilizasyon oranı, embriyo kalitesi, gebelik oranı ve implan-tasyonda bir fark oluşmamıştır. Bu çalışmada doğan erkek çocuklarda kriptorşidizm saptanmamıştır, bunun gelecek çalışmalarda sayının artarak değerlendirilmesi gerekir.

Sonuç olarak sperm bulma oranı kriptorşidizm hikâyesi olan hastalarda diğer NOA hastalar ile benzerlik göstermektedir. Ne yazık ki bugün hala kriptorşidizm hikâyesi olan veya genel NOA olan hastalarda sperm bulmayı öngörüde bulunma konusunda elimizde bir veri yoktur.

Çeviri:
Doç. Dr. Hamdi Özkara
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD

Testiküler histolojiye göre varikoselektomi sonrası tesiküler büyüme, sperm konsantrasyonu, motilite yüzdesi ve gebelik sonucu

Pasqualotto FF, Lucon AM, de Goes PM, Hallak J, Sobreiro B, Pasqualotto EB, Arap S.
Fertil Steril. 2005 Feb;83(2):362-6.

İnfertilite sperm hasarı veya sperm yapımında bozulmaya neden olan çeşitli hastalıkların tek klinik bulgusu olabilir ve erkek infertiliesi neden anlaşılırsa daha iyi tedavi edilebilir. Sıçan ve farelerde sol varikosel oluşturulmasının bilateral testiküler hasar ile sonuçlandığı bilinmektedir. Tek taraflı dahi olsa varikosel oluşturulmuş hayvanlarda semen kalitesi azalmaktadır. Bununla birlikte, varikoselin testiküler fonksiyonda yetmezliğe neden olduğu, bazı olgularda ise parsiyel veya total spermatogenetik arrest yaptığı ve/veya androjen üretiminde bozulmaya neden olduğu ana problem olarak kalmıştır.

Sertoli hücrelerinde progresif hasar, matürasyonlarını tamamlamadan önce spermatogenetik hücrelerde vakuolizasyon ve yıkım varikoselin sonucu olarak meydana gelebilir. Ayrıca, varikoselli hastalarda Sertoli hücrelerinin sekretuar disfonksiyonu da tespit edilmiştir. Varikoselli bireylerde testis içinde androjen bağlayıcı protein sentezi kontrol grubu vakalardan belirgin olarak düşüktür. Varikoselli bireylerde Leydig hücre sekretuar disfonksiyonu da vardır ve testis içi testosteron yoğunluğu kontrol grubundan düşüktür. Hayvan deneylerinde testosteron sentezindeki azalmanın esas olarak 17,20 dezmolaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir. Varikosel patogenezi bir sır olarak kalmasına rağmen, varikosel ile birlikte olan testiküler değişiklikler iyice gösterilmiştir. Varikoselin çeşitli etkileri vardır ve dahası, varikosel sadece spermatozoanın fizyolojisi ve potansiyel reprodüktif fonksiyonlarını etkilemez, haploid erkek gametin fertilizasyon kapasitesini de etkiler.

Histolojik etkilenim derecesi varikoselin klinik evresinden bağımsız gibi görünmektedir. Genelde, testiküler bozukluk varikosel tarafında daha belirgindir. Düşük sperm sayısı ile infertil erkeklerde azoospermik olmadan önce germ hücre aplazisi veya matürasyon arresiti gibi anormal histolojik örnekler izlenirler.

Bu çalışmanın amacı, varikosel tedavisi sonrasında germ hücre aplazisi veya matürasyon arresti olarak adlandırılan iki testiküler histoloji örneğini değerlendirmektir. Bu bilgi, varikoselektomi uygulanmış bireylerdeki testiküler histoloji örneğinin sperm sayısında ve gebelik sonucunda düzelme ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağının bilgilendirmede kullanılabilecektir.

Çalışmaya primer infertilte nedeni ile varikoslelektomi yapılan 107 hasta çalışmaya alındı. Tüm kadınlar öz geçmiş, hormon düzeyleri ve histerosalpingografilerine göre normal olarak değerlendirildi. İnfertilite tanısı 1 yıllık korunmasız ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamama olarak konuldu. Erkek hastalara detaylı öykü ve fizik muayene yapılmış, testis boyutları ölçüldü. Fizik muayenede varikosel saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Antioksidan kullanan hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Yetmiş sekiz hastaya operasyon esnasında tanısal testis biyopsisi yapıldı. Kırk üç hastaya sol, 35 hastaya bilateral varikoselektomi uygulandı. Biyopsi, her iki testisten sadece araştırma amaçlı olarak alındı. Bu hastaların 60'ında germ hücre aplazisi veya matürasyon arresti (primer sparmatosit düzeyinde) ve sadece 18 hastada normal veya hipospermatogenezis saptandı. Böylece hastalar testiküler histolojilerine göre iki gruba ayrıldılar: Grup–I (germ hücre aplazisi n=28) ve grup-II (erken matürasyon arresti n=32). Her iki grup arasında yaş farkı bulunmadı (p=0,9).

Tüm hastaların testis boyutu, serum testosteron, LH ve FSH düzeyleri değerlendirildi. Semen analizi operasyondan önce 2–5 günlük cinsel perhiz sonrası 2 defa yapıldı. İki analiz arasında % 10'dan daha fazla farklılık varsa, üçüncü tetkik istendi. Sperm sayı ve motilitesi WHO kriterlerine göre değerlendirildi. Piyospermili hastalar operasyon öncesi tedavi edildiler. Operasyon subinguinal mikro cerrahi ile yapıldı ve gubernakular ven sağlam bırakılarak, panpiniform pleksus ve kremasterik ven bağlandı.

Preoperetif testsi boyutu, hormon düzeyleri ve sperm parametreleri iki grupta karşılaştırıldı. Varikoselektomi sonrası, testis boyutu, sperm parametreleri arası değişiklikler ve gebelik oranları karşılaştırıldı.

Yaş, varikosel derecesi ve serum hormon düzeyleri bakımından her iki grup arasında fark izlenmedi. Buna karşın, sağ ve sol testis boyutları grup-I'de grup-II'den daha düşüktü. Tedavi öncesi ortalama sperm konsantrasyonu grup-I'de daha azdı. Tedavi öncesi sperm motilitesi bakımından fark izlenmedi. Operasyon sonrası gebelik grup-I'de 16 hastada, grup-II'de ise 26 hastada gelişti.

Grup II'de testis volümünde artış olmamasına rağmen, grup I'de sağ testis volümü sol testiste oranla artış gösterdi. Grup-I'de ortalama sperm sayısı artarken, grup-II'de ortalama post-operatif sperm sayısı ve motilite yüzdesi artış göstermedi. Gebelik oranı grup II'de (14/26=% 53,8) grup-I'den (14/16=% 25) yüksekti.

Varikoselektominin testis histolojisi üzerine etkileri fertil ve infertil bireylerde preoperatif ve post-operatif biyopsiler ile Johnsen ve Agger tarafından belgelenmiştir. Daha sonraki araştırmalarda belirgin ve mikroskobik değişikliklerin klinik varikoselin varlığı ile birlikteliği gösterilmiştir. Böylece, testiküler histolojide hangi hastanın cerrahiden fayda görüp göremeyeceği değerlendirilebilecektir.

Fizik muayene ile saptanmış varikoselli non-obstrüktif azoospermili hastalar varikosel tamirinden fayda görebileceği çok az çalışmada gösterilmiştir. Basılmış çok az sayıdaki çalışmada tamamen azoopsermik hastaların mikroskobik subinguinal varikoselektomi sonrası semen parametrelerinin % 60'a kadar düzeldiği ve spontan gebelik olduğu bildirilmiştir. Kim ve arkadaşları, 28 hastada testis histolojisinin önemli bir parametre olduğunu belirtmiş ve germ hücre aplazisi veya spermatosit düzeyinde matürasyon arresti olan hastaların semen kalitesinde düzelme olmadığı belirtmişlerdir. Buna karşın, spermatid düzeyinde matürasyon arresti olanlarda % 50, hipospermatogenezli azoospermiklerde ise % 55 oranında düzelme izlenmiştir. Son zamanlarda, germ hücre aplazili bireylerde operasyon sonrası düzelme olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, başlangıçtaki geçici düzelme sonrası azoosperminin tekrar etme olasılığı ile hastalar sperm kriyoprezervasyonu hakkında bilgilendirilmelidirler.

Bu çalışmada, germ hücre aplazili hastalarda operasyon sonrası her iki testis volümlerinde artış izlenmiş, ancak matürasyon arrestinde bu saptanmamıştır. Ayrıca, sperm konsantrasyonu da sadece germ hücre aplazisi grubunda artmıştır. Bu karşıtlığın tek olası nedeni germ hücre aplazili hasta grubunda infertilite ile birlikte olan fizyopatolojik mekanizmadır.

Gebelik oranı ise matürasyon arresti grubunda daha fazla bulunmuştur. Bu hasta grubunda sperm sayısı ve motilte yüzdesi % 50'den daha fazla artış göstermemesine rağmen, varikoselektomi sonrası gebelik oranları % 50'den daha fazla artmıştır. Son bir çalışmada, intra-uterin inseminasyona giden kadın faktörü olmayan infertil çiftlerde gebelik ve canlı doğum oranları erkeğe uygulanan varikoselektomi sonrası belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, araştırmacılar intra-uterin inseminasyona gidecek çiftlerde işlem öncesi erkeğin varikoselektomi yönünden değerlendirilmesini önermektedirler. Varikoselektomi semen parametrelerini iyileştirmese bile, matürasyon arresti olan hastalarda gebelik oranlarının yüksek olması nedenini izah eden bazı biyokimyasal ve moleküler parametrelerde düzelme izlenebilir.

Çeviri:
Doç. Dr. M. Murad Başar
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Semen profili, testiküler volüm ve hormon düzeylerinin, varikoseli olan infertil hastalar ile varikoseli olan ve olmayan fertil erkekler arasında karşılaştırılması

Pasqualotto FF, Lucon AM, de Goes PM, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Arap S.
Fertil Steril. 2005 Jan;83(1):74-7.

Varikosel artan intraselüler sıcaklığa ve progresif germ hücresi hasarına bağlı olarak kademeli şekilde normal spermatogenezi bozmaktadır. Bu çalışmanın amacı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine uygun olarak LH, FSH, total T seviyeleri ve testiküler volümün varikoselli fertil ve infertil erkekler ile varikoselsiz fertil erkeklerde, sperm konsantrasyonu ve sperm motilitesinin değerlendirilmesidir.

Çalışmada, Ocak 1999-Şubat 2001 tarihleri arasında klinik varikoseli olan 71 infertil hasta, klinik varikoseli olan 79 fertil erkek ve klinik varikoseli olmayan 217 fertil erkek değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda semen örnekleri en az 48 saat cinsel perhiz sonrası steril kaplara alınarak 37°C 30 dk. likefiye edilmiş, WHO kriterlerine uygun olarak sperm konsantrasyonu ve motilite yüzdesi analiz edilmiştir. Serum FSH, LH ve Testesteron seviyeleri ve testiküler volüm tüm hastalarda değerlendirilmiştir.

Varikoseli olan infertil erkeklerin yaş ortalaması (28.7 ± 6.9 yıl), varikoseli olan fertil erkeklerin yaş ortalamasından (35.5 ± 6.1 yıl; P=0.04) veya varikoseli olmayan fertil erkeklerin (34.9 ± 6.1 yıl; P=0.04) yaş ortalamasından daha düşük bulunmuştur. Öte yandan varikoseli olan fertil erkekler ile varikoseli olmayan fertil erkekler arasında fark görülmemiştir (P=0.234).

Varikoseli olan infertil erkeklerde sağ testis hacim ortalaması (18.7± 8.3 cm^3) ve sol testis hacim ortalaması (17.6± 8.9 cm^3), varikoseli olan fertil erkeklerden veya varikoseli olmayan fertil erkeklerden daha küçük olarak saptanmıştır (P<0.05).

LH ve T seviyeleri istatistiksel olarak her üç grup arasında farklılık gösterilememiştir (P>0.05). FSH seviyeleri, varikoseli olan infertil erkeklerde (7.8±7.6 IU/L), varikoseli olan fertil erkekler (3.5±2.1 IU/L) veya varikoseli olmayan fertil erkeklerle (3.5±1.9 IU/L) karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (P<0.05). FSH seviyeleri açısından varikosel olan fertil erkekler ve varikoseli olmayan fertil erkekler arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir (P=0.128).

Motil sperm yüzdesi varikoseli olan infertil erkeklerde (% 37.2 ± % 23.9), varikoseli olan fertil erkeklere (% 53.9 ± % 17.4) veya varikoseli olmayan fertil erkeklere (% 58.9 ± % 15.8) göre daha küçük olarak saptanmıştır (P<0.05). Varikoseli olan fertil erkekler ve varikoseli olmayan fertil erkekler arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir (P=0.698).

Bazı çalışmalarda varikoselin Leydig hücre fonksiyonunu bozduğu gösterilse de sonuçta testosteron biyosentezi azalır. Bu çalışmada LH ve testosteron düzeyleri değerlendirilen üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte FSH düzeyleri varikoseli olan infertil hastalarda fertil erkeklere göre belirgin olarak daha yüksektir. Varikoseli olan infertil ve FSH düzeyi yüksek hastalarda düşük sperm konsantrasyonu, hareketlilik daha düşük ve azalmış testis volümü izlenmiştir. Son zamanlarda varikoseli olan hastalarda oksidatif stresin infertilitede etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca varikosel olan testislerde gonadotoksinlerin etkisi ile testiste ciddi boyutlarda hasar meydana geldiğini gösterilmiştir.

Lipshultz ve Corriere varikoseli olan erkeklerde sol testis büyüklüğünün kontrol grubundaki erkeklere göre belirgin olarak küçük olduğunu göstermişlerdir. Pinto ve arkadaşları sol varikoseli olan fertil ve infertil erkeklerde sağ ve sol testis volüm farkının, varikoseli olmayan infertil erkeklerdeki göre daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bu serideki hastalarda varikoseli olan infertil erkeklerin her iki testis volümü varikosel olan olmayan infertillere göre daha düşük bulunmuş, varikoseli olsun olmasın fertil erkekler arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Varikoseli olan infertil hastalarda sperm motilitesi, varikoseli olsun olmasın fertil erkeklerden daha azdır. Sperm konsantrasyonunda ve motilitede fertil grupta varikosel olsun olmasın fark görülmemiştir. Bu çalışmadaki sonuçlar klinik önem taşımaktadır; klinik varikoselin varlığı erkeklerde fertiliteyi ekarte etmemektedir. Varikosel testislere zarar vermekle birlikte hepsini etkilememektedir. Varikoselektomi yapıp yapmama kararı, klinik durumun olup olmamasına bakılmadan, semen profiline göre planlanmalıdır.

Çeviri:
Araş. Gör. Dr. Bahattin Ulu, Doç. Dr. M. Murat Şamlı
Afyon Kocatepe Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Üroloji AD

İntertil erkeklerde varikoselin tedavisinde internal spermatik ven embolizasyonu sonrası serum testosteron ve serbest testosteron artışı

Gat Y, Gornish M, Belenky A, Bachar GN.
Hum Reprod. 2004 Oct;19(10):2303-6.

Varikosel, primer infertilite tedavisi alan erkeklerin % 40, sekonder infertil erkeklerin ise % 80 infertilite nedeni kabul edilmektedir. Tartışmalı patofizyolojisi içinde hipertermi, hipoksi, adrenal-perirenal geri akım ve hormonal disfonksiyon gibi sebepler düşünülmüştür. Testiküler ısı artışı testosteron oluşumunda önemli olan 17α hidroksiprogesteron aldolazı etkileyebilir. Geri akım nedeniyle biriken çeşitli toksinlerin olumsuz etkileri, staza bağlı testiste hipoksiye bağlı olumsuz etkilerin spermatogenezdeki etkileri üzerinde durulmuştur. Sıçanlarda testosteronun rolü üzerinde yapılan incelemede spermatogenezisin sürdürülmesinde yüksek bir intratestiküler testosteronun gerekliliği ortaya kondu. Günümüzdeki çalışmalar testiküler androjen yetersizliğinde Leydig hücre disfonksiyonunu göstermektedir. Varikoselli erkeklerde yapılan biyopsilerde ise Leydig hücrelerinde bozulma gösterilmiştir. İntratestiküler hipoksi Leydig hücrelerinde zarar ve azalmaya neden olmaktadır. Varikoselektomi, spermatogenezisde belirgin düzelme göstermesinin yanı sıra testosteron seviyelerinde de artışa yol açtığı özellikle mikrocerrahi gibi gelişmiş tekniklerin devreye girmesiyle birlikte teyit edilmiş ve önceki bazı çalışmaların aksine varikoselektomi sonrası serum total ve serbest testosteron seviyelerinde önemli artış oranlarını gösteren yayınların sayısı artmıştır.

İSV embolizasyonunun, serum testosteron, serbest testosteron ve spermatogenez üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmış olan bu çalışmada İSV embolizasyonu ile varikosel tedavisi yapılan 83 infertil hastanın dosyaları ardışık olarak incelendi. Operasyon sonrası serum testosteron, serbest testosteron ve spermatogenezdeki değişiklikler gözden geçirilmiştir.

Hastalar ılık bir odada 5 dakika ayakta kaldıktan sonra ayrıntılı olarak muayene edilmiş, ayakta ve valsalva esnasında her bir spermatik kord palpe edilmiş. Venografi sonrası internal spermatik vene skloreterapi yapılmış. 83 hastanın 75'inde (% 90.3) bilateral, 3'ünde (% 3.6) sağ taraf, 5'inde (% 6) sol taraf varikosel mevcutmuş. 22 hastada grade 1 (% 26.5), 39 hasta grade 2 (% 47), 22 hasta grade 3 (% 26.5) varikosel kaydedilmiş. 14 hasta (% 17) sekonder infertildi.

Ortalama serum testosteron konsantrasyonu % 43; 12.07±6.07 nmol/l'den 17.22±8.43 nmol/l'ye ($p<0.001$), serbest testosteron konsantrasyonu % 72; 5.93±2.44 nmol/l'den 10.21±7.69 nmol/l'ye ($p<0.001$) yükselmiş. Ortalama sperm konsantrasyonu 7.49 ±1.73*106/ml'den 18.14±2.36*106/ml'ye ($p<0.001$), sperm motilitesi ise % 21.74±2.47'den % 34.47±2.27'ye ($p<0.001$) artış göstermiş.

Ortalama serum LH değerlerinde "işlem öncesi (7.3±1.1 IU/L), işlem sonrası (7.1±1.3 IU/L)" ve ortalama serum FSH değerlerinde "işlem öncesi (8.95±1.4 IU/L), işlem sonrası (8.07±1.5 IU/L)" anlamlı fark görülmemiş.

Embolizasyon öncesi 52 hastada (% 62) testosteron konsantrasyonu normal aralıkta iken, işlem sonrası 79 hastada (% 95) armış, 3 hastada (% 3.6) azalırken 1 hastada (% 1) ise değişmemiş. Embolizasyon öncesi tüm vakalarda oligoastenospermi bulunmuş. İşlem sonrası sperm parametreleri 76 hastada (% 91.5) tüm parametrelerde (sayıda % 142, motilite % 58 ve morfolojide % 97) önemli oranda düzelme görülmüş. 79 hastanın 73'ünde testosteron seviyelerinde önemli artış olmuş. 4 vakada prosedüre bağlı testosteron seviyesinde değişiklik ya da azalma görülmezken ayrıca 2'sinde sperm parametrelerinde azalma ya da değişiklik görülmemiş, 2'sinde ise bu parametreler düzelmiş. Embolizasyondan 4 ay sonraki takipte yapılan muayenede 5 hastada (% 6) rekürrens görülmüş. Varikosel derece (grade) grupları arasında total ve serbest testosteron seviyeleri ve sperm parametreleri açısından önemli bir fark saptanmamış ($p>0.05$).

Sonuç olarak, İSV embolizasyonu, varikoselin derecesine bakmaksızın infertil hastalardaki varikosel tedavisinde serum total-serbest testosteron konsantrasyonlarında ve sperm parametrelerinde belirgin bir artışa sebep olmuştur. Embolizasyon öncesi varikoselin derecesi, FSH, LH seviyeleri ve hasta yaşının bu parametreler üzerinde etkisi görülmemiştir.

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

Prof. Dr. Adil Esen

Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Üroloji AD Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Adil Esen 1961'de İstanbul'da doğdu. Kars'ta başladığı ilköğretimini Ankara'da tamamladı. Onunculukla girdiği Ankara Fen Lisesi'nden 1978'de mezun oldu. Üniversite sınavlarında ilk yüz öğrenci içinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesine girdi. 1984 yılında da diplomasını aldı. Lise ve Üniversite hayatı boyunca TÜBİTAK bilim adamı yetiştirme bursu aldı. 1984-1986 yıllarında Mardin ve ardından Ankara'da mecburi hizmet yaptı. 1986 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne üroloji asistanı oldu. 1991 yılında uzmanlık eğitimini tamamlayan Esen, aynı yıl Öğretim Görevlisi olarak Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda göreve başladı. TUBİTAK yurt dışı doktora sonrası araştırma bursu (NATO bursunu) kazanarak 1994 -1995 yıllarında Huston'da Baylor Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1 yıl süreyle erkek infertilitesi ve cerrahi tedavi yöntemleri üzerine araştırma fellowluğu yaptı. 1996 yılında Üroloji Doçenti oldu.

Bilimsel çalışmalarını androloji üzerine yoğunlaştıran Esen bu alanda 2'si Faz 2, 3'ü Faz 3 uluslar arası ve 2'si Faz 4 ulusal olmak üzere 7 klinik çalışmaya katıldı. Çalışmalarında ulusal koordinatörlük görevlerini gerçekleştirdi. Temel Tıp araştırma konusu olarak erektil disfonksiyonla uğraşmakta olan Esen; Üniversiteden, Devlet Planlama Teşkilatı (DPT)'ndan ve uluslar arası kuruluşlardan destek alarak Androloji Temel Araştırma Laboratuarı'nın kuruluşuna öncülük etmiştir. Temel araştırmalarıyla ilgili araştırma projeleriyle gerek yurt içi gerekse yurt dışı proje yarışmalarında çeşitli dereceler elde etti. Androloji alanında ulusal ve uluslar arası dergilerde yayınlanmış çok sayıda yayını bulunmaktadır.

1998 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekim Yardımcılığı'yla başladığı yöneticilik hayatı 2000-2004 yıllarında Anabilim Dalı Başkanlığı ve Başhekimlik göreviyle devam etti. Halen Dokuz Eylül Üniversitesi Rektör Yardımcısı olarak yöneticilik hayatını devam ettirmektedir. Yöneticilik aktiviteleri sırasında malzeme ve insan kaynakları yönetimine yoğunlaştı. Toplam Kalite Yönetimi ve Akraditasyonla ilgili hastane ve üniversite düzeyinde uygulamalar gerçekleştirdi. Yönetimle ilgili ulusal toplantılarda konferanslar verdi. Bir dönem Androloji Derneği Yönetim Kurulu Üyesi olarak çalıştı.

Asistan ve öğrenci eğitimine büyük önem veren Esen 1991-1995 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı öğrenci eğitim sorumluluğu da olmak üzere Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde hayata geçirilen Aktif Eğitim sürecinde de aktif rol aldı ve task tabanlı eğitim müfredatı hazırlanmasında yönetici rolü üstlendi. Ayrıcada eğiticilerin eğitimi komisyonunda yer alarak, kendi üniversitesi ve diğer üniversitelerden birçok öğretim üyesinin eğitim becerilerinin geliştirildiği eğitim programlarında eğiticilik görevini üstlendi. Eğitimle ilgili makale ve bildirileri vardır.

Mezuniyet sonrası eğitim alanında ise androloji konusunda çok sayıda çalışma gruplarına katılmış, ülkenin çeşitli yerlerinde pratisyen hekimler ve farklı uzmanlık alanlarında çalışan hekimlere yönelik erektil disfonksiyon konusunda konferanslar vermiş, sempozyum ve kurslara katılmıştır. Halen Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları ve Androloji Derneği çatısı altında günümüz ürolog ve androloglarının yetiştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Evli ve 1 çocuk babası olan Profesör Dr. Adil Esen çalışma hayatını Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda sürdürmekte olup, toplam 158 atıfta bulunulan 39 yurt dışı ve 42 yurt içi yayını, 119 yurt dışı ve yurt içi tebliği, 7 Türkçe kitapta androloji ve ürolojinin diğer alanlarını konu alan kitap bölümleri bulunmaktadır.

Kadında orgazmik fonksiyon ve bozuklukları

Doç. Dr. Ercan Yeni
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

AFUD (American Foundation for Urologic Diseases) 1998'de konsensus paneli toplamış ve kadında seksüel siklusu "cinsel istek (sexual desire), uyarılma (sexual arousal), orgazm (orgasmus) ve çözülme (resolution)" diye birbirini izleyen 4 dönem olarak tanımlamıştır (1). Orgazm dışındaki seksüel fonksiyonların tanımlanması ile ilgili hemen hiç sorun yaşanmaz iken çok uğraşılmasına rağmen orgazmik fonksiyon en az anlaşılan ve bununla ilişkili olarak yaygın kabul edilir bir tanımı yapılamayan seksüel fonksiyon olmuştur (2). Tarihi seyir içinde yapılmış bazı tanımlamalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

rın hipotalamusta ve koku ile ilgili uyarıların ise rinensefalonda değerlendirildiği gösterilmiştir. Preorgazmik uyarılma döneminden farklı olarak, orgasm sırasında hipotalamik paraventriküler nükleus (PVN), ortabeyin periakuaduktal gri alanı, hipokampus ve serebellum da aktivite artışları kaydedilmiştir (3-5). Orgazmik fonksiyonda PVN anahtar rol oynar. Orgazm sırasında PVN komşuluğunda oksitosin salınır. Oksitosinin artan kas tonusu ve ritmik kasılmalarla ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Santral dopaminerjık sistem orgazmı uyarıcı ve kolaylaştırıcı yönde etkili iken seratoninerjik sistem orgazmı geciktirme veya inhibe etme yö-

Tablo 1. Orgazm ile ilgili bazı tanımlamalar.

araştırmacı	kısa tanımlama
Kinsey et al. (1948)	Seksüel cevabın doruk noktasında artmış nöromüsküler gerilimin patlayıcı tarzda boşalması.
Campbell and Petersen (1953)	Düz kaslı organların nörohormonal reaksiyonu ve ejakülatör kas homologlarının kasılması.
Masters and Johnson (1966)	Seksüel uyarı ile artmış müsküler ve vasküler gerilimin çözülmesi.
Glenn and Kaplan (1968)	En yüksek gerilim düzeyinde spastik vajinal kasılmaların olması.
Kaplan (1974)	Genitopelvik kasılmaları içeren refleksif duyusal ve motor cevap.
Bentler and Peeler (1979)	Duyusal, mental ve fiziksel bileşenleri olan kompleks bir deneyim.
Alzate and London˜o (1984)	Seksüel uyarılarla ortaya çıkan ve gittikçe artan haz verici duyular serisindeki en yoğun noktanın subjektif olarak algılanması.
Schiavi and Segraves (1995)	Perinede ve üreme organlarında ritmik kasılmalar, kardiyovasküler ve solunum değişiklikleri, seksüel gerilimin düşmesi ile seksüel hazzın doruk yapması.

Merkezi sinir sistemi içinde, medial preoptik, anterior hipotalamik bölgeler ve bunlarla ilişkili limbik hipokampal yapılarda cinsel uyarılmaya cevap oluşur. Yapılan çalışmalarda görsel ve duyusal uyarıların oksipital kortekste, düşsel uyarıların limbik sistemde, dokunma ile alınan uyarılanında etki gösterir. Melanosit stimulating hormon (MSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi melanokortinler (MC), hipothalamusun proerektil merkezlerinde yer alan dopaminerjik nöronlar üzerinden etki ederek santral ve spinal oksitosin salınımını artırırlar ve bu yolla orgazmik

fonksiyonu olumlu yönde etkilerler (5,6). Orgazmik fonksiyonda seks steroidlerinin rolü ile bilgiler tartışmalıdır. Preovulatuvar dönemdeki estradiol ve testosteron düzeylerinin pik yapması ile orgazmik sıklıkta artma belirlenmiş, ancak diğer zamanlardaki hormon düzeyleri ile orgazm sıklığı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Oksitosin olasılıkla seks hormonlarına sinerjist etki göstermektedir (2).

Periferik adrenerjik sistem uyarıcı, kolinerjik sistem ise inhibitör role sahiptir. Epinefrin ve norepinefrin orgazm sırasında pik yapar ve takiben düşmeye başlar. Epinefrin 2 dakikada bazal düzeylere inerken norepinefrin seviyesi yaklaşık 1 gün yüksek kalır (2).

Medulla spinaliste torakal 10'un üstündeki kesilerde orgazmik fonksiyonun korunduğu bilinmekte, üst merkezlerin orgazm sırasında yaşanan refleksif periferik cevapların yorumlanması ve bundan haz alınmasını sağladığı kabul edilmektedir. Komplet spinal kesi, geçirilmiş radikal pelvik cerrahiler ve hatta klitoral-vulval hasarlı hastalarda azalmışda olsa orgazm rapor edilmiş ve bu durum farklı atipik nöral yol bağlantıları ile açıklanılmaya çalışılmıştır (2,5).

Orgazmik fonksiyon seksüel siklusun en kısa süren dönemi olmasına karşın, tüm cinsel hisler içinde en güçlü ve doyurucu olanıdır. Kadında orgazma erişme için, yeterli düzeyde seksüel uyarılmanın sürdürüldüğü, ortalama 10-20 dakika gerekmekte, bu süre postmenopozal dönemde 25-30 dakikaya ulaşmaktadır. Orgazm sürecinde sempatik sistem baskınlığı söz konusudur. Orgazm esnasında vajina ve perine kaslarında 3-15 arası her biri yaklaşık 0.8 saniye süren refleks ritmik düzenli kasılmalar oluşur. Bu kasılmalar ortalama 5-20 sn sürer (2,3). Ejakülasyon tartışmalıdır. Orgazm sırasındaki ıslanmanın üriner inkontinans olduğu yaygın görüştür. Bunun aksine, orgazmik süreçte kadınların yaklaşık % 40'ının ejakülasyon tanımladıkları, bunun orgazm duyusunda farklılık oluşturmadığı, çıkanın sıvının idrarla kesinlikle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (7,8). Orgazmik süreçte yaşanan ekstragenital değişiklikler de oldukça önemlidir. Kalp hızı ve kan basıncında artma, solunum sayısında artma, meme boyutlarında artma ve ağrı, meme başı ereksiyonu, yüz ve boyunda flashing en belirgin olanlardır (2).

Kadında refrakter dönem kısa olduğundan (yaklaşık 5-10 dk) aynı ilişki sırasında veya peşi sıra tekrarlayan ilişkilerde birden çok orgazm olabilir (2,3).

Bir çok farklı genital ve/veya genital bölge dışı yerlerin uyarılması ile kadınların orgazma ulaşabildikleri bildirilmiştir. Kadınlarda orgazm çoğunlukla direkt klitoris uyarısıyla oluşmaktadır. Bu konuda yapılan kısıtlı sayıda çalışma direkt klitoral uyarı olmadan orgazm olabilen kadınların oranının yaklaşık % 25 olduğunu göstermektedir. Vajinal vestibül'de genital bölgeler içinde sıklıkla uyarılan yerlerden birisi olup, bazı kadınlar sadece vajinal uyarılma ile orgazma ulaştıklarını ifade etmektedirler. Orgazmın tetikleyicisi olarak tanımlanan diğer bir bölge ise "G noktası - Grafenberg spot" dır. Bazı kadınlar özellikle vücutlarının bu bölümünü uyardıklarında yoğun bir orgazm yaşarlar. G noktası vajina ön duvarında bulunan ve ancak denemelerle saptanan, olasılıkla mesane boynuna yakın periürteral glandların bulunduğu bir bölgedir. Varlığını her anatomi uzmanı kabul etmemektedir. Belki her kadında yoktur. Bazı kadınlar G noktası olarak tanımladıkları noktaya, yoğun heyecan sırasında dokunulduğunda hemen orgazm olduklarını ifade etmektedirler (2,7,8). Genital bölge dışındaki erojen bölgeler olarak tanımlanan meme ve/veya meme uçları, kulak arkaları ve bacakların iç yüzlerinin uyarılması ile, düşünsel ya da görsel uyarılar ve fantezi kurma ile de orgazm yaşanabildiği bildirilmiştir (2,3,9,10). Geniş katılımlı bir çalışmada kadında farklı seksüel aktivitelerde orgazma erişme oranları Tablo 2'de gösterilmiştir (12). Doğal uyku veya hipnoz sırasında, epileptik ataklarda, bazı ilaç kullanımlarında ve diş fırçalamak gibi atipik bazı durumlarda da spontan orgazmlar rapor edilmiştir (2,3,11,12). Orgazm sıklığı ve orgazmik cevabın şekli üzerinde genetik özelliklerin de önemli oranda belirleyici olabileceği bildirilmiştir (13).

Tablo 2. Kadında farklı seksüel aktivitelerde orgazma erişme oranları.

Seksüel Aktivite Tipi	**Seksüel Aktivite Sıklığı**		**Orgazma Ulaşma**	
(n = 867)	n	%	n	%
Koitus	854	98.50	216	25.29
Cunnilingus	279	32.17	227	81.36
Fellatio	401	46.25	0	0
Anal ilişki	11	1.26	0	0
Partneri tarafından masturbasyon	46	5.30	38	82.60
Kendi kendine masturbasyon	151	17.41	148	98.01

Kadında orgazm bozukluğu "yeterli bir cinsel uyarı ve uyarılma fazını takiben orgazma erişmenin sürekli veya tekrarlayıcı olarak güç olması, gecikmesi ya da olmaması ve bu durumun kişisel ıstıraba ve/ veya kişiler arası ilişkilerde bozulmaya neden olması hali'' olarak tanımlanmıştır (1). Yeni bir yaklaşımla "herhangi bir seksüel aktivitede, yüksek seksüel uyarılmanın bildirilmesine rağmen orgazma ulaşmanın belirgin olarak gecikmesi, orgazmik duyu yoğunluğunun belirgin olarak azalması ya da orgazmın yokluğu'' olarak tanımlanmıştır (14).

Kadın orgazm bozukluğu tek başına toplum taramalarında % 24'lük, belli özel alt gruplarda ise % 75'lere varan oranlar ile ikinci en sık rapor edilmiş seksüel fonksiyon bozukluğudur (2,3,15). Orgazmik bozuklukların altında onlarca neden varlığı düşünülmüş ve bu nedenler organik, psikojenik, mikst ve bilinmeyenler diye 4 grup altında toplanmıştır (1). Bir çok çalışmada kadınların % 5-25'lik bir bölümünün yaşamları boyunca hiç orgazmı yaşamadıkları bildirilmiş ve bu durum 'yaşam boyu (lifelong) orgazm bozukluğu' olarak adlandırılmıştır (1-3). Orgazm bozuklukları bazen ilişki problemleri, depresyon, ilaç kullanımı, kronik hastalık, östrojen yetmezliği ve multipl skleroz gibi örneklerinin sıralanabileceği bir çok duruma bağlı olarak zaman içinde gelişebilir ve 'edinsel (acquired) orgazm bozukluğu' olarak adlandırılır. Edinsel orgazm bozukluğu daha az görülmektedir.

Orgazm bozukluğu yaygın veya durumsal olabilir (2,3,9). Bazı kadınlar ilişki ayrımı gözetmeksizin orgazm sorunu yaşarken, bazıları sadece belirli durumlarda (partner, ilişki pozisyonu, siklus zamanı gibi) sorun yaşayıp belli durumlarda (masturbasyon ve cunnilingus gibi) ise rahatlıkla orgazm olabilirler (2,3,9).

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. *Kenneth Mah and Yitzchak M. Binik. The Nature Of Human Orgasm: A Critical Review Of Major Trends. Clinical Psychology Review, 2001, 21(6): 823 – 856*
3. *Meston CM, Hull E, Levin RJ, Sipski M. Disorders of Orgasm in Women. Journal of Sexual Medicine, 2004,1(1): 66-68.*
4. *Komisaruk BR, Whipple B, Crawford A, Grimes S, Kalnin AJ, Mosier K, Liu WC, Harkness B. Brain activity (fMRI and PET) during orgasm in women,in response to vaginocervical self-stimulation. Abst Soc Neurosci 2002;841:17*
5. *Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. Arch Gen Psychiatry. 2000;57(11):1012-30.*
6. *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):R 1870–1877*
7. *Darling CA, Davidson JK Sr, Conway-Welch C. Female ejaculation: perceived origins, the Grafenberg spot/area, and sexual responsiveness. Arch Sex Behav. 1990;19(1):29-47.*
8. *Belzer EG Jr. A review of female ejaculation and the Grafenberg spot. Women Health. 1984;9(1):5-16*
9. *Hurlbert, D.F., (a), A Comparative Study Using Orgasm Consistency Training in the Treatment of Women Reporting Hypoactive Sexual Desire, Journal of Sex and Marital Therapy, 1993, 19 (1): 41-55.*
10. *Levin RJ. Sexual desire and the deconstruction and reconstruction of the human female sexual response model of Masters & Johnson. In: Everaerd W, Laan E, Both S, editors. Sexual appetite, desire and motivation: Energetics of the sexual system. Amsterdam: Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences; 2001:63–93.*
11. *Wells BL. Nocturnal orgasms: Females' perception of a "normal" sexual experience. J Sex Res 1983; 22:412–37.*
12. *Chuang YC, Lin TK, Lui CC, Chen SD, Chang CS. Tooth-brushing epilepsy with ictal orgasms. Seizure. 2004;13(3):179-82.*
13. *Khytam Dawood, Katherine M. Kirk, J. Michael Bailey, Paul W. Andrews, and Nicholas G. Martin. Genetic and Environmental Influences on the Frequency of Orgasm in Women. Twin Research and Human Genetics, 2005, 8(1): 27–33.*
14. *Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, Graziottin A, Heiman JR, Laan E, Meston C, Schover L, van Lankveld J, Schultz WW. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2003;24(4):221-9.*
15. *Laumann EO, Gagnon JH, Michael RT, Michaels S. The social organization of sexuality: Sexual practices in the United States. Chicago: University of Chicago Press; 1994.*

Erektil disfonksiyona sahip erkeklerin kadın partnerlerinde cinsel fonksiyonların sorgulanması: Erektil disfonksiyon tedavisi kadın cinsel fonksiyonlarını iyileştirir mi?

Cayan S, Bozlu M, Canpolat B, Akbay E.
J Sex Marital Ther. 2004 Oct-Dec;30(5):333-41.

Çalışmalarda kadın cinsel fonksiyon bozuklukları erkek partnerden bağımsız olarak değerlendirilirken, erkek partnerdeki bir ereksiyon sorunun kadının cinsel fonksiyonları üzerine etkisi irdelenmemiştir. Bu çalışmada, erektil disfonksiyonlu erkeklerin kadın partnerlerinde cinsel fonksiyonlar değerlendirilerek ereksiyon sorunu olmayan erkeklerin kadın partnerlerine oranla bir farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca erektil disfonksiyon tedavi öncesi ve sonrası kadın partnerlerin cinsel fonksiyonlarının sorgulanması ve erkeğin tedavisinin kadın cinsel fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır.

Çalışmanın ilk bölümünde toplam 87 çift değerlendirilerek iki gruba ayrıldı: Androloji polikliniğine erektil disfonksiyon yakınmasıyla başvuran 38 erkeğin kadın partnerleri erektil disfonksiyon grubunu ve ereksiyon sorunu olmayan 49 erkeğin kadın partnerleri kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubunu oluşturan tüm erkek olgular uluslararası ereksiyon işlevi değerlendirme formu, fizik muayene ve gereğinde ileri tetkikler ile değerlendirildi. Tüm kadın olguların cinsel fonksiyonları; arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve cinsel ilişki sırasındaki ağrı değerlendirmesini içeren 19 soruluk bir kadın cinsel fonksiyonlarını sorgulama formu ile değerlendirildi. Toplam skor, soruların eşit ağırlık katsayılarına göre en az 2 ve en yüksek 36 puan olarak değerlendirildi. Erektil disfonksiyon nedeniyle tedavi edilen 30 erkek tedavi grubunu oluşturdu.

Erkek partnerlerin tedavi öncesi ve sonrasında, tüm kadın olguların cinsel fonksiyon skorları karşılaştırıldı. Ayrıca penil protez (n=17) veya sildenafil sitrat (n=13) tedavi şekline göre tedavi öncesi ve sonrası kadın cinsel fonksiyon skorları karşılaştırıldı.

Her iki gruptaki kadınların cinsel fonksiyon skorları değerlendirildiğinde gruplar arasında cinsel arzu için anlamlı farklılık saptanmazken (p=0.515), kadın olguların cinsel uyarılma (p=0.009), lubrikasyon (p=0.001), orgazm (p=0.006), memnuniyet (p=0.000) ve total skorları (p=0.003) erektil disfonksiyon grubunda kontrol grubuna oranla ileri derecede düşük saptandı (Tablo 1). Erektil disfonksiyon ile ilgili parametrelerin kadın partnerdeki cinsel fonksiyonları üzerine etkisi araştırıldığında ileri yaş, organik tipte erektil disfonksiyon varlığı ve düşük ereksiyon skoru için sırasıyla p=0.53, p=0.15 ve p=0.1 değerleri elde edildi.

Erektil disfonksiyon için ortalama tedavi süresi 8.6± 7.4 (3-24) aydır. Erkek olguların tedavi öncesi ve sonrasında kadın partnerlerinin cinsel fonksiyon skorları tablo 2'de verilmektedir. Tedavi şekline göre her iki gruptaki kadınların cinsel fonksiyon skorları değerlendirildiğinde, penil protez grubunda kadın partnerlerin sildenafil sitrat grubundaki kadınlara oranla tedavi sonrasında tedavi öncesi değerlerine göre iyileşme daha yüksek olmakla birlik-

Tablo 1. Erektil disfonksiyon ve kontrol grubundaki kadın olgularda total ve her bir cinsel fonksiyon parametresinin karşılaştırılması.

Cinsel fonksiyonlar	Erektil disfonksiyon grubu (n=38)	Kontrol grubu (n=49)	P değeri
Arzu	5.3 ± 2	5 ± 2.1	0.515
Uyarılma	9.2 ± 5.5	12.2 ± 4.7	0.009
Lubrikasyon	10.2 ± 6.1	14.3 ± 4.8	0.001
Orgazm	6.9 ± 4.5	9.5 ± 3.9	0.006
Memnuniyet	6.6 ± 4	10.3 ± 3.8	0.000
Ağrı	9.1 ± 5.7	11.4 ± 3.7	0.039
Toplam skor	18 ± 7.7	23 ± 7.3	0.003

Tablo 2. Erektil disfonksiyon nedeniyle tedavi edilen olguların kadın partnerlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası cinsel fonksiyonlar.

Cinsel fonksiyonlar	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Arzu	5.4 ± 1.9	5.3 ± 1.8	0.751
Uyarılma	10.1 ± 4.5	13.3 ± 3	0.001
Lubrikasyon	10.8 ± 6.4	14.3 ± 4.3	0.002
Orgazm	6.7 ± 4.2	10 ± 3.1	0.000
Memnuniyet	6.6 ± 4	10.4 ± 2.8	0.000
Ağrı	9.4 ± 5.6	12.1 ± 2.9	0.002
Toplam skor	18.5 ± 7.7	24.5 ± 5.3	0.000

te bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (cinsel arzu için p=0.341, uyarılma için p=0.183, lubrikasyon için p=0.183, orgazm için p=0.094, memnuniyet için p=0.245, ağrı için p=0.742 ve total skor için p=0.229).

Kadınların cinsel arzuları değişmemekle birlikte, cinsel uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve ağrıyı içeren cinsel fonksiyon bozuklukları, erektil disfonksiyona sahip erkeklerin kadın partnerlerinde normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Bu oran özellikle düşük ereksiyon skoru ve organik kökenli erektil disfonksiyon varlığında daha yüksektir. Bu bulgular kadın cinsel fonksiyonlarının, erkeklerin ereksiyon durumundan kesin olarak etkilendiğini ve kadınların cinsel fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesi sırasında erkek partnerlerin de değerlendirilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

Erektil disfonksiyona sahip erkeklerin kadın partnerlerinde, erkeğin tedavisiyle birlikte cinsel arzu değişmemekle birlikte, cinsel uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve ağrıyı içeren cinsel fonksiyonlarda iyileşme sağlanmaktadır. Bu bulgular da kadın cinsel fonksiyonlarının, erkeklerin ereksiyon durumundan kesin olarak etkilendiğini ve erkeğin tedavisiyle kadın cinsel fonksiyonlarının anlamlı derecede iyileşebileceğini göstermektedir.

Çeviri:
Doç. Dr. Selahittin Çayan
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kadın genital sisteminin nörolojik fonksiyonu üzerine yaş, menapoz ve komorbiditelerin etkisi

Connell K, Guess MK, Bleustein CB, Powers K, Lazarou G, Mikhail M, Melman A.
Int J Impot Res. 2005 Jan-Feb;17(1):63-70

Kantitatif Duysal Test (KDT) normal ve diyabet gibi hastalık durumlarında periferik sinir fonksiyonunu değerlendirmek için etkili ve geçerli bir tekniktir. Hafif dokunma, basınç ve titreşim, periferik sinirlerde büyük myelinli A grubu beta lifleri ile iletilir. Biothesiometri kadın genital bölgesinde titreşim hissinin değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntemdir. KDT yaşlanma ve diyabet ile ilişkili hafif nörolojik değişiklikleri başarı ile teşhis edebilmektedir.

Günümüzde yaş veya menapozun periferik veya merkezi sinir sistemi hastalığı olan veya diyabeti olan kadınlarda alt genital bölge hissi üzerine etkisini incelemek için bu yöntemin kullanıldığı hiçbir çalışma yoktur. Menapoz ve hipoöstrojenizmin sinir fonksiyonlarına etkisi iyi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı KDT ve biothesiometri kullanarak yaş ve menapozun kadın genital sistemi sinirleri üzerine etkisini incelemektir. Ayrıca sonuçları etkileyebilecek komorbiditelerin de genital his üzerine etkisi incelenmiştir.

Bu amaçla, Nisan 2002 ve Temmuz 2002 arasında urojinekoloji ve jinekoloji kliniklerine başvuran art arda 58 hasta çalışmaya alınmış ve iki araştırıcı tarafından testleri yapılmıştır. Tüm hastalar detaylı nörolojik, jinekolojik ve obstetrik hikayeleri alınarak detaylı şekilde değerlendirilmişlerdir. Menapoz, en az bir yıl adet olmaması veya en az üç ay adet olmayıp FSH seviyesi > 20 IU/l olarak kabul edilmiştir. 18 yaş altı kadın, HIV pozitifliği, hamilelik, menses ve aktif vulva lezyonu olanlar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Duysal testler S2 dermatom bölgesinde pudental sinir tarafından sinirlendirilen klitoris, vulva, uretral meatus ve perinenin sağ ve sol yanları ve sağ bilek mediali test edilmiştir.

Test sırasında hasta litotomi pozisyonunda ve aleti görmeyecek şekilde yatırılmıştır. Titreşim eşikleri biothesiometre kullanarak 120 Hz sinyalle uyararak kontrol edilmiştir. Uyarı kişiler dokunma ve titreşim farkını algıladıkları noktaya kadar yükseltilmiştir.

Bulgular Sigma Stat (SPSS, Inc, versiyon 2) kullanılarak analiz edilmiş, yaş ile titreşim ilişkisi Kruger-Wallis tek yönlü ANOVA ile ve bivaryant analiz Mann-Whitney testi ile yapılmıştır.

Yaşları 20-78 arası 58 hasta testleri tamamlamıştır. Yaş ve titreşim algılamasını değerlendirmek için hastalar 5 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar; 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 ve 60-79 yaş aralıklarıdır. Titreşim his eşikleri yaş arttıkça artmıştır. En yüksek 60-79 grubundadır. Klitoris ve vulvada yaşla birlikte artan eşik değer sadece vulvada 20-29 ve 30-39 yaş grupları arasında fark göstermemiştir. Her değişkenin genital his üzerine etkisi Mann-Whitney test ile kontrol edildiğinde, menapoz (n:21) tüm 5 noktada da genital hislerde azalma olduğunu göstermiştir. Diyabet (n:6) mevcudiyeti ve önceden vajinal yolla doğum (n:39) genital hislerde olumsuz etki yaratmışlardır. Nörolojik hastalıklar genital hisleri etkilememişlerdir. Çoklu lineer regresyon analizi yapıldığında, genel olarak menapoz ve artan yaş titreşim hissi için eşik değerlerin yükselmesini gösteren, dolayısıyla nörolojik kötüleşmenin göstergesi olabilecek en önemli faktörler olduğunu ortaya koymuştur.

Yaşlanmanın doğal sonucu olan sinir dejenerasyonu, bu çalışmada da genital bölgede titreşim his eşik değerinin yükselmesi ile gösterilmiştir. Menapoz hipoöstrojenizm ile birlikte görülmektedir. Helstrom ve ark. kendi çalışmalarında mensturasyon siklusu ve kan östrojen değerleri ile titreşim eşik değerleri arasında ilişki bulamamıştır. Romanzi ve ark ise menapoz, hipoöstrojenizm ve vulvada basınç ve dokunma hislerinin azaldığını belirtmişlerdir. Foster ve ark. 4 haftalık topikal östrojen uygulaması sonrası vulvada mekanoreseptör hassasiyetinde artış tesbit etmişlerdir. Birçok hayvan çalışması da östrojenin periferik sinir hassasiyetini arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmada post menapozal kadınlarda titreşim hissinin algılanmasında gerileme bulunmuş ve bu da menapozun genital hisler üzerine etkisi ile ilgili yapılmış çalışmalarla uyum

içerisindedir. Dikkat çeken nokta, ilerleyen yaş ile genital ve periferik sinirler beraber etkilenirken, menapoz ile sadece genital sinirler etkilenmektedir. Bu da östrojenin genital sinirler üzerine etkisini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma genital his ve innervasyonun değerlendirilmesinde biothesiometrinin kullanılmasının basit, noninvazif ve geçerli bir tanı aracı olduğunu göstermektedir. Yine bu çalışmada menapoz ve artan yaşın genital hisleri olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Komorbiditeler açısından diyabetin nörolojik bozukluğa yol açtığı bilinmesine rağmen tam değerlendirme için daha geniş çalışma grubuna ihtiyaç vardır.

Çeviri:
Doç. Dr. Bülent Alıcı
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Libidosu azalmış kadınlar: Düşük androjen seviyeleri ile kadın seksüel fonksiyon indeksi korelasyonu

Turna B, Apaydin E, Semerci B, Altay B, Cikili N, Nazli O
Int J Impot Res. 2005 Mar-Apr;17(2):148-53

Kadın seksüel disfonksiyonu yaşam kalitesinde ve ikili ilişkilerde major etkisi olan prevalansı çok yüksek, çok nedenli ve çok yönlü bir sağlık sorunudur. Çok kısa bir süre önce yapılan bir çalışmada premenopozal kadınların azalmış testosteron düzeylerine rağmen normal menstrüel siklusa sahip olabildikleri tespit edilmiştir. Bu kadınların ovariyen fonksiyonları normal olduğu kabul edilirse bu kadınlarda testosteronun diğer kaynağı olan adrenal bezde olası bir disfonksiyon olabilir. Eğer bu durum premenopozal kadınlar için doğru ise aynı olasılık postmenopozal kadınlar için de doğru olabilir.

Biz 5 aylık bir süreçte temel yakınması azalmış seksüel arzu (azalmış libido) olan 40 hasta ve 40 sağlıklı kadın grubunda çalıştık. Bu prospektif, tek merkezli, kontrol gruplu çalışmanın amacı libidosu düşük hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlardaki androjen seviyelerini saptamak ve Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi (FSFI) ile olası korelasyonunu incelemekti. Hastaların düzenli bir partneri olması (ve ikili ilişkilerinin iyi olması); menstrüasyonlarının düzenli olması (premenopozal hastalar için); bilinen önemli bir hastalığının olmaması (depresyon gibi major psikiyatrik bozukluk, tiroid hastalığı, adrenal hastalığı, major metabolik hastalıklar, RT ve KT öyküsü, kronik yorgunluk, kronik hastalıklar ve akut stres); hormon düzeylerini etkileyebilecek ilaçların kullanılmaması çalışmanın kapsamına alınacak hastalar için seçilme kriterleriydi. Depresyon, klasik androjen yetmezliği ve tiroid hastalığı çalışmadan dışlanma kriterlerini oluşturmaktaydı. Adrenal yetmezliği sabah kortizol değerleri ve tiroid hastalığı ise TSH değerleri ile ekarte edildi. Depresyon açısından hastalar Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile değerlendirildi.

Hasta grubunun 20 tanesi premenopozal (24-51 yıl) ve 20 tanesi de postmenopozaldı (45-70 yıl) ve kontrol grubunun 20 tanesi premenopozal (21-51 yıl) 20 tanesi de postmenopozaldı (48-60 yıl). Bütün hasta popülasyonunun yaş ortalaması 45.3±10.9 yıl (24-70 yıl) idi. Tablo 1'de total testosteron, serbest testosteron ve DHEA-S ortalamaları menopozal durumlarına göre ve dekadlara göre ayrılarak verilmiştir. Tablo 2'de de kontrol grubunun total testosteron, serbest testosteron ve DHEA-S ortalamaları yine aynı şekilde menopozal durumlarına göre ve yaş dekatlarına göre ayrılarak verilmiştir.

Çalışmamızdaki hastalarımızın androjen seviyeleri sağlıklı normal kontrollere göre anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.05$). Yaş ve androjen hormonlarının korelasyon analizi yapıldığında total testosteron ile yaş arasında korelasyon saptanmazken serbest testosteron ve DHEA-S seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu FSFI skorları bakımından kıyaslanıldığı takdirde iki grup arasın-

Tablo 1. Libidosu azalmış kadınlardaki androjen seviyeleri

Yaş	Sayı	Total testosteron (ng/ml)	Serbest testosteron (pg/ml)	DHEA-S (ug/dl)
Premenopoz				
20-29	3	36.6	0.96	93.6
30-39	9	40	1.8	159.4
40-49	7	52.8	1.64	152.4
50-59	1	40	2.3	103
Postmenopoz				
40-49	5	52	1	109.8
50-59	11	42.7	1.18	132
60-69	3	36.6	1.2	90.6
70-79	1	30	1.1	68

Tablo 2. Kontrol grubundaki androjen seviyeleri

Yaş	Sayı	Total testosteron (ng/ml)	Serbest testosteron (pg/ml)	DHEA-S (ug/dl)
Premenopoz				
20-29	8	65	2.4	274.5
30-39	7	60	2.34	252.8
40-49	4	65	2.1	259
50-59	1	70	2.3	177
Postmenopoz				
40-49	8	60	1.35	230
50-59	9	56.6	2	132.6
60-69	3	50	1.9	95
70-79	-	-	-	-

da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0.05$). Yine FSFI'ın komponentleri (arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin, ağrı) bakımından hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı olarak kıyaslanıldığında ağrı dışındaki komponentlerin skorlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). FSFI skorları ve androjen hormonlarının korelasyon analizi yapıldığında ise total testosteron, serbest testosteron ve DHEA-S düzeyleri ile FSFI skorları arasında korelasyon olduğu gözlenmektedir.

Bizim sonuçlarımıza göre çalışma kapsamındaki düşük libidolu kadınlar anlamlı bir oranda azalmış serbest testosteron, total testosteron ve DHEA-S seviyelerine sahipti. Bu duruma rağmen bu hastalarda normal ovariyen fonksiyonu düşündüren normal menstruel siklusları vardı. Bu teori DHEAS'ın salgılandığı adrenal bezlerde bir patolojiyi düşündürtmektedir.

Sonuçlarımıza göre seksüel arzusu azalmış kadınların ortalama % 70'inde androjen yetmezliği vardı. Geleneksel olarak, testosteron yetmezliği konsepti postmenopozal kadınlar kapsamında ele alınmıştır. Bu problem menstruasyonları düzenli ve doğum kontrol hapı kullanmayan genç kadınlarda da hiç de azımsanmayacak bir oranda karşımıza çıkmaktadır. Testosteronla birlikte DHEAS seviyelerinin de düşük olması, bu kadınlarda olası bir adrenal bez patolojisini önermek çok mantıklıdır. Gelecekte adrenal steroidogenezde ne gibi regülatör mekanizmaların bu patolojide rol oynadığını araştırmak uygun olacaktır.

Çeviri:
Uz. Dr. Burak Turna
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunun tanılanmasında kullanılan geçerli ve güvenilir araçlar

Rosen RC.
Fertil Steril. 2002 Apr;77 Suppl 4:S89-93.

Kadın cinsel fonksiyonunun tanılamasına yönelik araçların geliştirilmesi ile konuyla ilgili çalışmaların önemli ölçüde artacağı düşülmektedir. Kadında cinsel fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde objektif ölçümler ve bireysel raporlandırmaya dayalı ölçümler izlenmektedir.

Objektif ölçümler

En sık kullanılan fizyolojik metod vaginal photoplethy smographtır. Kayıtların moduna göre, vajinal kan völümü ölçümü veya vajinal pulse amplitude gözlenebilmektedir (VPA). Kadın genital vasokonjesyon ölçümünde diğer bir yöntem labial ısı veya klitoral kan akım ölçümleri ve doppler ultrasonografilerdir.

Bireysel Raporlandırmaya Dayalı Ölçümler

Kolay uygulanabilen ve değerlendirilebilen yöntemlerdir.

- Brief Sexual Function Index for Women (BSFI-W) (Kadınlarda Cinsel Fonksiyon İndeksi)

Brief Sexual Function Index for Women (BSFI-W) 22 maddede cinsel fonksiyonun cinsel düşünceler/istekler, uyarılma, aktivite sıklığı, alma yeteneği/ başlatma, orgazm ve ilişki memnuniyeti ve cinsel problemler olmak üzere toplam 7 alanda tanılayan çok boyutlu bir ölçektir.

- Female Sexual Function Index (FSFI) (Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi)

FSFI, cinsel fonksiyonun istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve ağrı olmak üzere 6 alanda değerlendirildiği 19 maddelik bir ölçektir.

- Sexual Function Questionaire (SFQ) Cinsel Fonksiyon Anketi

Sexual Function Questionaire'de (SFQ), disfonksiyonun, istek, fiziksel uyarılma, lubrikasyon, zevk alma, orgazm, ağrı ve partner memnuniyeti olmak üzere toplam 7 alanda, 31 soru ile değerlendirilmektedir.

- Günlükler ve Event loglar

Erkekler için event log veya günlükler genel olarak ilişki sıklığı ve memnuniyeti, ereksiyon kalitesi ve ilaç kullanımı gibi değişkenleri kapsamaktadır. Örneğin, Sexual Encounter Profile, erektil disfonksiyon çalışmalarında kullanılan 6 maddeli bir event logdur. Kadınlar için, benzer versiyonu "Sexual Encounter Profile for Women" geliştirilmiştir.

-Yapılandırılmış Görüşmeler- Interview'lar

Derogatis Sexual Function Interview, kadın ya da erkek disfonksiyonun tanılanmasına yönelik çalışmalarda kullanılması uygundur.

- Distress (Zorlanma) ve Yaşam Kalitesi

Cinsel disfonksiyon tanısının nitelendirilmesi için, kadın bu sorunla ilgili zorlanma yaşamalıdır. The Female Sexual Distress Scale (Kadın Cinsel Distress Ölçeği) kadınlarda cinsel disfonksiyon ile ilişkili subjektif distresi tanılamak amacıyla kullanılan, 12 maddelik bir ölçektir.

Yaşam kalitesi ölçeklerinin çok azı, kadın ve erkek cinsel disfonksiyon çalışmalarında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. The Psychological General Well-Being Index, androjen replasman tedavisi alan ooferektomili kadınlarda yaşam kalitesindeki değişimi değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Fugl-Meyer ve arkadaşları, cinsel disfonksiyonlu bireylerde, yaşam kalitesini ölçmeye yönelik kısa, sekiz maddelik bir soru sıralaması geliştirmişlerdir. Ölçekte genel yaşam memnuniyeti, cinsel yaşam memnuniyeti, kişiler arası fonksiyon, aile yaşamı, boş zaman, iş, hobiler gibi alanlar değerlendirilmektedir. Bu ölçüm primler olarak erkeklerde erektil disfonksiyon çalışmalarında kullanmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu araç kadınlarda valide edilmemiştir.

Çeviri:
Arş. Gör. MSc. Esma Demirezen
İ. Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Halk Sağlığı Hemşireliği AD

Kadınlarda androjenler

Davison SL, Davis SR.
J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 Jun;85(2-5):363-6.

Kadınlarda androjen tedavisinin rolü tartışmalıdır. "Dişi Androjen Yetmezliği Sendromu" tanımı açıklanamayan yorgunluk, iyi olma halinde azalma/disforik ruhsal durum ve/veya küntleşmiş motivasyon ve azalmış seksüel fonksiyonu içeren pek çok sayıda nonspesifik semptomları içermektedir. Tahminen kadınların % 40'ı seksüel disfonksiyonla karşı karşıya kalmaktadır. Bu da bu duruma androjen yetmezliğinin muhtemel katkısını ortaya koymak için sürmekte olan çalışmalara dikkati çekmektedir. Hazırda bulunan dehidroepiandrosteron (DHEA) preparatları gibi ürünlerin giderek artıyor olması bu ve diğer preparatların güvenilirliğini belirlemek için kontrollü çalışmalara olan ihtiyacı da gündeme getirmektedir.

Kadınlarda androjenlerin ölçümü düşük seviyeleri dar bir aralıkta tam saptama yeteneği olan duyarlı ölçüm yöntemleri gerektirir. Reprodüktif ve postreprodüktif dönemdeki kadınlar için normal androjen seviyelerinin aralıkları net olarak tanımlanmamıştır. Kadınlar için testosteron tedavisi transdermal yamalar, jeller veya kremler şeklinde, perkütan implantlarla geliştirilmiş olup bazı ülkelerde genel kullanımdadır. Son zamanlardaki çalışmalar oral inhalasyon veya bukkal pastil gibi alternatif uygulama yollarına yönelmiştir. DHEA pek çok ülkede geniş oranda bulunmaktadır. Bu güne kadarki çalışmalar libido, seksüel fonksiyon, ruhsal durum ve iyi olma halinde iyileşme göstermiştir. Bulgular; kemik kütlesinin korunması, meme kanserinde muhtemel bir koruyucu rol ve zeka üzerine olan yararlı etkiler gibi androjen tedavisinin diğer olası faydalarına dikkat çekmektedir.

Kadınlardaki androjen tedavisinin yan etkileri doza bağlıdır ve virilizasyon, ruhsal durum bozukluğu ve akneyi içerir. Eğer uygun dozlar kullanılırsa bunlar çok nadirdir. Bu sebeple tedavinin klinik ve biyokimyasal olarak yakın takibine ihtiyaç vardır. Düşük androjen seviyeli postmenapozal kadınlarda testosteron tedavisinin faydalı etkileri iyi bildirilmiştir, öncül bulgular da düşük testosteron seviyesi olan semptomatik premenapozal kadınların tedavisinde de tedavinin rolü olduğunu düşündürmektedir.

Çeviri:
Dr. M. Burak Hoşcan
Yard. Doç. Dr. Abdullah Armağan
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnsan cinsel uyarılmasının fizyolojik temelleri: Nöroendokrin cinsel asimetri

Motofei IG, Rowland DL.
Int J Androl. 2005 Apr;28(2):78-87

Normal cinsel uyarılma ve yanıt, hem fizyolojik hem de psikolojik süreçlerin birbirini tamamladığı bir durum olarak kabul edilir. Ancak şu ana kadar cinsel uyarılmaya ilişkin var olan bilgiler, serebral santral ve spinal periferal düzeylerde, bir cinsel yanıtı ardarda oluşturan, birbirine göre düzenlenmiş multipl fizyolojik sistemlerin bütününü açıklayan uygun bir model sağlamamaktadır. Bu makalede, gonadal hormonlar (östrojen ve androjenler) aracılığıyla, cinsel uyarılma süresince oluşan sempatik ve parasempatik aktivasyonu içeren bir model öne sürülmüştür.

Kadın ve erkekte biyolojik olarak önemli bir fonksiyon olan cinsel yanıt tamamıyla anlaşılmamıştır. Klinik ve deneysel açıdan cinsel yanıt sıklıkla birbiriyle bağlantılı istek, uyarılma (psikolojik ve fizyolojik) ve ejakülasyon/orgazm fazlarından oluşur. Ancak bu sistemin endojen mediatörleri ne basit ne de açık olarak bilinmez. Cinsel yanıta katkıda bulunan multipl fizyolojik faktörler hipofizer-gonadal aks, buradan salgılanan peptidler ve steroidler, sensorimotor nöral yol, parasempatik ve sempatik yanıtı içeren otonomik aktivite, yanıtın bütünleşmesi ve kontrolü için spinal/serebral döngü ve nörokimyasal transmitter ve modulatörlerdir. Bu kompleks yapıya ilave olarak, çeşitli faktörlerin cinsel yanıt siklusunun her bir bileşeni üzerine farklı etkiler yapacağı ve kadın/erkekte cinsel yanıta farklı şekillerde katkıda bulunabileceği gerçektir. Cinsel uyarılma ve yanıtın ana bileşenleri bilinmesine rağmen, kadın ve erkekte cinsel yanıtın kapsamlı ve uygun olarak anlaşılmasını sağlayan bu komponentleri başarıyla bütünleştiren bir model yoktur.

Gonadal hormonlar, cinsel uyarılmada somatik ve otonomik cinsel sistem arasında serebral entegrasyon sağlayarak önemli bir rol oynarlar. Bu şekilde gonadal hormonlar serebral düzeyde, spinal cinsel reflekslerin çıkışına katkıda bulunurlar. Ayrıca androjen ve östrojen dengesinde bir kuvvetli – zayıf kombinasyonu, farklı otonomik eksen ile işleyen hormon sınıflarının her biri ile en fazla etki sağlar. Böyle bir model, beyin ve spinal otonomik aktivasyon arasındaki klasik farklılığı açıklar, kadında cinsel uyarılma östrojenlerin ve muhtemelen androjenlerin varlığı ile ilişkilidir. Bu konuya ilişkin son yıllarda ortaya atılan teoriler, östrojen ve androjenlerin kadınlarda cinsel uyarılma ve yanıtı artırmada birbirlerini kuvvetlendirecek şekilde çalıştıklarını ileri sürmektedir. Özellikle östrojen ile ilgili birkaç çalışmada menstrual siklusun foliküler ve ovulasyon fazlarında daha yüksek bir libido bildirilmiş ve cinsel istekte dolaylı olarak östrojenin rolünü öne sürmüştür. Hem adrenal bezlerden, hem de overlerden salgılanan androjenlerin eksikliği tipik olarak cinsel fonksiyon kaybı şikayetlerine yol açmaktadır. Ayrıca cerrahi ya da doğal olarak menopoza giren kadınlarda östrojen tedavisine ek olarak, küçük miktarlarda testesteron verilmesi yanlızca östrojen verilmesinden daha fazla psikolojik ve cinsel semptomlarda düzelme sağlamaktadır.

Erkeklerde, cinsel uyarılma ve libido ile androjenlerin ilişkisi uzun zamandan beri bilinmektedir. Erkeklerde fertilite, psikoseksüel davranış ve gonadotropin sekresyonunun kontrolünde östrojenlerin önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Östrojenler testis ve deride olduğu kadar beyinde de aromataz aktivite gösterir ve cinsel yanıtta hem santral hem de periferal östradiolün rolü vardır. Erkeklerde östrojen blokerlerinin kullanımı ile libido azalması ilişkilidir. Erkek cinsel yanıtında östrojenlerin rolü için diğer bir kanıt dihydrotestosteronun (DHT), testosterona kıyasla androjen reseptörleri üzerine daha kuvvetli bir androjen olmasıdır. Testosteron cinsel yanıtı sürdürmede daha güçlü bir etkiye sahiptir. Beyin ve çevre dokularda östrojene aromatize olabilir, oysa DHT olmaz. DHT düzeyinde yükselme, cinsel fonksiyonun libido gibi belirli yönlerinde azalma yapabilir.

Özetle, androjen ve östrojenler her iki cinsiyette de cinsel uyarılma ve yanıt için önemlidir. Bu hormonların nispi oranları son derece önemli olabilir, güçlü-zayıf bir kombinasyon ile daha etkilidirler. Erkekte normalde daha etkili denge güçlü androjen uyarısı ve zayıf östrojen uyarısından, kadında ise tipik olarak güçlü östrojen uyarısı ve

zayıf androjenik uyarı ile oluşur.

Kadın ve erkekte subjektif (psikolojik) cinsel uyarılmada, serebral sempatik sistemin rolünü destekleyen kanıtlar vardır. Erkekte cinsel süreç, iki antagonistik otonomik bileşenin (sempatik ve parasempatik) birarada aktivasyonunu gerektirir. Sempatik aktivasyon, psikolojik cinsel uyarılma ve parasempatik aktivasyon erektil cevap için gereklidir.

Gonadal hormonlar, somatik genital afferent sinirler ile serebral otonomik merkez aracılığıyla serebral cinsel uyarılmayı sağlarlar, bu erogenize genital uyarıya yol açar. Östrojenler ve androjenler farklı otonomik bileşenler üzerine, sempatik (santral uyarılma) ve parasempatik sistemlerle (erektil yanıt) antagonistik etkiden daha fazla sinerjik etki yaparlar. Bu sinerjik etki, serebral ve periferal düzeylerde olabilir.

Cinsel uyarılma sırasında östrojen ve androjenlerin güçlü-zayıf dengeleri bir arada fakat sempato-parasempatik sistemin asimetrik fonksiyonu ile oluşur. Bu otonomik denge hormonal olarak ayarlanabilir ya da değişebilir. Örneğin fonksiyonel olmayan simetrik durumdan (yüksek östrojen, yüksek androjen oranı aktivasyonunda yüksek parasempatik, yüksek sempatik uyarı) daha fonksiyonel asimetrik duruma geçiş (düşük östrojen, yüksek androjen oranı altında yüksek parasempatik, düşük sempatik uyarı). Bu hormonların oranı, kadın ve erkekte ters çevrildiği için, her iki cinsiyette de otonomik sistemler, farklı düzeylerde aktive olurlar.

Bu konuda ileride yapılacak araştırmalar, uyarılma yanıtının artması ile karakterize fonksiyonel ya da fizyolojik bir durumda, asimetrik bihormonal modeli cinsel yanıt siklusunun ejakülasyon/orgazm fazı ile tamamlamalıdır.

Çeviri:
Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji
İ. Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu

40-80 yaş kadın ve erkeklerde seksüel problemler: Seksüel tavır ve davranışların global çalışmasındaki prevalansı ve korele faktörler

Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T (GSSAB Araştırmacıları Grubu adına)
Int J Impot Res. 2005 Jan-Feb;17(1):39-57

Seksüel problemlerde cinsiyetler arasındaki farklılıklar ile ilgili tartışma devam etmektedir. Bu çalışmada dünyada 7 değişik bölgedeki kadın ve erkeklerde ki seksüel problemlerin prevalansını saptamak, cinsiyetler ve bölgeler arasında sık görülen seksüel problemlere etki eden faktörleri tanımlamak amaçlanmıştır.

Seksüel tavır ve davranışların global çalışması (GSSAB), orta ve ileri yaşlı kişilelerde seksüel ilişkilerde davranışlar, inanışlar ve sağlık konusunda pek çok ülkede yapılan ilk geniş sistematik çalışmadır. Çalışma 29 ülkedeki 40-80 yaş arasındaki 13882 kadın ve 13618 erkeği içermektedir. Çalışmada ülkeden ülkeye değişen şekillerde; rastlantısal olarak seçilen evlere telefon açılarak, bir başlangıç noktası seçilip her 3. evin kapısı çalınarak veya evlere mektup gönderilerek sorgulama formları doldurulmuş. Soruların yanıtlanma oranı uygulanan sorgulama şekline ve ülkeden ülkeye farklılık göstermekteydi (% 8-55). Sorgulamada sağlık, ilişkiler ve bir bütün olarak yaşamdan tatmin olma, cinsellikle ilgili olarak da davranışlar, deneyimler, inanışlar ile ilgili sorular sorulmuş.

Kadın ve erkeklerde seksüel sorunların prevalansı: En yüksek prevalans oranlarının Güney Asya ve Güneydoğu Asya'da olduğu saptanmış. Kadınlarda en sık görülen sorun seksüel ilgide kayıp (% 26-43) ve orgazma ulaşmada güçlük (% 18-41) iken erkeklerde en sık görülen sorun erken boşalma (% 31) idi. Erkeklerdeki ereksiyon zorlukları ve kadınlardaki lubrikasyon zorlukları diğer sorunlara göre daha çok görülmekte ve pek çok bölge de benzer prevalans oranlarına sahipti.

Seksüel problemlerle ilişkili faktörler:

Kadınlarda orgazm olamama: Çeşitli bölgelerde pozitif ilişki görülmesine rağmen yaş, bu sorunla uyumlu bir faktör gibi görünmemektedir. Sağlığın zayıf olması orgazm zorluklarını artırmaya meyilli bir faktör gibi görülmekle birlikte sadece Avrupa dışı, Batı ve Doğu Asya ülkelerinde istatistiksel olarak önemli olduğu görülmektedir. Seksi düşünmek bu sorunu azaltan bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Fiziksel inaktivite, vasküler hastalıklar, histerektomi, sigara içimi, yaşlanma ve seksüel enerji ile ilgili inanışlar ile ilişki saptanmaz iken depresyon ve maddi problemler ile pozitif ilişki gözlenmiş.

Kadınlarda lubrikasyon sorunları: Artan yaş, Güney Asya ve Güney Amerika dışındaki tüm bölgelerde ilişkili bulunmuştur. 50-59 yaş kadınlarda, 40-49 yaş kadınlarla kıyaslandığında bu sorun daha fazla görülmektedir. Pek çok fiziksel faktör ilişkili bulunmazken histerektomi öyküsü ile ilişkili gözlenmiş, bazı ülkelerde düşük eğitim düzeyi ile ilişkisi daha az bulunmuştur. Geçmişte depresyon tanısı koyulmuş kadınlarda 1-1,5 kat daha fazla ortaya çıkmaktadır.

Erkeklerde erken boşalma: Vasküler hastalıklar başlangıçta bu sorun ile korele gibi görülmekle birlikte bu aynı zamanda ED ile ilişkili bulunmuştur. ED'un kontrol edilmesinden sonra vasküler hastalıklar ile erken boşalma ilişkisi sadece Orta Doğu'da görülmektedir. Genel olarak eğitim bu sorunla negatif ilşkilidir. Maddi sorunlarda erken boşalma oranları artmakla birlikte sadece Orta Doğu'da istatistiksel anlamlıdır. Sık olmayan seks bu probleme eğilimi artırmaktadır.

Erkeklerde ereksiyon zorlukları: Yaş ile oldukça kuvvetli bir ilişki vardır. Tüm bölgelerde vasküler hastalıklar ile ereksiyon güçlüğü ilişkilidir. Prostat hastalıklarında da tüm bölgelerde ED daha fazla görülürken sadece Kuzey Avrupa ve Güneydoğu Avrupa'da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlılıkları ülkeler arasında değişiklik göstermekle birlikte maddi problemler ve depresyon öyküsü ED ile ilişkili faktörler olarak görülmektedir.

Diğer seksüel problemler: Kadınlarda seksüel ilgi

kaybı; yaşın seksüel isteği ve aktiviteyi azaltacağı düşüncesi, seksi sık düşünmeme, depresyon, gelecekten ve ilişkilerden beklentisi olmama ve seks sıklığının az olması ile ilişkili bulunmuştur. Kadınlarda seks sırasında ağrı; zayıf sağlık durumu, seks sıklığının az olması, gelecekten ve ilişkilerden beklentisi olmama ile ilişkilidir. Erkekler için seksüel ilgi kaybı; ileri yaş, zayıf sağlık durumu, seksi sık düşünmeme, depresyon, seks sıklığın az olması ile ilişkilidir. Orgazm olamama; yaş ve prostat hastalıkları ile, seksten zevk alamama; zayıf sağlık durumu, maddi problemler ve seks sıklığının az olması ile ilişkili bulunmuştur.

40-80 yaş erkek ve kadınları içeren bu çalışmada seksüel problemler sık olarak bulunmuştur. Fiziksel, sosyal, ilişkilere ait faktörlerin seksüel problemlerin biri veya birkaçı üzerine belirgin şekilde etkisi olmaktadır. Buna ek olarak bu faktörlerin etkisi konusunda cinsiyetler arasında farklılık saptanmıştır: artan yaş erkeklerde seksüel problemlerle daha etkin bir faktördür. Kadın ve erkeklerde seksüel problemler benzerlik göstermektedir, fakat fiziksel problemler erkekte daha önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte erkeklerde ileri yaş gibi psikolojik ve ilişkilere ait faktörler de seksüel tatmin ve performans üzerine etkin olmaktadır.

Çeviri:
Yard. Doç. Dr. Sezgin Güvel
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi

Devamlı cinsel uyarılma sendromu: Tanımlayıcı bir çalışma

Leiblum S, Brown C, Wan J, Rawlinson L.
J Sex Med 2005; 2: 331–337.

Devamlı cinsel uyarılma sendromu (DCUS); cinsel ilgi ve istek olmaksızın oluşan, iğnelenme, zonklama ve pulsasyon şeklinde hissedilen spontan, zorlayıcı ve istenmeyen genital uyarı durumudur. Bu uyarılma durumu bir veya daha çok sayıda orgazma ulaşmakla geçmemektedir ve uyarılma saatler ya da günler boyunca devam etmektedir. Sık gözlenmeyen bu sendromda, bilinen birçok kadın hastalığının aksine cinsel istek azalması ya da yokluğu vardır. Bugüne dek bu sendromun prevalansı, karakteristikleri ve etyolojik sebepleriyle ilgili kanıtlanmış veriler bulunamamıştır. Bu çalışmada, DCUS tanı kriterlerinin belirlenmesi ve bu rahatsızlığa sahip olan kadınlardaki karakteristik özellikler saptanmaya çalışıldı.

Bu sendromu tüm yönleriyle incelemek için 46 soruluk bir test uygulandı. Bu testteki kısımlar: a) tanımlayıcı bilgiler (yaş, medeni hal, eğitim seviyesi, meslek), b) özgeçmiş ve menopozal durum, c) DCUS ile ilgili sorular (başlangıç, ortaya çıkaran ve iyileştiren durumlar), d) sendromla birliktelik gösteren rahatsızlıklar, e) tedavi girişimleri ve bunların sonuçları ve f) hastanın şikayetiyle ilgili açıklamalar yapmasını sağlayan ucu-açık sorular idi. 19 soruluk Kadın Cinsel Fonksiyon Testi (FSFI) ile de hastaların o anki cinsel fonksiyonları değerlendirildi. Veriler analiz edilirken teste katılan kadınların, uluslararası bir panelde uzmanlarca kabul gören 5 adet DCUS kriterinden en az birine sahip olması bir şart olarak kabul edildi. Bu kriterler 1) Uzun süreli olan (saatler, günler, aylar) ve persistans gösteren klitoral ve genital istemsiz duyarlılık hali, 2) Bir ya da daha çok orgazmla kaybolmayan fiziksel genital duyarlılık, 3) Cinsel arzuyla ilgili subjektif hislerle ilişkisi olmayan genital duyarlılık, 4) Devamlı genital duyarlılığın sebebinin bulunamaması, 5) Genital duyarlılıkla ilgili devamlılık gösteren hislerin hastanın istemi dışında ve zorlayıcı olarak meydana gelmesi.

6 aylık bir periyoda 103 kadın çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 39 iken, çoğunluk heteroseksüel (% 83), evli (% 39), uzun dönemli ilişkisi olan, iyi eğitimli bireylerden oluşmaktaydı. % 84 kadında DCUS semptomları bulunmaktaydı.

En sık rastlanan ve istatistiksel olarak anlamlı olan DCUS kriterinin 1 no'lu, uzun süreli olan ve devamlılık gösteren klitoral ve genital istemsiz duyarlılık hali olduğu bulundu. Fiziksel duyular (cinsel uyarı, mastürbasyon) ve psikolojik reaksiyonlar (stres, anksiete) semptomları en çok tetikleyen durumlardı. Taktil stimulasyon yanında vizüel stimulasyonlar da semptomları artırıyordu. Semptomları artıran en sık durum genital bölgenin basıya maruz kaldığı hallerdi. Orgazma ulaşmak vakaların yaklaşık yarısında bir miktar düzelme sağlamaktaydı. Vakaların 2/3'ü postmenapozal dönemdeki kadınlardı. Kadınların çoğu bu ısrarlı semptomları sebebiyle çok üzgün, sinirli ve depresif durumdaydı.

Bu çalışma, internette yayınlanan formların istekli kişilerce doldurulmasıyla yapıldı. Teste dahil edilen kadınların % 98'i en az bir DCUS kriterine, % 53'ü ise tüm kriterlere sahip hastalardı. DCUS'nun gerçek prevalansını belirlemek, klinisyenlerin detaylı cinsel anamnez almamaları ve kadınların seksüel sıkıntılarından spontan olarak bahsetmekten utanmaları ve çekinmeleri sebebiyle mümkün olmamaktadır. Günümüzde DCUS etyolojisine ait en önemli hipotezler: a) santral nörolojik değişiklikler (ör: travma sonrası, spesifik beyin lezyonları) b) periferal nörolojik değişiklikler (ör: pelvik sinir hipersensitivitesi veya sıkışması), c) vasküler değişiklikler (ör: pelvik konjesyon), d) genital organların mekanik basıya maruz kalması, e) ilaçların indüklediği değişiklikler ve f) psikolojik değişiklikler (ör: stres) veya bunların kombinasyonlarıdır. Bu çalışmada, psikolojik faktörlerin semptomların alevlenmesinde önemli bir tetikleyici faktör olabileceği ve aynı zamanda etyolojide de önemli olabileceği gösterilmiştir. DCUS depresyon, anksiete, obsesif düşünce ve davranışlar gibi psikolojik durumlarla birliktelik gösterebilir. Bunların DCUS'nun sebebi mi yoksa sonucunda mı oluştukları bilinmemektedir. Gelecekte tanı amacıyla kullanılan testlerin

modifikasyonu ile bu sendromun alt tipleri belirlenebilecek ve olası etyolojik nedenler saptanabilecektir. Bu çalışmada elde edilen veriler kadın cinsel davranışının kompleks olduğunu ve çok azının anlaşılabildiğini göstermektedir. DCUS'un gerçekten varolan bir hastalık olduğu bu çalışmada da gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili, sebeplerin ve tedavilerin kesinleştirilmesi açısından daha çok deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır. Bugüne dek etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Orgazm geçici bir rahatlama sağlamakta ancak mastürbasyon veya cinsel ilişki semptomatik rahatlama yanında semptomlarda alevlenmeye de yol açabilmektedir. Çok yönlü etyolojiye sahip olması sebebiyle DCUS tedavisinde psikolojik ve fiziksel yaklaşımların birlikte ele alınması, bu durumun en iyi şekilde tedavi edilmesi açısından önemlidir.

Çeviri:
Yard. Doç. Dr. Sedat Soyupek
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Vulva: Unutulan pelvik organ

Noller KL.
Obstet Gynecol. 2004 Nov;104(5 Pt 1):913-4.

Amerika Birleşik Devletleri'nde bir çok asistan obstetrik ve jinekolojik eğitimlerini bitirdikten sonra oldukça fazla olan kadın sağlık problemlerini ele alabilirler. Uterin leomiyomlar, tubal oklüzyonlar, vajinal enfeksiyonlar, servikal neoplaziler sır olmaktan çıkmıştır. Pelvik ağrı ve infertilite gibi komplike şikayetler artık yeni nesil klinisyenler açısından sorun teşkil etmemektedir. Genelde kadınlar ofislerine vulvar ağrı ve disparoni yakınmaları ile gitmek zorunda kalırlarsa kendilerine boş gözlerle bakan bakışlarla karşılaşırlar. Eğitim programları nadiren vulva hastalıkları ile ilgili bilgiler içermektedir. Gerçekten vulva unutulan pelvik organdır.

Bu durum değişiyor. Sadece birkaç yıldır, vulvar hastalıklarla ilgilenen birkaç klinisyen, vulvar hastalıklara günlük zamanlarının büyük çoğunluğunu ayırmaya başladılar. Şimdilerde her yıl sadece vulvar hastalıkların konuşulduğu toplantılar yapılmaktadır.

Buna rağmen vulvar hastalıklar ile ilgili tedavinin hala başlangıcındayız ve yavaş yavaş bu problemlerin çözümü ile ilgili bilgilerimizi artırıyoruz. Birkaç yıl önce bildiklerimizin sadece tarihsel önemi vardır. Örneğin, çoğumuz vulvar lichen scleroziste topikal testosteronun vazelin içinde uygulanmasının yararlı olduğunu düşünmekteydik. Bu şimdi bizim için ciddi bir hayal kırıklığı durumudur ve sadece vazelin kullanımına bir üstünlüğünün olmadığını bilmekteyiz. Lichen sclerozis tedavisinde kullanılan yüksek potens kortikosteroidlerin bulunması vulvar hastalıklarla mücadelede en önemli yapıtaşlarından birini oluşturmuştur. Vulvodinyanın aciliyeti ve birkaç alt grubundaki rahatsızlıklar son dönemin en çok merak uyandıran alanlarından birini oluşturmuştur.

Jinekoloji alanındaki yeni gelişmeler, vulva hastalıkları alanındaki gelişmelere göre muhtemelen daha dikkat çekici olarak karşılanmaktadır. Şanslıyız ki, birçok araştırmacı yeni şeyler bulmak için oldukça istekli davranmaktadırlar. Obstetrik ve jinekolojinin bu konusu ilk çalışmaların sonuçlarını içermektedir ve 2 yaygın vulvar problemin tedavisinin mümkün olduğunu ortaya koymaktadır. Bunlardan bir tanesi, Li ve arkadaşlarının bildirdiği vulvar distrofinin birkaç tipinin tedavisinde kullanılan (lichen sclerosis de bunlardandır) etkin olarak odaklanabilen ultrasound dalgalarıdır. Bu lazer enerjisine benzemektedir ve küçük bir sahaya yüksek enerjili ultrasound dalgaları odaklanabilmektedir. Son zamanlarda, ultrasound uterin fibrosis tedavisinde de etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Şimdi bu teknik vulvanın deri hastalıklarına da uygulanmaktadır. Ultrason tedavisinin bu ilk sonuçları cesaret verici olmasına rağmen, hastaların takip süreleri oldukça kısadır. Bu tekniği kullanmadan önce bir miktar düşünmek muhtemelen iyi bir fikirdir. Cerrahi, ultraviole radyasyon, fitoterapi, akupunktur ve retinoidler gibi seçenekleri içeren oldukça fazla sayıdaki tedavi yaklaşımlarıyla ilgili genellikle iyi sonuçlar verilmektedir. Ancak bu durum yüksek potansiyelli steroidlerin devreye girmesi ile değişmiştir. Ancak bu morbiditesi olmayan bir durum değildir.

İkinci makale, geleneksel tedavilerin yetersizliğe düştüğü vajinismus tedavisine yeni bir yaklaşım hakkındadır. Bu hastalık pelvik taban ve perineal kasların istemsiz kasılması sonucu oluşmaktadır. Bu bozukluk yaygın vulvar hastalıklarının bir komponentidir. Ben bunun vajinal bir problem olmaktan çok vulvar bir rahatsızlık olarak sınıflandırılması kanaatindeyim. Index Medicus'ta tarama sözcüğü olarak vajinismus kullanılırsa karşınıza binlerce site çıkmakta ve bu da sıkıntı verici bir durumdur. Bunlardan hemen hemen hiçbiri obstetrik ve jinekolojinin ana görüşlerini yansıtmamaktadır.

İkinci makalenin yazarı olan Ghazizadeh ve Nikzad, vajinismusu olan 24 hastanın pelvik taban kaslarına botilinum toksini enjekte etmişler ve bir kür tedaviden sonra bu hastaların bir çoğu cinsel ilişkiye girebildiklerini bildirmişler. Yazar 'sinirden yeni fibrillerin gelişmesine kadar kaslar inaktif durumdadır' noktasına işaret etmektedir. Geçmişte bu hastalıkların tedavisinde başarılı sayılan bir çok tedavi yetersiz olarak kabul edilmektedir. Çünkü ortalama takip süreleri 1 yıldır ve biz bu enjeksiyonların tedavi edici olup olmadığını anlamamız için yeterli bir zaman değildir. İşaret edilmesi gereken bir diğer noktada, pudental sinir dallarının dağılımı ve bunun kontinans üzerine olan etkisidir.

Çeviri:
Uzm. Dr. Murat Savaş
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Duyulara odaklanma ve bunun cinsel disfonksiyon tedavisindeki rolü

Albaugh JA, Kellogg-Spadt S.
Urol Nurs. 2002 Dec;22(6):402-3.

Ön sevişme sırasında yapılan dokunma, okşama ve duyusal masajı içeren "duyulara odaklanma" ilk kez Masters ve Johnson tarafından tanımlanmış, günümüze kadar da seks terapisine katılan çiftlerde kullanılmış başarılı bir tedavi yöntemidir. Kaplan'ın "The Illustrated Manual of Sexual Therapy" adlı kitabında da yer alan duyulara odaklanma, cinsel ya da duyusal olabilen içten dokunuşu tanımlayan bir deyim olarak da kullanılmaktadır. Öncelikle, bu yöntem cinsel ilişkiye dair performans anksiyetesi hisseden çiftlerin üzerindeki baskı ve stresi azaltır. Bu tedavi yönteminin hedefi çiftlerde yakınlığı arttıracak pozitif dokunuşu öne çıkarmaktır. Duyulara odaklanma, ayrıntılı cinsel hikâye, fiziksel muayene, cinsel ilişkilerin incelenmesi ve diğer tedavi seçenekleri (ilaçlar, vakum cihazları vb.) ile birlikte kullanılır. Levin, seks terapisindeki anahtar elementlerden birinin duyulara odaklanma olduğunu ifade etmektedir.

Duyulara odaklanma egzersizleri dokunma, ovma, okşama, sarılma, öpme ve karşılıklı memnun etme aracılığı ile kişilerin her birinin diğerinin vücudunu incelemesini amaçlayan planlanmış ev ödevlerini içerir. Çiftler ön sevişme için yaklaşık günde 30-60 dakika ayırırlar. Odak, performans değil, her iki partnerde de oluşan duygu ve hislerdir. Her partner ön sevişme sırasında farklı zamanlarda aktif ve pasif rolleri üstlenir. Bu teknik hastaların her birinin diğerinin vücudunu tanımasına ve anlamasına izin verir ve bu konuda son derece etkili olabilir.

Masters ve Johnson'a göre, Ramage tarafından tanımlanan duyulara odaklanma ile ilişkili çeşitli aşamalar vardır (Tablo 1). Birinci aşamada her partner diğerinin vücudunu cinsel organlar ve memeler hariç inceler, bu dönemde cinsel ilişki yasaktır. İkinci aşama, cinsel organlar ve memeler dahil incelemeye izin verir, ancak cinsel ilişki hala yasaktır. Odak, cinsel organlara dokunma ve okşamanın farklı tiplerini ve bununla ilişkili duyguları ortaya koyabilmektir. Orgazmla sonuçlanan karşılıklı mastürbasyon da bu aşamada yer alabilir. Duyulara odaklanma egzersizlerinin son aşamasında cinsel ilişkiye izin verilir. Ancak, bu aşamada da çiftler için karşılıklı memnun edici ön sevişme davranışlarının sürdürülmesi çok önemlidir. Bu aşama it-

Tablo 1. Duyulara odaklanma egzersizi örneği

1. Aşama	***Beden İncelemesi***	
	Cinsel ilişki, cinsel organlara ve memelere dokunma yok	
	1.Seviye	Yüz yüze oturma- Boyundan yukarı dokunmaya izin verilebilir.
	2.Seviye	Yüz yüze oturma- Bütün vücuda dokunmaya izin verilebilir.
	3.Seviye	Sarılarak inceleme
2. Aşama	***Cinsel organlar ve memelere dokunma ile birlikte beden incelemesi***	
	Cinsel ilişkiye izin verilmez	
	1.Seviye	Yüz yüze oturma- Yalnızca memeler ve göğüse dokunma
	2.Seviye	Bütün diğer dokunmalarla birlikte cinsel organlara hafif dokunma
	3.Seviye	Orgazma ulaştırabilecek derecede cinsel organlara dokunmaya izin verilir
3. Aşama	***Cinsel ilişki ile birlikte beden incelemesi***	
	1.Seviye	Hiçbir itme olmaksızın, kendiliğinden penisin vajinaya girmesi
	2.Seviye	Dişi partnerin hafif itmesi ile penisin vajinaya girmesi
	3.Seviye	Tamamen itilmesi ve orgazm yaşanması

meksizin penisin tamamen vajina içine girmesine izin verilmesi ile başlar. Çiftler kendi becerileri ile bu aşamanın seviyelerinden geçerek ilerler. Penisin vajinaya tamamen yerleştiği aşamalardan sonra çiftler hafif itme veya rotasyonların uygulandığı bir sonraki aşamaya ilerler. Çiftler duyulara odaklanma egzersizlerinin aşama ve seviyelerinden geçerken ilerleme hızında anlaşmalı ve bunu kabullenmelidir.

Her aşamanın odağında, kişinin nasıl zevk alacağının belirlenmesi ve her partnerin diğerinin vücudunu incelenmesi vardır. Herkes daha fazla zevk aldığı ve hoşlandığı kişisel deneyimlerini açıklamaktan sorumludur. Bu nedenle kişinin kendi his ve duygularından emin olması çok önemlidir. Çiftler birbirlerini yeni ve heyecanlandırıcı şeyleri denemeye ve yaratıcı olmaya cesaretlendirmelidir. Çiftler birbirlerinin vücudunu yeniden keşfetmek için bir takım olarak çalışmalıdır.

Üroloji sağlık bakım klinisyenleri hastalara ilişkilerinde aradıkları şehvet ve yakınlığı yeniden sağlamak için reçete edilen diğer tedavi seçeneklerinin yanında duyulara odaklanma egzersizlerini öğretebilir. Bunu öğretirken çok çeşitli yöntemler kullanabilirler. Örneğin; hasta ziyarete geldiğinde duyulara odaklanma egzersizini açıklayan bir kâğıt verir. Eğer çift tekrar gelecekse onlardan duyulara odaklanma egzersizinde ilerlemeleri hakkında rapor isteyebilir.

Bazen çiftler duyulara odaklanma egzersizlerinin yalnızca birkaç aşamasını yapabilmelerine rağmen birlikte çoğu kez heyecanlandırıcı ve yeni şeyler keşfedebilirler. Sonuç olarak, duyulara odaklanma egzersizleri birlikteliğin kaybedilen özel anlarının yeniden kazanılmasını sağlar.

Çeviri:
Araş. Gör. Hicran Yıldız, Doç. Dr. Rukiye Pınar
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu,
İç Hastalıkları Hemşireliği AD