

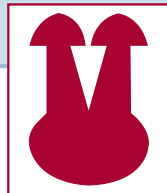
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Haziran 2006

Sayı 25



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

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

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Doç. Dr. Barış Altay
Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Uz. Dr. Ertan Sakallı

YÖNETİM KURULU

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



Doç. Dr. Selahittin Çayan



Uz. Dr. Memduh Aydın



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Ertan Sakallı

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Ejakülasyon Prekoks



Prof. Dr. Ahmet Metin



Doç. Dr. Haluk Erol

Temel Araştırma



Doç. Dr. Emin Özbek



Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan



Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta

Rekonstrüktif Cerrahi



Prof. Dr. Erdal Apaydın

Psikolojik ED



Doç. Dr. Doğan Şahin

Prostat ve Cinsellik



Prof. Dr. Ramazan Aşçı



Doç. Dr. Levent Peşkircioğlu



Uzm. Dr. Murat Çakan

ED ve Farmakoterapisi



Uz. Dr. Ertan Sakallı



Uz. Dr. Melih Beyse

Yaşlılık ve Cinsellik



Prof. Dr. Yaşar Özgök



Doç. Dr. Ali Atan



Uz. Dr. Önder Cangüven

INFERTİLİTE

Varikozel



Doç. Dr. Selahittin Çayan



Uz. Dr. Necati Gürbüz



Doç. Dr. Turhan Çaşkurlu



Uz. Dr. Ayhan Karabulut

Androloji Laboratuvarı



Yard. Doç. Dr. Engin Kandıralı



Kim. Gülşen Aktan

Yardımla Üreme Teknikleri



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Lütfi Tunç



Uz. Dr. A. Arman Özdemir



Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Pediatrik Androloji



Doç. Dr. Tarkan Soygur



Doç. Dr. Kenan Karademir

Obstrüktif İnfertilite



Prof. Dr. Hamdi Özkara



Doç. Dr. İrfan Orhan

Kadın İnfertilitesi



Prof. Dr. Cihat Ünlü



Doç. Dr. Erkut Attar

Endokrinoloji



Doç. Dr. İsa Özbey

Genetik



Doç. Dr. Murat Şamlı

Gelişimsel Üreme ve Seksüel Biyoloji



Prof. Dr. Kaan Aydos

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI



Doç. Dr. Sezgin Güvel



Doç. Dr. Ercan Yeni



Prof. Dr. Bülent Alıcı



Yard. Doç. Dr. Abdullah Armağan

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Cerrahi Hastalıklar



Dr. Dilek Aygün

Kardiyolojik Hastalıklar



MSc. Hicran Yıldız

Psikiyatri



Doç. Dr. Sevim Buzlu



Dr. Leyla Küçük

Kadın Hastalıkları ve Doğum



Prof. Dr. Hediye Aslan



Prof. Dr. Nuran Kömürcü



Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

Onkolojik Hastalıklar



Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz Can

Nöroloji



MSc. Zeynep Kurtuluş

Diyabet



Prof. Dr. Rukiye Pınar



Yard. Doç. Dr. Şeyda Özcan

Ergen Cinselliği ve Cinsel Eğitim



MSc. Tülay Yılmaz

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ



Doç. Dr. Murad Başar

BİR PORTRİ



Uz. Dr. Memduh Aydın

Yayıncı
Yerküre Tanıtım ve
Yayınçılık 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
Yıldırım Reklam ve Basım
Hiz. Ltd. Şti.

Küçük Ayasofya Cd. Akbıyık Değirmeni Sk.
No: 35/1 Sultanahmet - İstanbul
Tel : (0212) 638 27 22 - 23
Faks : (0212) 517 13 18

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

19. ULUSAL ÜROLOJİ KONGRESİ'NİN ARDINDAN

19. Ulusal Üroloji Kongresi 10-15 Haziran 2006 Antalya-Beldibi'nde yapıldı. Bu kongre katılımcı sayısı ile rekora ulaşırken 1980 yılından beri katıldığım üroloji kongreleri içinde bilimsel program açısından en başarılı olanıydı. Öğleden önceki oturumlar ulusal ve uluslar arası konuşmacıların katkılarıyla EAU ve AUA oturumlarından pek farklı değildi. Bu oturumlara yoğun katılım, programın Türk ürologlarınca da beğenildiğini gösteriyordu. Öğleden sonraki oturumlarda ise katılımcı sayısında önemli bir azalma göze çarptı. Ürologların bir kısmı deniz-kum ve güneşi tercih etmişlerdi. Önemli bir kısmı da TÜYK Board seçimi için kulis içindeydi. Asistanlar ve genç uzmanlar posterlerinin başında heyecanla bu bilim adamlarının gelip katkıda bulunmasını beklediler. Bilindiği gibi TÜYK, Türk Üroloji Derneği'ne bağlı düzenleyici (regulatör) bir kuruluştur. Bu düzenleyici kuruluş, tüm Türk ürologlarını kucaklayan dengeli (coğrafi-akademik) bir kuruluş olmalıdır. Dialektik yasa burada da kendini gösterdi. Bir görevi de eğitim olan bir kuruluşun, (TÜYK) seçimleri için faaliyet gösterilirken kongrede eğitim görevleri aksatıldı.

Sonuçta 19. Ulusal Üroloji Kongresi, maalesef akademik program ile değil, TÜYK seçimleri için sertleşen kulis faaliyetleri ile hatırlanacaktır.

Saygılarımla

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm Editörleri	..II	
Yazım Kuralları	..IV	
Başkandan Mesaj	..V	
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI		
D e r l e m e		
Otistik çocuklarda ergenlik ve cinsel eğitim Arş. Gör. Dr. Leyla Küçük, Doç. Dr. Sevim Buzlu	..93	
Ülkemizde üroloji eğitimi verilen kliniklere ait son beş yılda androloji bilimdalı ile ilgili yapılmış tez konularının dağılımı ve değerlendirilmesi: Tezlerin derlemesi Uz. Dr. Emre Huri, Dr. Özgür Yücel		..95
Eretil sinirlerin elektriksel uyarımı Doç. Dr. Önder Kayıgil, Prof. Dr. Ahmet Metin	..98	
Androjenlerin tarihçesi Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel	..100	
Prematür ejakülasyon – Eretil disfonksiyon ilişkisi Dr. Haluk Erol	..102	
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i		
Andropoz tanısında serum total testosteron düzeyinden uzaklaşmak mümkün mü? Çeviri: Op. Dr. Ali Avcı	..106	
Günde bir kez 10 mg alfuzosin tedavisi birlikte alt üriner sistem semptomu ve cinsel disfonksiyonu bulunan erkeklerde cinsel fonksiyonu iyileştirir Çeviri: Uzm. Dr. Murat Çakan	..108	
Yaşlanan erkek hipogonadizminde araştırma, tedavi ve takip: ISA, ISSAM ve EAU önerileri Çeviri: Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Yard. Doç. Dr. İlker Akyol	..109	
Global ve bölgesel bakış açısından prematür ejakülasyonun prevalansı Çeviri: Doç. Dr. Haluk Erol, Araş. Gör. Dr. Ersin Konyalı	..111	
İnfertil erkeklerde erektile disfonksiyon ve andropoz semptomları Çeviri: Op. Dr. Fatih Hızlı, Doç. Dr. Ferhat Berkmen	..113	
Eretil disfonksiyona bakış: Cinsel disfonksiyonu çok yönlü değerlendirme gereksinimi Çeviri: Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan	..114	
BPH ve prostatit: Klinik olarak BPH'lı erkeklerde ağırlı ejakülasyonun prevalansı Çeviri: Dr. Abdullah Açıkgöz, Prof. Dr. Ramazan Aşçı	..116	
Prematür ejakülasyonda kronik prostatit: 153 erkekte kohort çalışma Çeviri: Dr. Güneş Kızıltepe	..118	
Sildenafil kullanımı sonrası tadalafil ile tedavi edilenlerde doz zamanlaması ile seksüel ilişkinin değerlendirilmesi Çeviri: Dr. Bahattin Ulu	..119	
Konjenital gömük penisin düzeltilmesi: Yeni bir pediatrik cerrahi teknik Çeviri: Dr. Evren Süer, Dr. Tarkan Soygür	..120	
İNFERTİLİTE		
D e r l e m e		
DNA metilasyonu ve erkek infertilitesi Yrd. Doç. Dr. Çiler Çelik-Özenci	..121	
Tüm yönleriyle tesc (2.bölüm) sperm kriyoprezervasyonu Uzm. Dr. Tahsin Turunç	..125	
Erkek infertilitesi ve nitrik oksitler Uzm. Dr. Lutfi Tunç	..128	
Erkek hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın yapısı Doç. Dr. İsa Özbey	..132	
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI		..138
KONGRE TAKVİMİ		..139

İNFERTİLİTE'NİN DEVAMI

Kriptorşidizm'in moleküler özellikleri <i>Dr. Evren Süer, Dr. Tarkan Soyğür</i>	140
Varikozel'de hayvan modelleri <i>Doç. Dr. İzzet Koçak</i>	143
Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Haziran/2006 <i>Prof. Dr. Kaan Aydos</i>	147
Güncel Makale Özeti Kriptorşidizm'li çocukların intakt testiküler dokularından krioprezervasyon <i>Çeviri: Dr. Kaan Akbay, Doç. Dr. Barış Altay</i>	151
Sperm yıkama öncesi ve sonrası semende elektronmikroskopi ile DNA fragmentasyon analizi <i>Çeviri: Opr. Dr. Ayhan Öztokatlı</i>	152
Sperm DNA fragmentasyonu: Erkek infertilitesinde eşik değer <i>Çeviri: Prof. Dr. Alim Koşar</i>	154
Ultrason kılavuzluğunda testis aspirasyon biyopsilerinin güvenilirliği ve varikosektomi sonuçlarını öngörmedeki kullanımının etkinliği <i>Çeviri: Dr. Ege Can Şerefoğlu, Op. Dr. Koray Ağras</i>	155
İnsan spermiogenezisinde hücre iskeletindeki dinamik değişiklikler <i>Çeviri: Prof. Dr. Hamdi Özkara</i>	157
Fibröz kılıf displazili infertil erkekte gen delesyonları <i>Çeviri: Gülşen Aktan</i>	159
Hiperprolaktinematik erkeklerde 24 aylık kabergolin tedavisi seminal sıvının kalitesini normalize eder <i>Çeviri: Doç. Dr. Yılmaz Aksoy</i>	160
Non obstrüktif azospermili (NOA), hastaların testiküler dokularından erkek germ hücre-benzeri hücrelerin (GSC-LC) izolasyonu ve in vitro haploid erkek germ hücrelere farklılaşması <i>Çeviri: Dr. Ömer Kurt</i>	162
Kistik fibrosis transmembran kondaktıns regülatör miktarının insanda görülen hidrosalfinks de artması <i>Çeviri: Prof. Dr. Yaşar Özgök, Uz. Dr. Cem Akbal</i>	164
Başarısız IVF tedavisi gören çiftlerin sonrasındaki ilişkileri: Prospektif çalışma <i>Çeviri: Psk. Gülçin Şenyuva</i>	165
Vücut kitle indeksinin sperm kalite ve kantitesine etkisi <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı, Prof. Dr. Atilla Semerciöz</i>	166
Farede deneysel varikozel: Testis dokusundaki histolojik değişimlerin ve nitrik oksit seviyesinin erken dönemde değerlendirilmesi <i>Çeviri: Dr. İyimser Üre</i>	167
BİR PORTRÉ <i>Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta</i>	168
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Yaşlılık ve cinsel yaşam <i>Araş. Gör. Dr. Ergül Aslan</i>	169
Menopozda cinsel yaşam <i>Prof. Dr. Nuran Kömürcü, Öğrt. Gör. Nazende Korkmaz Yıldız</i>	173
Birinci basamak sağlık merkezine başvuran kırk yaşın altındaki kadınlarda cinsel fonksiyonun değerlendirilmesi <i>Esmâ Demirezen, Semra Erdoğan, Kadir Önem</i>	177
Güncel Makale Özeti Oral kontraseptiflerin seks hormon bağlayıcı globulin ve androjen seviyeleri üzerine etkisi: Seksüel disfonksiyonu olan kadınlarda retrospektif bir çalışma <i>Çeviri: Dr. Taylan Oksay, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan</i>	181
Perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda vajinal atrofi ve seksüel disfonksiyonun tedavisine pratik bakış açısı <i>Çeviri: Dr. Alper Özorak, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan</i>	182
Kadınlarda doğum sonrası cinsel yaşam ile ilgili görüşleri: Doğum yapmış kadınlarla odak grup görüşmeleri <i>Çeviri: Araş. Gör. İlkey Güngör</i>	183

Otistik çocuklarda ergenlik ve cinsel eğitim

Arş. Gör. Dr. Leyla Küçük, Doç. Dr. Sevim Buzlu

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Psikiyatri Hemşireliği AD

Çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemi olarak tanımlanan ergenlik, yaşamda belki de en çok ilgi istenilen dönemdir. Fizyolojik ve psikolojik birçok değişimin yaşandığı bu çalkantılı dönem kızlarda ortalama 12 erkeklerde ise 14 yaşında başlar. Erkeklerde kilo artışı, cinsel organlarda büyüme, cinsel organ çevresinde kıllanma, kilo ve boyda artma gibi fizyolojik değişikliklerin yanı sıra, ciddi kimlik bocalamaları ve psikolojik sorunlarda görülebilir. Kızlarda ise; meme gelişimi, koltuk altı ve cinsel bölgede kıllanma, adet kanaması, kilo ve boy artışı gibi fizyolojik değişiklikler ve bunun yanı sıra birtakım ruhsal sıkıntılar olabilir. Her iki cinsten de vücuttaki yağ artışından kaynaklanan sivilceler çeşitli sıkıntılar yaşatır. Çocuk bu dönemde devamlı kendisini inceler kendindeki değişikliklerin farkına varır, kendisini başkalarıyla kıyaslar kendisi ve ailesi ile çatışmaya girebilir (1,2,3).

Otistik Çocuk/ ergenin cinsel gelişimlerinde normal ergenlere göre hiçbir farklılık yoktur. Onlar da yaşamlarının getirdiği değişiklikleri yaşatları gibi yaşamaktadırlar. Ancak bu dönemde algılama, muhakeme ve kavrama becerilerindeki yavaşlamadan dolayı farklılıklar olabilmektedir (1,3,4,5).

Normal çocuk ergenlikteki bu değişimleri televizyon izleyerek, ailesi ve arkadaşları ile konuşarak, cinsel deneyim ve sorunları tartışarak, okuyarak öğrenebilecektir. Otistik çocuk bunlardan yoksun olduğu gibi, ailenin belli başlı endişeleri nedeni ile daha fazla baskı ve kontrol yolu ile kendi kabuğuna çekilecek, sorun sadece belli bir süre için askıya alınacak, ardından daha da şiddetlenerek ortaya çıkacaktır (6,7).

İnsanın gelişme süreci bebeklikten çocukluğa, çocukluktan yetişkinliğe tehlikelerle doludur. Bu nedenle gerek normal çocukta, gerekse otistik bireyde iyice ortaya çıkmakta ve cinsel eğitimin gerekliliğini kaçınılmaz kılmaktadır.

Bu dönemde otistik bireylerin davranışlarında kötüleşme görülebilir. Küçük yaşlarda görülen aşırı aktivite, yer-

ni aktivite azlığına bırakabilir. Bazen de bu durumların tam tersi olabilir.

Genel olarak otistiklerde cinsel eğilim içeren davranışlar; masturbasyon, cinsel organını gösterme, sarılma, öpme, koklama, okşama, soyunma ve başkalarının cinsel organına dokunma olarak belirtilebilir. Otistik bireylerin cinsel deneyimleri sınırlıdır. Bu deneyimler masturbasyon, öpme, kucaklaşma v.b gibidir. Otistikler genel olarak cinsel organlarına dokunurlar. Bir kısmı herkesin önünde masturbasyon yapar. %20'ye yakın bir kısmı da karşı cinsle uygunsuz bir şekilde dokunur. Bazıları da karşı cinsin cinsel organına dokunma ve ilişki kurma eğilimindedirler. El tutma, kucaklama, öpme bunların içindedir. Konuşma yetisi gelişmiş otistiklerde masturbasyondan zevk alma daha belirgindir (5,7,8).

Otistik bireylerin cinsel uyarılma durumunda, bireyin bu uyarıcıya karşılık nasıl davranmasını bilememesinden kaynaklanan öfke, saldırganlık, sıkıntı ve depresif davranışlar sergilediği görülmektedir.

Van Baurgondien ve arkadaşları 89 otistik birey üzerinde yaptıkları çalışmada sık görülen cinsel davranış sorununun masturbasyon olduğunu belirtmişlerdir. Otistik bireyler fizyolojik ve psikolojik olarak uyarıldıkları anlarda normal bireyler gibi davranış sergileyememelerinden (rastgele ve içgüdüsel davranışlardan olan soyunma, sarılma, öpme veya masturbasyon yapmaları) kaynaklanan baskı ve cezalara maruz kalabilmektedirler (8).

Otistik bireylere yönelik cinsel eğitimin şekillenmesinde çocuğun genel anlamda vücudunu cinsel ağırlıklı olarak tanıma çalışması yapılmalıdır. Biyolojik yönden tanımadaki genel amaç, çocuğun cinsel farklılıklar ve benzerlikleri tanımasıdır. Buna yönelik yapılacak çalışmalar model alınarak, ayna kullanarak, yazılı görsel materyallerden faydalanılarak yapılabilir. Buradaki amaç; kadın ve erkek arasındaki fiziksel farklılıkları kavrayabilmesi kızların regl dönemini, erkeklerin gece boşalmalarını algılayabilmesidir. Mevsimlere göre giyinme (ortama ve ihtiyaca yönelik

giyinme), hijyenik bakım konusunda sürekli ve düzenli olarak eğitilmelidir (4,9).

Otistik bireylerin cinsellikle ilgili olarak kendilerini ve başkalarını anlamakta sıkıntıları vardır. Bu sıkıntıların özünde de cinsel uyarılma durumunda ne yapılması gerektiğini bilememelerinden kaynaklanan öfke durumları vardır. Otistik bireylerin ergenlik dönemi başlangıcı ve anında yaşadığı bu sıkıntılara yönelik olarak; eğitimciler, aileler tarafından duruma uygun çeşitli yöntemler geliştirilebilir. Bu yöntemlerin başında öncelikle otistik bireylerle çalışan, yaşayan kişilerin bu durumu normal fizyolojik bir olay olarak değerlendirebilmesi gerekmektedir (4,7).

Ön ergenlik döneminde cinsel davranışlara yönelik ana davranışlardan biri ereksiyon ve uyarılma halinin süreklilik arz etmesi ve bir boşalım sağlanamamasıdır. Böyle durumlarda; bireyin bireysel özellikleri dikkate alınarak, davranıştan aldığı haz engellenmeden davranışı yaptığı ortamın kontrol altına alınması gerekmektedir. Yine bireyin algısını başka alanlara kanalize etmek gerekir. Yoğun masturbasyon davranışında bulunan çocuğa müzikli bir çalışma yaptırılabilir (3,4).

Cinsel gereksinimi gidermeye yönelik bir yöntem olarak masturbasyon yapacağı mekan konusunda çocuğu eğiterek cinsel doyumun sağlanması bunun için kız ve erkek-

lere yönelik ayrı odaların düzenlenmesi gerekmektedir.

Diğer yandan bu çocukların ergenlik döneminde karşı cinse olan arzuları, kendini ve olayı ifade edememesinden kaynaklanan cinsel istismar önemli bir toplumsal sorundur. Bu çocukların özellikleri ve cinsel rahatlıkları göz önüne alınarak gözlem altında olmalıdırlar. Özellikle kız çocukların giyimlerine dikkat edilmeli, otistiklerin cinsel istismarına neden olabilecek cinsel içerikli figürler, oyun ve davranışlardan da kaçınılmalıdır. Cinsel istismara maruz kalmaması için çocukların ilişkide bulundukları ortam kontrol altına alınmalıdır (3,5,7).

Sonuç olarak; otistik çocuklarda cinselliğe yönelik olarak;

Cinsellikle ilgili kurumlara ve ailelere yönelik eğitim programları hazırlanmalı, dergi, broşür ve kitap basılmalıdır.

Otistik bireylere eğitim veren kurumlarda uluslararası uygulamalar dikkate alınarak bireylerin cinsel gereksinimlerine yönelik düzenlemeler yapılmalıdır.

Bu kurumlarda cinselliğin biyolojik ve fizyolojik yönü de dikkate alınarak doktor ve hemşire bulunmalıdır.

Otistik çocukların özellikleri konusunda basın yayın organları aracılığı ile toplumun bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Yörükoğlu A. Cinsel gelişim ve cinsel eğitim. *Çocuk Ruh Sağlığı*. 19. Basım, 1994, 375, 231-247.
2. Öztürk O. Çocukluk çağı ruhsal sorunları ve bozuklukları. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Hekimler Yayın Birliği. Ankara, 1994, 421-431.
3. Madi B. Otistiklerde ergenlik dönemi ve cinsel sorunlar I. Uluslar arası İzmir Özel Eğitim ve Otizm Sempozyumu; 28 Eylül-30 Eylül 2005.
4. Korkmaz B. Otizm başlıca davranış sorunları ve pratik yaklaşım. *Yeni Symposium*; 2001; 39 (1); 26-34.
5. Ruble L A, Dalrymple NJ. Social / sexual awareness of persons with autism: a parental Perspective. *Arch Sex Behav*; 1993; Jun; 22 (3): 229-40.
6. Konstantareas MM, Lunsy YJ. Sociosexual knowledge, experience, attitudes and interests of individuals with autistic disorder and developmental delay. *J Autism Dev Disord*; 1997; Aug; 27 (4): 397-413.
7. Realmuto GM, Ruble LA. Sexual behaviors in autism: problems of definition and management. *J Autism Dev Disord*; 1999; Apr; 29 (2): 121-127.
8. Bourgondien V, Reichle NC, Palmer A. Sexual behavior in adults with autism. *J Autism Dev Disord*; 1997; Apr; 27 (2): 113-25.
9. Ousley OY, Mesibov GB. Sexual attitudes and knowledge of high-functioning adolescents and adults with autism. *J Autism Dev Disord*; 1991; Dec; 21 (4): 471-81.

Ülkemizde üroloji eğitimi verilen kliniklere ait son beş yılda androloji bilimdalı ile ilgili yapılmış tez konularının dağılımı ve değerlendirilmesi: Tezlerin derlemesi

Uz. Dr. Emre Huri, Dr. Özgür Yücel*

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, *TADAG Üyesi

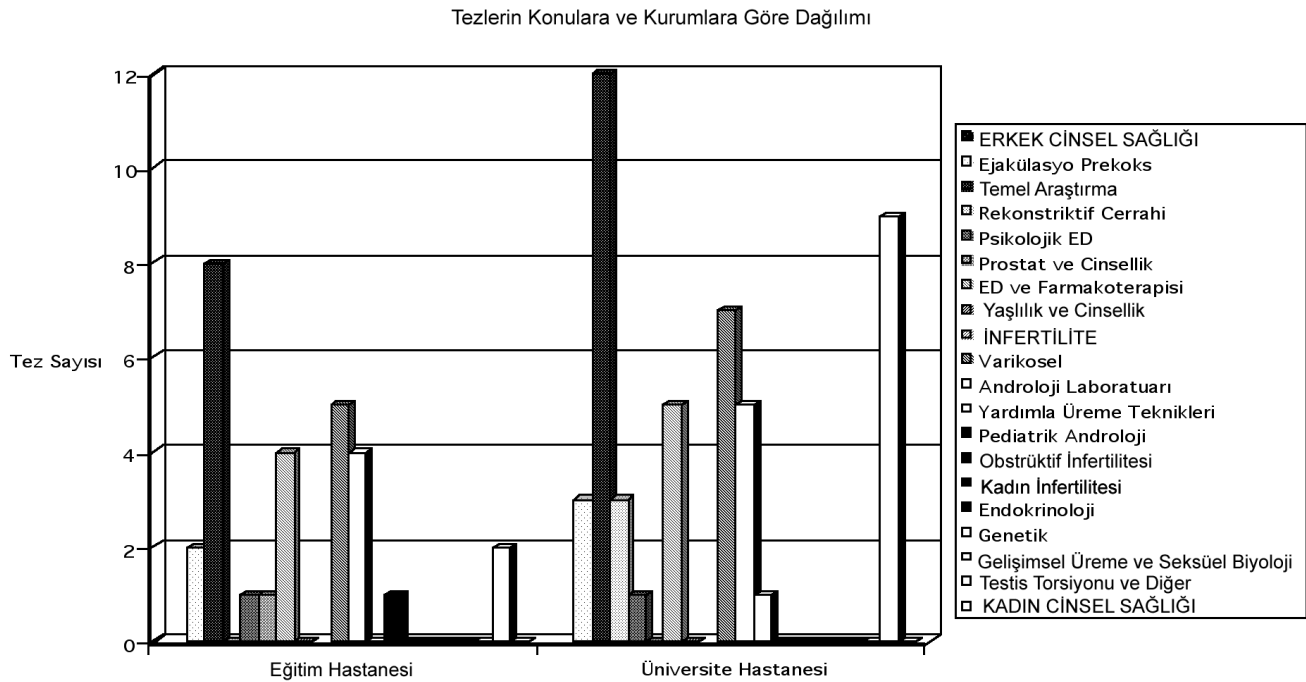
Androloji, Üroloji Anabilim Dalı içinde son 30-35 yıl içinde giderek gelişme göstermiş, son 10 yıldır pek çok yerde bir yandal olarak kabul edilmiştir (1). Bu gelişime paralel olarak asistan eğitimine yönelik gerek teorik, gerekse pratik ve deneysel bilgilendirmeler yapılmakta, çeşitli konularda uzmanlık tezleri hazırlanmaktadır. İçerisinde birçok dallara bölünmüş bu bilimdalı ile ilgili yapılmış olan çalışmaların ve tezlerin kanıta dayalı tıp çerçevesinde sağlayacağı faydaların kaçınılmaz olduğu bir gerçektir. Bu yazıda, ülkemizde çeşitli kurumlara ait, üniversite ve eğitim hastaneleri dahilinde 2000- 20005 yılları arasında Androloji ile ilgili yapılmış tezlerin genel bir değerlendirilmesi sunulmuştur.

2005 yılı verilerine göre, ülkemizde üroloji uzmanlık eğitiminin verildiği toplam 72 hastane bulunmaktadır. Bunlardan 52'si Üniversite, 20'si Sağlık Bakanlığı'na bağlı

Eğitim ve Araştırma Hastaneleridir. Bu kliniklere ait 2005 yılı asistan-veritabanı göz önüne alınacak olursa, üroloji asistanı ve araştırma görevlilerinin sayısı 498 olarak tespit edilmiştir (2). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ve Avrupa Üroloji Asistanları Birliği (ESRU) kapsamı 25 ülkenin asistan sayıları karşılaştırıldığında ülkemizin ilk üçte olduğu, bu nedenle yapılacak araştırma ve tezlerin de bir o kadar önemli olduğu, bunun yanısıra çıkarılan sonuçların literatüre önemli oranda katkı sağlayacağı düşünülebilir. Araştırmada üniversite hastanelerinden yapılmış olan tezlere Yüksek Öğretim Kurumu'ndan, eğitim hastanelerinden yapılmış olan tezlere de Ankara Refik Saydam Hıfzısıha Merkezi'nden ulaşıldı. 2005 yılına ait üniversite tezlerinden bazılarına henüz ulaşamadığı bildirildi. Tez konularının gruplandırılmasında, Türk Androloji Derneği'nin yayın organı olan Androloji Bülteni'nde belirtilmiş, aynı zaman-

Tablo 1. Tezlerin konulara, gruplara ve hastanelere göre dağılım sayıları.

	Eğitim Hastanesi	Üniversite Hastanesi	TOPLAM
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI			
Ejakülasyon Prekoks	2	3	5
Temel Araştırma	8	12	20
Rekonstruktif Cerrahi	0	3	3
Psikolojik ED	1	1	2
Prostat ve Cinsellik	1	0	1
ED ve Farmakoterapisi	4	5	9
Yaşlılık ve Cinsellik	0	0	0
İNFERTİLİTE			
Varikosel	5	7	12
Androloji Laboratuvarı	4	5	9
Yardımla Üreme Teknikleri	0	1	1
Pediyatrik Androloji	1	0	1
Obstrüktif İnfertilite	0	0	0
Kadın İnfertilitesi	0	0	0
Endokrinoloji	0	0	0
Genetik	0	0	0
Gelişimsel Üreme ve Seksüel Biyoloji	0	0	0
TESTİS TORSİYONU VE DİĞER	2	9	11
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	0	0	0
TOPLAM	28	46	74



Şekil 1: Tezlerin konulara ve kurumlara göre dağılım paterni- grafik görünümü

da Bilimsel Kurul'un yapılandırılmasında da kullanılmış sınıflandırma göz önüne alındı. Bu sınıflandırma, Erkek Cinsel Sağlığı (yaşlılık ve cinsellik, ejakülasyon prekoks, rekonstrüktif cerrahi, ED ve farmakoterapi, temel araştırma, psikolojik ED, prostat ve cinsellik), İnfertilite (varikozel,

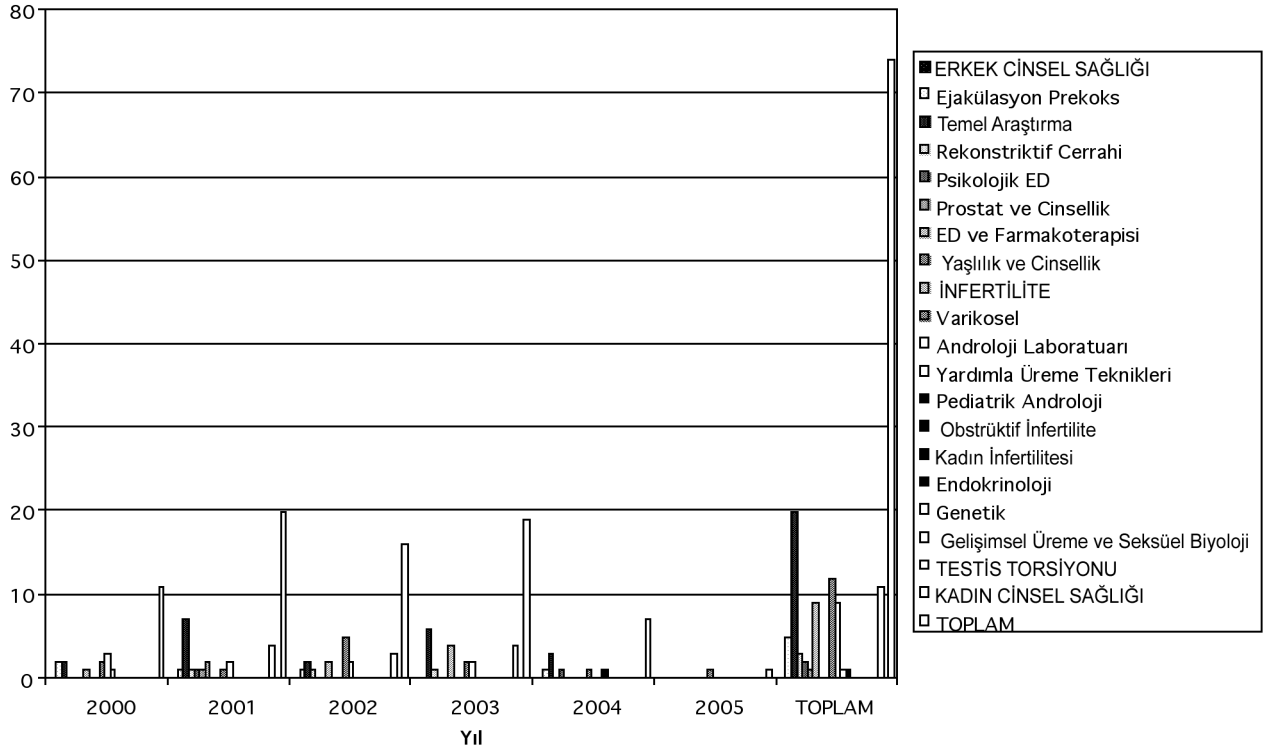
endokrinoloji, yardımla üreme teknikleri, genetik, obstrüktif infertilite, kadın infertilitesi, pediatrik androloji, androloji laboratuvarı, gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji), Kadın Cinsel Sağlığı şeklinde belirlendi. Ancak temel araştırma olmasına rağmen testis torsiyonu ile ilgili çalışmal-

Tablo 1. Yıllara, konu gruplarına göre tez sayıları.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005*	TOPLAM
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI							
Ejakülasyon Prekoks	2	1	1	0	1	0	5
Temel Araştırma	2	7	2	6	3	0	20
Rekonstrüktif Cerrahi	0	1	1	1	0	0	3
Psikolojik ED	0	1	0	0	1	0	2
Prostat ve Cinsellik	0	1	0	0	0	0	1
ED ve Farmakoterapisi	1	2	2	4	0	0	9
Yaşlılık ve Cinsellik	0	0	0	0	0	0	0
İNFERTİLİTE							
Varikozel	2	1	5	2	1	1	12
Androloji Laboratuvarı	3	2	2	2	0	0	9
Yardımla Üreme Teknikleri	1	0	0	0	0	0	1
Pediyatrik Androloji	0	0	0	0	1	0	1
Obstrüktif İnfertilite	0	0	0	0	0	0	0
Kadın İnfertilitesi	0	0	0	0	0	0	0
Endokrinoloji	0	0	0	0	0	0	0
Genetik	0	0	0	0	0	0	0
Gelişimsel Üreme ve Seksüel Biyoloji	0	0	0	0	0	0	0
TESTİS TORSİYONU	0	4	3	4	0	0	11
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	0	0	0	0	0	0	0
TOPLAM	11	20	16	19	7	1	74

*Bildirilmemiş tezler araştırma dışında tutulmuştur

2000-2005 Yılları Arasındaki Tez Dağılımı



Şekil 1: Yıllara göre tezlerin dağılım paterni-grafik görünümü

rın fazlalığı nedeniyle Testis Torsiyonu grubu ek olarak ilave edildi. Kurumlara, tez konularının dağılım gruplarına, alt gruplara ve yıllara göre değerlendirmeler yapıldı. Son beş yılda Androloji ile ilgili üniversite ve eğitim hastaneleri üroloji kliniklerinde yapılmış olan tezlerin sayısı 74 idi. Bunların 28'i (%37.8) eğitim hastaneleri, 46'sı (%62.2) üniversite hastanelerine aitti. Kurumlarda yapılan tezlerin konulara göre dağılımı Tablo 1 ve grafik paterni Şekil 1'de gösterilmiştir.

Özellikle erkek cinsel sağlığı grubunda temel araştırma, varikosel ve testis torsiyonu ile ilgili tezlerin daha fazla olduğu saptandı. Yıllara ve konulara göre tezlerin sayıları ve dağılım paterni Tablo 2 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Kaynaklar:

1. Ateş Kadioğlu, Murad Başar. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. İstanbul, 2004; 11-13

Buna göre 2001 yılında özellikle temel araştırma ve testis torsiyonu konularında yoğun tez çalışmaları saptandı. Yıllar arasında konu grupları arasında anlamlı bir fark saptanmazken, sayılar çeşitlilik göstermektedir.

Sonuç olarak, ülkemizde ürolojinin diğer alt bilim dalları ile karşılaştırılmasa da Androloji ile ilgili birçok uzmanlık tezi hazırlanmıştır. Özellikle laboratuvar deneyleri, testis torsiyonu ve varikosel en sık çalışılan konulardır. Diğer konu başlıkları, özellikle kadın cinsel sağlığı günümüzde popülerite kazanmış, bunlarla ilgili olabilecek tezlerin bir kısmı (2005) resmi kaynaklardan temin edilememiştir. Ancak tez konularının homojen şekilde dağılımının önümüzdeki beş yılda artacağını umuyoruz.

2. Huri E. Urology Training in Turkey and the activities of Turkish Urological Society of Residents (T.Ü.A.B.); European Urology Today (EUT). 2005 Dec;17(4): 7

Erektile sinirlerin elektriksel uyarımı

¹Doç. Dr. Önder Kayıgil, ²Prof. Dr. Ahmet Metin

¹SB Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, ²AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD

Korpus kavernosumun otonomik innervasyonu pelvik pleksus tarafından sağlanır. Sinir lifleri aşağı torasik spinal korddan hipogastrik pleksus yoluyla ve S2-S4 aralığından parasempatik lifler yoluyla gelir ve peritonun altında endopelvik fascia içinde bir ileti ağı oluştururlar (1,2). Pelvik pleksus; penisi (kavernöz sinir), rektumu, mesaneyi ve prostatı innerve eden sinir liflerini sağlar.

Bu temel bilgilerin ışığı altında pelvik pleksusun uyarılmasının erektil yanıt oluşturabileceği gözönüne alınarak erektil sinirlerin elektrostimülasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (3-5). Erektile sinirlerin operasyon esnasında (radikal retropubik prostatektomi) uyarılmasının kolay olmadığı ve yalnızca minimal bir tumesans yanıtı oluşturabildiği gözlenmiştir (4). Bu çalışmada 30-50 mA amplitüdünde, 10-15 Hz frekanslı ve impuls genişliği 250 msn olan dalgalar kullanılmıştır. Başka bir çalışmada radikal retropubik prostatektomi esnasında yapılan kavernöz sinir uyarımı ile eş zamanlı yapılan gerçekleştirilen KK-EMG'si ile güvenilir ve tekraralanabilir sonuçların alınmadığı görülmüştür (5). Bunun nedeni olarak tipik kavernöz potansiyellerin nadir kaydedilişi ve operasyon odasındaki elektriksel artefaktlar öne sürülmüştür. Anestezi tipinin herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir.

Stief ve arkadaşları ise spinal kord hasarlanması olan hastalarda ön kök (S2) stimülasyonu ile oluşan erektil yanıtları değerlendirmişler ve tam ereksiyonun 30 V gücünde, 12-30 Hz frekansında ve 400msn dalga genişliğindeki uyarılarla elde edilebildiğini göstermişlerdir (6). Lue ve arkadaşları ise köpek ve maymunlarda kavernöz sinir uyarımı yapmışlardır. Uyarı karakteristikleri 14 V, 12-200 Hz ve 50-5000 dalga genişliği olarak belirtilmiştir (7,8). İnsanda erektil sinir anatomisinin farklı olması nedeniyle hayvan deneylerindeki sonuçların uygun bir analogi oluşturmayacağı açıktır. İlginç olarak tek taraflı kavernöz sinir

stimülasyonunun her iki korpus kavernosumda yanıt oluşturduğu görülmüştür.

Radikal retropubik prostatektomi sırasında sinir koruyucu cerrahi gerçekleştirirken, kavernöz sinirlerin yerini intrakorporeal basınç artımını izleyerek tesbit etmeye yarayan cavermap isimli cihaz yaygın kullanım alanı bulamasa da ilginç araştırmalara konu olmaktadır (9). Bu araştırmalarda, radikal retropubik prostatektomi sırasında elektriksel uyarıma olan erektil yanıtlar prostatektomi yapılmadan önce ve yapıldıktan sonra değerlendirilerek operasyondan sonraki erektil durumla karşılaştırılarak yöntemin sensitivitesi ve spesifitesi belirlenmeye çalışılmıştır.

Bizim, kliniğimizde yaptığımız ve sonuçlarını yayınlamak üzere olduğumuz bir araştırmada ise pelvik pleksus pudendal sinir stimülasyonu için tasarlanmış bir stimülatörle transanal olarak uyarılmış ve kavernöz elektrik aktiviteler değişik amplitüddeki uyarılar için kaydedilmiştir. Bu kayıtlar ayrıca intraaavernöz papaverin enjeksiyonu sonrasında da kaydedilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Az miktardaki hasta sayısı nedeniyle belirli bir standardizasyon oluşturulamamış fakat transanal stimülasyonun en az intraoperatif yapılan stimülasyon kadar etkili olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç olarak erektil sinirlerin elektriksel olarak uyarımıyla ilgili olmak üzere sınırlı sayıda literatür olmasına rağmen erektil disfonksiyonla ilgili nörofizyolojik araştırmalardan birisi olarak araştırılmaya değer gözükmektedir. Özellikle kavernöz sinir uyarımı sonucu oluşan kavernöz elektrik aktivitelerin kaydedilmesiyle konunun daha da ilginç hale geldiği ortadadır. Değişik etyolojilerdeki hastalarda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalarla ilginç sonuçlara ulaşılacağı ve konunun standardizasyon kazanacağı yönündeki umutlarımız bu konudaki çalışmalarla ilgili merakımızı artırmaktadır.

Kaynaklar:

1. Kayigil Ö, Atahan Ö, Metin A. Electrical activity of corpus cavernosum in patients with corporal veno-occlusive dysfunction. *Br J Urol* 1996, 77:261-265
2. Olsen AL, Rao SS. Clinical neurophysiology and electrodiagnostic testing of the pelvic floor. *Gastroenterol Clin North Am* 2001, 30(1):33-54
3. Walsh PC, Brendler CB, Chang T et al. Preservation of sexual function in men during radical pelvic surgery. *Md Med J* 1990, 39(4):389-393.
4. Klotz L, Herschorn S. Early experience with intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy. *Urology* 1998, 52(4):537-542.
5. Michl U, Dietz R, Huland H. Is intraoperative electrostimulation of erectile nerves possible? *J Urol* 1999, 162(5):1610-1613.
6. Stief CG, Sauerwein D, Thon WF, Allhoff EP, Jonas U. The influence of anterior root stimulation (S2) in deafferented spinal cord injury men on cavernos electrical activity. *J Urol* 1992, 148:107
7. Lue TF, Takamura T, Umraiya M, Schmidt R A, Tanagho E A. Hemodynamics of canine corpora cavernosa during erection. *J Urol* 1984, 24:347
8. Lue TF, Takamura T, Schmidt R A, Palobinkas AJ, Tanagho E A. Hemodynamics of erection in the monkey. *J Urol* 1983, 130:1237
9. Terada N, Arai Y, Kurokawa K, Ohara H, Ichioka K, Matui Y, Yoshimura K, Yamanaka H, Terai A. Intraoperative electrical stimulation of cavernous nerves with monitoring of intracorporeal pressure to confirm nerve sparing during radical prostatectomy. *Early clinical. Int J Urol*, 2003, 10(5):251-256

Androjenlerin tarihçesi

Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel

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

Testosteronun gençleştirici, cinsel uyarıcı etkisi ve doping yapıcı özelliği en azından 6000 yıldır bilinmektedir. Tarihsel süreç içerisinde testiküler transplantasyon, testiküler ekstraktlar, testiküler doku, testiküler hücre transplantasyonu ve sentetik testosteron kullanılmıştır.

John Hunter, 1767 yılında bir horozun testisini tavuğun karın boşluğuna yerleştirerek ilk testiküler transplantasyonu gerçekleştirmiştir. Ancak bu işlem sonucunda herhangi bir sistemik etki saptanmamıştır (1).

Arnold Berthold, 1849 yılında kastrasyon sonrasında oluşan psikolojik ve davranışsal değişimlerin testislerden salınan bir madde ile bağlantılı olabileceğini düşünmüştür. Berthold, horozlarda kastrasyon sonrasında ibik ve gıdıklarında regresyon olduğunu, kastre edilen horozların testislerini tekrar karın boşluğuna yerleştirdiğinde bu regresyonun gerilediğini bildirmiştir (2). Daha önceki yıllarda testislerin etkilerini sinirler yolu ile yaptıklarına inanırken, Berthold'un bu çalışması sinirleri olmadığı halde testislerin kan yolu ile etkili bir madde aracılığı ile etkili olduğunu düşündürmüştür ve endokrinolojinin temelini oluşturmuştur.

Kırk yıl sonra Charles Edouard Brown-Sequard, 1889 yılında genç köpek ve domuzlardan elde ettiği sperm, testis dokusu ve venöz kan karışım ekstraktını subkutan yol ile kendisine enjekte etmiş ve bu enjeksiyon ile fiziksel gücünde, mental kapasitesinde, idrar yapma fonksiyonlarında düzelme olduğunu bildirmiş ve bu sonuçları Ulusal Biyoloji Derneği'nin Paris'te yapılan toplantısında sunmuştur. Binsekizyüz seksendokuz yılı sonlarına doğru Brown-Sequard sıvısı 12.000'den fazla doktor tarafından hastalarına verilmekteydi ve "hayat iksiri" adını verdikleri bu sıvıyı üreten firmalar bir servet kazanmışlardı (2).

William Bayliss ve Ernest Starling, 1902 yılında duodenum mukozasından elde ettikleri bir ekstratı kana verdiklerinde denerve olan pankreastan su ve bikarbonat salgılandığını saptamışlardır. Sonuçta Berthold'un bulduğu gibi köken aldığı dokudan uzaktaki hedeflere kan yolu ile

mesaj taşıyan bazı maddelerin diğer organların fonksiyonlarını düzenlediğini düşünmüş ve bunlara "kimyasal mesajcı" adını vermişlerdir. W. B. Hardy, Bayliss ve Starlings'in laboratuvarını ziyaret ettiğinde bu maddeler için Yunan kökenli "hormon" teriminin kullanılmasını önermiştir. Bunun üzerine Ernest Starling, 20 Haziran 1905'te Londra'daki bir konferansında ilk olarak "hormon" terimini kullanmış ve Lancet dergisinde aynı yıl yayınlanmıştır (3).

Eugen Steinach, gonadların hormonal fonksiyonu ve cinsel ayrılaşmasının temellerini incelemiştir. Steinach, 20 yıllık süre içerisinde sayısız gonad nakli gerçekleştirmiştir. Genç hayvanlardan aldığı testisleri yaşlı hayvanlara verdiğinde bu hayvanlarda gençleşme gözlemiştir. Aynı etkinin yaşlı hayvanlarda vazoligasyon sonrasında da ortaya çıktığını bildirmiştir. Bindokuzyüz yirmi yılından sonra aralarında Sigmund Freud, İrlandalı şair ve Nobel Ödül sahibi William Butler Yeats'ın da yer aldığı 100'den fazla akademisyene bu tedaviyi uygulamıştır (4).

Serge Voronoff isimli Rus kökenli İngiliz bilim adamı, 1920'li yıllarda Avrupa'da testis implantasyonu işleminin başkahramanıdır. Voronoff, 1920 yılında ilk olarak genç maymunlardan aldığı testiküler dokuyu insan testisinin kapsülü içerisine transplante etmiştir. Yaşlı bir kişiye genç ve aktif maymundan alınan bir testis dokusu aktardığında bu kişide gençleşme olduğunu bildirmiştir. Voronoff'un sonuçlarına göre hormonal sekresyon yaklaşık 1-2 yıl devam etmiştir. Daha sonra yavaş yavaş hormon aktivitesi azalmış ve fibrozis gelişmiştir. Beş yılda 300'den fazla kişiye bu operasyonu uyguladığı için Voronoff'a "maymun doktoru" ünvanı verilmiştir. Daha sonra Fransa Hükümeti maymun avcılığı aşırı derecede arttığı için bu işlemi yasaklamıştır (4,5).

Leo Stanley, Amerika Birleşik Devletleri'nin Kaliforniya eyaletinde San Quentin hapishanesinde bulunan hükümlülere keçi, koç, yaban domuzu ve geyik testislerini nakletmiştir. Testisler küçük parçalara ayrılarak bir basınç en-

jektörü içerisine konulmuş ve cilt altına enjekte edilerek nakil yapılmıştır. 1922 yılında bu işlem sonrasında erektil disfonksiyonda belirgin düzelme olduğunu bildirmiştir (6).

Adolf Butenandt, 1929 yılında Marburg Üniversitesi'nde kimya öğrencisi iken bir polisin idrarından ilk olarak pür seks hormonunu izole etmiş ve bu ürüne "Androsteron" adını vermiştir. Butenandt, bu keşfini 1931 yılında Hamburg'ta bir toplantıda sunmuştur. Leopold Ruzicka, 1935 yılında Zürih'te androsteronu kimyasal olarak sentezlemiştir. Alman araştırma ekibinin başları olan Karoly David ve Ernst Laqueur testislerden elde ettikleri ana hormonun ismine "testosteron" adını vermişler ve "On crystalline male hormone from testicles" isimli klasik makalelerini yayınlamışlardır. Butenandt ve Hanish, aynı yılda testosteron sentezi ile ilgili "A method for preparing testosterone from cholesterol" isimli çalışmalarını yayınlamışlardır. Ruzicka ve Wettstein ise bir hafta sonra "On artificial preparation of testicular hormone testosterone (Androsten-3-one-17-ol)" isimli makalelerini bilim dünyasının görüşüne sunmuşlardır. Bu araştırmacılar daha sonra patent başvurusunda bulunmuşlardır. Butenandt ve Ruzicka, 1939 yılında bu keşiflerinden dolayı Nobel Kimya Ödülü'nü kazanmışlardır (2,6,7).

Bu bilgilerin elde edilmesinden sonra sentetik testosteron pazarında ciddi bir yarış ve mücadele başlamıştır. Heller ve Myers, 1944 yılında yaşanan erkeklerde testos-

teron replasman tedavisi ile andropoz semptomlarının gerileyebileceğini rapor ettiler. Paul de Kruif, 1945 yılında "The Male Hormone" isimli yayını ile atletlerde testosteron tedavisinin uygulanabileceğini gündeme getirmiş ve kitabı en çok satanlar listesine girmiştir. Bindokuzyüz altmış yılından sonra diğer yoğun efor sarfettiren sporlarda da bu ajanlar kullanılmaya başlandı. Bindokuzyüz otuz'ların sonları ile 1980'lerin ortalarına kadar psikiyatristler depresyon, melankoli ve bazı psikozların tedavisinde anabolik steroidler kullandı (8,9).

Bindokuzyüz yetmiş'lerin sonunda androjenlerin erkek infertilitesinde kullanımı gündeme geldi. Bindokuzyüz doksan'lı yıllarda başarılı ve sağlıklı yaşlılık için testosteronun etkileri araştırılmaya başlandı. 1992 yılında Tenover ve Morley ilk defa yaşlı erkeklerde modern testosteron replasman tedavi sonuçlarını açıkladılar (7).

Sonuç:

Tarihsel süreç içerisinde çeşitli formlardan geçerek günümüzde tablet, ampul ve jel formlarında klinik kullanıma sunulan testosteron yaşlı nüfusun giderek arttığı dünyamızda yakın gelecekte önemini daha da arttıracaktır. Bu nedenle ilaç endüstrisi bu konuda ciddi araştırma ve yatırımlar yapmaktadır. En az yan etki ile fizyolojik sınır ve serum düzeyleri elde etmek için en iyi formları bulma çabaları devam etmektedir.

Kaynaklar:

1. Schultheiss D, Bloom DA, Wefer J, Jonas U. Tissue engineering from Adam to the zygote: historical reflections. *World J Urol* 2000;18: 84-90.
2. Freeman ER, Bloom DA, McGuire EJ. A brief history of testosterone. *J Urol* 2001;165: 371-373.
3. Fleming PR. The other Bloomsbury set: Bayliss, Starling and Thomas Lewis. *Int J Microcirc Clin Exp* 1994;14: 91-94.
4. Schultheiss D, Denil J, Jonas U. Rejuvenation in the early 20th century. *Andrologia* 1997;29: 351-255.
5. Schultheiss D, Engel RM. G. Frank Lydston (1858-1923) revisited: androgen therapy by testicular implantation in the early twentieth century. *World J Urol* 2003;21: 356-363.
6. Kochakian D. History, chemistry and pharmacodynamics of anabolic-androgenic steroids. *Anabol-androgene Steroide* 1993; 15:359-363.
7. Schultheiss D, Stief CG. Highlighting 70 years of testosterone substitution. *Eur Urol* 2005;Suppl 4: 1-3.
8. Handelsmann DJ, Liu PY. Andropause: invention, prevention, rejuvenation. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16: 39-45.
9. Hoberman JM, Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Scientific American* 1995;February: 77-81.

Prematür ejakülasyon – Erektile disfonksiyon ilişkisi

Dr. Haluk Erol

Adnan Menderes Üniversitesi, Üroloji AD

Olgu-1: “uyarılma aşamasında boşalmamak için kendimi sınırlıyorum, bu da sertleşme kaybına yol açıyor”

Olgu-2: “sertleşmemi tamamlamak için uyarılmamı artırıyorum, bu da boşalmama yol açıyor”

Olgu-3: “erken boşalıyor olmamın yarattığı sıkıntı cinsel isteğimi ve aldığım zevki, hatta bazen sertleşmemi bile azaltıyor”

Doktor-4: “...olgumun aslında istek eksikliği var; bilinçaltı bir mekanizma ile erken boşalan hastam, böylece istemediği bu süreci kısa tutmuş oluyor...”

Doktor-5: “...olgum sertleşme sorunu ile başvurdu, hatta SHIM testi düşük. Ancak ilk ziyaret sonrası aldığı tanı: PE...”

Cinsellik, “türün devamı” için ön-programlanmış bir güdü olarak varken, yaşattığı “ zevk” unsuru nedeniyle bu programı güncellenmiş ve zaman içinde “sosyalleşmenin” bir ifadesi hatta gereği haline gelmiştir. Dolayısı ile bu alandaki bir “aksaklık”, üreme çağının bitmesinden sonra dahi sadece bireysel anlamda yaşama zevklerinden yoksunluğa değil, aynı zamanda bu sürecin paylaşıldığı partnerin ve yaşanan birlikteliğin de aksamasına yol açmaktadır. Sonuç olarak, yaşam kalitesi ve yaşamdan alınan doyum etkilenmektedir ve bu etkilenme kişisel, sosyoekonomik ve kültürel faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir.

Konuyla ilgili literatür incelendiğinde, insanoğlu için bugün en sık görülen cinsel işlev bozukluğunun (CİB) prematür ejakülasyon (PE) olduğu bildirilmektedir. Her ne kadar çalışma materyali, yöntemi ve tanımlama kriterlerindeki farka bağlı olarak sıklığın sınırları geniş bir yelpazede yer alsın da, bu görüş yaygın olarak benimsenmektedir (1,2,3). Sorulduğunda “ortaya çıkarılabilir” prevalans yüksekliğine rağmen, “başvuru sıklığı” o denli yüksek değildir (4). Erektile işlev bozukluğu ise, erkek CİB sıralamasında ikinci sırada yer alırken, bu konudaki başvuru sıklığından PE’nin önünde birinci sırada bulunmaktadır.

Bu yazıda, yaşamsal olmasa da yaşamı çok yönlü olarak etkileyebilen bu iki sık rastlanır – az başvurulur CİB alanının arasındaki olası ilişkiler ve olası ilişki mekanizmaları irdelenmeye çalışılacaktır. Bu değerlendirmede benzerlik ve bundan sapmalar, başlıklar halinde ele alınarak, ilgili literatür görüşleri ile desteklenerek sunulacaktır.

İlk ortak nokta, girişte de vurgulandığı üzere epidemiyolojik benzerliktir. Cinsellik alanında, erkeklerde en sık rastlanır işlev bozukluğu olarak PE ve ED bilinmektedir. Erken boşalma prevalansı, Laumann’ın Birleşik Devletlerdeki araştırmasında %21 olarak bildirilmektedir (5). Aynı araştırmacının, aralarında Türkiye’nin de bulunduğu 29 ülkeyi yansıtan çalışmasında ise bu ortalama %12.4 – 30.5 arasında değişmektedir (Türkiye’nin dahil olduğu Orta Doğu grubu en düşük) (6). Aynı çalışmalarda erektile güçlük, sırasıyla, %5 ve %12.9 – 28.1 arasındadır. Bu sayıların kapsadıkları geniş aralık ve sıkça atıfta bulunulan MMAS ya da Türkiye prevalans çalışması sonuçlarından farklı oluş, en basitinden uygulanma yöntemi ile açıklanabilir. Ancak burada asıl dikkat edilmesi gereken nokta, aynı yöntemle araştırıldığında PE ve ED arasındaki ilişkidir: PE, ED’nin önünde, birinci sıklıkta erkek nüfus için cinsel bir sorun oluşturmaktadır. Daha analitik bir değerlendirme, bu derlemenin amacı dışında olsa da, bu iki “sorun” arasındaki bir takım farkların vurgulanması yararlı olacaktır.

Telefon görüşmesi, mektup ya da yüz yüze anket teknikleri ile “sorgulandığında” saptanabilmesine rağmen PE, gerek birinci basamakta, gerek uzman hekim düzeyinde hatta gerekse cinsellik ile ilgili merkezlerde “başvuru nedeni” olarak bu yüksek sıklıklara ulaşamamaktadır. Oysa ED, bir zamanlar aynı süreci geçirmiş olsa da, problemi olanları hekime getirmek açısından, tartışmasız birinci sıradadır.

PE olgusu ile ilgili, başvurmamanın ötesinde sorunlar da vardır. Kuru ve arkadaşlarının güncel çalışmasında, hekime başka bir vesile ile gelmiş olgular için dahi PE’i dile

getirme, tedavi talep etme, hatta önerilen tedaviyi kabul etme açısından düşük oranlar söz konusudur (7). 1608 Ürolojik başvuru arasında, PE yakınması %20.7 olguda ortaya çıkartılmıştır, ancak bunlardan %90.1'i durumundan hekimini haberdar etmemiştir. Dahası PE saptanan olgulardan %16.2'si tedavi istememektedir. Bunun sebepleri sıklık sırasıyla şu şekilde sıralanmaktadır: Durumu bir sorun olarak görmeme, utanma, durumun yeni başlamış olması, ekonomik nedenler, zaman bulamama, ilgili doktorun olmaması, yaşlılık, asıl yakınmasının aciliyeti ve bu alanda tedavi seçeneklerinin olduğunu bilmemek. Papa-haritou ve arkadaşlarının çalışmasında da sorunun "kendiliğinden geçeceğini düşünme", partnerden destek görüyor olmanın yanı sıra, sağlık sistemi ve sorunun tedavisi hakkında bilgi eksikliği de başvurmama sebepleri arasında yer almaktadır (4). Yurdumuzda üroloji polikliniği için hal bu iken, İtalya'da cinsel işlev bozukluğu ilgi alanlı bir androloji merkezi için durum farklı mıdır? Burada da olguların yaklaşık üçte birinde PE bulunmasına rağmen çok azı başka bir yakınması olmadan bu durumu hekimine bildirmektedir [8]. Başka çalışmalarla da desteklenen bu durumda, ED'nin mevcudiyeti, PE olgusunun hekime başvurusu açısından bir sebep yaratabilmektedir (9). Bu durum aslında, yazının başlangıcında Doktor-5'in ifade ettiği hasta tipinin de açıklamasını oluşturmaktadır.

Heruti ve arkadaşlarının çalışmasında ise SHIM (Sexual Health Inventory for Men) testi düşüklüğü saptanan olguların %50'sinde gerçekten ED bulunduğu, ancak %38.5'ünde PE bulunduğu gösterilmektedir. Kombine olguları da eklediğinde SHIM skoru düşük olan olguların %47.3'ünde PE bulunduğunu bildirilmektedir (10).

Epidemiyolojik anlamda dikkat çekilebilecek bir diğer nokta, olguların yaş gruplarıdır. ED için yaş tartışmasız bir şekilde risk faktörüdür ve gerekçelerinin bu yazıda irdelenmeyeceği bu durum, PE için zıt yönde gerçekleşmektedir. Diğer bir ifade ile PE genç yaşta daha sık gözlenirken, yaş ilerledikçe risk azalmaktadır (3,4,8). Ancak bu, toplum tabanlı çalışmalarda öne çıkan bir saptama değildir. Riskin yaşla azalması da artan tecrübe, uygun teknik ve pozisyonların öğrenilmesi ile açıklanmaktadır (4).

Bu iki işlev bozukluğu arasında bir diğer benzerlik, tarihsel açıdan geçirdikleri benzer evrimde yatmaktadır [11]. Psikolojinin derinliklerinden köken alıp, bu derinliklerde yüzme yetkisi ve yetisi olan hekimlerce tedavi edilebilir bozukluklar arasında yer alır iken, her iki süreç için

de, giderek daha biyolojik hatta moleküler düzeyde açıklamalar yapılabilmeye başlanmıştır. Bunun sonucunda da hem tedavi seçenekleri hem de ilgilenen hekim profili çeşitlilik kazanmıştır. Bu anlamda da ED, benzer evrimi, zamanlama olarak PE'den daha önce yaşamıştır hatta yaşamaktadır.

Tedavi konusu ayrı bir başlık olarak ele alınacak olsa da farmakoterapinin etkisinin ön plana çıkmaya başlaması, endüstrinin destekleyici bir "ortak" olarak sürece katılması, hızı artan araştırmalar, yeni ve seçici moleküller, endikasyon ve onay çabaları bu evrimin bir ucunu oluşturmaktadır. Diğer uçta ise bu gelişmelerden duyulan rahatsızlık, sürecin "hastalık ve alan yaratma çabası" olarak görülmesi yer almaktadır. Farklı görüşler olsa da, bu alanda yaşanan aydınlanmadan, gerek sorunu yaşayan toplum, gerekse de çözüm sunmak durumunda olan hekimler payla-rını alacaklardır.

Aydınlanmasından söz edilen toplum, durumdan gerçekten rahatsız mıdır? Bu sorunun cevabı, PE ve ED arasındaki bir diğer benzerliğe işaret etmektedir. Her ikisi de hem sorunu yaşayan erkek üzerinde hem de paylaştığı partneri üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. PE, iyilik halinde azalmaya, öz-güven kaybına, utanç ve aşağılık duygusuna, depresyon ve anksiyeteye yol açmaktadır (3,12). Bu erkeklerde cinsel işlev daha genel olarak etkilenmekte ve orgazm ile duyulan haz daha düşük olmaktadır (13). Dunn ve arkadaşları, toplum tabanlı geniş çalışmalarında PE'nin anksiyete ile olan ilişkisini ve erkeğin yaşam kalitesini etkilediğini bildirmişlerdir (14). Symonds ve arkadaşlarının çalışmasında öz-güven %65 olguda olumsuz etkilenirken, ilişki %50 olguda etkilenmiştir (15). Erkek için cinsel yaşamda PE'nin sebep olduğu tatminsizlik, ED ile oluşandan daha fazla olmaktadır. PE olgularında en belirgin sorun, yeni bir ilişki başlatmak aşamasında yaşanmaktadır. Anlayışlı bir partneri olanlar veya bu sorunun aşılması için çözümleri olan olgular daha az olumsuz etkilenmektedirler (15).

PE olgusu ve partnerinin etkilenme oranlarını araştırdıkları çalışmada, Patrick ve arkadaşları erkeklerde cinsel ilişki tatmininin %31, kişisel stresin %64 ve kişiler arası güçlüğü %31 oranında olumsuz etkilediğini ve bu oranın PE olmayan olgulardan anlamlı farklı olduğunu bildirmektedir ($p<0.0001$). Eşlerin olumsuz etkilenmesi de aynı sıra içinde %28, %44 ve %25 oranında olmaktadır. Bu oranlar da PE olmayan olguların eşlerinden anlamlı daha yüksektir ($p<0.0001$). Sonuç olarak, hem PE olgusu hem

de eşi benzer şekilde olumsuz etkilenmektedir (16).

Prostatit, özellikle kronik prostatit hem PE hem de ED'e yol açabilmesi bakımından, bu iki süreç arasındaki bir diğer ortaklığı oluşturmaktadır (17). Liang ve arkadaşları kronik prostatitli olgularda PE ve ED sıklığını sırasıyla %26.2 ve %15 olarak saptamışlardır. %7.7 olguda ise her ikisi bir arada bulunmaktadır (18). Screponi ve arkadaşları ise PE ile prostatit arasındaki ilişkiye diğer yönden bakmış ve PE olgularında prostatik inflamasyonun %56.5, kronik prostatitin ise %47.8 olduğunu bildirmiştir, her iki sonuç da PE olmayan kontrol grubundan daha yüksektir (19). Gönen ve arkadaşlarının çalışmasında, kronik prostatit olgularında PE sıklığı %77.3 bulunmuştur. %15.2 olguda PE, ED ile birlikte bulunmuştur (20).

Jannini ve arkadaşları PE ve ED arasındaki ilişkiye farklı bir yorum getirmişlerdir. Bu görüşe göre bu iki antite kısır bir döngü içinde birbirleriyle sebep sonuç ilişkisi içindedirler (21). Ejakülasyonunu kontrol etmek isteyen olgu uyarılmasının derecesini azaltmaya çalışmaktadır. Bu da sertleşme bozukluğuna yol açabilmektedir. Tam aksi yönde, sertleşme elde etmek isteyen bir kişi, uyarılmasını arttırmakta ve bu kez de ejakülatuar kontrolü kaybetmektedir. Yazının hemen başındaki iki olgu bu ilişkiye işaret etmektedir.

Prematür ejakülasyon ve erektil disfonksiyon arasındaki değinilecek son ortaklık, nitrik oksit (NO) ilişkili olandır. Bu da en önemli yansımaları tedavi alanında bulmaktadır. Fosfodiesteraz tip5 inhibitörleri (PDE5i) hem psikolojik, hem santral hem de periferik etkili olabilmektedir (3,12,22). Bu tedavi ile artan erektil kapasite sonucu aza-

lan kaygı ve artan özgüven psikolojik destek sağlarken, merkezi bir etki ile de sempatik tonusun azalmasına yol açmaktadır. Nihayet periferik etki ile vaz, seminal vezikül, ejakülatuar kanal ve prostat düz kaslarında dilatasyon ile de ejakülator cevapta azalmaya sebep olmaktadır (12).

Psikolojik tedavilerin de her iki çok-sebepli işlev bozukluğunun tedavisinde ortak bir nokta olduğunu söylemek mümkündür. Ancak diğer farmakolojik tedavi seçenekleri açısından, bu iki işlev bozukluğu arasında olumlu bir ilişki bulunmamaktadır. Selektif serotonin geri-emilim inhibitörleri PE için etkili olsa da en önemli yan etkilerinden biri ED yapmalarıdır. Benzer şekilde penil duyarlılık eşliğini yükselterek uyarılmayı azaltan her türlü anesteziik uygulaması, sınırdan bir sertleşme kapasitesi bulunan olguda ED sebebi olabilecektir.

Belki bu yazının son paragrafında hekime düşen sorumluluktaki benzerliklerden bahsetmek yerinde olacaktır. Cinsel işlev bozukluğu ile ilgilenen hekimler için bu yazıda işaret edilen benzerlik ve ortaklıklar yol gösterici olabilirler. Sık rastlanan bir sorun, sorunu hekimle paylaşamayan, hatta tedavi seçeneklerinden habersiz "sorunu yaşayanlar", bu soruna ortak olan partnerler, giderek deşifre olan mekanizmalar ve bu endikasyonla kullanım onayı alma aşamasına gelmiş, seçiciliği artmış preparatlar ve ihmal edilmemesi gereken psikolojik boyut... Aynı senaryonun bu yeni sürümü için, multidisipliner prensipler içinde toplumun bilinçlenmesi ve bu işlev bozukluğuna karşı kontrolün sağlanması görevinde en önemli sorumluluk hiç kuşkusuz, ilk senaryoda deneyim kazanmış olan donanımlı hekimlerin olacaktır.

Kaynaklar:

- Hellstrom WJG, Nehra A, Shabsigh R, Sharlif ID: Premature ejaculation: the most common male sexual dysfunction. *J Sex Med*, 3(Suppl1):1-3, 2006.
- Jannini EA, Lenzi A: Ejaculatory disorders: epidemiology and current approaches to definition, classification and subtyping. *World J Urol*, 23:68-75, 2005.
- Wylie KR, Ralph D: Premature ejaculation: the current literature. *Curr Opin Urol*, 15:393-98, 2005.
- Papaharitou S, Athanasiadis L, Nakopoulou E, Kirana P, Portseli A, Iraklidou M, Hatzimouratidis K, Hatzichrisou D: Erectile dysfunction and premature ejaculation are the most frequently self-reported sexual concerns: Profiles of 9.536 men calling a helpline. *Eur Urol*, 49:557-563, 2006.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC: Sexual Dysfunction in the United States. *JAMA*, 281(6):537-544, 1999.
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T: Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res*, 17:39-57, 2005.
- Kuru AF, Şahin H, Akay AF, Bircan MK: Premature ejaculation rates and treatment needs in males aged 20 years and over attending urology outpatient clinic. *Int Urol Nephrol*, 36:597-81, 2004.
- Corona G, Petrone L, Mannacci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Giommi R, Forti G, Maggi M: Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol*, 46:615-622, 2004.
- Waldinger MD: The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*, 168:2359-67, 2002.
- Heruti R, Ashkenazi I, Shochat T, Tekes-Manova D, Justo D: Low scores in the Sexual Health Inventory for Men Questionnaire may indicate sexual disorders other than erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2:181-186, 2005.
- McMahon C: Premature Ejaculation: Past, Present and Future Perspectives. *J Sex Med*, Suppl2:94-5, 2005.
- McMahon CG, Stuckey BGA, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie S, Boolell M: Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med*, 2:368-375, 2005.

- 13 Byers ES, Grenier G: Premature or rapid ejaculation: Heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav*, 32:261-70, 2003.
- 14 Dunn KM, Croft PR, Hackett GI: Association of sexual problems with social, psychological and physical problems in men and women: A cross sectional population survey. *J Epidem Comm Health*, 53:144-48, 1999.
- 15 Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S: How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther*, 29:361-70, 2003.
- 16 Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, McNulty P, Rothman M, Jamieson C: Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med*, 2:358-367, 2005.
- 17 Müller A, Mulhall JP: Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Opin Urol*, 154: 404-409, 2005.
- 18 Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX: Prevalence of sexual dysfunction in chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int*, 93:568-70, 2004.
- 19 Screponi E, Carosa E, Stasi SM: Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology*, 58:198-202, 2001.
- 20 Gönen M, Kalkan M, Cenker A, Özkardeş H: Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. *J Androl*, 26:601-3, 2005.
- 21 Jannini EA, Lombardo F, Lenzi A: Correlation between ejaculatory and erectile dysfunction. *Int J Androl*, 28(suppl.2):40-45, 2005.
- 22 McMahon GC, Abdo C, Incrocci L, Perelman M, Rowland D, Waldinger M, Xin ZC: Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*, 1:58-65, 2004.

Andropoz tanısında serum total testosteron düzeyinden uzaklaşmak mümkün mü?

Roland R. Tremblay., Jean-Marc Gagne.

The Aging male. September-December: 2005;8(3/4):147-150.

Giriş: Andropozun endokrinolojik manifestasyonları yıllar boyunca çok fazla değişime uğramamıştır çünkü bu antite kısmen anabolik (insan büyüme hormonu ,insülin,insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF1) ve androjenler) ve zayıflık sendromuna neden olan katabolik güçler arasındaki dengesizliğin son noktası olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik uygulamada, andropoz tanısı kanıta dayalı tıp terimi doğrultusunda labaratuvar ölçümlerinden testesteron ölçümleri üzerine kaymaktadır, ve henüz klinisyenler andropoz manifestasyonlarının dolaşımda olan biyolojik testesteronla korele olduğuna dair süregelen tartışma ile yüzleşmek zorunda kalmışlardır.

Bu çalışmanın amacı, gerçekten testesteron replasman tedavisine ihtiyaç gösteren testesteron eksikliği ve sıklıkla erkek hipogonadizm tedavisinde sıkça kullanılan testesteron testlerinden hangisinin yaşlanan erkekte kullanılabileceği veya sürekli olarak değişen androloji uygulamalarında hangi testin andropoz tanı ve takibinde en faydalı olacağını değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Herhangi bir nedenle, aralık 2001 ve aralık 2002 tarihleri arasında, androloji /endokrinoloji polikliniğimizi ziyaret eden hastalar çalışmamıza alındı. 23 hasta orta düzeyde tiroid hastalığı nedeni ile (sekonder hipotiroidi tanısı olup tedavi altında olan hastalar ile tiroid adenomu veya kisti olan hastalar), vazektomi amaçlı başvuran hastalar yada vazektomi sonrası testiküler ağrısı olan hastalar ile ayrıca rutin prostat muayenesi için başvuran hastalar değerlendirilmeye alındı. Bu hastalardan hiçbir andropoz ile ilişkili semptom bildirmediler ve muayeneleri normal idi. Tümü androjen ölçümleri için sabah 08-10 saatleri arasında ihtiyaç olduğunda gelebileceklerini vurguladılar. 78 hasta ise aile doktorları tarafından ya andropoz ile ilişkili semptomlar yada seksüel disfonksiyon nedeni ile kliniğimize refere edildiler. Detaylı muayene sonrası 16 hastanın psikojenik bozukluk yada sigaraya bağlı endotel hasarı yoluyla olduğu düşünülen erektil dis-

fonksiyon tablosu tespit edildi. 62 hasta (79%) daha önceki bir çalışmada tarif ettiğimiz gibi 4 kategoride az şiddetli veya şiddetli andropoz semptomları olarak değerlendirildiler. Biyokimyasal olarak subklinik hiperprolaktinemi , glukoz intoleransı , hipotiridizm ve prostat kanseri ekarte etmek üzere tüm hastalar araştırıldı.

Metot: Total testesteron kantitatif olarak radyoimmün assay ile ölçüldü. Dihidrotesteron ile çapraz reaktivitesi %5 den az idi.Total testesteronun beklenen değeri 50 yaş üzeri kişilerde 6.3-26.3 nmol/l ve medyan düzeyi 14.7 nmol/l aralığında seyretmekteydi.

SHBG immünoradyometrik olarak ölçüldü, normal değeri yetişkin erkek için 10-73 nmol/l, medyan değer 31 nmol/l idi.

Biyolojik aktif testesteron (BT) amonyum sülfat metodu kullanılarak ölçüldü. 1 nmol/l altındaki değerler kastrasyon değeri olarak yorumlandı, 1-3 arası değerler ise parsiyel androjen yetmezliği olarak değerlendirildi. Genç yetişkinlerde bu değer genel olarak 8-10 nmol/l olarak ölçülmektedir. Serbest testesteronun hesaplanabilen değeri Jean M Kaufman dan alınan bir denklem ile değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Varyans homojenliği için bartlett testi kullanıldı. Ayrıca tek yönlü Annova ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı.

Sonuçlar: Bizim verilerimize göre ED'li hastalarda medyan yaşları, kontrol grubuna göre benzer tüm 4 testesteron indikatörü için mukayese edilebilir düzeylere ölçümler elde edilmiştir. Andropoz semptomları gösteren tüm erkekler 2 gruba ayrıldı (n:62 bir grup, n:32 diğer grup)

Kontrol grubuna benzer androlojik profil gösterirken diğeri belirgin olarak ölçüm metodundan bağımsız olarak testesteron düzeylerinde azalma ile birliktelik göstermekteydi.

Tartışma: Androjen düzeylerinin hangi seviyeden itibaren tedavi gerektirdiği bir muamma olarak durmaktadır. Bu çalışmanın sınırlamaları

- 1) Hastaların pratisyenler tarafından seçilmiş olması,
- 2) Hasta sayısının az olması,
- 3) Ölçümlerin tek bir ölçüm sonrası olması.

Andropozdaki hastalarda cinsel problemlerin kategorize edilmesinde karmaşıklık olmaktadır. Zaten erektil disfonksiyon çok nadiren hipoandrojenemi ile birlikte dir.

İlginç olan sadece 30 hastada (48%) başarılı olarak testesteron uygulandı. Burada klinik manifestasyonlar ve androjenik profil temel alındı. (TT <10 nmol/l, asBT<3.8 nmol/l ve Cft<255 nmol/l, öteki 32 hastaya (52%) tedavi verilmedi.

SHBG andropoz gelişiminde ulusal bir belirleyici olmadığı ortaya çıkmıştır. Total testesteron hipogonadizmin belirlenmesinde klinik koşullar ve SHBG düzeylerindeki ciddi artış ve azalmalar dikkate alındığında, ilk basamak

işaret edici olarak görülmektedir. Yine de TT'nun tek başına ölçümünün ögonadal veya hipogonadal erkekler için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Free veya bioaktif testesterona olan ihtiyacın yadsınmaz olması ışığında TT ölçümü sınırda olduğu zaman bizim verilerimiz andropoz tanısı için Cft, Cbt ve asBT arasında denklik olduğunu göstermiştir. c FT <255 pmol/l ve c BT <5.2 nmol/l erkek hipogonadizmi işaret eder.

Çeviri:

Op. Dr. Ali Avcı

Mevki Asker Hastanesi, Üroloji Servisi

Prof. Dr. Ahmet Fuat Peker, Prof. Dr. İbrahim Yaşar Özgök

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Kliniği

Günde bir kez 10 mg alfuzosin tedavisi birlikte alt üriner sistem semptomu ve cinsel disfonksiyonu bulunan erkeklerde cinsel fonksiyonu iyileştirir

Moorselaar RJA, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali
BJU Int 95, 603-608, 2005.

Yetmişli yaşlardaki birçok erkek seksüel olarak aktiftir. Cinsellik semptomatik BPH'lı hastaların yaşam kalitesi için önemlidir ve bu nedenle tedavilerinde cinsel yaşamlarının korunmasını veya iyileşmesini isterler. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile cinsel disfonksiyon (CD) arasındaki ilişki güçlüdür ve 50-80 yaş arası erkeklerde AÜSS, ED için ciddi bir risk faktörüdür. AÜSS'li hastalarda cinsel işlevin bozulması partnerler için de can sıkıcı bir durumdur. BPH'nin cerrahi ve medikal tedavileri cinsel yaşamı etkiler. Ancak bu ilaçların cinsel işlev üzerine etkisi konusunda az sayıda çalışma vardır. Ayrıca buradaki mekanizmalar da belirsizdir. Bu çalışmada BPH hastalarında üroselektif α 1- bloker olan alfuzosinin günde 10 mg verilmesinin cinsel yaşam üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

ALF-ONE çalışmasında değişik ülkelerden 1239 ürolog ve 1837 pratisyen hekimin değerlendirdiği 3076 hastaya ait veriler gözden geçirildi. Hastaların değerlendirilmelerinde IPSS ve DAN-PSSsex skorları kullanıldı. Hastaların %67.6'sı bir yıllık tedaviyi tamamladı. Hastaların %9.3'ü halen tedaviye devam ederken, %7.7'si yan etki ve %7.2'si yetersiz etki nedeniyle toplam %23.2'si tedaviyi bıraktı. Hastaların %79.1'i cinsel olarak aktifti ve DAN-PSSsex sorularını cevapladı. Hastaların %65.3'ünde ereksiyonda azalma, %63.2'sinde ejakülat volümünde azalma ve %20.2'sinde ejakülasyonda ağrı/rahatsızlık tespit edildi. ED'si olan hastalarda IPSS skoru ile ereksiyonda azalma, ejakülatta azalma ve ejakülasyonda ağrı/rahatsızlık arasında pozitif bir ilişki vardı ve AÜSS'leri şiddetlen- dikçe DAN-PSSsex skorunda yükseliyordu. Ayrıca bazal AÜSS şiddeti ile de ereksiyonda azalma, ejakülatta azalma ve ejakülasyonda ağrı/rahatsızlık ilişkili idi.

Alfuzosin tedavisi ile AÜSS ve yaşam kalitesinde genel olarak bir düzelme gözlemlendi. Bu düzelme ilk 3 ayda oluştu ve sonra devam etti. Bu sürede ereksiyonda düzelme, ejakülat volümünde azalma ve ağrılı ejakülasyonda düzel-

me gözlemlendi. Bunlar bazal AÜSS ve yaşam kalitesindeki bozulma şiddetli olan hastalarda seksüel şikayetlerdeki iyileşmeler de daha belirgin oldu. Alfuzosin iyi tolere edildi. Hastaların %8.3'ünde şiddetli yan etki, %38.9'unda en az bir yan etki saptandı. CD %1.4 ve retrograd/anormal ejakülasyon %0.2 oranında rapor edildi.

CD; AÜSS, bazal IPSS skoru ve üriner sıkıntının şiddeti ile ilişkilidir. Alfuzosin AÜSS ve yaşam kalitesine iyi etkili, yan etkileri tolere edilebilen bir ilaçtır. Birlikte CD ve/veya ejakülatör disfonksiyonu olan hastalarda cinsel fonksiyonu düzeltebilir. Alfuzosinin AÜSS'li hastalarda CD'yi düzeltme mekanizmalarından biri AÜSS'deki düzelme sonrası hastanın yaşam kalitesinin düzelmesi ve bu şekilde psikolojik stresin ortadan kalkması olabilir. Diğer bir mekanizma ise direkt olarak α 1 blokajın etkisi olabilir. Çünkü BPH hastalarında sempatik tonus artmıştır ve tavşanlarda alfuzosinin büyük oranda α 1 blokaj ile korpus kavernozumda relaksasyon yaptığı gösterilmiştir.

Alfa-1A reseptörü ejakülasyon sırasında mesane boyunun kapanmasında, vaz deferensin ve veziküla seminalisin kontraksiyonunda en önemli reseptördür. α 1 reseptörler ejakülasyonu kolaylaştıran spinal eksitabilite de önemlidirler. Kan-beyin bariyerini geçen α 1 blokerler bu şekilde ejakülasyonu bozarlar. Ancak yapılan hayvan deneylerinde alfuzosinde bu geçiş bulunmamıştır.

Sonuç olarak alfuzosin, AÜSS ve hayat kalitesinin düzeltilmesinde iyi etkili ve iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Aynı zamanda cinsel ve ejakülatör disfonksiyonda da düzelme yapabilir. BPH'li hastalara medikal tedavi planlanırken, bu bilgiler paylaşılmalı ve ilaç seçiminde yardımcı olunmalıdır.

Çeviri:

Uzm. Dr. Murat Çakan

**S. B. Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği**

Yaşlanan erkek hipogonadizmde araştırma, tedavi ve takip: ISA, ISSAM ve EAU önerileri

E. Nieschlag, R. Swedloff, H.M. Behre, L.J. Gooren, J.M. Kaufman, J.J. Legros, B. Lunenfeld, J.E. Morley, C. Schulman, C. Wang, W. Weidner, F.C.W. Wu
Eur Urol 48(2005)1-4.

Yaşlanan erkekteki androjen yetmezliği, tüm dünyada araştırma konusu olmuştur. Demografik çalışmalar, yetmezliğe yaşlı gruplarda daha yüksek oranda rastlandığını ve yine bu gruplarda serum testosteron (T) seviyesinin gençlerden daha düşük olduğunu göstermektedir. Asıl soru bu gruptaki erkeklerin testosteron tedavisinden fayda görüp görmeyecekleri ve tedavinin yan etki risklerinden ne oranda zarar görecektir. Son on yıldaki çalışmalar, T tedavisinin kısa süreli yararlı etkilerini göstermiştir ancak uzun vadede özellikle prostat ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri için daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Geç ortaya çıkan hipogonadizmde (LOH:Late-onset hypogonadism), T tedavisi ve takibi ile ilgili aşağıda sıralanan öneriler, Şubat 2004'te Prag'da 4. ISSAM Kongresi'nde ISA üyelerinin aktif katılımının olduğu bir panelde dökümanite edilmiş ve son hali EAU temsilcileri tarafından kabul edilmiştir.

Öneri 1: LOH, ilerlemiş yaş ile birlikte olan klinik ve biyokimyasal bir sendrom olup düşük serum testosteron seviyesi ile karakterizedir. Bir çok organın işlevini kötü yönde etkileyerek yaşam kalitesinde bozulmalara neden olabilir.

Öneri 2: LOH sendromunun karakteristik özellikleri;

- Libido, ereksiyon kalitesi ve sıklığında ve özellikle gece ereksiyonlarında azalma
- Entellektüel aktivite, bilişsel işlev ve yer oryantasyonunda bozulmalar, yorgunluk, huzursuzluk ve depressif ruh hali
- Uyku bozuklukları
- Kas hacmi ve kuvvet düşüklüğü ile birlikte yağsız vücut kütlesinde azalma
- Organ çevresi yağlanmalarında artış
- Vücut kıllanmasında azalma ve cilt değişiklikleri
- Artmış kemik kırığı riski, osteopeni ve osteoporoz ile sonuçlanabilen kemik mineral yoğunluğunda azalma

Öneri 3: Risk altındaki ve şüpheli olgularda şu biyokimyasal araştırmalar yapılmalıdır

- Saat 07 ile 11 arasında alınmış serum örneğinde total T ve sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ölçümü (LOH tanısında en fazla kabul edilen parametre SHBG ve total T verilerinden hesaplanabilen serbest T'dir)
- Yaygın olarak kabul edilmiş alt değerler; total T için 12 nmol/L (346 ng/dL) veya serbest T için 250 pmol/L (72 pg/mL) dir. Total T'nin 8 nmol/L (231 ng/dL) ve serbest T'nin 180 pmol/L (52 pg/mL) nin altında olduğu durumlarda replasman tedavisine başlanmalıdır.
- Tükürük salgısında bakılan T'nin serbest T'ye iyi bir alternatif olduğu anlaşılmakla beraber, ölçümü ve metodolojisinin henüz standart olmaması nedeniyle önerilmemektedir.
- Serum T seviyesinin normal değerlerin altında bulunması sonrasında LH ve prolaktin ile birlikte ikinci kez ölçülmelidir.

Öneri 4:

- Yaşlanma ile birlikte diğer endokrin sistemlerde de değişiklikler olabilmekle birlikte bu değişikliklerin iyi anlaşılamamış olması nedeniyle, herhangi bir endokrin hastalıktan şüphelenilmiyor ise DHEA, DHEA-S, melatonin, GH ve IGF-I bakılması önerilmemektedir.
- Tip 2 Diyabet yaşlanan erkekte sık görülen bir hastalık olup T'nin kan glukoz ve insülin seviyesine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir. T'nin kan glukoz seviyesinin kontrol altına alınmasındaki olumlu etkisi ortaya konmuş olsa da replasman tedavisinden önce veya eş zamanlı olarak mevcut diyabet tedavi edilmelidir.
- Başlıca erektil işlev bozukluğundan yakınan olgularda kan lipid seviyeleri ve kardiyovasküler durum da değerlendirilmelidir.

Öneri 5: Replasman tedavisi endikasyonu, düşük T seviyesi ile birlikte klinik belirtilerin kesin bir şekilde ortaya konması ile belirlenmelidir.

Öneri 6:

- A. T tedavisi, prostat veya meme kanseri olan veya şüphesi bulunan olgularda kesin kontrendikedir.
- B. Polisitemi, uyku apnesi, kalp yetmezliği olan olgular ve yüksek IPSS skoru veya klinik olarak tespit edilmiş ciddi alt üriner sistem çıkım obstruksiyonu olan BPH'lı hastalara T başlanmamalıdır. Orta derecede çıkım obstruksiyonu olan hastalarda kısmi kontrendikasyon mevcuttur. Obstruksiyonun tedavi edilmesi ile kontrendikasyon ortadan kalkar.
- C. Kesin kontrendikasyonlar olmadığında, yaş T replasman tedavisi için bir kontrendikasyon değildir.

Öneri 7:

- A. Doğal T'nin güvenli ve etkili olan intramüsküler, subdermal, transdermal, oral ve bukkal formları kullanılmalıdır. Tedaviyi uygulayan hekimin ilaç farmakokinetiğini iyi bilmesi gereklidir. Preparat seçimi hekim ve hastanın ortak kararı olmalıdır.
- B. LOH'de yan etki gelişimi sonrası ilacın hemen kesilmesi gerektiğinden, transdermal, oral ve bukkal formlar gibi kısa etkili olan preparatlar uzun etkili lere tercih edilmelidir.
- C. Güvenli ve etkili serum T seviyesinin ne olduğu ile ilgili yeterli veri halen mevcut değildir. Genç erkeklerdeki normal T seviyeleri amaçlanmalı ve suprafizyolojik seviyeye çıkmaktan kaçınılmalıdır. Serum T'si için fizyolojik sirkadien ritim amaçlansa da, olması veya olmamasını destekleyen yeterli veri yoktur.

Öneri 8:

- A. 17alfa-metil testosteron gibi alkilenmiş preparatlar potansiyel karaciğer toksisiteleri nedeniyle artık kullanılmamaktadır.
- B. Tedavi amaçlı DHT, DHEA, DHEA-S, androstenediol veya androstenedion kullanılmasını destekleyecek yeterli çalışma mevcut değildir.
- C. HCG'nin Leydig hücrelerinden T üretimini uyardı-

ğı bilinmesine rağmen yaşlı erkekte, etki ve yan etkileri için yeterli veri olmaması nedeniyle kullanılmamalıdır.

Öneri 9: Tedavi esnasında T yetmezliği belirtilerinde artma ve klinik düzelme olmaması durumunda tedavi kesilmeli ve diğer nedenler araştırılmalıdır.

Öneri 10: 45 yaş üstü erkeklerde DRM ve PSA ölçümü, tedavi öncesi ve ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra yılda bir kez yapılmalıdır. DRM veya PSA seviyesinin anormal olduğu olgularda TRUS eşliğinde prostat biyopsisi gereklidir.

Öneri 11: T tedavisi sırasında genel olarak ruh halinde iyileşme beklenir. Bunun dışındaki durumlarda doz ayarlaması veya tedavinin kesilmesi gereklidir.

Öneri 12: Tedavi sırasında ender olarak polisitemi gelişebilmesi nedeniyle tedavi öncesi, ilk yılda üç ayda bir kez ve daha sonra yılda bir kez tam kan sayımı yapılmalıdır.

Öneri 13: Tedavi sırasında kemik mineral yoğunluğu artacağından eğer mümkünse tedavi öncesi ve sonrasında iki yılda bir kez kemik yoğunluğu ölçülmelidir.

Öneri 14: Eretil işlev bozukluğu olan bazı erkekler T replasman tedavisine cevap vermeyebilirler. Bu olgularda tedaviye fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri de eklenmelidir. Benzer olarak fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerine yanıt vermeyen eretil işlev bozukluğu olan olguların düşük serum T seviyesine sahip olabileceği ve bu olgularda T replasman tedavisi gerekebileceği akıldaki tutulmalıdır.

Öneri 15: Prostat kanseri başarı ile tedavi edilmiş, rezidüel kanseri olmadığı bilinen ve hipogonadizm bulguları olan olgular da T replasman tedavisi için adaydırlar. Tedavinin risk ve yararları hastaya iyice anlatılmalıdır. Prostat kanserli olgularda T replasman tedavisini öneren veya karşı çıkan yeterli kanıt henüz yoktur. Bu nedenle böyle olgularda, tedaviye başlayacak olan hekim, T tedavisinin yarar ve zararları ile ilgili yeterli bilgiye sahip olarak klinik uygulama kararını kendisi vermelidir.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener,

Yard. Doç. Dr. İlker Akyol

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Global ve bölgesel bakış açısından prematür ejakülasyonun prevalansı

Francesco Montrosi, MD: University Vita Salute San Raffaele, Milan Italy
Journal of Sexual Medicine, 2005, Supplement 2: 96-102

Ürologlar ve birinci basamak hekimleri, giderek artan sıklıkta prematüre ejakülasyon (PE) olguları ile karşılaşmaktadır. Buna paralel olarak PE konusuna ilginde de artış olmuştur. Tüm bu süreçler için PE prevalansını değerlendirmek önemlidir. PE prevalansı ile ilgili tanımlar son araştırmalar daha net global ve bölgesel prevalans sonuçları bildirmektedir.

Rosen (2000) bu alandaki kriterlerin ve tanısal kesinliğin eksikliğine işaret etmiş ancak bu farklılıklar sonucu %25-60 arası değişen bir prevalans ile PE'nin gene de en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluğu (CİB) olduğunu bildirmiştir. PE tanımındaki belirsizlik aslında ejakülasyonla ilgili "normal" değerlerin belirsizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu da ejakülatuar latansı etkileyen faktörlerin fazlalığına bağlıdır. Erkekler ve eşleri arasında, normalin algısı konusunda geniş bir değişkenlik söz konusudur. Çok Uluslu olarak PE İnsidansını ve PE Kavramını Değerlendirme Çalışması (2002) verilerine göre "ortalama" erkeğin boşalması için gerekli süre 7-14 dk. Bu algıda coğrafi dağılımın etkisi de dikkat çekicidir: Alman erkekleri için sadece 6.9 dk olan süre US erkekleri için 13.6 dk'dır. Diğer yandan US partnerler için algılanan süre 11.2 dk iken Alman kadınlar 7.4 olarak görüş bildirmektedir.

PE tanımı için yaygın kabul görmüş tek bir tanım yoktur. DSM-IV ve ICD-10 tanımları birebir örtüşmemekle beraber 3 ana öge üzerinde odaklanılır: Ejakülatuar latansın kısalığı; Ejakülasyonun kontrolündeki eksiklik ve Cinsel tatmindeki eksiklik.

Tanı kriterlerinin öznel, tanımdaki en önemli sınırlama nedenidir. Rowland'ın bir çalışmasında 1963-2000 yılları arasındaki PE ile ilgili 45 araştırma değerlendirilmekte ve gerek nicel gerekse öznel kriterlerin, çalışmaların %50'sinden azında bildirildiğine dikkat çekilmektedir. En yaygın kabul gören PE göstergesi intravajinal ejakülatuar latans süresidir (IELT) ve 1-5 dk arasında değerler kullanılmıştır.

Birinci basamağa PE problemi ile başvuran erkeklerin

çoğu kendi durumlarının tanısını doğru olarak koymuş olsalar da, bu durumun tıbbi ve dolayısı ile tedavi edilebilir bir durum olduğu daha az oranda bilinmektedir.

Nolazco'nun güncel bir makalesi 2715 Arjantinli erkekte uygulanan bir cinsel sağlık anketinin sonuçlarını içermektedir (Alza çalışması) ve PE prevalansı %28.3'tür. Bu alandaki bir diğer çalışma 29 ülkenin (13618 erkek ve 13882 kadın) katıldığı Cinsel Tutum ve Davranışların Global Çalışmasıdır (GSSAB). Bu çalışmada da Latin Amerika için PE prevalansı, %28.3 ile bir önceki çalışmaya paraleldir ve coğrafi dağılıma göre belirgin farklılıklar vardır: Orta Doğu %12.4 ile en düşük, Güneydoğu Asya %30.5 ile en yüksek prevalans sonuçlarına sahip bölgelerdir. Bu çalışmada prevalans değerlendirmesi öz bildiri esas alınarak ve "bazen" veya "sıklıkla" PE yaşanması dikkate alınarak yapılmıştır, dolayısı ile geçici durumlardan çok çiftin yaşam kalitesini anlamlı etkileyen kronik bir yakınma temsil edilmektedir.

Prevalanstaki coğrafi değişiklikleri etkileyen faktörler arasında sünnet, dinsel ve kültürel etkiler sayılabilir. Sünnet, glansta keratinizasyon ve desensitizasyon ile ilişkilidir. Cinselliğin özel bir önem taşıdığı (Doğu Asya, Tantra felsefesi gibi ya da Orta - Güney Amerika: cinsellik özellikle kadın cinselliğinin tam kabul görmesi gibi) bölgelerde PE sıklığı daha yüksektir. Oysa ataerkil Müslümanların çoğunlukta olduğu ve Orta Doğu'da, kadınlar daha düşük bir sosyal statüde bulunurlar ve bu durumda PE tıbbi bir durum olmaktan çok bir erkeklik işareti olarak görülebilir.

Etnik kökenin PE sıklığı arasındaki ilişkisi 1992 Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması sonuçlarında da desteklenmektedir (NHSL: 1410 erkek). Hispanikler (İspanyol/Meksika kökenli Amerikalılar), Siyahlar ve Kafkas kökenliler için sırasıyla %27, %34 ve %19 sıklıkta PE saptanmıştır. Daha güncel bir çalışma ile aynı oranlar %29, %21 ve %16'dır ancak bu çalışmada olgular daha yaşlıdır. NHSL çalışması, erektil işlev bozukluğunun (ED) aksine PE prevalansının yaş ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

Gerçekten de 18-59 yaş arasında PE prevalansı sabittir. Diğer bir bakış açısı ile PE daha çok genç yaş grubunda gözlenen bir cinsel işlev bozukluğudur. Dolayısı ile PE'nin tanınması ve yönetim stratejilerinin geliştirilmesi kritik bir önem arz etmektedir.

PE ile ilişkili süreçler anlamında az sayıda bilgi mevcuttur. GSSAB, eğitimin negatif bir ilişki gösterdiğini bildirmiştir kolej eğitimi olmayanlarda risk (OR) 2.3-2.6'dır ($p<0.05$). Ekonomik problemlerle ilişki sadece Orta Doğu'da anlam kazanmaktadır. Nihayet seyrek cinsel ilişki için ise PE ile ilişkili olma eğiliminden söz etmek olasıdır.

PE etyolojisi henüz aydınlatılmaya muhtaç ise de son 10 yıl içinde tamamen psikolojik olduğu inancı yerini nörobiyolojik kökenli olduğu görüşüne bırakmaktadır. PE'e bakış açısından, tarihsel anlamda 4 dönem ayırt edilebilir. İlk dönemde (1887-1917) "hızlı boşalma" adı ile durum, tıbbi literatürde yer almıştır. Takip eden ikinci dönemde (1917-1950) "ejaculatio praecox" adı ve psikodinamik teoriler öne çıkmaktadır. İnfant dönemdeki çözülmemiş aşırı narsizim sonucu penise yönelen aşırı önemseme suçlanmış ancak pek kanıt sağlanamamıştır. Gene de tedavi psikanaliz tabanlıdır. Bu dönem içinde kalan ve psikolojik aşırı anksiyetik yapının zayıf ejakülatuar sistem ile birlikte olduğu (psikolojik ve fizyolojik kombinasyon) şeklindeki "psikosomatik bozukluk" görüşü (Schapiro, 1943) göz ardı edilmiştir. Üçüncü dönemde de (1950-1990) biyolojik komponent öne çıkamamış ve etyolojide ilk boşalmada yaşanan PE'nin öğrenilen bir davranış olarak alışkanlığa dönüşmesi ve performans anksiyetesine yol açması görüşü; tedavide ise davranış tedavileri (Masters ve Johnson'un sıkma tekniği gibi) hâkim olmuştur. Nihayet dördüncü dönemde (1990-günümüz) clomipramine ve seçici serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) ile elde edilen başarılı tedaviler, merkezi serotonerjik iletinin bozukluğunu öneren nörolojik tabanlı teorilerin gelişimi yaşanmaktadır.

Bugün bilinenler teoriler psikolojik ve organik faktörlerle etkileşimi ve kombinasyonuna odaklanmıştır ve altta yatan organik komponentin psikolojik süreçlerle ağırlaştırıldığı kabulü artmaktadır. Ancak birçok araştırmacı, primer (yaşam boyu) ve sekonder (edinsel) formları ayırt etmektedir ki bu formlar farklı etyolojilere bağlı olabilirler. Psikolojik sebepler arasında cinsel şartlanma ve anksiyete sayılabilir. Gerçekten de anksiyete ile artan sempatik aktivite aynı zamanda ejakülasyonda da anahtar role sahiptir. Ancak kimi otör anksiyetenin PE sebebi olmaktan çok onun

bir sonucu olduğuna inanmaktadır.

Schapiro ve Waldinger'in bildirdikleri ailesel geçiş, PE'de organik etyolojiye destek olarak genetik özelliğe işaret etmektedir. PE ile serotonin sinyal sistemindeki bozukluk arasındaki ilişki ise, bu durumun, ejakülatuar latansın normal dağılımının bir parçası olduğu fikrini düşündürmektedir. Genetik predispozisyon, bilişsel ve duygusal etkilerle etkileşebildiği gibi, PE ile ilgili psikolojik bozukluklar, sonuç özelliğinde de olabilirler. Bunun da ötesinde genetik predispozisyon, diğer organik teorilere de (penil hipersensitivite, ejakülatuar refleksin hipereksitabilitesi ve santral serotonin reseptör sensitivitesi gibi) destek oluşturur.

Hayvan çalışmaları ejakülatuar refleksin santral kontrolünde serotonin reseptörlerinin önemini vurgulamaktadır. 5-HT_{2C} ve 5-HT_{1A} reseptör alt tiplerinden ilki ejakülasyonu geciktirici, diğeri ise kolaylaştırıcı role sahiptir. Prematür ejakülasyon, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2C} arasındaki bir denge-sizlik ile (5-HT_{1A} hipersensitivitesi ve 5-HT_{2C} hiposensitivitesi) ilişkilidir.

Klinik deneyim en azından bir grup hasta için PE'nin çok sebepli olduğunu düşündürmektedir. PE ile ilişkili birçok psikolojik risk faktörü vardır. En çok anılanları cinsel deneyimsizlik, seyrek cinsel ilişki ve/veya korku ve anksiyetedir. İlişki problemleri, cinsel cevabın iyi yorumlanamaması ve eğitim de PE'i artırabilir. PE ile ilişkili bir dizi fizyolojik bozukluk da bilinmektedir. Üriner sistem enfeksiyonu, diyabet, opiat, trifluoperazin ve sempatomimetik ilaç kullanımının yanı sıra PE ile birlikte görülen en belirgin problem %30'a varan sıklık ile ED'dir.

Sonuç olarak, gerçek PE prevalansını değerlendirmek güçtür. Ancak her yaş grubu için %30 sıklık gösteren PE konusundaki uygun bilgilendirme ile olgular bu tıbbi sorun için tıbbi destek aramaya yönlendirilebilirler. Bu hem kendilerinin hem de partnerlerinin yaşam kalitesi açısından önemlidir. PE ile ilgili kesin etyoloji bilinmemekle birlikte serotonerjik işlev bozukluğunun önemi giderek belirlenmektedir. Benzer şekilde en etkin tedavi de bu sistem üzerine etkili farmakolojik ajanların kombinasyonu ile birlikte psikolojik ve fizyolojik risk faktörlerinin azaltılması ile elde edilebilecektir.

Çeviri:

Doç. Dr. Haluk Erol

Araş. Gör. Dr. Ersin Konyalı

Adnan Menderes Üniversitesi, Üroloji AD

İnfertil erkeklerde erektil disfonksiyon ve andropoz semptomları:

O'Brien JH, Lazarou S, Deane L, Jarvi K, Zini A.
J Urol 2005 Nov; 174 (11): 1932-34.

Menopoz, iyi bilinen ve kabul edilen bir durum olmasına karşın andropoz, erkeklerde nispeten tartışmalıdır. Yaşla birlikte erkeklerde serum testosteron düzeyleri düşmektedir, fakat klinik semptomların nedeni olup olmadığı konusunda fikirbirliği yoktur. Serum testosteron düzeyinin düşmesindeki etyolojiler arasında; yaşla birlikte testiküler ve hipotalamo-pitüiter aks fonksiyonlarında azalma, seks hormon bağlayıcı globülin üretiminde artma yer alır.

Andropoz semptom ve bulguları; zayıflık, yorgunluk, duygu durum bozukluğu, osteopeni, erektil disfonksiyon (ED) ve azalmış libidoyu içerir. İnfertil erkekler androjen yetmezliğinin bulgularına sahiptir. Bu yüzden infertil erkeklerin tam değerlendirmesi libido, erektil disfonksiyon ve androjen yetmezliğinin diğer semptom ve bulgularını içermelidir.

Bu çalışmada infertil popülasyonda andropoz semptom ve ED prevalansı değerlendirilmiş ve infertil erkeklerdeki ED ve andropoz semptom varlığının serum hormon düzeyleri ve semen parametreleri ile ilişkisi incelenmiştir.

İnfertilite nedeniyle başvuran 302 erkek hasta, fertilitesi tamamlamış ve vazektomi isteyen 60 erkek hasta ADAM (Yaşlanan erkeklerde androjen eksikliği) ve SHIM (Erkeklerde cinsel sağlık araştırması) anket sorularını yanıtlamıştır. Tüm infertil erkeklerin testosteron (T), luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) düzeyleri sabah ölçülmüştür. Semen analizleri 3-5 günlük cinsel perhizden sonra alınmıştır. Semen parametreleri WHO kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Azospermik erkekler klinik parametrelerine göre (testis volümü ve yapısı, serum FSH düzeyi ve testis biyopsi sonucu) obstrüktif azospermi (OA) ve nonobstrüktif azospermi (NOA) şeklinde alt gruplara ayrılmıştır. İnfertil ve fertil hastalar arasındaki anormal SHIM ve ADAM anket soruları ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

Serum hormon düzeyleri (FSH, LH ve T) ve semen parametreleri erektil fonksiyon veya andropoz semptomları

ile korelasyon göstermemiştir. Negatif ve pozitif andropoz anket sonuçlarına sahip infertil erkekler arasında serum hormon düzeyleri, sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi ve sperm morfolojisi açısından belirgin fark gözlenmemiştir. İnfertil hastalarda ED prevalansı, fertil hastalara göre belirgin olarak yüksek çıkmıştır (%28 vs %11 $p<0.01$). Ortalama SHIM skoru infertil grupta fertil gruba göre belirgin olarak düşük çıkmıştır (22.3 ± 0.3 vs 23.9 ± 0.3 , $p<0.01$). Andropoz semptom prevalansı infertil erkeklerde fertil erkeklerle göre belirgin olarak yüksek çıkmıştır (%39 vs %21 $p<0.01$). Andropoz semptom ve ED prevalansı azospermik erkeklerin subgruplarında belirgin farklılık göstermemiştir.

Bu çalışmada ED ve andropoz semptom prevalansı infertil erkeklerde daha yüksek bulunmuştur, ayrıca infertil erkeklerde ED'nin daha şiddetli olduğu saptanmıştır. ED ve andropoz semptom prevalansı serum hormon düzeyi, semen parametreleri veya infertilite nedeni ile (OA vs NOA) ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgular göstermiştir ki; infertil erkeklerdeki ED etyolojisi ve andropoz semptomları hormonal bozukluğa bağlı olmaktan ziyade multifaktöryeldir ve muhtemelen büyük oranda psikojenik nedenlere bağlıdır.

Sonuç olarak; infertil erkekler, ED ve andropoz semptomları açısından artmış risk altındadır, bu yüzden bu hastaların dikkatli görüntüleme ve izlemeleri gerekir. Görüntüleme araçları (ADAM ve SHIM anketleri) hormonal yetmezliği olanlarda başarısız olmasına rağmen, psikojenik problemleri olan erkeklerin tanımlanmasına yardımcı olur ve bu problemlerin erken değerlendirilmesine olanak sağlar.

Çeviri:

Op. Dr. Fatih Hızlı,

Doç. Dr. Ferhat Berkmen

Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Erektile disfonksiyona bakış: Cinsel disfonksiyonu çok yönlü değerlendirme gereksinimi

Raymond ROSEN, *European Urology Supplements 2 (2003) 9-12*

Cinsel fonksiyon sağlıklı ve kaliteli cinsel yaşamın bir parçası olmakla birlikte, sağlık sorunu olarak sıklıkla ihmal edilir ve cinsel problemler yaşla ve yaşa bağlı ortaya çıkan hipertansiyon, diyabet, depresyon ve prostat hastalığı gibi durumlarda artar.

(Erkek yaşam süresinin uzaması, cinsel disfonksiyonda yeni tedavi metotlarının varlığı ve medyanın yoğun ilgiyle, yaşlanan erkeklerin erken yaşta cinsel disfonksiyon için medikal tedaviye başlamaları ve tedaviden beklentileri artmıştır.)

Bir çok çalışmada cinsel disfonksiyon ile BPH'ye bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) arasında güçlü ilişki olduğu bildirilmiştir. Yakın geçmişte, geniş çaplı uluslararası MSAM-7 çalışmasında BPH'ye bağlı AÜSS'nin cinsel disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. MSAM-7'nin önemli bulgularından biri de BPH ve AÜSS ye sekonder ejakülasyon (Ej) ve ejakülatuar problemlerin (ejakülatın azalması veya yokluğu) ED kadar sık olduğu ve bu sıklık 30-80 yaş arası taranan popülasyonda %46 olarak tespit edildiğidir. Tüm deneklerin %6.7'sinde (hasta olanların %88,3'ü), Ej'la birlikte ağrı ve/veya rahatsızlık saptanmıştır.

Yaşla birlikte ortaya çıkan EjD sıklığı, yeterli bir sorgulama yapılmadığı için AÜSS ye bağlı cinsel disfonksiyona (CD) ve ED kadar değerlendirilemez. Sonuç olarak; erkek CD'sine bakış açısı ED üzerine yoğunlaşmış, diğer yönleri tam olarak araştırılmamış ve sınıflandırılmamıştır. Bu makalede erkek SD değerlendirilmesinde sıkça kullanılan anketler ve bunların kullanılabilirliği ile kullanım alanlarının sınırları özetlenmiştir.

Erkek CD'de anket değerlendirmeleri:

1. Uluslararası ED İndeksi (IIEF): IIEF skalası, klinik çalışmalarda erkek CD'si, ED'de farmakolojik tedavi ve etkisini değerlendiren, ED şiddeti hakkında doğru ve güvenilir bilgi veren kantitatif bir indekstir. Onbeş maddeden

oluşur ve CD'si ED, orgazm, cinsel istek, ilişki esnasında tatminkarlık ve genel tatminkarlık (doyum) olmak üzere 5 ana başlıkta değerlendirir. Bu skalanın 5 soruluk şekli "Sexual Health Inventory for Men" (SHIM) olarak bilinir ve ED'nin olup olmadığının tespitinde ve birinci basamakta taranmasında kullanılır.

IIEF, ED'yi değerlendirmede ereksiyonla ilgili 6, Ej ile ilgili sadece 1 soru içermektedir. Bu nedenle IIEF, ED hakkında bilgi edinmede altın standart olmakla birlikte, CD'nin değerlendirilmesinde yüzeysel kalmaktadır.

IIEF'in, ED'nin etyolojisi hakkında yetersiz bilgi sağlaması ve o andaki CD'ye odaklanması 2 önemli klinik sınırlamasıdır. IIEF diğer skalalarda olduğu gibi hastanın eşinin cinsel fonksiyonu hakkında yeterli bilgi sağlamaz ve sadece vajinal ilişkilere özel olduğundan eşcinsel erkekleri değerlendirmede kullanılamaz.

2. Danimarka Prostat Semptomları Skalası (DAN-PSS): DAN-PSS mesanenin depolama ve boşaltma yeteneğine bağlı primer semptomları değerlendirmede kullanılan ve 12 sorudan oluşan bir ankettir. Modifiye şeklinde cinsel fonksiyon hakkında ayrıntılı bilgi sağlayan, 2'si ereksiyon sıklığı-sertliği, 4'ü Ej ile ilgili kuvvet-hacim-ağrıyı kapsayan toplam 6 ek soru içerir. DAN-PSS testinde elde edilen sonuçlar BPH ile ilgili CD değerlendirilmesinde duyarlı ve güvenli olup, EjD ile ilgili spesifik bilgiler sağlar. Ancak orgazm, libido, istek ve cinsel doyum hakkında yeterli bilgi vermemesi DAN-PSS'yi sınırlayan başlıklardır.

3. Urolife Skoru: CD için spesifik olmayıp 20 sorudan oluşan ve BPH'lı hastaların fiziksel ve mental sağlığı, fonksiyonel durumu ve sosyal yaşantısını değerlendiren genel bir skadır. Urolife skalası cinsel fonksiyonun ereksiyon, cinsel doyum ve libido/istek konularında bilgi verir ancak detaylı değerlendirmede kullanılamaz.

4. The International Continence Society sex (ICS-sex): ICS-BPH çalışmasında BPH hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan geniş, büyük anketin bir alt grubu-

dur. İkisi ED'yi, ikisi Ej boyunca rahatsızlığı değerlendiren toplam 4 sorudan oluşur. Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılamaz.

5. Kısa Erkek Cinsel Fonksiyon Envanteri (BMSFI): BMSFI cinsel ilişki, ereksiyon, ejakülasyon ve doyumla ilgili 11 sorudan oluşan bir ankettir. Geniş klinik çalışmalarda sınırlı kullanımı muhtemelen ereksiyon ve orgazmın değerlendirilmesindeki sınırlılığa bağlıdır.

Yeni Skala için Yöntem: MSAM-7 anketi AÜSS nin CD nin her alanını etkilediğinin altını çizmektedir. Erkeklerde ED ile artan AÜSS nin şiddeti gibi ejakülasyon, orgazm, libido ve cinsel doyumla ilgili şikayetlerin farkına daha fazla varılmaktadır. Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılması gereken parametreler cinsel istek (libido), cinsel heyecan (ereksiyon), orgazm (ejakülasyon) ve cinsel doyumdur.

Son zamanlarda erkek CD sini değerlendirmek için geliştirilen anketlerin uygun psikometrik düzeyde ve güvenilir olduğu tespit edilmiştir. Ancak bilinmelidir ki tüm bu testler tüm cinsel fonksiyon parametreleri açısından detaylı bir değerlendirme için yeterli değildir. Günümüzde varolan geçerli anketlerin analizi tartışılmaktadır ve bunların öncelikli olarak ED üzerine odaklandığı tespit edilmiştir. Sorular orgazm, libido ve hoşnutluk bilgilerinin sınırlı veya yok denecek kadar az olduğu gerçeğini ortaya çıkarmaktadır ve değerlendirmenin büyük çoğunluğunda erek-

siyonla birlikte karşılaşılan ejakülasyon problemlerine gerekli önem verilmemektedir.

Sonuçlar: BPH'ye bağlı AÜSS den şikayet etseler de etmeseler de, yaşlı erkeklerin cinsel arzuları devam etmektedir ve bu hasta grubu için cinsel işlevin kaybedilmesi oldukça önemlidir. Bu yüzden yaşanan erkeklerde cinsel fonksiyon dikkatli ve tüm yönleriyle değerlendirilmeli ve tedavi ona göre yapılmalıdır.

Ejakülasyon, ereksiyon ve cinsel doyum değerlendirme için yeni bir skala geliştirilmiştir (EES). Bu skala AÜSS leri olan yaşları benzer kontrol erkeklerin katıldığı bir çalışmada valide edilmiş ve yayınlanmak üzeredir.

EES, AÜSS ve/veya BPH'lı hastaların farmakolojik ve cerrahi açıdan değerlendirilmesine yardımcı olmak üzere geliştirildi. EES cinsel fonksiyonun tüm alanları üzerinde AÜSS/BPH için farklı tedavilerin etkilerini ve özellikle ejakülasyonu göz önünde tutarak karşılaştırır ve değerlendirmeye olanak sağlar. Bu skalada AÜSS'nin cinsel fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri de değerlendirilmektedir. Bu skala aynı zamanda farklı dillere de çevrilmiştir.

Çeviri:

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

BPH ve prostatit: Klinik olarak BPH'lı erkeklerde ağrılı ejakülasyonun prevalansı

Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G (The Alf-One Study Group) BJU Int 95:571-574, 2005

Ağrı, bakteriyel olmayan prostatit ve prostatodinis (NIH sınıflamasına göre kategori III, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu KP/KPPS olarak adlandırılmıştır) olan erkekleri, BPH gibi diğer prostat hastalıkları olanlardan ayırt eden primer semptomdur. KP/KPPS ile ilişkili ağrı veya rahatsızlık hissi alt abdomen, perine, testis yada penise lokalize olabilir veya ejakülasyonla ilişkilidir. KP/KPPS de ejakülasyon sonrası yada sırasında görülen ağrı, en yaygın ağrı semptomlarından biridir. Ejakülatör ağrı nadir olarak görülse de (bir çalışmada %1), MSAM-7 çalışmasında 50 yaş üstündeki erkeklerin %6,7'sinde rapor edilmiştir. Ağrılı ejakülasyonu olan erkeklerin %88-91 i bu sorunu önemli bir sorun olarak kabul etmektedir. Ağrılı ejakülasyon BPH ile ilişkili AÜSS'i olan erkeklerin %5-19'u tarafından rapor edilmiştir ve AÜSS şiddeti ile ilişkilidir. ALF-ONE, tek doz 10 mg alfuzosinin uzun dönemde etkinliği ve güvenilirliğini saptamayı amaçlayan uluslararası bir çalışmadır. Bu çalışma BPH/AÜSS'li erkeklerde ağrılı ejakülasyon prevalansını ve önemini belirlemeye yetecek kadar güçlüdür.

Gereç ve Yöntem: Ürolog ve pratisyenler tarafından tedavi edilen BPH/AÜSS'li 5096 olgunun özellikleri derlendi. Çalışmaya Avrupa'dan 3252, Latin Amerika'dan 765, Ortadoğu'dan 421, Asya'dan 372 ve Kanada'dan 2862 olgu katıldı. Olguların AÜSS leri IPSS, cinsel fonksiyonları DAN-PSSsex ile ölçüldü. AÜSS ile cinsel fonksiyon arasındaki ilişki kısa bir tanıtım ile anlatıldı ve bu tanıtım sonrası erkekler ya cinsel yaşantıları olmadığını yada soruyu cevaplamak istemediklerini belirttiler. Tüm olgular PSA ölçümü yaptırdılar ve üroflowmetri opsiyoneldi.

Sonuçlar: Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 65, AÜSS süresi 40 aydı. AÜSS olguların %60'ında orta şiddette idi ve %60 bundan önemli ölçüde yakınıyordu. AÜSS'li 5096 erkeğin 587'si (%11,5) hiç cinsel yaşamı olmadığını, 436'sı (%8,6) DAN-PSSsex sorularını cevapla-

mak istemediklerini belirtti. Anketi tam olarak yanıtlayan 3700 cinsel aktif olgunun %18,6'sı ejakülasyonda ağrı/rahatsızlık rapor etti ve bunların %88'i yakınmayı kendisi için önemli bir problem olarak belirtti. Ejakülasyonda ağrı/rahatsızlık semptomunun prevalansı bölgeler arasında benzerlik gösteriyordu.

Ejakülasyonda ağrı/rahatsızlık duyan olgular, daha genç ve daha şiddetli AÜSS'leri olan olgulardı. Semptomdan daha yüksek oranda rahatsızlık duymaktaydılar. Bu olgularda ED (%72), ejakülasyon sayısında azalma (%75), enfeksiyon (%12) ve makroskopik hematüri (%5) prevalansı yüksekti.

Ejakülasyonda ağrı/rahatsızlık rapor edenler ile etmeyenler arasında AÜSS süresi, akut üriner retansiyon oranları, PSA düzeyleri ve idrar akış hızı açısından farklılık yoktu.

Tartışma: NIH-Kronik prostatit semptom indeksi (KPSI) nin oluşturulması sırasında KP/KPPS'li erkeklerin %58'i, buna karşılık BPH'lilerin %17'si ve kontrol grubunun %4'ü ejakülasyonda ağrıdan söz etmişlerdir. KP/KPPS'li hastaların doğal seyrini belirlemek için yapılan geniş kohort bir çalışma, bir yıllık sürede KP/KPPS'li erkeklerin %5'nin düzenli ya da aralıklı olarak ejakülatör ağrısının olduğu gösterilmiştir. Yaşam kalitesi, ejakülatör ağrısı olanlarda olmayanlara göre daha kötü bulunmuştur.

Bu çalışmada BPH/AÜSS'li cinsel aktif erkeklerin %20'si ejakülasyonda ağrı veya rahatsızlıktan yakınmıştır. Olguların da %90'ı bundan rahatsızlık duymaktadır. AÜSS ile birlikte ejakülatör ağrı veya rahatsızlığı olanlarda, sadece AÜSS'i olanlara göre IPSS şiddeti yüksek, ED ve EjD oranı önemli oranda artmış bulunmuştur.

NIH-KPSI'yi kullanan çeşitli randomize plasebo kontrollü çalışmalar alfa blokerlerin KP/KPPS tanısı ile ilişkili ağrı semptomlarını düzeltebileceğini göstermektedir.

Ejakülasyonda ağrı/rahatsızlığın bulunması AÜSS'li erkeklerde sadece BPH'nin değil, KP sendromlarının da ola-

bileceğini akla getirir. KP/BPH'si olan AÜSS'li erkekler, sadece BPH'si olan AÜSS'li erkeklerden daha fazla rahatsızlık duyarlar ve yaşam kaliteleri daha fazla etkilenir.

Çeviri:

Dr. Abdullah Açıkgöz, Prof. Dr. Ramazan Aşcı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD

Prematür ejakülasyonda kronik prostatit: 153 erkekte kohort çalışma

Rany Shamloul, MD ve Abdelrahman el Nashaar, MD

Cairo University Department of Andrology, Egypt J Sex Med 2006;3:150-154

Prematür ejakülasyon seksüel olarak aktif erkeklerin %30-40'ını etkileyen yaygın bir durumdur. Masters ve Johnson prematür ejakülasyonu erkeğin cinsel ilişkilerinin %50'sinde partnerini orgazma ulaştırabilecek kadar ejakülasyonu engelleyecek yeteneğinin olmaması olarak tanımlamışlardır. 'Ejakulatuar latency' süresi ise ejakülasyondan önceki cinsel ilişkilerin sayısı gibi kantitatif ölçümler ile de tanımlanmıştır. Ejakülasyondan önceki zaman vaginal girişten sonra 1 dakikadan 7 dakikaya kadar değişen değerlerde tanımlanmıştır. Aynı şekilde prematür ejakülasyon kriteri olarak cinsel ilişkilerin sayısı subjektif cutoff değerleri 8-15 olarak önerilmiştir.

Bu disfonksiyonun tedavisi "duraksama sıkıştırma" tekniği veya "durma başlama" tekniği gibi davranış terapisini içerir. Bu tekniklerin %60-95 başarılı olduğu öne sürülse de bayan partnerin aktif katılımı gerekmektedir. Fakat sıklıkla bayan partner sosyoekonomik veya kültürel nedenlerden dolayı katılamamaktadır. Trisiklik antidepressanlar ve serotonin geri alım inhibitörleri gibi ilaçlar farmakoterapide yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber hem davranışsal yaklaşım hem de farmakolojik ajanlar ile tedavi semptomatik terapilerdir ve seksüel disfonksiyonun nedeğine yönelik yardımcı olabilirler veya olamayabilirler.

Kronik prostatitin de prematür ejakülasyonun önemli organik nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada primer prematür ejakülasyonu (PPE) olan ve sekonder prematür ejakülasyonu (SPE) olan hastalarda daha önce rapor edilmiş kronik prostatit insidansını araştırılmıştır.

Ardışık olarak yaşları 29-51 arasında değişen prematür ejakülasyon (PPE: 94, SPE: 59) şikayeti ile kliniğe başvuran heteroseksüel erkekler çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlıklı, seksüel disfonksiyonu olmayan yaşları 27-56 arasında değişen gönüllü 100 erkek kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmaya en az 6 aydır prematür ejakülasyondan şikayet etmekte olan hastalar alınmıştır. ED'lu hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Kontrol grubundaki gönüllüler düzenli cinsel ilişki (2/hafta) ve iyi ejakülasyon kontrolü rapor etmişler. PPE ve SPE ve kontrol grubundaki erkeklerin aralarında yaşa,

eğitim durumuna cinsel ilişki sıklığına bağlı anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Seri mikrobiyolojik örnekler standardize protokollere uygun olarak alınmıştır. Üretral, orta idrar ve prostat masajı ile elde edilen prostatik sekresyonlar incelenmiştir. Bunlar mikroskopik ve bakteriyolojik olarak incelenmiştir. Prostatik inflamasyon prostatik sekresyonda 10 veya daha fazla WBC / HPF saptanması ile konulmuştur. Nonbakteriyel prostatit prostatik inflamasyon kanıtı olan fakat negatif idrar ve prostat sıvısı kültürleri saptanması şeklinde tanımlanmıştır. Prostatik infeksiyon prostatik sekresyonda üretral idrar örneğine oranla 10 kat daha fazla koloni saptanması şeklinde tanımlanmıştır.

Prostatik inflamasyon 153 hastanın 97'sinde (PPE:62, SPE:35) (%64) saptanırken; prostatik infeksiyon ise 153 hastanın 82'sinde saptanmıştır. Kültürleri negatif olan 15 hasta nonbakteriyel prostatit tanısı almıştır. 19 hasta (%12.4) çeşitli prostatit semptomları göstermiş (perineal ağrı, alt batin ağrısı, testiküler ağrı, ejakulatuar rahatsızlık, dizüri), sadece 9 hastada kültür pozitif prostatit saptanmıştır.

Kontrol grubunun hiçbirinde üriner veya prostatik infeksiyon gösterilmemiştir. Hasta grubundaki kronik bakteriyel prostatit prevalansı anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). PPE ve SPE hastaları arasında kronik bakteriyel prostatit semptomlarının görülmesine ilişkin anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Kronik bakteriyel prostatit aynı zamanda PPE hastalarda SPE hastalarına oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada prematür ejakülasyonlu hastalarda kronik prostatit prevalansı yüksek olarak bulunmuştur. Prematür ejakülasyonlu hastaların değerlendirmesi sırasında, prostatin fiziksel ve mikrobiyolojik muayenesi dikkate alınmalıdır. Prematür ejakülasyonu ve kronik prostatiti olan hastalarda ejakülasyon zamanını geciktiren antibiyotiklerin etkisini anlamak için ileri araştırmalar gereklidir.

Çeviri:

Dr. Güneş Kızıltepe

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sildenafil kullanımı sonrası tadalafil ile tedavi edilenlerde doz zamanlaması ile seksüel ilişkinin değerlendirilmesi

Glina S, Sotomayor M, Gatchalian E et al.

Department of Urology, Ipiranga Hospital, Sao Paulo, Brazil. J Sex Med, 3(2):309-319

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin kullanımı ile birlikte erektil disfonksiyon tedavisindeki tedavi seçeneklerinde belirgin artış görülmüştür. Bütün PDE5 inhibitörleri PDE5'i inhibe etmekle birlikte bunların farmokokinetik profil ve etki süreleri farklıdır. Klinik etkinliği dikkate alındığında sildenafil sitrat alan hastaların ilacı genellikle seksüel aktiviteden 4 saat önceye kadar olan bir süreçte alması önerilir. Tadalafil ise alındıktan 36 saat sonrasına kadar etkilidir. Yaşa, ED derecesine ve daha önce sildenafil kullanılmış olmasına bakılmaksızın tadalafil 36 saatlik periyotlarda kullanılmaktadır. ED'lu hastaların ilişki seyirleri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Özellikle değişik PDE5 inhibitörlerinin kullanımında doz ayarlaması sağlanmaya çalışılırken ilişki seyrinin etkilenip etkilenmediği hakkındaki bilgiler fazla değildir.

Bu çalışmanın amacı daha önce sildenafil kullanan hastalara tadalafil verildiğinde seksüel yaşamdaki ve ilaç alma zamanlamasındaki davranışsal değişiklikleri incelemektir. Bu çalışmada sildenafil kullanan hastaların (10 hafta sildenafil kullananlar) 4 haftası çalışma sürecinde geçmiştir. Daha sonra Sildenafil tedavisi 20 mg tadalafil tedavisi ile değiştirilmiştir.

Toplam 2760 hasta çalışmaya alınmıştır. En az 3 aydır hafif, orta ve ciddi derecede ED hikayesi olan ve çeşitli etyolojilere bağlı ED'nu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma süresince hastalar en az 6 hafta sildenafil kullanmış ve aynı eşle ilişkiye girmişlerdir. Çalışma dışı bırakılma kriterleri, prematür ejakülasyona eşlik eden ED, endokrin rahatsızlıklar, geçirilmiş pelvik cerrahi, penil deformite veya penil protez, renal veya hepatik yetersizlik, anstabil kardiovasküler hastalık ve diyabettir.

Çalışma 6 vizitten oluşan beş aşama şeklinde planlanmıştır. Değerlendirme aşaması olan birinci vizitte, daha önce belirli dozda sildenafil kullanan (en az altı hafta) çalışmaya uygun kişiler belirlenmiş. İkinci de, 4 hafta silde-

nafil kullanımı sağlanmış (sildenafil değerlendirme aşaması); üçüncü de, bir hafta ara verilip daha sonra hastalara 20 mg tadalafil 4 hafta kullandırılmıştır (tadalafil başlama aşaması). Dördüncü vizitte, diğer 4 haftada hastaların tadalafil kullanması sağlanmıştır (tadalafil değerlendirme aşaması). Beşinci vizitte, hastalara 12 hafta süre ile sildenafil ya da tadalafil, hastanın kendi seçimine göre kullanması söylenmiştir (uzatma aşaması). Altıncı vizitte çalışma bitirilmiştir.

Haftalık cinsel ilişki sayısında, sildenafil değerlendirme aşamasında (3. vizit, $2.42^{\circ}\pm 1.11$) ve tadalafil başlama aşamasında (4. vizit, $2.89^{\circ}\pm 1.56$) artış varken, tadalafil değerlendirme aşamasında (5. vizite, $2.72^{\circ}\pm 1.39$; $p<0.001$) düşüş görülmüştür.

Sildenafil kullanımında ilaç alımından sonra ortalama 1.21 saat sonra cinsel ilişki gerçekleşirken; Tadalafil kullananlarda ortalama 3.25 saat sonra ($p<0.001$) cinsel ilişki gerçekleşmiştir. Sildenafil kullanımında ilk dört saat içinde ilişkilerin %88'i gerçekleşirken, tadalafil kullananlarda ilişkilerin %58'i ilk dört saat içinde gerçekleşmiştir. Her iki grupta da hastalar genelde akşam 9 ve gece yarısı ilişkiye girmişlerdir. Sildenafil büyük ölçüde ilişkiden bir saat önce ve akşam 10'da alınırken, Tadalafil akşam 8'de alınmıştır. Tadalafilin gün içinde erken saatlerde alınması daha sık görülmüştür. Takip eden günde cinsel ilişki sıklığı tadalafilde fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak, daha önce sildenafil kullanan hastalar, tadalafil kullanmaya başladıklarında, ilacı günün daha erken saatlerinde ve sıklık olarak daha fazla miktarda alma eğilimi göstermektedirler.

Çeviri:

Dr. Bahattin Ulu

**Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji AD**

Konjenital gömük penisin düzeltilmesi: Yeni bir pediatrik cerrahi teknik

Lee T, Suh HJ, Han JU: Urology 2005 Apr ; 65(4) :789-92

Gömük penis düzeltilmesi için birçok teknik tanımlanmış olup, bu tekniklerin başarı oranları farklıdır. Bu çalışmada konjenital gömük penisi olan hastalara uygulanan yeni bir cerrahi teknik anlatılmıştır.

Bu yeni cerrahi teknikte içteki prepisyum ve dış penis derisi açılarak yeterli penisi örtecek yeterli deri sağlanmıştır. İlk olarak iç ve dış prepüsyum arasındaki dar sınırdan bir insizyon yapılmıştır. Dış penil deri bilateral olarak penis tabanına dik olacak şekilde kesilmiştir. Dış penil deri ve iç prepüsyum arasından dairesel diseksiyon yapılarak bu dokular birbirlerinden ayrılmıştır. Diseksiyona devam edilerek penil shaft ve iç prepisyum birbirinden tamamen ayrılmıştır. Ardından dış penil deri insizyonuna dik olarak ventral ve dorsalde iç prepisyum orta hatta in-size edilmiştir. Proksimalde penis kendisini tutan taban dokulardan serbestleştirilmiştir. Bilateral olacak şekilde, dış deri penoskrotal bileşke 4-0 poliglaktin sütür ile penil shaftın tabanına sabitlenmiştir. İçteki fazla prepüsyal doku penil shaft etrafındaki dış penil derinin distalindeki defekte yerleştirilmiştir. Penil shaftın kapatılması dış penil derinin ve iç prepüsyal dokunun bir araya getirilmesi ile sağlanmıştır.

Toplam olarak 21 hastaya bu teknik uygulanmış, hastaların ortalama yaşı 6.4 olarak belirlenmiştir. Altı hastanın obez kategorisinde olduğu belirtilmiştir. Hastaların hiçbirine daha önce sirkumsizyon uygulanmamıştır. Hastaların hiçbirinde ciddi bir komplikasyona rastlanmamıştır. 2 hastada perioperatif dönemde penis etrafında renk değişikliği meydana gelmiştir. Hastaların hiçbirisi re-opere edilmemiştir. Ortalama takip 12.5 ay olarak belirtilmiştir. Cerrahi sonrası objektif sonuçlar, tabandan uca kadar, penis projeksiyonun dik olmasına göre belirlenmiştir. Operasyon öncesi penisin ortalama boyu 2.5cm, postoperatif olarak ise 4.5 cm olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Subjektif olarak sonuçlar çocuğun velilerine sormak için hazırlanmış bir formla elde edilmiştir. Bu sonuçlar yetersiz, iyi ve mükemmel olarak kategorize edilmiştir. 17 hastanın sonucu mükemmel , 2 hastanın sonucu iyi olarak belirlenmiştir. 2 hasta ise ameliyattan memnun kalmamış, bu hastaların fazla miktarda suprapubik yağ dokusu nedeniyle penisleri gömük olarak kalmaya devam etmiştir. Bu sonuçlara rağmen objektif olarak hastaların penis boyunda 2cm'lik bir uzama sağlanmıştır.

Bu tekniğin avantajı; basit olması ve vaskülarizasyon problemlerine yol açmaması olarak belirtilmiştir. Nekroz ya da yara yeri problemlerine rastlanmamıştır. Gömük penisin birçok etyolojisi için uygun olduğu açıklanmıştır. Dezavantajlar olarak penil doku çevresinde oluşabilecek ödem ve kalacak skar izleri belirtilmiştir.

Yazarlar verilerde belirtilmemesine rağmen sirkumsizyon uygulanmış 2 hastaya bu metodu uygulamışlar, iyi objektif ve subjektif sonuçlar elde ettiklerini belirtmektedirler. Bu tekniğin daha önceden sirkumsizyon yapılmış olan hastalara uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

Bu tekniğin amacı gömük penisi kendisini geren ve saran dokulardan serbestlemek, penisi örtmek için yeterli penil deri sağlamak, penisin üzerindeki deriden retraksiyonu ve ayrılmasını önlemek için proksimal penisin fasiyal dokuya tespit etmektir.

Sonuç olarak bu teknik uygulanımı kolay, flep için yeterli kan akımı sağlayan, subjektif ve objektif olarak iyi sonuç veren ve major bir komplikasyona yol açmayan bir yöntem olarak tanımlanmış ve sunulmuştur.

Çeviri:

Dr. Evren Süer, Dr. Tarkan Soygür

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,
Çocuk Ürolojisi BD**

DNA metilasyonu ve erkek infertilitesi

Yrd. Doç. Dr. Çiler Çelik-Özenci

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD

DNA yapısı ve gen ifadesinin düzenlenmesi

İnsan genomu; gelişim, büyüme, metabolizma ve üremenin bütün yönlerini, bir diğer deyişle insanın fonksiyonel bir organizma olmasını belirlemek için gerekli olan genetik bilgiyi deoksiribonükleik asit (DNA) yapısında bulundurulur. DNA, şeker ve fosfat grubuna ek olarak, G (guanin), A (adenin), T (timin) ve C (sitozin) olarak kodlanan 4 bazdan oluşur. Bu bazlar, G-C ve A-T şeklinde karşılıklı olarak eşleşirler ve spesifik (özellik) molekülleri yapmak üzere bir araya gelerek, gen olarak adlandırılan kodlanmış mesaj bilgilerini oluştururlar.

İnsan vücudundaki her hücre, biri anneden ve diğeri babadan gelen, her bir genimizin bir çift kopyasını içerir. Fakat, bütün genler bütün hücrelerde ekspres (ifade) edilmezler. Örneğin, pankreas hücreleri retinal pigment yapamazlar, benzer şekilde, retinal hücreler de insülin yapamazlar. Dolayısıyla, bir hücre farklılaşma ve işlev özelliğine göre belirli bir gen takımını, başka tip bir hücre ise diğeri gen takımını çalıştırabilir. Bu durum “gen ifadesinin regülasyonu (düzenlenmesi)” olarak adlandırılır. Bu regülasyon, hücre seviyesinde gerekli olmayan genetik bilginin ortadan kaldırılmasıyla başarılmaz. Bunun yerine, her hücrede genomun özgül kısımlarını etkin hale geçiren, diğeri genleri baskılayan mekanizmalar geliştirmiştir. Seçilen özgül bir gen bölgesinin, etkinleştirilmesi (aktivasyonu) ve baskılanması (represyonu) organizmadaki hassas bir dengeyi gösterir; bir genin kendisi yapısal olarak normal olsa bile, yanlış zamanda, yanlış hücre tipinde ya da anormal miktarlarda ifade olması sağlıklı bir fenotipe ya da organizmanın ölümüne neden olabilir.

Her bir kromozomdaki DNA molekülü, kromatin yapısını oluşturmak üzere bazik histonlarla ve diğeri proteinlerle (asidik nonhiston protein grubu) kompleks oluşturur. DNA histonlar aracılığıyla bir araya getirilir ve nonhiston protein olan iskelete (scaffold) yani matrikse bağlanarak ilmek (loop) veya bölgeler (domain) şeklinde paketlenir. İl-

meklerin aslında gen transkripsiyonunun fonksiyonel birimleri olduğu ve her ilmeğin bağlandığı noktanın kromozomal DNA boyunca sabit olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, gen ifadesinin kontrollerinden biri de DNA ve genlerin kromozomda nasıl paketlenmesine ve bu paketlenme sırasında kromatin proteinleriyle olan ilişkisine bağlı olabilir. Dolayısıyla, kromatin yapısı ister açık ve transkripsiyona uygun olsun, isterse kapalı ve transkripsiyona uygun olmasın, bu yapı gen ifadesinin düzenlenmesi için en önemli açma-kapama düğmesidir.

DNA metillenmesi gen ifadesini düzenleyebilir

Kromatin konformasyonundaki değişiklikler, gen ifadesinin düzenlenmesine yardım eden yollardan biridir. Gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynayan diğeri bir önemli olay ise, DNA bazlarına metil grubunun eklenmesi ya da bu bazlardan metil grubunun çıkarılmasıyla ortaya çıkan kimyasal bir değişikliktir (1). Birçok ökaryotik organizmanın DNA’sı, metil gruplarının enzim (DNA metiltransferaz) aracılığıyla bazlara eklenmesiyle replikasyondan sonra değiştirilir. Metillenme, DNA’daki CG çiftleri halinde bulunan sitozinlerden ve genellikle de her iki zincirde birden olur. Metilasyon, DNA dizisindeki guaninin önünde yerleşmiş sitozinlerin (CpG) 5. konumundaki karbonuna metil grubu bağlanması ile gerçekleşmekte ve bölgesel hipermetilasyon, promotor bölgede (gen ifadesini başlatan bölge) bulunan CpG adacıklarını etkileyerek genin aktivitesini durdurmaktadır. CpG adacıkları, sıklıkla promotor bölgeleri olarak işlev görürler ve ayrıca replikasyon başlangıç bölgeleri oldukları düşünülmektedir (2).

Metillenmenin ökaryotik gen ifadesinin düzenlenmesinde bir etken olarak rolünün gösterilmesi bazı gözlemlere dayanmaktadır. Birincisi, bir genin metillenme derecesi ile ifade edilme derecesi arasında ters bir ilişki vardır. Yani, düşük derecedeki metillenme yüksek oranda gen ifadesi ile ve yüksek oranda metillenme ise düşük seviye-

de gen ifadesi ile bağlantılıdır. Örneğin, memelilerin dişi bireylerinde, gen ifadesi bakımından tamamen inaktif olan X kromozomunun metillenme derecesi aktif olan X kromozomundan daha yüksektir. İkincisi, metillenme dokuya özgüdür ve bir kere gerçekleşince o dokunun bütün hücrelerine aktarılır.

Metillenmenin gen ifadesinin düzenlenmesindeki rolü ile ilgili en kuvvetli bulgular baz analogları ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bir baz analogu olan 5'-azasi-tidin nükleotiti, DNA'da sitozinin yerine girer ve bu molekül kimyasal olarak metillenemediği için, girdiği bölgelerde DNA'nın metillenmesi engelenir. 5'-azasitidinin DNA'ya katılması, gen ifadesi olayını değiştirir ve inaktif X kromozomu üzerindeki allellerin ifadesi uyarılır.

DNA metilasyonu gen ifadesini nasıl kontrol eder? Üç olası mekanizma ile özetlenebilir: 1-Metillenmiş promotor bölgelerine bağlanabilen proteinlerin hedef dizilere (sekanslara) bağlanarak, esas bağlanması gereken transkripsiyon faktörlerinin buralara bağlanmasını engelleyerek (3), 2-Transkripsiyon faktörlerinin metillenmiş sitozine bağlanmasını engelleyerek (1), 3-Kromatin yapısını değiştirerek transkripsiyon miktarında bir değişim gerçekleştirerek (4).

DNA metilasyonu ve erken embriyogenez

DNA metilasyonu, genomun önemli bir "epigenetik" modifikasyonudur (5). Epigenetik modifikasyon, genotipi değiştirmeden fenotipi etkileyen herhangi bir modifikasyon olarak tanımlanabilir. DNA metilasyonu, kalıtımla geçebilen (6), enzimatik bir işlemdir (7) ve diyetle düzenlenebilir (8). Cinsiyet farklılaşmasını düzenleyen önemli olaylar örneğin; "genomik imprinting" (genlerin sadece paternal ya da sadece maternal olarak ifade edilmesi, paternal gen aktif ise maternal gen suskundur) (9), X-kromozom inaktivasyonu (10) ve embriyonik gelişim (9) DNA metilasyonu ile ilişkilidir.

Zigot oluşuktan sonra, anne ve babaya ait (parental) alleller kendi kimliklerini idame ettirirler ve bunun sonucunda bir allel (anne veya baba) tercihen ifade edilir. Bu bağlamda, CpG dinükleotidlerinin metilasyonu, parental kromozomları farklı şekillerde işaretleyerek, bir genin sadece anneden ya da sadece babadan ifadesini sağlayan mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir. Dolayısıyla, metilasyon somatik hücrelere kalıcı şekilde aktarılırken, gelecek nesilde bu metilasyon işaretleri ortadan kaldırıl-

rak yeniden oluşturulabilir (11). Blastosist oluşumundan önceki gelişim basamakları "genomik imprinting" açısından oldukça önemlidir (12). Genom kapsamında, ovosit DNA'sı hipometillenmeye meyilliyken sperm DNA'sı hipermetilasyona meyillidir (13). İmplantasyon öncesi gelişim sırasında, blastosistte metilasyon giderek azalır. Parental kromozomlar üzerindeki metilasyon işaretlerinin büyük bir kısmı morula aşamasına gelindiğinde DNA'dan silinir. Böylece, blastosist oluşumu (blastulasyon) aşamasına kadar, esasen metillenmemiş bir genom mevcuttur. Bunu bir "yeniden metillenme (de novo metilasyon)" dalgası takip eder ve böylece yeni implante olan embriyo gelişip farklılaştıkça genom metilasyonunda bir artış gözlenir. "Global DNA metilasyonu"nda meydana gelen bozukluklar memelilerde ölümle sonuçlanır (14). Fertilizasyonun ardından dişi ve erkek pronükleusları aynı gelişimi göstermediklerinden, dişi ve erkek gametlerindeki metilasyon seviyesi embriyoların gelişim potansiyellerini etkileyebilir (15). Dolayısıyla, gametlerdeki anormal metilasyon seviyesi, bu gametler normal görünseler de, implantasyon başarısızlıklarına neden olabilir.

DNA metilasyonu ve erkek infertilitesi

Spermatogenezin son basamaklarında ve epididimal olgunlaşma sırasında, sperm kromatini giderek kondanse olur (16). Bununla ilişkili olarak, fare spermatogenezi sırasında DNA metilasyonunda bir seri dinamik değişiklikler olduğu gözlenmiştir (17). Spermatogeneze özgü genleri araştıran çalışmalar, sperm genomunda doğru DNA metilasyonunun kazanılmasının, sperm olgunlaşmasının kritik bir yüzünü temsil edebileceğini ifade etmektedir (18,19). Bu DNA metilasyonu spermatogenez ve epididimal taşıma sırasında meydana gelir (18). Memeli sperm DNA'sının somatik hücrelerden daha az (20), premayotik germ hücrelerinden daha çok (21) 5-metil-sitozin (metillenmiş DNA), içerdiği rapor edilmiştir. Erkek germ hücresi gelişiminde DNA metilasyonunun etkisi, 5'-azasitidinin spermatogeneze etkisi ile gösterilmiştir. Bu ilaç replikasyon sırasında DNA'ya girer ve DNA metilasyonunu bloke eder (22), böylece testiste ve epididimiste kondanse olmuş spermatid ve sperm sayısında azalmayla birlikte, implantasyon öncesi embriyo gelişiminde anormallikler ortaya çıkar (23). Bu tür spermelerde imprinting genleri değişmiş olarak görülmüştür (24). Bir grup erkek hasta ile yapılan

bir çalışmada, erkek gametlerde anormal metilasyon seviyesi ortaya konmuştur (25).

İnsanlardaki ve diğer organizmalardaki gelişim yolları (pathway) genotip ve çevredeki değişikliklere karşı adeta tamponlanarak mümkün olduğunca korunur. Bu nedenle, birçok biyolojik filtreyi atlamasına ve gamet ile embriyoyu çevresel strese maruz bırakmasına rağmen, üremeye yardımcı teknikler (ÜYTE) ile dünyaya gelen çocukların çoğunun sağlıklı olmaları bir sürpriz değildir. Fakat bu tampon bozulursa, bazı doku ve organların gelişimi anormal yollar izleyebilir. Günümüzde, ÜYTE ile dünyaya gelen çocuklardaki hem normal hem de anormal gelişimin, plasenta ve fetustaki gen ifadesinin kurulumu ve idamesini kontrol eden epigenetik mekanizmalardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu durumda, imprint genlerin rolü özel bir önem taşımaktadır. İnfertil çiftlerdeki genetik faktörlere ek olarak, çevresel faktörlerin de (hormonlar ve kültür medyumları) implantasyon, plasentasyon, organ oluşumu ve fetal büyümeyi kontrol eden epigenetik süreçlere negatif etkileri olabileceği hakkında günümüzde giderek artan kanıtlar mevcuttur. Tüm bunlara ek olarak, epigenetik kontrolün kaybı, gizlenmiş genetik varyasyonların ortaya çıkışına neden olabilir.

ÜYTE uygulanarak dünyaya gelen çocuklarda, Angelman's Sendromu ve Beckwith-Wiedemann's sendromu gibi bazı genomik imprinting defektlerindeki artışın oositteki veya embriyo kültürü sırasında maternal alleldeki metilasyon kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir (26). Bir başka çalışmada ise, bu tür imprinting defektlerinin bozuk spermatogenezden kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırıldığında, orta derece ve ciddi oligozoospermik hastalarda H19 geninin doğru olarak metillenmediği ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, hipospermatogenez ile anormal genomik imprinting ilişkilidir ve oligozoospermik erkeklerin spermleri imprinting hatalarının aktarımı hususunda artmış risk taşırlar (24). Bu nedenle, paternal genomun metilasyon durumu önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Sperm global DNA metilasyon

seviyesinin İn Vitro Fertilizasyon (IVF) başarısı üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, metilasyonunun fertilizasyon oranlarını etkilemezken, embriyo gelişimini etkilediği (metilasyon belli bir değerin altında ise, embriyo gelişimi bozuluyor) sonucuna varılmıştır (27).

Bir başka ilginç çalışmada ise, İntra Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) ile elde edilen erkek insan embriyoları, gelişimlerinin 4. gününden itibaren dişilere göre belirgin olarak daha çok normal hücre içeren blastosistlerden oluşmuştur ancak böyle bir farklılık IVF ile elde edilen embriyolarda gözlenmemiştir. Embriyolar arasındaki cinsiyete bağlı ortaya çıkan bu büyüme farklılığının, ICSI işleminin X-kromozom inaktivasyonunu sağlayan epigenetik olaylarla çatışmasından kaynaklanabileceği hipotez edilmiştir (28).

Sonuç

Erkek infertilitesi evrensel bir sağlık sorunudur. Erkek üreme organlarını gelişimi, spermatogenez ve normal seksüel aktiviteyi kontrol eden genlerin, doğru zamanlarda ifade edilmelerinin yanı sıra doğru miktarlarda ifade edilmelerinin önemi açıktır. Erkek üremesiyle ilgili olaylarda gerekli olan bazı özgül gen ifadelerinin kontrolünde DNA metilasyonunun önemi rapor edilmiştir. Bu nedenle, erkek fertilitesinde DNA metilasyonunun rolü kesindir. Eğer bazı diyetler, ilaçlar veya çevresel kimyasallar DNA metilasyonunu değiştirebilme kapasitesine sahip iseler, bu tür zenobiyotiklerin (organizmaya yabancı maddeler) erkek üreme kapasitesine olan etkilerini araştırarak daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu bir gerçektir. Erkek üreme organlarının gelişimi, spermatogenez ve seksüel davranışta önemli olan bir çok genin kontrolü kısmen de olsa DNA metilasyonu ile sağlandığına göre, bu durum gözardı edilmemelidir. Bütün bunlara ek olarak, son yıllardaki çalışmalarda epigenetik mekanizmaların nesillere kalıtımı da ortaya konmuştur. Bu nedenle, zenobiyotiklerin etkileri multijenerasyon çalışmalarıyla da değerlendirilmelidir.

Kaynaklar:

1. Kass SU, Pruss D, Wolffe AP. How does DNA methylation repress transcription? *Trends Genet.* 1997 13(11):444-9.
2. Delgado S, Gomez M, Bird A, Antequera F. Initiation of DNA replication at CpG islands in mammalian chromosomes. *EMBO J.* 1998 17(8):2426-35.
3. Momparler RL, Bovenzi V. DNA methylation and cancer. *J Cell Physiol.* 2000 183(2):145-54.
4. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science* 2001 293(5532):1068-70.
5. Reik W, Dean W. DNA methylation and mammalian epigenetics. *Electrophoresis* 2001 22(14):2838-43.
6. Roemer I, Reik W, Dean W, Klose J. Epigenetic inheritance in the mouse. *Curr Biol.* 1997 7(4):277-80.

7. Yokochi T, Robertson KD. Preferential methylation of unmethylated DNA by Mammalian de novo DNA methyltransferase Dnmt3a. *J Biol Chem.* 2002 277(14):11735-45.
8. Van dV, I. Genetic effects of methylation diets. *Annu Rev Nutr.* 2002 22:255-82.
9. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001 293(5532):1089-93.
10. Heard E, Clerc P, Avner P. X-chromosome inactivation in mammals. *Annu Rev Genet* 1997 31:571-610.
11. Razin A, Cedar H. DNA methylation and genomic imprinting. *Cell* 1994 77(4):473-6.
12. Solter D. Imprinting. *Int J Dev Biol.* 1998 42(7):951-4.
13. Monk M, Boubelik M, Lehnert S. Temporal and regional changes in DNA methylation in the embryonic, extraembryonic and germ cell lineages during mouse embryo development. *Development* 1987 99(3):371-82.
14. Li E, Bestor TH, Jaenisch R. Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell* 1992 69(6):915-26.
15. Mayer W, Niveleau A, Walter J, Fundele R, Haaf T. Demethylation of the zygotic paternal genome. *Nature* 2000 403(6769):501-2.
16. Bedford JM, Bent MJ, Calvin H. Variations in the structural character and stability of the nuclear chromatin in morphologically normal human spermatozoa. *J Reprod Fertil.* 1973 33(1):19-29.
17. Kafri T, Ariel M, Brandeis M, Shemer R, Urven L, McCarrey J, Cedar H, Razin A. Developmental pattern of gene-specific DNA methylation in the mouse embryo and germ line. *Genes Dev.* 1992 6(5):705-14.
18. Ariel M, Cedar H, McCarrey J. Developmental changes in methylation of spermatogenesis-specific genes include reprogramming in the epididymis. *Nat Genet.* 1994 7(1):59-63.
19. Trasler JM, Hake LE, Johnson PA, Alcivar AA, Millette CF, Hecht NB. DNA methylation and demethylation events during meiotic prophase in the mouse testis. *Mol Cell Biol.* 1990 10(4):1828-34.
20. Adams RL, Burdon RH, Fulton J. Methylation of satellite DNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 1983 113(2):695-702.
21. Pontecorvo G, De FB, Carfagna M. Variability of DNA methylation pattern in somatic and germ cells in male newt (*Amphibia, Urodela*) *Triturus cristatus carnifex*. *FEBS Lett.* 1998 432(1-2):77-81.
22. Michalowsky LA, Jones PA. Differential nuclear protein binding to 5-azacytosine-containing DNA as a potential mechanism for 5-aza-2'-deoxycytidine resistance. *Mol Cell Biol* 1987 7(9):3076-83.
23. Doerksen T, Trasler JM. Developmental exposure of male germ cells to 5-azacytidine results in abnormal preimplantation development in rats. *Biol Reprod.* 1996 55(5):1155-62.
24. Marques CJ, Carvalho F, Sousa M, Barros A. Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis. *Lancet* 2004 363(9422):1700-2.
25. Benchaib M, Ajina M, Lornage J, Niveleau A, Durand P, Guerin JF. Quantitation by image analysis of global DNA methylation in human spermatozoa and its prognostic value in in vitro fertilization: a preliminary study. *Fertil Steril.* 2003 80(4):947-53.
26. Cox GF, Burger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu BL, Hoersthemeke B. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet.* 2002 71(1):162-4.
27. Benchaib M, Braun V, Ressenkoff D, Lornage J, Durand P, Niveleau A, Guerin JF. Influence of global sperm DNA methylation on IVF results. *Hum Reprod.* 2005 20(3):768-73.
28. Dumoulin JC, Derhaag JG, Bras M, Van Montfoort AP, Kester AD, Evers JL, Geraedts JP, Coonen E. Growth rate of human preimplantation embryos is sex dependent after ICSI but not after IVF. *Hum Reprod.* 2005 20(2):484-91.

Tüm yönleriyle tese (2.bölüm) sperm kriyoprezervasyonu

Uzm. Dr. Tahsin Turunç

Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Sperm kriyoprezervasyonu, spermatozoa elde edildikten sonra IVF ya da ICSI öncesi spermatozoaların dondurularak saklanması işlemidir. Günümüzde kriyoprezervasyon TESE sonrası sperm bulunan hastalarda bir sonraki olası ICSI uygulaması için ya da sperm bulma olasılığı düşük olduğu düşünülen ve eşi ICSI için hazırlanmayan hastalarda TESE’de sperm bulunursa uygulanmaktadır. Aynı seansta TESE+ICSI hazırlığının yapılmaması, TESE’de sperm bulunamaz ise gereksiz yere ICSI için hazırlanmış olacak kadında ortaya çıkabilecek kanama, ovariyel hiperstimülasyon sendromu ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar, yaşanacak olan psikojenik travma ve maddi kayıpları ortadan kaldırılmış olur.

Sperm kriyoprezervasyonu 1963 yılında Sherman tarafından tanımlanmış olup -80 derecede azot buharında 20 dakika tutulan materyallerin sıvı azot tankına alınması prensibine dayalıdır ve halen bir çok klinikte uygulanmaktadır (46). Kriyoprezervasyon yapıldıktan sonra ICSI öncesi çözünme işleminden sonra spermatozoa hareket ve canlılığında %50 azalma olduğu rapor edilmiştir (47). Buna rağmen Thompson Cree tarafından yapılan bir çalışmada sperm kriyoprezervasyonu ile TESE ve normal TESE karşılaştırılmış olup kriyoprezervasyon ile TESE olgularında % 26 oranında, normal TESE ile %30 oranında gebelik gerçekleşmiştir (48). Hatta bazı çalışmalarda sperm kriyoprezervasyonu sonucu spermatozoa bulma oranı daha yüksek bulunmuştur (49,50). Buna rağmen günümüzde birçok merkezde sperm kriyoprezervasyonu yerine taze spermin kullanılması tercih edilmektedir.

TESE SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

Operasyon mikroskobu altında seminifer tubulilerin gözlenmesi ile TESE yapıldığında minimal testiküler hasar ile maksimum sperm elde edildiği bilinmektedir (4). TESE esnasında alınan multipl biyopsi sonucunda testiküler arterde kesilme veya hematoma nedeniyle oluşan basınç at-

rofisine bağlı hasarlar rapor edilmiştir (33,37). Ayrıca TESE sonrasında kan-testis bariyeri bozulmakta ve otoimmün yanıt oluşabilmektedir (51,52).

Schlegel, NOA tanısı alan 64 hastaya konvansiyonel TESE sonrası kontrol doppler USG inceleme yapmış ve postop 3. ayda %82 oranında hematoma rezidivleri, postop 6. ayda %64 oranında parankimal kalsifikasyon ve lineer skar saptamıştır. Konvansiyonel TESE sonrasında testiste sürekli devaskularizasyon gelişebileceğini belirtmiştir (33). Yapılan bir başka çalışmada testis biyopsisinden 6 ile 12 ay sonra bile serum testosteron düzeylerinin biyopsi öncesine göre daha düşük seyrettiği görülmüştür (53). Schill, TESE yapılan 40 hastanın sadece birinde TESE sonrası serum testosteron düzeyi düşük bulunmuş, bunun dışında USG bulguları endokrinolojik incelemeleri normal saptanmıştır (54). Ramasamy ise yaptığı çalışmada TESE sonrası 3 ve 6. aylarda serum testosteron düzeylerinde %80 azalma saptanmış, hormon düzeyleri postop 12. ayda %85, postop 18. ayda %95 oranında normal seviyeye dönmüştür (55).

MİKRODİSEKSİYON TESE YÖNTEMİ İLE KONVANSİYONEL TESE YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Spermatozoa bulma oranı: Yapılan birçok çalışmada mikro TESE’de spermatozoa bulma oranı konvansiyonel yöntemle göre belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur (4,38,55,56,57,58,59). Spermatozoa bulma oranları Tablo’da verilmiştir.

Eksize edilen doku: Mikro TESE’de eksize edilen doku konvansiyonel yöntemle oranla belirgin derecede daha azdır. Schlegel tarafından yapılan çalışmada mikro TESE’de eksize edilen doku ortalama 9.4 mg iken konvansiyonel TESE’de 720 mg olarak bulunmuştur (4). Amer tarafından yapılan çalışmada ise mikro TESE’de ortalama 4.65 mg, konvansiyonel TESE’de ortalama 53.37 mg testis dokusu alınmıştır (57).

Hematom ve Fibrozis: Amer tarafından yapılan çalışmada TESE sonrası birinci ve üçüncü aylarda yapılan kontrol USG tetkiklerinde konvansiyonel yöntemde mikrodiseksiyon yöntemine göre hematomun anlamlı derecede daha fazla geliştiği görülmüş, postop 6. ayda fibrozisin konvansiyonel yöntemde anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır (57). Okada tarafından yapılan çalışmada TESE'den altı ay sonra yapılan kontrol USG tetkikinde konvansiyonel TESE grubunda hastaların yarısından çoğunda intrapankimal hematom belirlenmesine rağmen, mikrodiseksiyonlu grupta hematom %12 olarak bulunmuştur (58).

Testis hacmi: Konvansiyonel TESE'de çok sayıda bi-

yopsi alınmasına bağlı testis hacmi azalabilmektedir (52). Yapılan bir çalışmada TESE sonrasında azalmış testiküler hacim mikrodiseksiyon grubunda 1/10 iken konvansiyonel gruptakilerde yaklaşık 1/4 olarak bulunmuştur (58). Operasyon süresi: Tsujimura ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada multipl TESE'ye (68,2±24,5 dk) göre mikro TESE'de (146,8±52,8 dk) operasyon süresi daha uzun bulunmuştur (38).

Hipogonadizm: Komori tarafından yapılan bir çalışmada her iki grupta da TESE sonrası testosteron ve serbest testosteron düzeylerinde anlamlı bir düşme bulunmamıştır (60).

Kaynaklar:

- Willott GM: Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int* 1982; 20: 9-13.
- Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989; 142: 62-7.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340(8810): 17-8.
- Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14(1): 131-5.
- Amer M, Abd Elnasser T, El Haggag S, Mostafa S, Abdel-Malak G, Zohdy W. May-Grünwald-Giemsa stain for detection of spermatogenic cells in the ejaculate: a simple predictive parameter for successful testicular sperm retrieval. *Hum Reprod* 2001; 16: 1427-32.
- Gil-Salom M, Romero J, Minguez Y, Molero MD, Remohi J, Pellicer A. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection: a chance of fertility in nonobstructive azoospermia. *J Urol* 1998; 160(6): 2063-7.
- Sharpe RM. Intratesticular factors controlling testicular function. *Biol Reprod* 1994; 30: 29-33.
- DeKretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 787-93.
- Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R. Best practice policies for male infertility. *J Urol* 2002; 167: 2138-44.
- Jezek D, Knuth UA, Schulze W. Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. *Hum Reprod* 1998; 13: 1230-5.
- Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1664-9.
- Pierik FH, Vreeburg JTM, Stijnen T, Jong FHD, Weber RFA. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endoc Metab* 1998; 83: 3110.
- Ballescra JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fabregues F, de Osaba MJ, Ascaso C, Vanrell JA. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15: 1734-8.
- Brugo-Olmedo S, De Vincentiis S, Calamera JC, Urrutia F, Nodar F, Acosta AA. Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2001; 76: 1124-9.
- Bailly M, Guthauser B, Bergere M, Wainer R, Lombroso P, Ville Y, Selva J. Effects of low concentrations of inhibin B on the outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 905-8.
- Von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endoc Metab* 1999; 84: 2496-2501.
- Garem YF, Arini AF, Beheiry AH, Zeid SA, Comhaire FH. Possible relationship between seminal plasma inhibin B and spermatogenesis in patients with azoospermia. *J Androl* 2002; 23: 825-9.
- Guthauser B, Bailly M, Bergere M, Wainer R, Ville Y, Selva J. Successful pregnancy and delivery after testicular sperm extraction despite an undetectable concentration of serum inhibin B in a patient with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2002; 77: 1077-8.
- Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997; 336(8): 534-9.
- Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Z, Veeck LL, Palermo GD, Schlegel PN. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998; 13(10): 2812-5.
- Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15(7): 1431-4.
- Tsujimura A, Matsumiya K, Takao Y, Miyagawa Y, Koga M, Takeyama M. Clinical analysis of patients with azoospermia factor deletions by microdissection testicular sperm extraction. *Int J Androl* 2004; 27(2): 76-81.
- Silber S, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10(1): 148-55.
- Ostad M, Liotta D, Ye Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction (TESE) for non-obstructive azoospermia: results of multibiopsy approach for optimized tissue dispersion. *Urology* 1998; 52(4): 692-6.
- Amer M, Haggag SE, Moustafa T, Abd El-Naser T, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. *Hum Reprod* 1999; 14(12): 3030-4.
- Weidner W, Colpi GM, Hargreave TB, Pappgk, Pomerol JM. The EAU working group on male infertility: EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2002; 42: 313-22.
- Devroey P, Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI. *Hum Reprod* 2004; 10: 19-28.
- Vernaev V, Bonduelle M, Tournaye H, Camus M, Van Steirghem A, Devroey P. Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2003; 18: 2093-7.

29. Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almedia PA, Ramsay JW. The results of 154 ICSI cycles using surgically retrieved sperm from azoospermic men. *Hum Reprod* 2004; 19: 645-58.
30. Raman JD, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol* 2003; 170(4): 1287-90.
31. Fahmy I, Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Kamal A, Tawab NA, Ramzy AM, Amin Y. Intracytoplasmic sperm injection using surgically retrieved epididymal and testicular spermatozoa in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Int J Androl* 1997; 20(1): 37-44.
32. Mansour RT, Kamal A, Fahmy I, Tawab N, Serour G, Aboulghar M. Intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997; 12(9): 1974-9.
33. Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997; 12: 1688-92.
34. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Outcome of first and repeated testicular sperm extraction and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2002; 17: 2356-61.
35. Tournaye H, Camus M, Goossens A, Liu J, Nagy P, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995; 10 (1): 115-9.
36. Hauser R, Botchan A, Amit A, Ben Yosef D, Gamzu R, Paz G, Lessing JB, Yogev L, Yavetz H. Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia-is it necessary? *Hum Reprod* 1998; 13 (11): 3081-5.
37. Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15: 2278-84.
38. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Tohda A, Miura H, Nishimura K, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Okuyama A. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. *Hum Reprod* 2002; 17: 2924-9.
39. Aydos K, Demirel LC, Baltaci V, Unlu C. Enzymatic digestion plus mechanical searching improves testicular sperm retrieval in non-obstructive azoospermia cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120(1): 80-6.
40. Crabbe E, Verheyen G, Tournaye H, Van Steirteghem A. The use of enzymatic procedures to recover testicular germ cells. *Hum Reprod* 1997; 12: 1682-6.
41. Baukloh V. Retrospective multicentre study on mechanical and enzymatic preparation of fresh and cryopreserved testicular biopsies. *Hum Reprod* 2002; 17: 1788-94.
42. Zhu J, Tsirigotis M, Pelekanos M, Craft I. In-vitro maturation of human testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996; 11: 231-2.
43. Tsirigotis M. In vitro maturation of human testicular spermatozoa. *Treatment of infertility: the new frontiers. Filicori M, Flamigni C (eds), 393-401, Communications media for education. New Jersey, 1998.*
44. Elder K, Elliot T. The use of testicular and epididymal sperm in IVF: culture of testicular sperm. *World wide conferences on reproductive biology. Morley, West Australia 1998: 6062: 46-49*
45. Levran D, Ginath S, Farhi J, Nahum H, Glezerman M, Weissman A. Timing of testicular sperm retrieval procedures and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril* 2001; 76: 380-3.
46. Sherman JK. Improved methods of preservation of human spermatozoa by freezing and freeze-drying. *Fertil Steril* 1963; 14: 49-64.
47. Gilmore JA, Liu J, Peter AT, Cristser JK. Determination of plasma membrane characteristics of boar spermatozoa and their relevance to cryopreservation. *Biol Reprod* 1998; 58(1): 28-36.
48. Thompson-Cree ME, McClure N, Donnelly ET, Steele KE, Lewis SE. Effects of cryopreservation on testicular sperm nuclear DNA fragmentation and its relationship with assisted conception outcome following ICSI with testicular spermatozoa. *Reprod Biomed Online* 2003; 7(4): 449-55.
49. Huang FJ, Chang SY, Tsai MY, Kung FT, Lin YC, Wu JF, Lu YJ. Clinical implications of intracytoplasmic sperm injection using cryopreserved testicular spermatozoa from men with azoospermia. *J Reprod Med* 2000; 45: 310-6.
50. Windt ML, Coetzee K, Kruger TF, Menkveld R, vander Merwe JP. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in men with azoospermia. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 53-9.
51. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997; 12(1): 80-6.
52. Tash JA, Schlegel PN. Histologic effects of testicular sperm extraction on the testicle in men with nonobstructive azoospermia. *Urology* 2001; 57: 334-7.
53. Manning M, Junemann K, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet* 1998; 352: 37.
54. Schill T, Bals-Pratsch M, Küpker W, Sandmann J, Johannisson R, Diedrich K. Clinical and endocrine follow-up of patients after testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2003; 79(2): 281-6.
55. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005; 65: 1190-4.
56. Aydos K. Testiküler sperm ekstraksiyonu ile spermatozoa elde etmede mikrocerrahi yöntem ve çoklu biyopsi alma yönteminin karşılaştırılması. *Üroloji Bülteni* 2001; 12: 181-4.
57. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in nonobstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod* 2000; 15: 653-6.
58. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, Kamidono S. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2002; 168: 1063-7.
59. Okuba K, Ogura K, Ichioka K. Testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia: results with conventional and microsurgical techniques. *Hinyokika Kiyo* 2002; 48: 275-80.
60. Komori K, Tsujimura A, Miura H, Shin M, Takada T, Honda M, Matsumiya K, Fujioka H. Serial follow-up study of serum testosterone and anti-sperm antibodies in patients with non-obstructive azoospermia after conventional or microdissection testicular sperm extraction. *Int J Androl* 2004; 27: 32-6.

Erkek infertilitesi ve nitrik oksitler

Uzm. Dr. Lütfi Tunç
Gazi Üniversitesi Üroloji AD

Erkeklerde infertilite, bir erkeğin normal bir kadınla evli olduğu halde korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, bir yıl sonunda konsepsiyon meydana gelmemesi veya çocuk sahibi olamaması olarak tanımlanır. Evli çiftlerde yaklaşık olarak %10-15 oranında infertilite görülmektedir (1). Bu çiftlerin de yaklaşık %50'sinde erkek üreme sistemi disfonksiyonuna rastlanmaktadır (2).

Son 15-20 yıldır gonadlar ve sperm fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalar erkek infertilitesinin önemini anlamamıza yol açmıştır. Sperm fonksiyonlarındaki hasar idiyopatik erkek infertilitesinin en sık nedenlerinden birisidir ve tedavisi zordur (3,4). Sperm fonksiyon bozukluğu ve idiyopatik erkek infertilitesinde çevresel, fizyolojik ve genetik pek çok faktör suçlanmıştır. İn vitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme teknikleri bu soruna önemli bir çözüm sunmuştur (5,6). Fakat bu teknikler ile fertilitede çok başarılı olunamamıştır. Bu koşullar altında normal sperm fonksiyonunu etkileyen faktörleri tanımlamak çok önemli hale gelmiştir. Günümüzde sperm fonksiyon bozukluğu ve infertilite arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için yapılan çalışmalar serbest oksijen radikalleri üzerine odaklanmıştır ve oksidatif stresin erkek üreme fonksiyonu üzerine olan rölatif etkisi araştırılmaktadır.

Oositin başarılı bir şekilde fertilizasyonu için normal bir spermatozoa olmalıdır. Rutin semen analizinde sperm üretimini, hareketliliği ve morfolojisi değerlendirilmektir. Birçok infertil erkeğin standart semen analizi normal olarak değerlendirilmektedir. Çünkü birçok analiz tam tanısal bilgi sağlamamaktadır. Sperm fonksiyonları için kullanılacak ideal bir testin klinisyene tanı ve tedavide yardımcı olması gerekir. Fakat günümüzde bu konuda pek çok araştırma olmasına karşın normal sperm fonksiyonunu değerlendirebilecek güvenilir bir test bulunmamaktadır (7). Bu nedenle gonadal ve sperm fonksiyonlarını etkileyerek infertiliteye sebep olan oksidatif stresin araştırılması yapılan çalışmaların önemli bir bölümünü tutmaktadır.

Oksidatif stres, oksijen ve oksijen kaynaklı oksidanların serbest oksijen radikallerini arttırmasıyla başlayan bir durumdur (2,10). Serbest oksijen radikalleri kanser, romatizmal hastalıklar (artrit, vs), yaşlanma, toksin maruziyeti, fiziksel hasar, enfeksiyon ve inflamasyon gibi pek çok hastalıkta karşımıza çıkar (11,12). Bir çok hücrenin antioksidan mekanizmaları oksidatif stres altında bozulur (13). Hem serbest oksijen radikallerinin üretiminin artımı, hem de hücrel antioksidan kapasitenin azalması oksidatif stresin gelişimine neden olur. Dolayısıyla, oksidatif stresin infertilitedeki rolü, üreme organlarındaki antioksidanlara karşı olan etkilerine karşı koyma mekanizmalarının bilinmesi büyük bir tedavi edici potansiyel taşımaktadır.

Serbest oksijen radikalleri çok yüksek reaktif okside edici ajanlardır. Bir serbest radikal bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron taşır. Serbest oksijen radikalleri süperoksit anyon, hidrojen peroksit, peroksil radikaller ve reaktif hidroksil radikalleri içerir. Bu serbest oksijen radikallerinden bir çoğu üreme biyolojisinde önemli rol oynarlar (14). Bunlara ek olarak, üreme ve sperm fonksiyonları üzerinde çok etkili olduğu gösterilmiş olan nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit anyonu gibi nitrojen derive serbest radikaller de yer almaktadır (15,16).

Serbest oksijen radikallerinden nitrik oksitin erkek üreme sisteminde bir çok fonksiyonun kontrolünde düzenleyici görevi olduğu bulunmuştur (17). Vücutta birçok hücreden (endotel, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar) nitrik oksit (NO) salınabilmektedir. NO, hem hücre içi hem de hücre dışında düzenleyici işlev gören küçük, reaktif bir serbest radikal moleküldür. Yarı ömrü, 2-5 saniyedir. NO, endojen L-arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile sentezlenir. NADPH, flavin monolükleotid (FMN), flavin adenin dinükleotid (FAD), tetrahidrobiopterin, kalmodulin ve kalsiyum (Ca) gibi kofaktörler kullanılır. Bu reaksiyon moleküler oksijen gerektirir ve N-hidroksiarjinin sentezinde L-sitruilin ile NO oluşur.

Değişik dokularda değişik NOS izoformları tanımlan-

miştir (17). Üç farklı NOS formu vardır; nöronal (nNOS veya NOS-1), indüklenebilir (iNOS veya NOS-2), ve endotelial (eNOS veya NOS-3) (18). Bu izoenzimler %60 aminoasit yapısındadır. NOS izoenzimleri üreme sisteminde olduğu gibi bir çok dokuda varolan NO biyosentezi için gereklidir (17). NOS protein ve aktivitesi insan ve ratların testis, epididim, prostat ve seminal veziküllerinde tesbit edilmiştir (17). NOS antikorları ile yapılan deneysel çalışmalarda farelerin spermatozoa ve kuyruklarında NOS'ın varlığı gösterilmiştir (19). İnsanlarda eNOS, nNOS ve iNOS kodlayan genler 7, 12 ve 17. kromozomlarda lokalizedir (20).

NO'nin etkisi konsantrasyonuna ve hidrojen peroksitle etkileşimine bağlıdır (10). Peroksinitrit anyonu süperoksit ve nitrik oksitten in vivo oluşabilir ve glutatyon, sistein, deoksiriboz, ve diğer thiol / thioesterler ile reakte olur (21). Metal iyon veya komplekslerin varlığında oluşan güçlü nitrat edici formlar spermatozoa'nın mitokondrial transport inhibisyonundan sorumlu olabilirler (22). Süperoksit iyonu NO ile 7×10^9 mol/litre/saniye hızında reaksiyon verir. Bu O₂'nin süperoksit dismutaz (SOD) ile verdiği reaksiyon hızının 3 katıdır. İnflamasyon gibi durumlarda NO seviyeleri arttığında O₂ çıkarmı için SOD ile interaksyona girebilecek seviyelere gelmesine yol açar. Bu da hücre redoks sistemi ile potansiyel olarak daha fazla ilişkide olan peroksinitritin oluşumuna neden olur (16). Spermatozoanın bir mi yoksa daha fazla mı NOS izoformuna sahip olduğu bilinmemektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla nitrik oksit radikallerinin sitotoksik ve patolojik olaylarda ve inflamasyonda birçok biyolojik rolleri olduğu bulunmuştur. Enfeksiyon ve inflamasyona yanıt olarak NO biyosentezi olması, sperm motilite ve fonksiyonunda bozulmaya neden olabilmektedir. Nitrik oksitle tetiklenen sperm hasarının primer mekanizmasının mitokondrial solunum ve DNA biyosentezinin inhibisyonu olduğu düşünülmektedir (23,24). Nitrik oksite bağlı toksisite, peroksinitrit anyonu oluşturmak üzere süperoksitle reaksiyona girmesi ile oluşur ve bunu da sitotoksik ajanlar olan OH⁻ ve NO₂'i oluşturarak sağlar (22).

Nitrik oksit'in seminal plazmadaki etkileri konsantrasyonuna göre değişir. Fizyolojik konsantrasyonda bir mediatör gibi çalışabilirler. Düşük konsantrasyonlardaki NO salıcı bileşimin (sodyum nitropurid) sperm motilite ve canlılığının korunmasında yardımcı olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca NO'nin fare sperminin hiperaktivasyonunda stimulator rol oynadığı bildirilmiştir (25,26). Buna karşın, NO salan bileşenin çok yüksek konsantrasyonlarında sperm respirasyonunun inhibisyonu ile sperm motilitesinin bozulduğu gösterilmiştir. Düşük konsantrasyondaki NO'nin sperm motilitesini artırırken, yüksek konsantrasyondaki NO'nin sperm motilitesini azaltabileceği yönünde bir sonuç varılmıştır. NO salan bileşenin değişik konsantrasyonlarına karşı oluşan değişken sperm motilite yanıtı NO'nin ikili doğasına bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda sinyal transdüksiyon molekülü gibi davranırken, yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik olmaktadır (22).

Nitrik oksit sperm kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonu üzerine önemli rol oynar. NO salan bileşenlerin (sodyum nitropurid, dietilamin- NONOate) düşük konsantrasyonları ile inkübasyon sonucu, lisofosfatidilkolin bağlı akrozom reaksiyonu ile sperm kapasitasyon oranının artırmış olduğu ölçülmüştür. Bu da nitrik oksit'in sperm kapasitasyonuna ve akrozom reaksiyonuna etkisi olduğunu göstermiştir (27,28). Bu mekanizmanın p81 ve p105 kodlu iki sperm proteininin tirozin fosforilasyonu olduğu seviye gerçekleştiği düşünülmektedir. İlginç olarak bu iki protein ayrıca süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit tarafından modüle edilir ki, bu da sperm kapasitasyonunun redoks tarafından düzenlenen bir olay olduğunu gösterir (23,29). p81 ve p105 kodlu sperm proteinlerinin tirozin fosforilasyonunun NO tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir. Ayrıca, NO kapasitasyon sırasında siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LOX) aktivitelerini modüle ettiği gösterilmiştir.

Nitrik oksit ile sperm fertilizasyon yeteneği arasında bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (26). Nitrik oksit, sperm kapasitasyonundaki rolüne ek olarak sperm ile ovum arasındaki ilişkide de rol oynar. Kapasitasyon ortamında insan spermatozoasının nitrik oksit salan bileşenlerden sodyum nitropurid (SNP) ile düşük dozlarda tedavisi hemizona'ya bağlanan spermatozoa sayısını artırmıştır (30). Hafif oksidatif durumlarda zona pellucida' da fare spermatozoa'sının bağlanma kabiliyeti artırılmış ve düşük konsantrasyonlardaki serbest oksijen radikalleri ile oluşan kısıtlı lipid peroksidasyonuna bağlı değişen membran akışkanlığının, membran içeriğinin yeniden düzenlenmesini ve zona pellucida'ya bağlanmasını başlatabileceği gösterilmiştir (31).

Artmış NO'nin mitokondrial respirasyonu ve ATP sente-

zini inhibe ederek semen konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. NO, hücrelerdeki ATP sentetazı inhibe ederek ATP seviyesini azaltır (32). ATP üretiminin azalması ile enerji eksikliği meydana gelir ve enerjinin %90'ı ATP'den sağlandığı için sperm motilitesi bozulur.

Mast hücrelerinin NO üretimini artırdığı bilinmektedir. Mast hücre sayısının artımı testiküler dokuda ciddi patolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (33). Mast hücrelerinin değişik mediatörlerin sentez ve salınımında rol oynamaktadır. Bu kimyasal mediatörlerin testiste patofizyolojik değişikliklerden sorumlu olduğu iddia edilmiş ve ilk kez Nagai ve arkadaşları tarafından 1992 yılında infertil hastaların testislerinde mast hücrelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (34). Yapılan çalışmalarla mast hücrelerinin NOS ve endojen NO ekspresyonuna katkısı olduğu gösterilmiştir. Sezer ve arkadaşları testiküler dokuda yüksek iNOS varlığında testiste ciddi patolojik değişiklikler (sertoli cell only gibi) saptamışlar ve leydig hücrelerdeki mast hücre sayısı artışı ile iNOS artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (33).

Varikosel genç erkeklerde çok sık görülen bir patolojidir ancak infertilite ile ilgisi henüz açıklanamamıştır. En yeni teoriler, testiküler geri akımın oksidatif stres yarattığı ve gonada zarar verdiği yönündedir. Yapılan çalışmalarda varikoseli olan hastalarda sperm konsantrasyon ve motilitesinin seminal plazmadaki NO seviyesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (35,36). Varikoseli olan hastalarda seminal

plazmadaki NO seviyesi varikoseli olmayanlardan 2- 25 kat fazla bulunmuştur (32,37). Varikoseli olan hastalarda leydig hücrelerinde de NOS aktivasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (37). Buna karşın bazı çalışmalarda NO seviyesinin özellikle varikoselle ilişkili olduğu fakat infertilite ile bir ilgisinin olmadığı ileri sürülmüştür(38). Kısa ve arkadaşları, suprafizyolojik NO düzeylerinin testis ve sperm fonksiyonu üzerinde olumsuz etkisi olduğunu ve varikosel ile semen NO düzeyi arasında bir ilişki olduğunu gösterilmişlerdir. Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan varikoselin histopatolojik hasar henüz oluşmadan NO oranını artırdığı gözlenmiştir. NO düzeyindeki artış ve diğer oksidan ajanlar testiküler distrese bağlı değişimlere yol açtığı ve bu değişimlerin histopatolojik dejenerasyona neden olduğu ileri sürülmüştür. NO'nin varikoselin patogenezisinde önemli bir mediatör rolü olduğu sonucuna varılmıştır (39).

Sonuç olarak, insan spermatozoasındaki NO üretimi üzerindeki çalışmalar çelişkili ve yetersiz bulgular vermektedir. Nitrik oksit'in seminal plazmadaki etkileri konsantrasyonuna göre değişmektedir. Düşük NO konsantrasyonunu kapasitasyon ve zona pellusida'ya bağlanmada anlamlı bir artışa sebep olur. Yüksek konsantrasyonlardaki NO ATP sentezini inhibe ederek sperm konsantrasyonunu ve motilitesini bozduğu tahmin edilmektedir. Fakat yapılan çalışmalarla NO'nin sperm motilite ve canlılığının korunmasına olan etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kaynaklar:

- Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: A review of the current confusion and a report of 2 new studies. *Fertil Steril* 1990; 54(6): 978-983.
- Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56(2): 192-193.
- Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fertil*. 1987; 81: 459-69.
- Brake A, Krause W. Decreasing quality of semen. *Br. Med. J.* 1992; 305, 1498-1503.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br. Med. J.* 1992; 305: 609-613.
- Cummins JM, Jequier AM, Kan R. Molecular biology of human male infertility: links with aging, mitochondrial genetics, and oxidative stress? *Mol. Rep. And Dev.* 1994; 37: 345-362.
- Armstrong JS, Rajasekaran M, Chamulitrat W, Gatti P, Hellstrom WJG, Sikka SC. Characterization of reactive oxygen species induced effects on human spermatozoa movement and energy metabolism. *Free Radical Biology & Medicine*, 1999; 26: 869-80.
- Kavlock RJ, Perreault SD. Toxicology of chemical mixtures, From real life examples to mechanisms of toxicological interactions. Orlando, FL, Academic Press, Inc., 1994, 245-297.
- Robinson D, Rock J. Intrascrotal hyperthermia induced by scrotal insulation: effect on spermatogenesis. *Obstet. Gynecol.* 1967; 29, 217-220.
- Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996;271, C1424-C1437.
- Aitken RJ, Buckingham D, West K, Wu FC, Zikopoulos K., Richardson DW. Differential contribution of leucocytes and spermatozoa to the generation of reactive oxygen species in the ejaculates of oligozoospermic patients and fertile donors. *J Reprod Fertil*.1992; 94: 451-62.
- Aitken RJ, West KM, Buckingham DW. Leukocytic infiltration into the human ejaculate and its association with semen quality, oxidative stress, and sperm function. *J Androl.* 1994; 15: 343-352.
- Pasqualotto F, Sharma R, Potts J, Nelson D, Thomas Jr. A, Agarwal A. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urology* 2000; 55: 881-885.
- de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. II. Depletion of adenosine triphosphate plays an important role in the inhibition of sperm motility. *J Androl.* 1992;13(5):379-86.
- Darley-Usmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett.* 1995, 369, 131-135.
- Davidson CA, Kaminski PM, Wolin MS. NO elicits prolonged relaxation of bovine pulmonary arteries via endogenous peroxynitrite generation. *Am. J Physiol.* 1997; 273: 437- 444.
- Burnett AL, Ricker D.D, Chamness S.L, Maguire M.P, Crone J.K, Bredt D.S, Snyder S.H., Chang T.S. Localization of nitric oxide synthases in reproductive organs of the male rat . *Biol.Reprod.* 1995; 52: 1-7.

18. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases. Roles, fates, and controls. *Cell* 1994; 78: 915-918.
19. Herrero MB, Perez Martinez S, Polak JM, Gimeno MF. Localization by indirect immunofluorescence of nitric oxide synthase in mouse and human spermatozoa. *Reprod Fertil Dev*. 1997; 9: 433-439.
20. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem. J.* 1994; 298: 249-258.
21. Koppenol WH, Moreno J, Pryor W, Ischiropoulos H, Beckman JS. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chemical Res. in Toxicol.* 1992; 5: 834-842.
22. Radi R, Rodriguez M, Castro L, Telleri R. Inhibition of mitochondrial electron transport by peroxynitrite. *Arch Biochem Biophys* 1994; 308: 89-95.
23. Stamler, J.S. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell* 1994; 78: 931-936.
24. Tamai H, Kachur JF, Grisham M.B, Musch MW, Chang EB., Gaginella TS. Effect of the thiol-oxidizing agent diamide on NH₂Cl-induced rat colonic electrolyte secretion. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: 166-170.
25. Hellstrom WJG, Bell M, Wang R., Sikka SC. Effects of sodium nitroprusside on sperm motility, viability, and lipid peroxidation. *Fertil.Steril.* 1994; 61: 1117-1122.
26. Herrero MB, Cebal E, Boquet M, Viggiano JM, Vitullo A., Gimeno M.F. Effect of nitric oxide on mouse sperm hyperactivation. *Acta Physiol. Pharmacol.Ther. Latinoam.* 1994; 44: 64-69.
27. Herrero MB, de Lamirande E., Gagnon C. Nitric oxide regulates human sperm capacitation and protein-tyrosine phosphorylation in vitro. *Biol. Reprod.* 1999; 61, 575-581.
28. Zini A, de Lamirande E., Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote sperm capacitation in vitro. *J. Androl.* 1995; 16: 424 - 431.
29. Leclerc P, de Lamirande E., Gagnon C. Regulation of protein-tyrosine phosphorylation and human sperm capacitation by reactive oxygen derivatives. *Free Radic.Biol. Med.* 1997; 22, 643-656.
30. Sengoku K, Tamate K, Yoshida T, Takaoka Y, Miyamoto T., Ishikawa M. Effects of low concentrations of nitric oxide on the zona pellucida binding ability of human spermatozoa. *Fertil. Steril.* 1998; 69: 522-527.
31. Kodama H, Kuribayashi Y., Gagnon C. Effect of sperm lipid peroxidation on fertilization. *J. Androl* 1996; 17: 151-157.
32. Weinberg JB, Doty E, Bonaventure J, Haney AF. Nitric oxide inhibition of human sperm motility. *Fertil Steril* 1995; 64: 408-412.
33. Sezer C, Köksal T, Usta MF, Gülkesen KH, Erdoğan T, Çiftcioğlu A, Baykara M. Relationship between mast cell and INOS expression in testicular tissue associated with infertility. *Arch Androl.* 2005; 51: 149-158-163.
34. Nagai T, Takaba H. Testicular mast cell heterogeneity in idiopathic male infertility. *Fertil Steril* 1992;57: 1331-1336.
35. O'Bryan MK, Zini A, Schlegel PN. Human endothelial nitric oxide synthases expression: correlation with sperm motility. *Fertil Steril* 1998; 70: 114-118.
36. Ozbek E, Turkoz Y, Gokdeniz R, Davarci M. Increased nitric oxide production in the spermatic vein of patients with varicocele. *Eur Urol* 2000; 37: 172-176.
37. Romeo C, Lentile R, Impellizzeri P, Turiaco N, Telletta M, Basile M. Preliminary report on nitric oxide-mediated oxidative damage in adolescent varicocele. *Hum Reprod* 2003; 18: 26-30.
38. Aksoy Y, Özbey İ, Aksoy H, Polat Ö, Akçay F. Seminal plasma nitric oxide concentration in oligo and - or asthenozoospermic studies with or without varicocele. *Arch Androl* 2002; 48: 181-185.
39. Kısa Ü, Başar M, Ferhat M, Yılmaz E, Başar H, Çağlayan O, Batiislam E. Testicular tissue nitric oxide and thiobarbituric acid reactive substance levels: evaluation with respect to the pathogenesis of varicocele. *Urol Res.* 2004; 32: 196-199.

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın yapısı

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın temel iki işlevi vardır. Birincisi reproduktif performans için gerekli olan seks hormonlarını fizyolojik miktarlarda salgılanmasını kontrol etmek, ikincisi ise döllerin devamı için gerekli olan sağlıklı spermatogenetik hücrelerin oluşması ve olgunlaşmasını sağlamaktır. Erkeklerde hipotalamus, ön hipofiz ve testisler olmak üzere aksın üç majör komponenti vardır. Bu üç komponent birçok endokrin, parakrin ve otokrin etkileşimle birbirlerini etkilemektedir. HHG aksın türler ve cinsler arasında farklılıklar göstermesi, yaşamın değişik dönemlerinde fonksiyonlarının artma ve azalma göstermesi, mevsimsel değişkenlerden etkilenmesi ve günün değişik saatlerinde fonksiyonel aktivitede değişkenlik göstermesi (Sirkadiyen ritim), aks ile ilgili yapılan çalışmaları zorlaştırmaktadır. Klasik bilgi olarak hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salgılanmakta, kısa bir portal dolaşım ile yüksek konsantrasyonlarda ön hipofizdeki reseptörleri aracılığı ile gonadotropik hücreleri uyarmakta ve bu hücrelerden luteinleştirici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) salgılanmaktadır. Ön hipofiz ile testisler arasında portal bir dolaşım olmadığından LH ve FSH sistemik dolaşıma katılarak testislere ulaşmaktadır. LH testislerdeki Leydig hücrelerini uyarak testosteron (T) salınımına yol açarken, FSH Sertoli hücrelerini uyarak başta seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve inhibin olmak üzere onlarca molekülün salgılanmasına yol açmakta spermatogenezin başlatılması ve devam ettirilmesinde rol almaktadır. Hipotalamus, hipofiz ve testislerden salınan hormon ve diğer hormonal yapıda olmayan moleküller arasında mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamış negatif ve pozitif feed-back'ler olduğu gibi hücreler arası ve hücre içi birçok parakrin ve otokrin etkileşimler de söz konusudur. Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetik bilimindeki başdöndürücü gelişmeler ileride HHG aks ile ilgili klasik bilgilerimizin kısmen de olsa değişeceğini göstermektedir. Buna bir örnek olarak FSH salınımında GnRH'dan bağımsız bir şe-

kilde etkili olan inhibin-aktivin-follistatin sistemi verilebilir. Literatürde HHG aks ile ilgili inanılmayacak derecede fazla sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, bu araştırmaların çoğunun deney hayvanlarında ve/veya in-vitro yapılmış olması, sirkadiyen bir ritimle çalışan aksın monitörizasyonunun insanlarda oldukça güç olması, insanlarda yapılmış olan araştırmalar arasında birçok çelişkinin bulunması, değişik türlerde aksın işlevinin birebir aynı olmaması bu araştırma bilgilerinin klasik bir kitap bilgisi olarak verilmesini sakıncalı kılmaktadır. T'nin kemirgenlerde FSH salınımını artırması yanında primat ve insanlarda azaltmasını bu karışıklıklara bir örnek olarak verebiliriz.

Hipotalamo-Hipofizer Sistemin Fonksiyonel Organizasyonu

İki gonadotropik hormon olan LH ve FSH ön hipofizin gonadotropik hücrelerinden üretilir ve salınır. Bu iki hormonun ismi kadında yaptıkları fonksiyonlardan gelmektedir. Erkeklerde testislerde steroid sentezi ve spermatogenez kontrol etmektedirler (1). Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta hipofiz bezi merkezde yer alıp, hipotalamik gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH) kontrolünde fonksiyon yapmakta ve testiküler fonksiyonları düzenlemektedir. GnRH pulzatil bir şekilde salgılandığı için LH'da daha belirgin olmak üzere gonadotropinler de buna paralel olarak pulzatil bir şekilde salgılanmaktadır. Hipofizer fonsiyon, hem direk hem de hipotalamik negatif feed-back etkisi ile gonadal steroidlerin kontrolü altında işlemektedir. Sıkı anatomik ve fonksiyonel ilişkiden dolayı hipotalamus ve hipofiz hemen daima tek fonksiyonel ünite olarak değerlendirilir. Hipotalamus klasik olarak periventriküler, medial ve lateral olmak üzere üç longitudinal zondan oluşmaktadır. İlk iki parçası nöroendokrin ve visseral fonksiyonları kontrol eden nükleusları içerirken, son parçası beyin ve limbik sistemle konneksiyonlar oluşturmaktadır. Ventral parçasındaki median emminens bö-

lümündeki hormon salgılayan nöronların aksonal terminalleri hipofizer portal kapiller plexuslar ile birleşerek salgılarını buraya bırakmaktadır. Median eminens kan-beyin bariyeri dışında kaldığından, bu dolaşımdan etkilenmemekte ve superior hipofizer arterlerden beslenmektedir.

Hipofiz bezi hipotalamus altında sella tursika içerisinde yer almakta ve optik kiazma ile komşuluk yapmaktadır. Bu nedenle hipofiz tümörlerinde görme bozuklukları erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Gonadotropik hücreler ektodermden kaynaklanan hipofiz glandının adenohipofiz olarak da bilinen ventral kısmında yer almaktadırlar. Adenohipofiz ise anatomik ve fonksiyonel en önemli parça olan pars distalis (anterior lob), pars intermedia ve pars tuberalis bölümlerinden oluşmaktadır. Gonadotropin üreten hücreler, adenohipofizin %15'ini oluşturan, bazofilik ve PAS-pozitif boyanan gonadotropik hücrelerdir. LH ve FSH aynı hücrelerden salgılanmaktadır. Gonadotropik hücrelerin %80'i LH ve FSH içerir (2). Bu hücrelerde çok iyi gelişmiş retiküler endoplazmik retikulum (RER), büyük bir golgi kompleksi ve zengin sekretuar granüller vardır. Normal erişkin bir erkekte hipofiz bezi yaklaşık olarak 700 IU LH ve 200 IU FSH içermektedir. Kastrasyon veya primer hipogonadizmde bu hücrelerde vaküol sayısı artıp, hücreler büyüdüğü için kastrasyon hücreleri olarak adlandırılırlar. Gonadotropik hücreler ile prolaktin salgılayan hücreler arasında sıkı bağlantılar olduğundan iki hücre arasında parakrin etkileşimler olmaktadır (3-5).

GnRH'nin Yapısı:

GnRH, hipotalamustaki GnRH nöronlarından üretilen bir decapeptittir. Bu nöronlar embriyolojik gelişim döneminde olfaktör nöronlardan kaynaklanmakta ve bazal ön beyin boyunca hipotalamusa migrate olmaktadır. Bu nöronal migrasyon, bir adezyon molekülü olan N-CAM kılavuzluğunda olmaktadır. Kallmann sendromlu hastaların yaklaşık %10'unda X kromozomu üzerinde bulunan Kal-1 geninde mutasyon veya delesyon saptanmıştır. Bu gen anosmin-1 proteinini kodlar ve anosmin-1 yokluğunda olfaktör nöronların diferansiasyonu ve migrasyonu yetersiz kalarak Kallmann sendromundaki anozmi veya hipozmiye yol açar (16). Son yıllarda klasik GnRH dışında iki GnRH molekülü daha izole edilmiş olmasına rağmen, fizyolojik

rolleri henüz tam olarak tanımlanmamıştır (17). GnRH'nin yarılanma ömrü çok kısa olup (<10 dk), hipofiz bezine sekrete edildikten sonra burada bazı peptidaz sistemleri ile parçalanır. GnRH'nin aminoasit sekanslarının tanımlanması, sentetik GnRH analogu ve antagonistlerinin üretilmesine olanak sağlamış ve A.Schally'e nobel barış ödülü kazandırmıştır. GnRH'yi kodlayan gen 8p21-p11.2 kromozomal bölgede olup 4 exon ve 3 intron içerir. Östrojen reseptörleri 5. yan bölgesine yapışır (18). Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda hiç bir canlı türünde GnRH nöronları üzerinde östrojen ve progesteron reseptörü saptanmamıştır. Bu reseptörlerin galanin, gama aminobütirik asit (GABA) ve glutamat salgılayan hücrelerde saptanması gonadal hormonların GnRH üzerindeki negatif feed-back etkilerini parakrin etki ile gerçekleştirebilecekleri görüşünü doğurmuştur (19).

GnRH'nin Sekresyonu:

Hipotalamus ile ön hipofiz arasında iki yönlü akım gösteren bir mikrovasküler portal dolaşım olduğundan, GnRH sistemik dolaşıma geçmeden yüksek konsantrasyonlarda ön hipofize ulaşabilmektedir (5). Hipofizden hipotalamusa doğru akım olmasına rağmen LH ve FSH'nin bu yolla GnRH üzerine negatif feed-back etkilerinin olup olmadığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (20). Ayrıca hayvan çalışmalarında hipofiz salgılarının direk olarak kavernoöz sinüse, karotis arterlerine ve beyin-omurilik sıvısına yüksek konsantrasyonlarda geçebildiği gösterilmiştir. İnsanlarda pratik olmamakla birlikte bazı hormon salgılayan hipofiz tümörlerinde bu bölgelerden bakılacak kan örneklerinin tanıda yararlı olacağı teorik olarak olasıdır. Hipotalamustan GnRH dışında, somatostatin, galanin, norepinefrin, nöropeptid-Y, nörotensin, beta-endorfin ve dopamin gibi daha birçok molekülün salgılandığı ve bu moleküllerin büyük olasılıkla etkilerini GnRH üzerinden gerçekleştirdikleri sanılmaktadır (21-23). GnRH 1970 yılında identifiye edilmiş, hipotalamus dışındaki bazı beyin bölgelerinden de salındığı en azından hayvanlarda gösterilebilmiştir. Hipotalamus dışından salgılanan GnRH'nin LH ve T'den bağımsız olarak seksüel davranışı kontrol ettiği ve bu etkilerini olasılıkla limbik sistem üzerinden gerçekleştirdiği speküle edilmiştir (5). Bazı çalışmalarda GnRH'nin kendi salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (otonegatif etki). Ayrıca beyinde LH reseptörünü kodlayan m-RNA'nın gösteril-

mesi LH'nın da GnRH salınımını negatif etkileyebileceği görüşünü doğurmuştur (24).

GnRH, başta amigdal, olfaktör ve vizüel korteks olmak üzere beynin diğer bölgelerinden gelen uyarılarla esas olarak hipotalamustan salgılanmaktadır. GnRH üç değişik ritmisiteden etkilenmektedir. Birincisi mevsimsel olup, Haziran-Temmuz aylarında pik yapar ve kış-erken ilkbahar aylarında en düşük düzeye inmektedir. Buradaki olası etkinin güneş ışığından çok ısı artışına bağlı olduğu kabul edilmektedir (25). İkincisi sirkadiyen ritimdir ve sabahın erken saatlerinde testosteronun en yüksek serum düzeylerine ulaşmasından sorumludur. Bu mekanizmadan pineal glanddan salgılanan melatonin hormonunun sorumlu olduğu sanılmaktadır. Üçüncüsü ise pulzatil salınım olup, GnRH'nın her 90-120 dakikada bir pik yapmasıdır (5). Pulzatil salınımın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak galanin ve nitrik oksit (NO) gibi noradrenerjik uyarıların rolü olabileceği speküle edilmiştir (26). GnRH'nın bu üç mekanizmadan etkilenmeyen düşük düzeylerde bazal salınımı da mevcut olup, bu bazal GnRH, LH'dan çok FSH salınımını etkilemektedir. Erkeklerde GnRH salınımını kontrol eden majör hormon T olup, negatif feed-back etkisini hem hipotalamik hem de hipofizer düzeylerde göstermektedir. T'nun negatif feed-back etkisi direkt veya metabolitleri olan DHT ve östradiol yoluyla olmaktadır. T ve metabolitlerinin negatif feed-back etki bölgeleri literatürde çok çelişkili olmakla birlikte, son çalışmalar T ve DHT'nun esas olarak hipotalamik düzeyde etkili olduğunu ve GnRH'nın salınım sıklığını (frekansını) inhibe ettiğini, östrojenlerin ise daha çok hipofizer düzeyde LH ve FSH'nın salınım amplitüdünü azalttığını göstermektedir (27).

GnRH'nın Etki Mekanizması:

GnRH hipofiz düzeyindeki etkilerini spesifik reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir. Bu reseptörlerin steroidojenik faktör (SF-1) olduğu saptanmıştır (28). HHG aksın gelişimi ve matürasyonu için SF-1, Pit-1, ve Pro-Pit-1 gibi transkripsiyon faktörlerine gereksinim vardır. Son zamanlarda ikinci bir GnRH reseptör geni tanımlanmış, ancak rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (29). Hipofiz düzeyinde GnRH-reseptör etkileşiminden sonra hormon-reseptör kompleksi oluşur, bu etkileşim sonucunda diaçilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) açığa çıkarak intrasellüler kalsiyum depolarından kalsiyum mobilizasyonuna

ve ekstrasellüler kalsiyumun hücre içerisine girişinde artışa yol açar. Daha sonra DAG ve kalsiyum, protein kinaz C (PKC)'yi aktive ederek, protein fosforilasyonuna ve kalsiyum kanallarının aktivasyonuna yol açmaktadır. İntrasellüler kalsiyum artışı egzozitoz yoluyla hızlı bir şekilde gonadotropin serbestleşmesine yol açar ve daha sonra hormon-reseptör kompleksi lizozomda parçalanarak fonksiyonsuz hale gelir. GnRH pulzatil bir şekilde verildiğinde kendi reseptörlerini hızla artırarak etki eder, infüzyon kesildiğinde ise hemen reseptör sayısını azaltabilmektedir. Buna GnRH'nın otonegatif etkisi denilmektedir. Kontinü GnRH infüzyonu yapıldığında ise, başlangıçta reseptör sayısı artmakta, devamında ise desensitizasyon oluşmaktadır. GnRH reseptörünün bu özelliğinden dolayı, GnRH agonistleri klinikte medikal kastrasyon amacıyla başarıyla kullanılmaktadır. Ancak desensitizasyon mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (1).

Gonadotropinler

Glikoprotein yapısında hormonlar olan LH ve FSH, ön hipofizden salgılanmakta ve gonadların gelişimini, matürasyonunu ve fonksiyonlarını kontrol etmektedirler. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve hCG gibi alfa ve beta olmak üzere iki polipeptid zincir içermektedirler. Bu glikoprotein yapısındaki hormonların tümünün alfa alt ünitleri benzerdir, ancak beta alt ünitleri yapısal benzerlik göstermesine rağmen fonksiyonları tamamen farklıdır. Bütün alt ünitleri kodlayan genler farklıdır (30). FSH-beta alt ünitesinin geni 11. kromozomun üzerinde, LH-beta alt ünitesinin geni ise, 19. kromozomun üzerinde bulunmaktadır. LH ve hCG-beta alt ünitleri oldukça benzer yapıda olup aynı reseptör üzerinden etkilerini göstermektedirler. LH ve FSH farklı terminal glikolizasyonlara sahip olduklarından dolayı, yarılanma ömürleri de farklıdır. LH, N-asetil glikozamin sülfat bakımından zengin olduğundan spesifik karaciğer reseptörleri ile etkileşime girerek kısa sürede sirkülasyondan uzaklaştırılır.

Aksine FSH predominant olarak siyalizedir ve karaciğerin metabolize edici etkisinden kurtulabilmektedir. Bunun sonucunda LH'nın yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 dakika, FSH'ninki ise 2 saat olmaktadır (31). Bu nedenle, her iki gonadotropin de GnRH'nın pulzatil uyarısı ile eş zamanlı olarak salgılanırlar, ancak LH oldukça pulzatil, FSH ise daha az pulzatil ritim göstermektedir (32).

Gonadotropinlerin Sekresyonu:

Adenohipofizde LH ve FSH salgılandıktan sonra farklı sekresyon granülleri içerisinde depolanır ve GnRH stimülasyonu ile hızlı bir şekilde serbestleşirler. Bununla birlikte, bu moleküllerin belli bir miktar sekresyon granüllerinde depolanmayıp, direk olarak sistemik dolaşıma salınır. FSH'da bu ikinci yol daha belirgindir. Her iki gonadotropinin farklı granüllerde depolanması ve farklı reseptörlere sahip olmaları yanında, FSH'nın daha çok düşük frekanslı GnRH'ya yanıt vermesi ve aynı zamanda kısmen de olsa aktivin molekülünün kontrolünde olması, bu iki gonadotropinin farklı pulzatilitede salınımlarını açıklamaktadır (33). LH ve FSH gebeliğin 10. haftasında hipofizde, 12. haftasında ise periferik kanda ölçülebilmektedir. Fetal ve infantil dönemde FSH, LH'dan daha fazla salgılanır ve yaşamın bu evrelerinde FSH/LH oranı kızlarda erkeklerden daha yüksektir. T, fetal testisten gebeliğin 10. haftasından itibaren maternal hCG ve fetal LH'nın etkisi ile salgılanmaya başlar. LH-beta alt üniti geninde mutasyon sonucu biyolojik inaktivasyon olan fütüslerde normal seksüel matürasyon olması, maternal hCG'nin ne kadar önemli role sahip olduğunu göstermektedir (34). Ayrıca androjen reseptörü mutasyonlarında testiküler feminizasyonun ortaya çıkması da, bu görüşü desteklemektedir (35).Gün içerisinde serum FSH ve LH düzeylerinde dalgalanmalar olmaktadır, bu dalgalanma oranları LH için %50-70 iken, FSH için %5-10 oranında kalmaktadır. Bu nedenle serum hormon düzeylerinin değerlendirilmesi gerektiğinde, FSH için tek kan örneği yeterli iken, LH için sabah 20'şer dakika aryla alınan üç kan örneğinin karıştırılarak ölçüm yapılması daha uygundur. Prepubertal dönemde HHG aksın dinamik olmayıp sessiz kalması, hipotalamusun steroidlere aşırı duyarlı olması sonucu GnRH salınımının aşırı azalmasının yanı sıra, santral sinir sistemi ve leptinin de rolleri olduğu sanılmaktadır (4).

Gonadotropinlerin Etki Mekanizması

FSH ve LH etkilerini spesifik reseptörleri aracılığıyla oluştururlar. Her iki gonadotropinin reseptör genleri 2. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Gonadotropinlerin reseptörlere bağlanması ile G protein aktivasyonu, cAMP artışı ve protein kinaz aktivasyonu oluşur. Ancak, asıl etkilerini intrasellüler cAMP artışı yoluyla gerçekleştirirler. Son çalışmalarda FSH ve LH'nın hedef hücrelerde kalsiyumun hücre içeri-

sine girişini artırdıklarının saptanmasına rağmen, bu mekanizmanın fizyolojik önemi kesin olarak bilinmemektedir (36).

İnhibin-aktivin-follistatin sistemi

İnhibinin nonsteroid selektif bir FSH inhibitörü olduğu 6 dekad öncesinden bilinmesine rağmen, son yıllarda yapılan yoğun çalışmalarla inhibin dışında aktivin ve follistatin gibi benzer yapıya sahip moleküllerin de HHG aksın regülasyonunda rol oynadığı saptanmıştır. İnhibin, aktivin, follistatin, transforming growth faktör-beta (TGF-beta) ve müllerian inhibe edici faktör (MIF) yapısal olarak birbirlerine çok benzeyen aynı glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. İnhibinin alfa ve beta olmak üzere dört prekürsörü vardır ve bu prekürsörlerin değişik kombinasyonlarından inhibin A, inhibin B ve aktivin oluşmaktadır. Asıl etkili olan molekül inhibin B'dir. Bazı çalışmalarda inhibinin yalnızca puberte öncesi dönemde bazal FSH salınımını inhibe ettiği ileri sürülmesine rağmen (37,38), daha sonraki çalışmalar bu molekülün erişkin dönemde de etkili olduğunu göstermiştir (39,40). Bir çalışmada inhibin etkisinin nötralize edilmesi ile LH'nın GnRH'ya yanıtının arttığı gösterilmiştir (41). Bu bulgu klinikte serum FSH düzeyi yüksek, T düzeyi normal olan infertil hastalara uygulanan GnRH'ya LH yanıtının artmasına benzerlik göstermektedir. Buna rağmen inhibinin LH üzerindeki negatif etkisi spekülatif kalmıştır. İnhibin, erkeklerde esas olarak Sertoli hücrelerinden salınmasına rağmen, Leydig ve germ hücreleri, hipofiz ve beyin hücrelerinden de salındığını gösteren çalışmalar vardır.

Bu nedenle inhibinin intragonadal steroidogenez ve spermatogenezde rolü olabileceği speküle edilmiştir (42). İnhibin Sertoli hücresinden FSH uyarısı ile salındığından, Sertoli hücre fonksiyonunu gösteren bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Aktivin, Sertoli hücresi ve hipofizden salınıp FSH sekresyonunu stimüle eden bir moleküldür ve etkisi GnRH'dan bağımsız olup, GnRH reseptör antagonistleri ile inhibe edilememektedir. GnRH'dan farklı olarak pulzatil salınımdan çok bazal salınımı uyarmaktadır (43).

Follistatin, gonadlardan ve hipofizden salınarak, yüksek etkili aktivin bağlayan bir protein olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle follistatin, aktivin-bağlayıcı protein olarak adlandırılmıştır. Böylece follistatin indirek olarak FSH salınımını inhibe etmektedir (44). İleride bu her üç molekülün rekombinant formlarının üretilmesi infertilite alanında çığır açacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar:

- Weinbauer GF, Nieschlag E: The role of testosterone in spermatogenesis. In Nieschlag E, Behre HM (eds): *Testosterone: action, deficiency, substitution*. Berlin Heidelberg New York, Springer, 1998, pp 143-168.
- Schlatt S, Weinbauer GF, Nieschlag E: Inhibin-like and gonadotropin-like immunoreactivity in pituitary cells of male monkeys. *Cell Tissue Res* 1991; 265: 203-209.
- Veldhuis JD: Male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In Lipshultz, Howards SS (eds): *Infertility in the male*. Missouri, Mosby 1997, Third edition, pp 23-58.
- Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E: Physiology of testicular function. In Nieschlag E, Behre HM (eds): *Andrology*, Berlin, Springer, 2000, Second edition, pp 23-61.
- Schlegel PN, Hardy M: Male reproductive physiology. In Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds): *Campbell's Urology*. Philadelphia, Saunders, 2002, Eighth edition, Vol.2, pp 1437-1474.
- El-Ghani F, Zhang FP, Pakarinen P, Rannikko A, Huhtaniemi I. Gonadotropin-independent regulation of steroidogenesis in the fetal rat testis. *Biol Reprod*. 1998 Jan;58(1):116-23.
- Majdic G, Saunders PT, Teerds KJ. Immunoeexpression of the steroidogenic enzymes 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase and 17 alpha-hydroxylase, C17,20 lyase and the receptor for luteinizing hormone (LH) in the fetal rat testis suggests that the onset of Leydig cell steroid production is independent of LH action. *Biol Reprod*. 1998 Feb;58(2):520-5.
- Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4905-7.
- Bartke A. Role of growth hormone and prolactin in the control of reproduction: what are we learning from transgenic and knock-out animals? *Steroids*. 1999 Sep;64(9):598-604.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lehoucq Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998 Mar 26;392(6674):398-401.
- Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology*. 1999 Nov;140(11):4939-47.
- Kiess W, Reich A, Meyer K, Glasow A, Deutscher J, Klammt J, Yang Y, Muller G, Kratzsch J. A role for leptin in sexual maturation and puberty? *Horm Res*. 1999;51 Suppl 3:55-63.
- Quinton ND, Smith RF, Clayton PE, Gill MS, Shalet S, Justice SK, Simon SA, Walters S, Postel-Vinay MC, Blakemore AJ, Ross RJ. Leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul;84(7):2336-41.
- Dearth RK, Hiney JK, Dees WL. Leptin acts centrally to induce the prepubertal secretion of luteinizing hormone in the female rat. *Peptides*. 2000 Mar;21(3):387-92.
- Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E. Homologous and heterologous down-regulation of leptin receptor messenger ribonucleic acid in rat adrenal gland. *J Endocrinol*. 2000 Dec; 167(3): 479-86.
- Hardelin JP, Juliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, Ayer-Le Lievre C, Petit C. Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Dev Dyn*. 1999 May; 215(1):26-44.
- Fernald RD, White RB. Gonadotropin-releasing hormone genes: phylogeny, structure, and functions. *Front Neuroendocrinol*. 1999 Jul;20(3):224-40.
- Sherwood NM, Lovejoy DA, Coe IR. Origin of mammalian gonadotropin-releasing hormones. *Endocr Rev*. 1993 Apr; 14(2):241-54.
- McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev*. 1999 Jun; 20(3):279-307.
- Bergland RM, Page RB. Can the pituitary secrete directly to the brain? (Affirmative anatomical evidence). *Endocrinology* 1978;102:1325-1338.
- Kalra SP, Crowley WR: Norepinephrine-like effects of neuropeptide-Y on LH release in the rat. *Life Sci*. 1984;35:1173-1176.
- Petraglia F, Sutton S, Vale W, Plotsky P: Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing hormone release into hypophyseal-portal circulation. *Endocrinology* 1987;120:1083-1088.
- Vale W, Rivier C, Brown M: Regulatory peptides of the hypothalamus. *Annu Rev Physiol* 1977;39:473-527.
- Lei ZM, Rao CV, Kornyei JL, Licht P, Hiatt ES: Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. *Endocrinology* 1993;132:2262-2270.
- Andersson AM, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone-binding globulin in monthly samples from healthy men during a 17-month period: possible effects of seasons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):932-7.
- Lopez FJ, Merchenthaler IJ, Moretto M, Negro-Vilar A. Modulating mechanisms of neuroendocrine cell activity: the LHRH pulse generator. *Cell Mol Neurobiol*. 1998 Feb;18(1):125-46.
- Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin pulsations across development. *Horm Res*. 1998;49(3-4):163-8.
- Ngan ES, Cheng PK, Leung PC, Chow BK. Steroidogenic factor-1 interacts with a gonadotrope-specific element within the first exon of the human gonadotropin-releasing hormone receptor gene to mediate gonadotrope-specific expression. *Endocrinology*. 1999 Jun;140(6):2452-62.
- Millar R, Conklin D, Lofton-Day C, Hutchinson E, Troskie B, Illing N, Sealton SC, Hapgood J. A novel human GnRH receptor homolog gene: abundant and wide tissue distribution of the antisense transcript. *J Endocrinol*. 1999 Jul; 162(1): 11-26.
- Gharib SD, Leung PC, Carroll RS, Chin WW. Androgens positively regulate follicle-stimulating hormone beta-subunit mRNA levels in rat pituitary cells. *Mol Endocrinol*. 1990 Nov;4(11):1620-6.
- Jockenhovel F, Fingscheidt U, Khan SA, Behre HM, Nieschlag E. Bio and immuno-activity of FSH in serum after intramuscular injection of highly purified urinary human FSH in normal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 Nov; 33(5): 573-84.
- Moyle WR, Campbell RK, Rao SN, Ayad NG, Bernard MP, Han Y, Wang Y. Model of human chorionic gonadotropin and lutropin receptor interaction that explains signal transduction of the glycoprotein hormones. *J Biol Chem*. 1995 Aug 25;270(34):20020-31.
- Kaiser UB. Molecular mechanisms of the regulation of gonadotropin gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Mol Cells*. 1998 Dec 31;8(6):647-56.
- Huhtaniemi I, Jiang M, Nilsson C, Pettersson K. Mutations and polymorphisms in gonadotropin genes. *Mol Cell Endocrinol*. 1999 May 25;151(1-2):89-94.
- Themmen AP, Martens JW, Brunner HG. Activating and inactivating mutations in LH receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 1998 Oct 25;145(1-2):137-42.
- Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev*. 1997 Dec;18(6):739-73.
- Culler MD, Negro-Vilar A: Passive immunoneutralization of endogenous inhibin: sex-related differences in the role of inhibin during development. *Mol Cell Endocrinol* 1988;58:263-273.
- Robertson DM, Prisk M, McMaster JW, Irby DC, Findlay JK, de Kretser DM: Serum FSH-suppressing activity of human recombinant inhibin A in male and female rats. *J Reprod Fertil* 1991;91:321-328.
- Medhamurthy R, Abeyawardene SA, Culler MD, Negro-Vilar A, Plant TM: Immunoneutralization of circulating inhibin in the hypophysectomized male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) results in a selective hypersecretion of follicle-stimulating hormone. *Endocrinology* 1990;126:2116-2124.
- Medhamurthy R, Culler MD, Gay VL, Negro-Vilar A, Plant TM: Evidence that inhibin plays a major role in the regulation of follicle-stimulating hormone secretion in the fully adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 1991; 129:389-395.
- Rivier C, Cajander S, Vaughan J, Hsueh AJ, Vale W: Age-dependent changes in physiological action, content, and immunostaining of inhibin in male rats. *Endocrinology* 1988;123:120-126.

42. Corrigan AZ, Bilezikjian LM, Carroll RS, Bald LN, Schmelzer CH, Fendly BM, Mason AJ, Chin WW, Schwall RH, Vale W: Evidence for an autocrine role of activin B within rat anterior pituitary cultures. *Endocrinology* 1991;128: 1682-1684.
43. Vassalli A, Matzuk MM, Gardner HA, Lee KF, Jaenisch R : Activin/inhibin beta B subunit gene disruption leads to defects in eyelid development and female reproduction. *Genes Dev* 1994; 8:414-427.
44. Ying SY: Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 1988;9:267-293.

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı" ve "Erkek İnfertilitesi" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01. 04. 2006 ile 15.06.2006 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların mmbasar@hotmail.com adresine yayını künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Adayener C, Akyol I: Distal hypospadias repair in adults: the results of 97 cases. *Urol Int* 2006; 76: 247-51.
2. Aksoy Y, Yapanoglu T, Aksoy H, Demircan B, Oztasan N, Canakci E, Malkoc I.
3. Armagan A, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. Dose-Response Relationship between Testosterone and Erectile Function: Evidence for the Existence of a Critical Threshold. *J Androl* 2006 Apr 1; [Epub ahead of print].
4. Armagan A, Uz E, Yilmaz HR, Soyupek S, Oksay T, Ozelik N. Effects of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Asian J Androl* 2006 Jun 5; [Epub ahead of print]
5. Asci R, Sarikaya S, Buyukalpelli R, Yilmaz A, Bedir A. Somatic Angiotensin converting enzyme in varicocele. *Arch Androl* 2006; 52: 329-34.
6. Aslan G, Cavus E, Karas H, Oner O, Duran F, Esen A: Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Arch Androl* 2006; 52: 155-62.
7. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006; 67: 388-91.
8. Celik-Ozenci C, Sahin Z, Ustunel I, Akkoyunlu G, Erdogan T, Korgun ET, Baykara M, Demir R. The Fas system may have a role in male reproduction. *Fertil Steril* 2006; 85 Suppl 1: 1168-78.
9. Demir O, Murat N, Aslan G, Gidener S, Esen AA: Effect of doxazosin with and without rho-kinase inhibitor on human corpus cavernosum smooth muscle in the presence of bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 175: 2345-9.
10. Demir T: Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol* 2006; 13: 385-8.
11. Demircan M, Akinci A, Mutus M. The effects of orchiopexy on serum anti-Mullerian hormone levels in unilateral cryptorchid infants. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 271-3.
Effects of endurance training on antioxidant defense mechanisms and lipid peroxidation in testis of rats. *Arch Androl* 2006; 52: 319-23.
12. Ersin S, Aydin U, Makay O, Icoz G, Tamsel S, Sozbilen M, Killi R. Is testicular perfusion influenced during laparoscopic inguinal hernia surgery? *Surg Endosc* 2006; 20: 685-9.
13. Eskicak S, Gozen AS, Taskiran A, Kilic AS, Eskicak M, Gulen S. Effect of psychological stress on the L-arginine-nitric oxide pathway and semen quality. *Braz J Med Biol Res* 2006 ; 39 : 581-8.
14. Gezici A, Ozturk H, Buyukbayram H, Ozturk H, Okur H. Effects of gabexate mesilate on ischemia-reperfusion-induced testicular injury in rats. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 435-41.
15. Gonen M, Cenker A, Kiyici H, Kalkan M. Penile Kaposi's sarcomas in a circumcised and HIV-seronegative patient. *Int J Urol* 2006; 13: 318-20.
16. Gunay N, Isir AB, Yildirim C, Akieke M.A rare foreign body into the male penile urethra. *Saudi Med J* 2006; 27 (5): 704-6.
17. Hassa H, Yildirim A, Can C, Turgut M, Tanir HM, Senses T, Sahin-Mutlu F. Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006; 33: 19-22.
18. Imamoglu M, Cay A, Unsal MA, Aydin S, Ozdemir O, Karahan C, Sari A, Sarihan H. The effects of increased intraabdominal pressure on testicular blood flow, oxidative stress markers, and morphology. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1118-24.
19. Inal T, Tokatli Z, Akand M, Ozdiler E, Yaman O: Effect of intravesical interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. *Urology* 2006; 67: 1038-42.
20. Kadioglu A, Akman T, Sanli O, Gurkan L, Cakan M, Celtik M: Surgical Treatment of Peyronie's Disease: A Critical Analysis. *Eur Urol* 2006; 11; [Epub ahead of print].
21. Karaman IM, Kaya C, Ozturk M, Pirincci N, Yilmazgumrukcu G, Tuken M: The effects of human chorionic gonadotrophin on normal testicular tissue of rats: dose-dependence and reversibility. *BJU Int* 2006; 97: 1116-8.
22. Kaya C, Karaman MI, Pirincci N, Ozturk M, Yilmazgumrukcu G: Human chorionic gonadotropin deteriorates the histology of rat testes. *Urol Int* 2006; 76: 274-7.
23. Kaya M, Boleken ME, Zeyrek F, Ozardali I, Kanmaz T, Erel O, Yucesan S. Oxidative and antioxidative status in the testes of rats with acute epididymitis. *Urol Int* 2006; 76: 353-8.
24. Kaya O, Gokdemir K, Kilic M, Baltaci AK. Zinc supplementation in rats subjected to acute swimming exercise: Its effect on testosterone levels and relation with lactate. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27 (1-2): 267-270 [Epub ahead of print].
25. Kendi T, Batislam E, Basar MM, Yilmaz E, Altinok D, Basar H. Magnetic resonance imaging (MRI) in penile metastases of extragenitourinary cancers. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 105-9.
26. Kendirci M, Bejma J, Hellstrom WJ: Update on erectile dysfunction in prostate cancer patients. *Curr Opin Urol* 2006; 16: 186-95.
27. Kendirci M, Horasanli K, Miroglu C: Accessory scrotum with multiple skeletal abnormalities. *Int J Urol* 2006; 13: 648-50.
28. Okur H, Muhtaroglu S, Bozkurt A, Kontas O, Kucukaydin N, Kucukaydin M. Effects of prenatal flutamide on testicular development, androgen production and fertility in rats. *Urol Int* 2006; 76: 130-3.
29. Orhan I, Onur R, Tasdemir C, Ayar A, Kadioglu A. Sildenafil citrate inhibits agonist induced contractions in isolated rat seminal vesicles. *J Urol* 2006; 175 (6): 2350-3.
30. Sahin Z, Celik-Ozenci C, Akkoyunlu G, Korgun ET, Acar N, Erdogan T, Demir R, Ustunel I. Increased expression of interleukin-1alpha and interleukin-1beta is associated with experimental varicocele. *Fertil Steril* 2006; 85 Suppl 1: 1265-75.
31. Samli H, Samli MM, Solak M, Imirzalioglu N. Genetic anomalies detected in patients with non-obstructive azoospermia and oligozoospermia. *Arch Androl* 2006; 52: 263-7.
32. Saylan M, Khalaf I, Kadioglu A, Shoir KZ, Beheiry A, Wang WC, Kopernicky V, Esen A: Efficacy of tadalafil in Egyptian and Turkish men with erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2006 Jun 2; [Epub ahead of print].
33. Somuncu S, Cakmak M, Erdogan S, Caglayan O, Akman H, Kaya M. Protective effects of trapidil in ischemia-reperfusion injury due to testicular torsion and detorsion: An experimental study. *Int J Urol* 2006; 13: 601-5.
34. Tuncel A, Aydin O, Tekdogan U, Nalcacioglu V, Capar Y, Atan A. Fournier's Gangrene: Three Years of Experience with 20 Patients and Validity of the Fournier's Gangrene Severity Index Score. *Eur Urol* 2006 Feb 14; [Epub ahead of print]
35. Uslu N, Eren M, Gorgulu S, Alper AT, Orhan AL, Yildirim A, Nurkalem Z, Aksu H: Left ventricular diastolic function and endothelial function in patients with erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2006; 97(12): 1785-8.
36. Verit FF, Verit A, Yeni E. The prevalence of sexual dysfunction and associated risk factors in women with chronic pelvic pain: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet* 2006 May 17; [Epub ahead of print].
37. Verit FF, Yeni E, Kafali H. Progress in female sexual dysfunction. *Urol Int* 2006; 76: 1-10.
38. Yenilmez E, Yildirim S, Yulug E, Aydin S, Tekelioglu Y, Erdem E, Topbas M, Arvas H. Ham's F-10 medium and Ham's F-10 medium plus vitamin E have protective effect against oxidative stress in human semen. *Urology* 2006; 67: 384-7.
39. Yuncu G, Ozkurt S, Sinik Z, Kiter G. Hemoptysis developing soon after use of sildenafil: An observation of two cases. *Asian J Androl* 2006 Jun 5; [Epub ahead of print].

1-4 Temmuz 2006 Pecs, Macaristan	The Second EMBIC Summer School "Molecular Mechanisms of Implantation"	Organizer contact name: Prof. Julia Szekeres-Bartho Organizer e-mail: szjuli@main.pote.hu, Web-site: www.embic.org
11 Temmuz 2006 Rotterdam, Hollanda	The First Rotterdam Symposium on Cancer and Sexuality	Ellen van den Berg, Erasmus MC, Room Z 839, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands Tel. +31 10 46 34 328, Fax. +31 10 46 33 968 Mail. e.vandenberg@erasmusmc.nl, Web www.issc.nu
10-13 Temmuz 2006 Sheffield, İngiltere	Advanced hESC Practical Training Course	http://www.cscb.shef.ac.uk/Training1/SUMMERSCHOOL20051/ Organizer e-mail: c.herridge@sheffield.ac.uk
12-15 Temmuz 2006 Amsterdam, Hollanda	32nd Annual Meeting of the International Academy of Sex Research (IASR)	Status Plus-IASR, P.O. Box 97, 3950 AB Maarn, The Netherlands Tel. +31 343 44 17 61, Fax. +31 343 44 20 43 Mail. losulliv@aecom.yu.edu, Web www.iasr.org
29 Temmuz - 1 Ağustos 2006, Nebraska, ABD	39th Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction	Organizer contact name: Judith Jansen Organizer e-mail: ssr@ssr.org, Web-site: http://www.ssr.org
10-13 Ağustos 2006, Surabaya, Endonezya	2nd Congress of the Indonesian Association of Sexology (IAS)	Clinic of Andrology, Soetomo Hospital Surabaya, Indonesia Tel. +62 31 55 01 487, Mail. andrologisoetomo@yahoo.com
22-26 Ağustos 2006, Nusa Dua, Bali, Indonesia	8th Congress of the Urology Association of Asia	Tel. +62 21 45 32 202, Fax. +62 21 45 35 833 Mail. globalmedica@cbn.net.id
17-21 Eylül 2006, Kahire, Mısır	12th World Congress of the	ISSM Executive Office, P.O. Box 97, 3950 AB Maarn, The Netherlands Tel. +31 343 44 17 61, Fax. +31 343 44 20 43 Mail. office@issm2006.info, Web www.issm2006.info
15-16 Eylül 2006 Barselona, İspanya	Reproduction and malignant disease	Pedro N. Barri, Institut Universitari Dexeus, Dept. of Obstetrics & Gynecology, Barcelona, Spain, Jehoshua Dor Shiba Medical Center, IVF Unit, Male Infertility Unit & Genetic Institute, Tel Aviv University, Tel-Hashomer, Israel Organizing Secretariat: Sero Symposia International Foundation, Via del Pigneto 16, 00176 Rome, Italy Fax: +39-06-70384 677, E-mail: info@seronosymposia.org Web-site: http://www.seronosymposia.org/reproductive/event_descrip.ihlmi?id=262
17-19 Eylül 2006 Siena, İtalya	2nd Course on Molecular Biology for Reproductive Medicine Specialists	Collegio S. Chiara, Via Valdimontone, 1, 53100 Siena, Italy Phone:+39-0577-235945, Fax:+39-0577-235942 www.unisi.it/santachiara Scientific Secretariat Stefano Luisi & Giuseppe Morgante, Department of Pediatrics, Obstetrics and Reproductive Medicine, University of Siena Viale Bracci - 53100 - Siena, Italy Tel: +39 0577 586649, Fax: + 39 0577 233454 E-mail: luisi@unisi.it or morgante@unisi.it Organizing secretariat ESHRE Central Office, Meerstraat 60, 1852 Grimbergen, Belgium Tel: +32 (0)2 269 09 69, Fax: +32 (0)2 269 56 00 E-mail: info@eshre.com, Website: www.eshre.com Local Organizing secretariat Servizio Congressi, Università di Siena, Via Banchi di Sotto, 46 53100 Siena Tel: +39 0577 232132-3, Fax: +39 0577 232134 E-mail: corsir@unisi.it
26-29 Eylül 2006 Barselona, İspanya	The Second Basic Semen Analysis Course in Spanish language	Il Curso ESHRE de Análisis Básico de Semen, Secretariat i Comunicació, Cartagena 340, E-08025 Barcelona, Spain Phone +93-416 9732, FAX +93-416 9730 E-mail nvinolas@fundacio-puigvert.es
14-15 Ekim 2006, Chicago, ABD	Update in Management of Women's Sexual Health 2006	ISSWSH 1111 N. Plaza Drive, Suite 550, Schaumburg, IL 60173, USA Tel. +1 847 51 77 225, Fax. +1 847 51 77 229 Mail. isswsh@wjweiser.com , Web www.isswsh.org
19-23 Ekim 2006 Şanghay, Çin	Second Asia-Pacific Forum on Andrology	http://2apfa.asiaandro.com/login.asphttp://www.conference.ac.cn/apfa.htm Ms Hui Zhang (apfa@sibs.ac.cn).
21-25 Ekim 2006 New Orleans, ABD	American Society for Reproductive Medicine 62nd Annual Meeting	www.asrm.org

Kriptorşidizm'in moleküler özellikleri

Dr. Evren Süer, Dr. Tarkan Soygür

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD

Kriptorşidizm, idiopatik ve multifaktöryel bir etyolojiye sahiptir. Kriptorşidizm erkek üreme sisteminin diğer birçok gelişimsel defektleri ile ilişkili ise de çoğunlukla tek başına gözlenir. Bu vakaların bir çoğunun embriyogenez aşamasındaki düzensizliklere bağlı olduğu düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada değerlendirilen 4000 kriptorşidizimli erkek çocuğun yaklaşık %9'unda testis non-palpable (abdominal veya kayıp), %41'inde inguinal kanal içinde ve %50'sinde retraktıl (inguinal kanal ve skrotum arasında) olarak tespit edilmiştir (1). Bu çalışmada testisleri inguinal kanal içinde olan olguların yaklaşık 2/3'ünün hCG ve GnRH ile yapılan hipotalamo-hipofizer aks stimülasyonuna olumlu cevap verdiği, bu sonuçla kriptorşidizmin temelinde androjen eksikliği ve Leydig hücre fonksiyonun önemli olabileceği belirtilmiştir. Bu oran abdominal testisler için çok daha düşük olarak tesbit edilmiştir.

Gonadal diferensiasyondan önce bipotansiyel gonad peritoneal pozisyonunda dorsal ve ventral ligamanlarla tutulur. Dorsal ligaman kranial süspansuar ligaman (KSL) olarak adlandırılır. Ventral ligaman ileriki aşamada gubernakulum şeklinde gelişir. Bu aşamada, bipotansiyel gonada paralel olarak Wolf ve Müller kanalının yapıları bulunur. Erkeklerde androjen KSL'yi atrofiye uğratar, Mulleryan İnhibitör Faktör (MİF) ile Mülleryan kanal yapıları regrese olur ve gubernakulum kalınlaşır, büyür. Sonuç olarak ventral ligaman testisi inguinal kanala yakın tutar. Bu aşamadan sorumlu faktör İnsulin like faktör-3 (INSL 3) olup, Leydig hücrelerinden salgınır. En son olarak gubernakulum testisin skrotum içine yerleşimini kolaylaştırır ve testis skrotum içine doğumdan hemen önce veya o sırada inmiş olur (2).

Androjenler testikuler iniş için gereklidir. Birçok hipogonadal hipogonadizm vakasında kriptorşidizm görülmesi (1) ve hipotalamo-hipofizer aksın uyarılması ile elde edilen başarılı sonuçlar (3) androjenin bu hastalığındaki rolünü göstermiştir. Diğer birçok çalışmada da androjen salgınım bozukluğu olan hastalarda kriptorşidizmin görülme

sıklığının arttığı gösterilmiştir (4,5). Parsiyel androjen insensitivite sendromunda (AIS) ve LH reseptörlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucunda interseksden testiküler disgenezis sendromuna kadar giden klinik tablolar ortaya çıkarılabilir. Tüm bu bilgilere rağmen androjenlerin kriptorşidizmdeki rolü tam olarak anlaşılmış değildir. Komplet AIS da testisler çoğunlukla inguinal bölgede palpe edilir. Ayrıca flutamid verilen farelerde yapılan deneylerde transabdominal inişin engellenmediği gösterilmiştir. Bu veriler ışığında testiküler inişin ilk fazı olan transabdominal iniş fazında androjenlerin etkili olmadığı anlaşılabilir. Androjenlerin KSL'nin regresyonuna katkıda bulunduğu gösterilse de, testisi inguinal bölgeye yakın tutan gubernakulumun gelişimine katkıda bulunduğu gösterilememiştir. Inguinal bölgeden skrotuma doğru olan iniş aşamasında ise androjenlerin daha belirgin bir rolleri vardır (2). AIS olan olgulardaki gubernakulum involüsyon bozukluğu ve testisin yüksekteki lokalizasyonu ile birlikte hCG tedavisindeki başarı oranının azalması, inguino-skrotal iniş aşamasında androjenlerin daha önemli rol oynadığını desteklemektedir (1). Hipotalamo hipofizer aksın çalışması ile salınan LH'nin sadece androjenleri değil, Leydig hücrelerinden INSL-3 salgınımını da stimüle ettiği de düşünülebilir.

MİF, immatur sertoli hücreleri tarafından salınan, peptid yapıda bir hormon olup Mülleryan kanalların regresyonundan sorumludur. MİF'in Müller kanallarındaki etkisinden farklı olarak gubernakulum üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir (6). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, gubernakulum doku kültürlerinde MİF'in etkisi incelenmiş olup bu faktörün gubernakulum üzerinde minimal bir etkiye sahip olduğu ve bu etkisini de tip 2 MİF reseptörleri üzerinden gösterdiği bulunmuştur (7). Leydig hücreleri de tip 2 MİF reseptörlerini ortaya çıkararak MİF etkisi için katkı sağlamaktadırlar.

INSL-3 testiküler iniş için değerlendirilen başka bir gen ürünüdür. Hem fetal hem matür Leydig hücrelerinden salı-

nır. Yapı itibari ile peptid olup, relaksin ve insülin ile benzer yapıya sahiptir. Bu maddenin etkisini değerlendirmek için, INSL-3 genleri tahrip edilen sıçanlarda yapılan deneylerde bu sıçanların kriptorşidizm bir eğilim gösterdiği, tam tersi durumda ise herhangi bir erkek üreme sistemi anormalisinin saptanmadığı gösterilmiştir (8,9). Diğer bazı çalışmalarda ise INSL-3 bağlayan ve etki oluşturan G-protein bağlı reseptörler (LGR8) klonlanmıştır (10,11). Bu reseptör genlerinde meydana gelebilecek mutasyonların insanlarda ve sıçanlarda kriptorşidizm yol açabileceği gösterilmiştir (12,13). INSL-3'ün kriptorşidizm etyolojisinde önemli bir rol oynadığı kabul edilse de, şu ana kadar insan genlerinde INSL-3 genine ait herhangi bir mutasyon gösterilememiştir. Bu konu ile ilgili birçok çalışma yürütülmesine rağmen ancak bazı polimorfizmler gözlemlenmiştir (14,15,16).

Kriptorşidizm üzerine diğer etkili bir hormon ise östrojenlerdir. 1950'li yıllarda hamileliği desteklemek için verilen dietilstilbestrolun (DES) yüksek oranda kriptorşidizm yol açtığı gösterilmiş olup kullanımı terk edilmiştir. Hamile sıçanlarda yapılan deneylerde östrojen verilmesinin testisin inişi üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (17,18,19). Hamile sıçanlarda kriptorşidizm oluşturacak kadar DES verilerek yapılan başka bir deneyde bu maddenin komplet INSL-3 salınım blokajına yol açtığı gösterilmiştir (13). Aynı çalışmada steroidojenik faktör-1 (SF-1) transkripsiyonun da azalmış olduğu gösterilmiştir. SF-1 transkripsiyon faktörü INSL-3 ekspresyonunda rol oynayan bir etkidir. Östrojen verilmesinin diğer bir etkisi ise AROM geninin ekspresyonundaki artış ve sonuçta artan aromataz aktivitesidir. Yapılan bir çalışmada AROM+ olan erkek farelerin tamamının kriptorşidizm olduğu ve testis volümlerinin azaldığı gösterilmiştir (12).

Transkripsiyon faktörü Hoxa-10 embriyonik dönemde üreme sisteminin gelişimi ile ilgili olduğu gösterilmiş bir faktördür. Dişilerde bu genin ablasyonu ile uterus ve tubalarda gelişme geriliği gözlenmiştir. Erkek fareler normal olarak virilize olur, androjen salınımları normaldir fakat bilateral kriptorşidizm olup infertillerdir (20,21). Insitu hibridizasyon çalışmaları Hoxa-10'un özellikle gubernakulum da eksprese olduğunu, diğer üreme sistemi organlarında ortaya çıkmadığını göstermiştir. Fareler dışında etkisi bilinmese de dikkate değer bir gen ürünü gibi durmaktadır.

Yukarıda bahsedilen birçok faktör dışında genitofemoral sinir ve onun esas nörotransmitteri Calcitonin Gene Related Peptide'nin (CGRP) kriptorşidizmde önemli roller

alabileceği düşünülmektedir. Bu sinirin herhangi bir sebeple yaralanmasının kriptorşidizm yol açtığı gösterilmiştir (2).

Literatürde, kriptorşidizm sonucu infertilite gelişimi ve artmış karsinoma insitu (cis) gelişim riski ile ilgili birçok yayın ve çalışma mevcuttur. Bunların sebepleri nelerdir ve neden kriptorşidizmde erken müdahale gerekir? Normal skrotal ısı abdominal ısıdan 2-3 derece daha düşüktür. Sıçanlarda, diğer türlerde yapılan deneylerde ve insanlarda yapılan gözlemlerde ısının erkek üreme sistemi üzerine birçok olumsuz etkisi gözlemlenmiştir (22). Bu etkilerin ilki ve en önemlisi farklılaşma aşamasında; erken gonositin erişkin koyu spermatogonia'ya değişimi sırasında izlenir. Bu hücreler puberte çağındaki spermatogenez için temel önem teşkil ederler. Yapılan birçok çalışmada orşiopeksi işlemindeki birkaç yıllık gecikmenin koyu spermatogonilerin sayısında önemli bir azalmaya yol açtığı gözlenmiştir (23,10). Erken aşamadaki farklılaşmada meydana gelecek rahatsızlıklar sonucu gonositlerin cis hücrelerine farklılaştığı ve testisküler kanser oluşum riskinin arttığı gözlenmiştir. Artmış ısı nedeniyle oluşacak diğer bir sorun pakiten spermatositlerden erken yuvarlak spermatidlere değişim aşamasındadır. Sertoli hücreleri de ısı duyarlıdır ama neden sonuç ilişkileri ve mekanizmaları tam olarak gösterilememiştir. Ayrıca yüksek ısı gelişen spermde oksidatif hasar riskini artırır ve bu o erkeğin ilerideki çocukları üzerinde de etkili olabilir.

Son 25 yılda kriptorşidizm ve hipospadias sıklığında artış olması nedeniyle çevresel faktörlerin de etyolojide önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür (24,25). Çevresel ajanlardan ksenobiyotik bileşiklerin etkileri Doğu ve Batı Berlin doğum hastanelerinde yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (26). Bu çalışma da 1965-71 yılları arasında her iki bölgede kriptorşidizm oranı %3-4 olarak bulunmuştur. 1972-83 yılları arasında bu oran Doğu Berlin'de aynı kalırken, Batı Berlin'de %1'lerin altına kadar düşmüştür. 1987-97 yılları arasında bu oran Batı Berlin'de %0,5, Doğu Berlin'de ise %2'ye düşmüştür. 1960-70'li yıllarda Doğu ve Batı Berlin'de DDT içeren insektisidlerin kullanımında yaygın bir artış olmuştur. DDT, Batı Berlin'de 1972 de yasaklanmış ancak Doğu Berlin'de 1989 yılına kadar kullanılmıştır. Yapılan istatistiklerde, DDT ve metaboliti DDE'nin antiandrojen ve östrojenik etkileri (27) ile kriptorşidizm sıklığı arasında mükemmel şekilde korelasyon varlığı ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak, kriptorşidizm gelişiminde, moleküler aşamada önemli rol oynayan genler ve ürünlerinin fonksiyonları yavaş yavaş anlaşılmağa başlanmıştır. Bu moleküllerden INSL-3 ve reseptörü LGR8'in önemli rol oynadıklarını deneysel düzeyde gösterilmiştir. Ancak elimizde bu moleküllerin insanlarda perinatal dönemde nasıl rol aldıkları ve olumlu ya da olumsuz etkilerine dair hiçbir bilgi

yoktur. LGR8 reseptörü ile ilgili çok az bilgi mevcuttur. Anlaşıldığı kadarı ile, kriptorşidizm değişebilir bir fenotipik özellik olup hipotalamo-hipofizer aksı, MİF ve INSL-3 gibi molekülleri kapsayan multifaktöryel bir etyolojiye sahiptir. Kriptorşidizm sıklığı ve tedavisindeki gecikmelerin yol açtığı sonuçlar, bu konu hakkında bilgimizi daha da arttırmamızın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar:

- Giannopoulos, M.F., Vlachakis, I.G. and Charissis, G.C: 13 years'experience with the combined hormonal therapy of cryptorchidism. *Horm. Res.*, 55: 33-37, 2001.
- Hutson, J.M., Hasthorpe, S. and Heyns, C.F: Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr. Rev.*, 18: 259-280, 1997.
- Pitteloud, N., Hayes, F.J., Boepple, P.A., DeCruz, S., Seminara, S.B., MacLaughlin, D.T. and Crowley, W.F. Jr: The role of prior ubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 87: 152-160, 2002.
- Brinkmann, A.O: Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 179: 105-109, 2001
- Sultan, C., Paris, F., Terouanne, B., Balaguer, P., Georget, V., Poujol, N., Jeandel, C., Lumbroso, S. and Nicolas, J.C: Disorders linked to insufficient androgen action in male children. *Hum. Reprod. Update*, 7, 314-322, 2001.
- Bartlett, J.E., Lee, S.M., Mishina, Y., Behringer, R.R., Yang, N., Wolf, J., Temelcos, C. and Hutson, J.M: Gubernacular development in Mullerian inhibiting substance receptor-deficient mice. *BJU Int.*, 89: 113-118, 2002.
- Kubota, Y., Temelcos, C., Bathgate, R.A., Smith, K.J., Scott, D., Zhao, C. And Hutson, J.M: The role of insulin 3, testosterone, Mullerian inhibiting substance and relaxin in rat gubernacular growth. *Mol. Hum. Reprod.*, 8: 900-905, 2002.
- Nef, S., Shipman, T. and Parada, L.F: A molecular basis for estrogeninduced cryptorchidism. *Dev. Biol.*, 224: 354-361, 2000.
- Zimmermann, S., Steding, G., Emmen, J.M., Brinkmann, A.O., Nayernia, K., Holstein, A.F. and Engel, W: Targetted disruption of the INSL3 gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol. Endocrinol.* 13: 681-691, 1999.
- Huff, D.S., Fenig, D.M., Canning, D.A.S., Carr, M.C., Zderic, S.A. and Snyder H.M. III: Abnormal germ cell development in cryptorchidism. *Horm. Res.*, 55: 11-17, 2001.
- Kumagai, J., Hsu, S.Y., Matsumi, H., Roh, J.S., Fu, P., Wade, J.D., Bathgate, R.A. and Hsueh, A.H: INSL3/Leydig insulin-like peptide activates the LGR8 receptor important in testis descent. *J. Biol. Chem.*, 277: 31283-31286, 2002.
- Gorlov, I.P., Kamat, A., Bogatcheva, N.V., Jones, E., Lamb, D.J., Truong, A., Bishop, C.E., McElreavy, K. and Agoulunik, A.I: Mutations in the GREAT gene cause cryptorchidism. *Hum. Mol. Genet.* 11: 2309-2318, 2002.
- Overbeek, P.A., Gorlov, I.P., Sutherland, R.W., Houston, J.B., Harrison, W.R., Boettger-Tong, H.L., Bishop, C.E. and Agoulunik, A.I: A transgenic insertion causing cryptorchidism in mice. *Genesis*, 30: 26-35, 2001.
- Koskimies, P., Suvanto, M., Nokkala, E., Huhtaniemi, I.T., McLuskey, A., Themmen, A.P.N. and Poutanen, M: Transgenic female mice expressing *Ins13* under human ubiquitin C promoter possess descended ovaries and inguinal hernia but restore reproductive functions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003.
- Krausz, C., Quintana-Murci, L., Fellous, M., Siffroi, J.P. and McElreavy, K: Absence of mutations involving the *INSL3* gene in human idiopathic cryptorchidism. *Mol. Hum. Reprod.*, 6, 298-302, 2000.
- Tomboc, M., Lee, P.A., Mitwally, M.F., Schneck, F.X., Bellinger, M. And Witchel, S.F: Insulin-like 3/relaxin-like factor gene mutations are associated with cryptorchidism. *Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 4013-4018: 2000.
- Hsu, S.Y., Nakabayashi, K., Nishi, S., Kumagai, J., Kudo, M., Sherwood, O.D. and Hsueh, A.J.W: Activation of orphan receptors by the hormone relaxin. *Science*, 295: 671-674, 2002.
- McLachlan, J.A., Newbold, R.R., Burow, M.E. and Li, S.F: From malformations to molecular mechanisms in the male: three decades of research on endocrine disruptors. *APMIS*, 109: 263-272, 2001.
- Toppari, J. and Skakkebaek, N.E: Sexual differentiation and environmental endocrine disruptors. *BaillieAre's Clin. Endocrinol. Metab.* 12: 143-156, 1998
- Rijli, F.M., Matyas, R., Pellegrini, M., Dierich, A., Gruss, P., Dolle, P. And Chambon, P: Cryptorchidism and homeotic transformations of spinal nerves and vertebrae in *Hoxa-10* mutant mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 92: 8185-8189, 1995.
- Satokata, I., Benson, G. and Maas, R: Sexually dimorphic sterility phenotypes in *Hoxa-10*-deficient mice. *Nature*, 374, 460-463, 1995.
- Setchell, B.P: The Parkes Lecture: Heat and the testis. *J. Reprod. Fertil.* 114: 179-194, 1998.
- Hadziselimovic, F. and Herzog, B: Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm. Res.* 55: 6-10, 2001.
- Giwerzman, A., Carlsen, E., Keiding, N. and Skakkebaek, N.E: Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: a review. *Environ. Health Perspect.*, 101 (Suppl. 2): 65-71, 1993
- Toppari, J. and Kaleva, M: Maldescensus testis. *Horm. Res.*, 51: 261-269, 1999
- Oehme, A: Kurz- und Langzeiteffekte perinataler Xenoestrogenexposition auf Entwicklungs- und Verhaltensparameter der männlichen Ratte sowie epidemiologische Untersuchung der Häufigkeit von Kryptorchismus in Ost- und Westberlin. PhD thesis, Medical Faculty of the Humboldt University, Berlin 2002.
- Gray, L.E. Jr, Ostby, J., Furr, J., Wolf, C.J., Lambricht, C., Parks, L., Veeramachaneni, D.N., Wilson, V., Price, M., Hotchkiss, A., Orlando, E. and Guillette, L: Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum. Reprod. Update*, 7: 248264, 2001.

Varikosel'de hayvan modelleri

Doç. Dr. İzzet Koçak

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Giriş

Dünyada yılda 75 ila 100 milyon vertebralıda araştırma ve test amaçlı deneyler yapılmaktadır. 1990'lı yıllara kadar Avrupa'da artan deneysel hayvan kullanımı son yıllarda azalmış, buna karşın transgenik hayvan kullanımı artmıştır. Hemen tüm ürolojik patolojileri değerlendirmede hayvan modelleri kullanılmıştır. Varikosel için de 20 yılı aşkın süredir hayvan modelleri kullanılmaktadır. Gen "knockout" teknolojisi ile oluşturulan spesifik bir deneysel sol varikosel (DSV) modeli olmadığı gibi, deney hayvanlarında spontan varikosel gelişimi de görülmemektedir. Bu nedenlerle günümüzde insandaki patolojiyi taklit eden bir DSV modeli oluşturularak çalışmalar yapılmaktadır.

Varikosel patofizyolojisini açıklamaya yönelik güncel yaklaşımların yetersizliği süregelen deneysel çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Bilindiği gibi varikosel internal spermatik ve kremasterik venlerden pampiniform pleksusa retrograd kan akımı ile gelişmektedir. Literatüre bakıldığında başlıca 5 laboratuvar hayvanında (sıçan, köpek, tavşan, hamster ve maymun) DSV modeli oluşturulduğu izlenmekte olup, çoğunlukla sıçanlarda çalışmalar yapılmaktadır (1). Sıçanlarda "Varikosel etkisi" elde etmek için sol renal ve/veya sol testiküler venin kısmi daraltılması ile testisin vasküleritesinde ve pampiniform pleksusta konjesyon ve dilatasyon gelişmesi hedeflenir (2,3). Köpeklerde ise testiküler venlerdeki valvlerin tahrip edilmesi (4) veya spermatik kordun fibromusküler tübünün longitudinal eksizyonu (5) ile de oluşturulabilmektedir.

Özetlenecek olursa DSV modellerinde genellikle spermatik venin sol renal vene açıldığı yerin medialinin kısmi daraltılması ile spermatik vende variköz bir genişleme sağlanmaktadır.

Hayvan modellerinin kısıtlılık ve yararları

Hayvan modelleri kontrollü ve yararlı çalışmalar olma-

sına karşın, oluşturulan varikoselin ani başlangıçlı olması, iyatrojenik olarak gelişmesi ve zaman sınırlılığına bağlı değişken doğası nedeniyle belirgin kısıtlılıklar içermektedir. İnsandan farklı olarak hayvan çalışmalarında eşlik eden ve altta yatabilen testiküler patolojiler taklit edilmemektedir. Yine cerrahi ile elde edilen hayvan modelleri genellikle erişkin dönemdeki hayvanlarda yapılmış olup, insan spermatogenezisi üzerinde varikoselin adölesan dönemden başlayıp tedrici olarak artan ve süregelen etkisini tam olarak tasvir etmemektedir. Wishahi insanda sol testiküler ven anatomisini değerlendirdiği çalışmasında sağ ile sol testiküler ven arasında %55 oranında anastomoz varlığını ortaya koymuştur (6). Turner ise sıçan DSV çalışmasında böyle bir ilişki olmadığından söz etmektedir. Buna karşın insanda varlığı bilinen "pampiniform pleksus-safen ven" ilişkisi sıçanlarda gösterilememiştir. Yine "pampiniform pleksus-kremasterik ven" ilişkisi de her zaman gözlenmemektedir (2). Fakat, insan ile benzer olarak testisin primer drenaj yolunun "internal spermatik ven", sekonder drenaj yolunun "internal iliak ven" olması belki de en sık sıçan çalışmaları yapılmasının nedenini açıklamaktadır. Zaten varikosel ve venöz anatomiye değerlendiren çalışmaların tümünün insan üzerinde yapılması da mümkün değildir. Bu dayanaklar ile deneysel hayvan çalışmalarının varikosel patofizyolojisinin değerlendirildiği nedene yönelik, kontrollü çalışmalar olduğu söylenebilir. Burada cerrahi modelde elde edilen varikoselin zamana bağlı olarak testisler ve spermatogenezis üzerine olan etkisinin standardize edilmesi önem kazanmaktadır.

DSV modeli nasıl yapılır?

Deneysel modelde varikoselin ana nedenlerinden biri olduğu düşünülen ve aort ile superior mezenterik arter arasında renal venin sıkışması olarak tanımlanan "findıkkıran" fenomeni taklit edilmektedir. Adölesan (4-6 haftalık) ya da erişkin (>10-12 haftalık) sıçanda genel anesteziyi ta-

kiben batin orta hat kesisi ile sol böbreğe ulaşılır, adrenal ve spermatik ven bulunur. Renal ven künt ve keskin diseksiyonla serbestleştirilir, 0.85 mm metal rehber tel üzerinden 4.0 ipek ile bağlama yapılarak yaklaşık 1 mm çaplı bir daralma gerçekleştirilir. Köpekte ise hemostat üzerinden bağlama yapılarak yaklaşık 3 mm'lik bir daralma sağlanır. Daha büyük çaplı darlıklarda renal vende tam oklüzyon ve böbrek nekrozu meydana gelebilirken, daha az çaplı daralmalarda intrarenal ven basıncındaki yükselme yetersiz olur. Normalde sıçanda 0.15-0.20 mm olan internal spermatik ven çapı cerrahiden hemen sonra artmaya başlayarak 30 gün sonra 1-1.5 mm çapa ulaşmaktadır. Olası abdominal kolleteraller bağlama ve koterizasyon ile kontrol altına alındığında, deneyimli ellerin varikosel elde etme başarısızlığı % 10'un altında bulunmuştur. Modelin başarısını değerlendirirken Turner'ın önerisi, spermatik ven çap ölçümünün spermatik venin iliolumber veni çaprazlandığı seviyede loop ile yapılması yönündedir. Bunun nedeni olarak da, bu ölçümü pampiniform plexus seviyesinde gerçekleştirmenin neredeyse imkansız olduğu (bunun ancak dilatasyonun buraya kadar ilerleyip ilerlemediğinin kontrolü için ve yalnızca inspeksiyon ile yapılması gerektiği) ifade edilmektedir. Çalışmada ayrıca ölçüm sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli noktanın spermatik ven ile üreteral venin karıştırılmaması olduğu vurgulanmaktadır (2).

DSV modeli ile yapılan çalışmalar

Venöz distansiyonun görsel olarak elde edilebildiği DSV modellerinde, tüm türlerde intratestiküler ısı ve interisyel dokuda basınç artımı olduğu gösterildi. Varikosel modeli oluşturulan hayvanlar fertil olmalarına rağmen zamanla seminifer tübüllerin %25-50'sinde hipospermatojeniz ile birlikte spermatosit ve spermatidlerde erken dökülmeler görüldüğü bildirildi. 90 günün sonunda maymun modelinde %50, tavşan modelinde ise %80'e ulaşan sperm dansitesinde azalmalar saptandı (1). DSV modeli oluşturulan sıçanlarda karşı testiste de benzer histopatolojik değişiklikler olduğu bildirildi (7). Varikosel olgularındaki oligospermi gelişimi, sıçan modelinde TUNEL boyama tekniği kullanılarak 14. günde değerlendirilen testislerde artmış "apoptosis" varlığı ile açıklanmaya çalışıldı (8). Gürdal ve arkadaşları DSV modellerinde bilateral testislerde apoptosis artımını ve bu artımın varikoselin süre-

si ile bağlantılı olduğunu gösterdiler (9). Buna karşın Kılınc ve arkadaşları testiste apoptosis ve varikosel arasında bir bağlantı kuramamış, mutant P53 ekspresyonunun varlığını öne sürmüşlerdir (10).

Varikoselin (akrozom reaksiyonu, zona pellusidaya bağlanma vb.) sperm fonksiyonlarına olan etkisini değerlendiren hayvan çalışması literatürde bulunmamaktadır.

Varikoselde skrotal ısıda ortalama 2,5°C artış olduğu bilinmektedir. Deneyisel varikosel modelinde intraskrotal ısıya yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Buna karşın "ısı artımı"nın testis üzerine etkileri deneyisel olarak araştırılmıştır (11,12). Sıçan ve köpek varikosel modelinde artmış intratestiküler ısının anormal spermatogenezise ve azalmış sperm kalitesine yol açtığı bilinmektedir (4,5,13). Varikosel ve ısı arasındaki nedensel ilişkinin inandırıcı bir sebebi de düzeltme sonrası artmış intratestiküler ısının tavşanlarda (13) ve sıçanlarda (14) normale dönüşüdür. Isı artışı ile artan ısı şok proteinler (HSP) hücresel düzeyde apoptosis artımına karşı koruyucu bir rol üstlenmektedirler (1). Buna karşın HSP ve alt tiplerinin varikoseldeki rolü ve apoptosis ile ilişkisi araştırılmayı beklemektedir.

Toksik ajanlar ile varikosel etkisinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, varikosel oluşturulan ve nikotin verilen sıçanlarda spermatogenezisdeki bozulmanın sadece varikosel oluşturulan kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterildi (15). Yine kadmiyumun spermatogenesis üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir (16). İçme suları, sigara ve aerosollerde bulunan kadmiyum testis üzerinde varikoselin etkisini potansiyelize edebilir. Varikoselde "venöz reflü" ile böbrek ve/veya "adrenal metabolitlerin" testis üzerine vazokonstrüksiyon ve toksik etkileri olduğu hipotezi hayvan modellerinde doğrulanmamıştır (17). Bulgular spermatik ven reflüsünün varikoselin patofizyolojik sonuçları açısından önemli bir faktör olmadığına işaret etmektedir. Toksik ajanları bağlayıcı özelliği olan düşük moleküler ağırlıklı proteinler olan matrix-metalloproteinazlar ve bunları düzenleyen genlere yönelik çalışmalar gelecekte DSV modelinde değerlendirilebilir.

Varikosel modellerinde "testiküler kan akımını" değerlendiren araştırmalar farklı sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda testiküler kan akımında artış var iken (4,18) diğerlerinde aksine azalma olduğu sonucuna varılmıştır (19,20). Sweeney ve arkadaşları hamster modelinde varikoselin, venöz basınç artımı ile testis mikrovasküleritesini arteriyel akım down-regülasyonu ile bozabileceğini öne

sürdüler (21). Burada artmış venöz basıncın intratestiküler onkotik ve hidrostatik basınçta değişikliklere yol açarak mikrovasküler sıvı akımı ve hormon transportunda bozulmaya yol açtığı hipotezi oluşturuldu. Kılınc ve arkadaşları varikoseldeki doku hipoksisini ve artmış vasküler endotelial büyüme faktörü düzeylerini ortaya koydu (22). Yine DSV modellerinde testiküler nitrik oksit (23) ve leydig hücresi kaynaklı artmış indüklenebilir nitrik oksit sentetazın (iNOS) aktivitesindeki artışının testiküler disfonksiyonda rol oynayabileceğine işaret edildi (24).

Zirkin ve arkadaşları sıçan testisinde spermatogenezin sürdürülebilmesi için intratestiküler “testosteron” konsantrasyonunun en azından 20 ng/ml olması gerektiğini ortaya koydu (25). Varikosel modelinde ise intratestiküler testosteron konsantrasyonunun azaldığı ancak serum konsantrasyonunun değişmediği gösterildi. Köpek ve sıçanlardaki çalışmalarda DSV oluşturulan hayvanlarda gözlenen azalmış serum testosteron konsantrasyonunun defektif testosteron sentezi ile açıklanabileceği vurgulanmaktadır (5,26,27). Başka bir çalışma bu durumu insan korionik gonadotropini (hCG)’nin leydig hücrelerine azalmış bağlanması ve testosteronun hCG uyarımına karşı azalmış yanıtına bağlamıştır (28). DSV modelinde azalmış intratestiküler testosteron konsantrasyonları, artmış testiküler kan akımına bağlı “washout fenomeni” ile de açıklanmaya çalışılmıştır (29).

DSV cerrahisinden 30 gün sonra epididimal transport ve intratestiküler vasküler geçirgenlik değişiklik saptanmamıştır (30). Sıçan modelinde varikoselin kan testis bariyerini etkilemediği, buna karşın kontrol grubuna oranla daha fazla antisperm antikor düzeyleri olduğu bildirilmiştir (17).

Varikoselde “medikal tedavi” ile ilgili olarak literatürde sınırlı deneysel çalışma mevcuttur. Bunlardan en kapsamlı olanlarından biri Sofitikis ve arkadaşlarının sıçan DSV modelinde cerrahi ve medikal tedaviyi kontrollü olarak değerlendirdikleri çalışmalarıdır. HCG, kallikrein, indome-

tasin ve hidralazin medikal tedavi gruplarını oluşturmuştur. Sonuçta cerrahi tedavi tüm medikal tedavi gruplarına göre üstün bulunurken sperm sayısı, motilitesi, testis volumü ve fertilite oranları açısından buna en yakın sonuçlar HCG + kallikrein tedavisi alan grupta görülmüştür (31). Yazarlar cerrahi sonrası beklenen düzelmenin sağlanamadığı hastalarda eşzamanlı medikal tedavi ile sertoli ve leydig hücre uyarılmasının fertilite üzerinde olumlu etkileri olacağını ileri sürmüşlerdir. Yine son yıllarda popüler olan varikosel ve oksidatif strese yönelik insan çalışmalarının deneysel modellere yeni yansıdığı görülmektedir. Çam ve arkadaşları DSV modellerinde her iki testiste artmış apoptosis ile birlikte artmış reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini ve vitamin E’ nin buradaki koruyucu rolünü gösterdi (32). Onur ve arkadaşları benzer olarak testiste proapoptotic bax protein artımı, antioksidan enzim aktivitesinde azalma ile malondialdehit düzeylerindeki artmayı vurgularken; melatoninin bu olumsuz etkileri düzeltici etkisini ortaya koydular (33). Özeren venöz mikrosirkülasyon düzenleyici, antienflammatuar ve antioksidan bir flavonoid türevidir olan oxerutin’in sıçan testisi üzerindeki etkisini değerlendirdi. Oxerutin’in varikoselin testis üzerindeki olumsuz etkisini kontrol grubu ile karşılaştırılabilir düzeye getirdiği ve uzun dönemde (12 hafta) fertiliteyi koruduğu sonucuna vardı (34). Gelecekte testiste iNOS ve spermatozoanın bir ürünü olan ROS artışını açıklayacak ve medikal tedavi ile testis bulgularını düzeltmeye yönelik ileri çalışmalar planlanabilir.

Sonuç

DSV modeli ile yapılan hayvan çalışmaları ülkemizden de ciddi katkılar ile literatürde yerini almaya devam etmektedir. Gelecekte sıklıkla transgenik olarak spontan varikosel oluşturulan modellerde moleküler ve genetik bilgiyi geliştirip klinik uygulamaya sokacak araştırmalar yapılacağı öngörülebilir.

Kaynaklar:

1. Marmar JL. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. *Hum reprod.* 2001; 5: 461-72.
2. Turner TT. The study of varicocele through the use of animal models. *Human Reprod.* 2001 7: 78-84.
3. Wang R, Chang JS, Zhou XM, Chen DY. Varicocele in the rat: a new experimental model. *Urol Res.* 1991 19: 319-22.
4. Saypol DC, Howards SS, Turner TT et al. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. *J Clin Invest.* 1981 68: 39-45.
5. Shafik A, Wali MA, Abdel Aziz YE et al. Experimental model of varicocele. *Eur Urol.* 1989 16: 298-303.
6. Wishahi MM. Anatomy of the venous drainage of the human testis: testicular vein cast, microdissection and radiographic demonstration. A new anatomical concept. *Eur Urol.* 1991 20 : 154-60.
7. Choi H, Kim Ks, Kim KM. The effect of experimental varicocele on the testis of adolescents rats. *J Urol.* 1990 144: 499-501.
8. Barqawi A, caruso A, Meacham RB. Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat. *J Urol.* 2004 171: 501-3.

9. Gurdal M, Kirecci S, Pirincci N, Karaman I, Turkeri L. Correlation between duration of varicocele and apoptosis in testicular tissue in an experimental model. *J Urol.* 2003 169; (Suppl. 4): 1564A.
10. Kilinc F, Guvel S, Kayaselcuk F, Aygun C, Egilmez T, Ozkardes H. p53 expression and apoptosis in varicocele in the rat testis. *J Urol.* 2004 172: 2475-8.
11. Lue YH, Sinha-ikim AP, Swerdloff RS et al. Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: role of intratesticular testosterone on stage specificity. *Endocrinology* 1999 140: 1709-17.
12. Yin Y, Hawkins KL, De Wolf WC et al. Heat stress causes germ cell apoptosis in adult mice. *J Androl.* 1997 18:159-65.
13. Sofikitis N, Miyagawa L. Effects of surgical repair of experimental left varicocele on testicular temperature, spermatogenesis, sperm maturation, endocrine function and fertility in rabbits. *Arch Androl.* 1992 29: 163-75.
14. Green KF, Turner TT, Howard SS. Varicocele: reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocele repair. *J Urol.* 1984 142: 743-5.
15. Peng BC, Tomashefsky P, Nagler HM. The co-factor effect. varicocele and infertility. *Fertil Steril.* 1990 54: 143-8.
16. Hew KW, Erickson WA, Welsh MJ. A single low cadmium dose causes failure of spermatogenesis in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1993 121: 15-21.
17. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Human reprod.* 2001 7: 473-81.
18. Nagler HM, Lizza EF, House SD et al. Testicular hemodynamic changes after the surgical creation of a varicocele in rat. Intra vital icrosopic observations. *J Androl.* 1987 8: 292-8.
19. Hsu HS, Chang LS, Chen MT, Wei YH. Decreased blood flow and defective energy metabolism in the varicocele-bearing testicles. *Eur Urol.* 1994 25: 71-5.
20. Harrison RM, Lewis RW, Roberts JA. Testicular blood flow and fluid dynamics in monkeys with surgically induced varicoceles. *J Androl.* 1983 4: 256-60.
21. Sweeney TE, Rozum JS, Gore RW. Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation. *Am J Physiol.* 1995 269: 37-45.
22. Kilinc F, Kayaselcuk F, Aygun C, Guvel S, Egilmez T, Ozkardes H. Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. *J Urol.* 2004 72: 1188-91.
23. De stefani S, Silingardi V, Micali S et al. Experimental Varicocele in the rat: early evaluation of the nitric oxide levels and histological alterations in the testicular tissue. *Andrologia* 2005 37: 115-8.
24. Köksal TI, Erdogdu T, Gulkesen H, Sezer C, Usta M, Ciftcioglu A, Baykara M. The potential role of inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity in the testicular dysfunction associated with varicocele: an experimental study. *Int Urol Nephrol.* 2004 36: 67-72.
25. Zirkin BR, Santulli R, Awoniyi Ca, et al. Maintenance of advanced spermatogenic cells in the adult rat testis: quantitative relationship to testosterone concentration with the testis. *Endocrinology* 1989 124: 3043-9.
26. Rajfer J, Turner TT, Rivera F et al. Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicocele in rats. *Biol Reprod.* 1987 36: 933-7.
27. Turner TT, Evans WS, Lopez TJ. Gonadotroph and Leydig cell responsiveness in the male rat. Effects of experimental left varicocele. *J Androl.* 1990 11: 555-62.
28. Sofikitis N, Miyagawa I. Bilateral effect of unilateral varicocele on testicular metabolism in the rabbit. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1994 39: 239-47.
29. Turner TT, Howards. The venous anatomy of experimental left varicocele: comparison with naturally occurring left varicocele in the human. *Fertil Steril.* 1994, 62: 869-72.
30. Turner TT, Caplis LA, Rhoades CP. Testicular vascular permeability: effects of experimental lesions associated with impaired testis function. *J Urol.* 1996 155: 1078-82.
31. Sofitakis N, Takahashi C, Kadowaki H, et al. Surgical repair vs medical treatment of varicocele in the rat: Pharmacological manipulation of the varicocele. *Eur Urol* 1992 22: 44-52.
32. Cam K, Simsek F, Yuksel M, Turkeri L, Haklar G, Yalcin S, Akdas A. The role of reactive oxygen species and apoptosis in the pathogenesis of varicocele in a rat model and efficiency of vitamin E treatment. *Int J Androl.* 2004 27: 228-33.
33. Onur R, semercioz A, Orhan I, Yekeler H. The effects of melatonin and the antioxidant defence system on apoptosis regulator proteins (Bax and Bcl-2) in experimentally induced varicocele. *Urol Res.* 2004 32: 204-8.
34. Özeren C.B. Varikosel oluşturulan adolesan sıçanlarda, flavanoid grubu drog olan oxerutin'in, spermatik ven ve testis üzerine olan etkilerinin morfolometrik yönden araştırılması. Uzmanlık tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp fakültesi Üroloji kliniği, 2004.

Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Haziran/2006

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi

ÜREMENİN KAÇINILMAZ ÇEKİCİLİĞİ



1991 yılında İtalya Alplerinde, buzlar arasında bulunan Ötzi'nin iskeleti bize üremenin 5300 yıl önce de toplumsal bir öneme sahip olduğu konusunda ipuçları vermiştir (1). DNA analizleri araştırmacılara, bu "buz adam"ın çocuk sahibi olamadığı için toplum dışına itelendiğini düşündürmektedir. Ne derece doğru olduğu tartışılır ama gerçek olan şu ki üremek insanoğlunun doğasında vardır. İnsanoğluna gelene kadar, tüm canlılar son derece zahmetli bir "görevi" yerine getirmeye uğraşırlar: Üremek!



Çocuk sahibi olmak her canlının vazgeçilmez bir isteğidir. Bunu daha açık olarak üreme içgüdüğü şeklinde de tanımlayabiliriz. Hiçbir canlı nasıl çocuk sahibi olacağı konusunda eğitilmeksizin bu işlevi başarıyla yerine getirebilmektedir. O halde nasıl oluyor da öğrenilmeyen bir görev

bilinebiliyor. Dylan Evans ve Oscar Zarate, kitaplarında (2) bunu "...yetişkinler, çocuklara, insan davranışlarını istekler ve inançlar çerçevesinde anlamayı öğretmezler. Daha ziyade, çocuklar genetik olarak bunu yapmaya programlandıkları için, içgüdüsel olarak istekler ve inançlar çerçevesinde davranışı anlamayı geliştirirler." şeklinde izah etmektedir. Demekki üreme güdüsü canlıların genleri tarafından zorlanan ve ileri nesillere kalıtılan bir süreçtir.

SEKS; KİMİNE GÖRE ROMANTİZM KİMİNE GÖRE BİYOLOJİK ZORUNLULUK

Üreme, koit olarak adlandırılan seksüel ilişki ile gerçekleşir. Seks burada önemli bir araçtır. Seksin tıp terimleri sözlüğündeki (3) anlamı "erkek veya kadın olma hali; cinsiyet; cins" şeklinde yapılmaktadır. Oysa "cinsel roller" üreme anlamında çok gerçekçi değildir. Sea monkeys olarak bilinen Artemiaların bazı türleri sadece dişi olarak varlardır ve partenogenezis ile çoğalarak sadece dişi yavrular meydana getirirler, yani erkeksiz bir üreme. O halde seksi sadece cinsel rol olarak tanımlamak yetmez.

Acaba seks aşk demek midir? Biliyoruz ki aşk olmadan da seks olabilir ya da seks olmadan aşk. Geriye seksin üreme için varlığı kalıyor. Bir bakıma üreme, farklı bireylerin sahip oldukları genetik malzemeden yeni bir kombinasyon oluşturmaktır. Bunun anlamı "gelecekle ilgili tüm beklentilerimizin, kendi kimliğimizde değil, genlerimizin bir kopyasının bir başkasının genleriyle karışmasından oluşan yeni kimliklerde gizlenmiş olmasıdır".

Yeryüzünde ilk hücre çoğalması yaklaşık 3.5 milyar yıl önce, ilksel prokaryot türü canlılarda başlamıştır. Bunlar bölünerek çoğalmakta ve sonuçta tamamıyla kendisinin benzeri yeni bir canlı oluşturmaktaydılar. Kolay ve zahmetsiz bir çoğalma, ama üreme değil, çünkü yeni bir birey meydana gelmiyor, kendisinin kopyası oluşuyordu. Eğer üreme bu şekilde devam edip günümüze kadar gelseydi, hiç birimiz diğerimizden farklı olmayacaktık ve birbirimizi ayırt edemeyecektik. Her tarafımızda kendimizin

aynı diğerlerinin bulunduğu bir dünya, sanırım kabul edilebilecek bir yaşam olmazdı. Doğanın çeşitliliği daima cazip olmuştur.

Zamanla aralarında gen alışverişi yaparak, dış ortam koşullarına daha dayanıklı olacaklarını keşfetmiş olmalı ki, 2.8 milyar yıldan beri bakteriler bu özelliklerini sürdürmektedirler. Ama bu sürecin tam ortasında, koloni yaşamından çok hücreli yaşama geçişte bazı hücreler yeni yavruyu oluştururken genetik malzemelerini paylaşma avantajını elde etmişlerdir. Bunun en güzel örneğini Volvox'larda görmekteyiz. Gerçekten de Volvox türü algler, vücutlarında erkek ve dişi gametler yapmaktadırlar. Daha ileri bitkiler vücutlarının farklı hücre gruplarında gamet üretimine geçmişlerdir. Karada yaşama geçişle birlikte, gametlerin karşı cins gamete ulaşması sorunu da ortaya çıkmış oldu. Kendilerindeki eksik genetik malzemenin tamamlanacağı karşı cins gameti bulmak ya da ona rastlamak için anlaşılan oldukça zor bir dönem atlatıldı. Böyle bir zorluğu yenmek için uğraşmanın bir amacı olmalı. Bu amaç farklı genetik materyaller arasında zararlı genlerin silinerek, yaşamla uyumlu yararlı genlerin kazanılmasıdır. Bunu "crossing-over" olarak tanımlıyoruz. Mayoz bölünmede önemli bir kademe. Belki de mayoz bölünmenin temeli. "Crossing-over"ın kaçınılmaz çekiciliği canlıları daima eşlerini bulmaya zorlamıştır. Ancak bu şekilde daha iyi ve sağlıklı nesiller oluşturulabilecekti.

Bitkiler bu sorunlarını, yani genetik malzemelerini taaleylebilecekleri gametleri bulma işlevlerini, pollunasyon ile çözümlenmektedirler. Spor haline geçerek, çevreye yayılırlar ve uygun eşlerini ararlar. Uygun eşe ulaşmak her zaman kolay değildir. Örneğin yakıcı güneş ışınları, diğer hayvanlar, rüzgar, diğer uygunsuz iklim koşulları çoğu sporu öldürerek bu yolculuklarından alıkoyar. Yolculuğu kazanan daima daha güçlü ya da daha "zeki" olanıdır. Buradaki zekâ, o canlının sahip olduğu özellikler anlamına gelir. Bir başka ifadeyle, bu yarış kazanan ayakta kalır ve neslini devam ettirir. Aslında yarışta esas kahraman erkek olandır. Çünkü erkek gamet, sperm, dış ortama çıkarak dişi olan eşini arar ve daima o zorluklarla karşı karşıya kalır. Dişi ise besinlerini depo ederek yuvada erkeğini bekler. Her canlı için tam anlamıyla böyle olmasa da, genelde yanlış değildir. Zaten insan da her gün milyonlarca sperm üretir ama bunun çok çok azı dişi yumurtaya ulaşabilir, çoğu yolda ölür. Kazanan daha sağlıklı ve güçlü olanıdır. Dolayısıyla, bunun oluşturacağı nesiller de sağlıklı ve güçlü

olur. İstisnai durumlar hastalık ve anomali olarak karşımıza çıkar ki, normal dışı olarak kabul edilirler. Mongolizm'de olduğu gibi.

O halde erkek, kendisini masumane bir şekilde bekleyen dişisini arayan maço bir savaşçı mıdır? Yoksa dişi, erkeği kendine çeken ve onu yakalayaarak içine alan, sindiren, genetik malzemesine el koyan obur bir savaşçı mıdır? Gerçekten de dişi yumurtası oo-



pellusida protein ağı içerisine hapseder, arkasından spermi içine alarak onun enerji kaynağı olan mitokondrisini eritir ve neticede enerji insiyatifini kendi ellerine alır. Belki her ikisi de savaşçıdır. Bunun araştırması biyologlar tarafından yapılmaktadır.

Bitkiler spor biçimine getirdikleri genetik malzemelerini diğer bitkilerin genetik malzemeleri ile kaynaştırabilmek için bazı araçlar kullanırlar. Örneğin rüzgar bunlardan biridir. Diğer araçlar ise arılar, kelebekler gibi taşıyıcılarıdır. Çevremizdeki bitkiler rengarenk süslenerek bu araçla-

90-60-90, GİZLİ KALMIŞ MESAJI..

Alison Jolly "Lucy'nin Mirası" (4) adlı kitabında vücut yağ dağılımını yorumlamıştır. Jolly, kadının bazı doğurganlık işaretleri taşıdığını, yağın da bunun bir parçası olduğunu önermektedir. Vücutta yeteri kadar yağ birikince Leptin adı verilen bir protein salgılanır. Aslında Leptin, puberte başlangıcının da belirtecidir. Kadında yağ dağılımını idare ederek, vücut şeklinin belirlenmesine yardımcı olur. Bir anlamda "ince bel ile geniş kalçalar ve göğüsler arasındaki tezatla, kadının doğurgan olduğu, ancak ince bel işareti ile de hamile olmadığı, eşleşebileceği" mesajını verir. Erkek de bunu anlayarak kadına yaklaşır. Demek ki, insanlar arasındaki etkileşim, doğada diğer canlılarda gördüğümüz gibi, gametlerin birbirlerine ulaşma savaşlarının bir eseridir. Temelde "crossing-over", genetik malzemenin paylaşımı yatmaktadır.

rı kendilerine çekerler. Amaç hem kendilerine en iyi genetik malzemeyi getirmelerini hem de kendi genlerini, paylaşacakları diğer bitkilere götürmelerini sağlamak. Aynı olayı biz insanlar da yapmıyor muyuz? Puberteyle birlikte kızların daha gösterişli bir görünüm kazanmaları, er-



keği, yani karşı cins genetik malzeme-
yi kendilerine çekme dürtüsü gereği-
dir. Bu gereklilik, çok çeşitli şekillerde
kendini belli eder: Makyaj, kıyafet,
parfüm vb. gibi. Böylece, gerek sosyal
yönden gerekse sağlık bakımından
hep daha güçlü olan erkek kazanılma-
ya çalışılır. Tabi ki, aynı davranışları er-
kek bakımından da yorumlayabiliriz. Sonuç hep aynı; da-
ha işe yarar eş seçimi.



**Üreme çağındaki kızlar, vücut
kokularına bakarak kendilerinden
en farklı MHC proteinlerini taşıyan
erkekleri seçerler.**

Eşlerin birbirlerini seçiminde üremenin rolünü ortaya
koyan ilginç bir araştırma, MHC antijenlerinin vücut koku-
su ile ilişkisine dayanarak, eş seçiminin genetik malzeme
tarafından kontrol edildiğini önermektedir (5,6). Üreme
çağındaki kızlar, vücut kokularına bakarak kendilerinden
en farklı MHC proteinlerini taşıyan erkekleri seçmişler ve
böylelikle genetik malzemelerini farklı genetik malzeme-
lerle yenileme isteklerini ortaya koymuşlardır. İlginç olanı,
deneklerin hamilelik benzeri koşullarda kendilerine en ya-
kın genetik yapıdaki erkekleri tercih etmiş olmalarıdır. Bu
çalışmanın anlamı, üreme çağında kadınların genetik mal-
zemelerini yenilemek amaçlı eş seçimi yaptıkları, çocuk
olmasını garantiledikleri zamansa, artık bir bakıma akraba
benzeri bir eş tercih ederek doğacak çocuğun daha sağ-
lıklı ve güvenli biçimde yetişmesini sağlama telaşı içinde
olduklarıdır. Yine temelde üreme görülmekte.

Aşkın da temelinde biyolojik yönlendirim söz konusu-
dur. Bunun kanıtları Fisher ve Slater'in araştırmalarında
bulunabilir (7,8). Beyinden salgılanan dopamin ve norad-
renalin miktarının artması, serotoninin azalması daha çok
aşırı duygular, orgazm gibi seksi çağrıştıran romantik duy-
guları uyandırır. Oysa yine beyinden salgılanan oksitosin



**Hamilelik benzeri koşullarda ise
kendilerine en yakın genetik
yapıdaki erkekleri tercih
etmiş olmaları ilginçtir.**

ve vazopressinin etkileri emzirme, eşe bağımlılık, sakın bir
sevgi arayışı gibi daha farklı duyguları indükler. Buradan
yola çıkarak, yaşamın bazı dönemlerinde hormonal kon-
trolün cinsel dürtüleri ön plana çıkardığı, diğer zamanlar-
da ise uzun süreli ve sağlam bir sevgi bağı ile çocuk ye-
tiştirilmesine yorumlanabilecek bazı duyguları doğurduğu
anlaşılabilir. Sonuç yine aynı, biyolojik yapımız aşk da da-
hil önemli duygularımızı kontrol ederek, temelde üreme
ile sağlıklı nesillerin sürdürülmesini garanti altına almakta.

ÖLENE KADAR AŞK

“Ölene kadar aşk vardır” tüm-
cesi doğrudur. Bazı ahtapot türle-
ri ile şempanzelerde görüldüğü
gibi, yaşam reproduktif çağ ve bu-
na eklenen “yavrunun kendini idare
edebileceği kadar ek bir süre”



ile sınırlanmıştır. Octopus vulgaris türü dişi ahtapot döl-
lenmeyi takiben binlerce, yaklaşık 200.000, yumurta bıra-
kır. Hemen yumurtaları korumaya başlar ve 4-6 hafta gibi
bir süre sonra da ölür. Zaten tüm ömürleri 12-18 aydır.
Geride sadece 200 canlı yavru bırakarak (9). Dişinin kısa
süre sonra ölmesi, canlıların yaşamında üremenin ne ka-
dar önemli olduğunu gösterir. Ama üremenin bitmesine
rağmen bir süre daha yaşamışlardır; kuluçka süresi kadar.
Gerçekten de, dişi ahtapot yumurtalarını beslemek için
tüm kaynaklarını tüketir, yumurtladıktan sonra ise yemeyi
keser ve açlığa başlar, neticede ölür. Çünkü bütün besin
kaynaklarını binlerce yumurtaya paylaştırarak kendini feda
etmiştir. Benzer yaşam döngüsünü şempanzelerde de gö-
rebiliriz. Ortalama ömürleri 35 yıl olan şempanzeler, son



doğumlarını yaptıktan sonra 3-4 yıl gibi bir süre daha hayatta kalırlar. Bu sürenin avantajı, yavrunun yetiştirilmesidir. İnsanda da böyle değil mi? Kadının menopoza girmesi, hayatın da bitmesi demek

değildir. Aksine üzerine 20-30 yıl daha yaşar. Diğer canlılardan daha uzun bir süre daha yaşıyor olması, belki de çocuğun daha sağlıklı ve güçlü özelliklerde yetiştiriyor ol-

masının verdiği avantajdan kaynaklanmaktadır. Bunu farklı biçimlerde yorumlamak mümkün olmakla birlikte, sadece bir komponenti bile olsa doğruluk payı verilebilir.

Sonuç olarak, biyolojik kanıtlar üremenin canlılar dünyasında merkezi bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. O halde, infertilite konusunda günümüzde son derece kompleks çalışmaların yapılması ve tedavi arayışlarına yönelinmesi boşuna değildir. Bu sorunun çözülmesi, yaşamda son derece önemli bir dönüm oluşturacak görünümündedir.

Kaynaklar:

1. <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/4674866.stm>
(Resim kanağı: <http://www.ethlife.ethz.ch/images/oetzi-l.jpg>)
2. *Evrimsel Psikolojiye Giriş, Türk Psikologlar Derneği Yayınları, çeviri ed. Hakan Çetinkaya, Ankara, 2004*
3. *Kocatürk U. Tıp Terimleri Sözlüğü, Sevinç matbaası, 1984, Ankara*
4. *Jolly A. Lucy'nin Mirası, Çeviri, Kitap yayınevi, 2004, İstanbul*
5. *Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ. MHC-dependent mate preferences in humans. Proc Biol Sci. 1995; 22;245-9;*
6. *Wedekind C, Furi S. Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterozygosity? Proc Biol Sci. 1997, 22:1471-9.*
7. *Fisher H. Spiegel 2005.*
8. *Slater L. NG 2006.*
9. <http://www.dive-pembrokeshire.com/marine.html>

Kriptorşidizm'li çocukların intakt testiküler dokularından krioprezervasyon

K. Kvist, J. Thorup, P. E. Hayer, K. Mallgard, C. Yding Andersen
Human Reproduction 2006 Jan.; 21 (2):484-491

Batıda erkek çocukların yaklaşık %2,5'ine kriptorşidizm nedeniyle orşiopeksi uygulanmıştır. Hastalık erişkin dönemde artmış infertilite riski taşır. Unilateral kriptorşidizmli çocuklarda %20'ye yakın oranlarda fertilite problemleri görülmektedir, bu oran bilateral kriptorşidizmde %70'e kadar çıkmaktadır. Ancak, bilateral olgular tüm kriptorşidizm vakalarının %25'ini oluşturur (Cortes et al.).

Kriptorşidizmde önerilen tedavi inmemiş testisin cerrahi olarak skrotuma indirilmesidir. Erken yaşlarda normal testisler kadar olmasa da inmemiş testisler de spermatogonia içermektedir. Orşiopeksi sırasında hem intratubuler germ hücresi neoplazisini ekarte etmek, hem germ hücre morfolojisi ve sayısını değerlendirmek için rutin olarak testiküler biyopsi alınmaktadır (Cortes et al. 2001). Bu çalışmada krioprezerve edilmiş testis biyopsilerinin morfolojik ve fonksiyonel kapasitesini, aynı zamanda fertilitenin korunması açısından kriobiopsilerin kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Toplam 8 çocuktan 11 testis biyopsisi alındı. Her biyopsi 6 parçaya bölünüp, 2 parça farklı iki krioprotektan içinde (Leibovitz, Phosphate-buffered saline (PBS)) donduruldu. Böylece Kryo-I 1,5 mol/l etilen glikol, 0,1 mol/l sükröz ve 10 mg/ml HSA Leibovitz L-15 içinde, Kryo-II aynı maddeler PBS içinde oluşturuldu. Bir taze 2 krioprezerve parça 2 hafta boyunca kültür içinde saklandı. Tüm parçalar histolojik olarak değerlendirildi. Kültürdeki doku örneklerinden Leydig hücre varlığı açısından Testosteron, Sertoli hücresi için İnhibin-B düzeylerine bakıldı. Spermatogonia varlığı ise c-kitleri ile immunohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Alınan biyopsilerin büyüklükleri 0,05 ile 0,98 mm³ arasında (ortalama 0,34) değişti. İki çocuktan alınan testis

dokularında kültür sırasında ölçülebilir düzeyde hormon sentezine rastlanmadı (bir tanesi Down send, diğeri bilateral kriptorşidizmli). Taze ve dondurulup çözülen örneklerin morfolojik incelenmesi oldukça benzer olarak değerlendirildi, iyi korunmuş seminifer tübüller ve interstisyel hücreler gözlemlendi. Benzer şekilde iki haftalık kültür sonrası küçük nekrotik alanlar dışında örneklerin oldukça iyi olarak korunabildiği gözlemlendi. Ortalama Testosteron ve inhibin-B düzeylerinde taze ve krioprezerve örneklerde istatistiksel olarak fark saptanmadı. Yine c-kit ile immunohistokimyasal olarak boyanarak spermatogonial kök hücrelerinin tüm örneklerde gösterilmesi, germ hücrelerinin canlılığını ortaya koydu.

Çalışma krioprezerve edilmiş intakt testis biyopsilerinin taze testiküler dokudan fonksiyonel ve yapısal olarak önemli farklılıklar taşımadığını göstermiştir. Fakat çocuklardan alınan testis dokuları potansiyel malign hücreler içerebilmektedir. Bu nedenle saf spermatogonia elde etmek için efektif magnetik immunobeads ve/veya dansite gradient santrifüj yöntemlerine ihtiyaç vardır. Günümüz koşulları içinde saflaştırılmış spermatogonia süspansiyonlarının enjeksiyonundan hastalar fayda göremeyecekler gibi görünmektedir. Ancak in vitro koşullarda haploid gametlerin üretilmesine imkan veren metodların bulunması ile hastalar krioprezerve edilen testis dokularından yararlanılabilecektir. Orşiopeksi sırasında rutin olarak alınan testis biyopsilerinin dondurulup saklanması ileride fertilitenin erişkin hayat için korunmasında bir yol olabilir.

Çeviri:

Dr. Kaan Akbay, Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sperm yıkama öncesi ve sonrası semende elektronmikroskopi ile DNA fragmentasyon analizi

Piomboni P, Bruni E, Capitani S, Gambera L, Moretti E, La Marca A, De Leo V, Baccetti B. Arch Androl. 52:51-59, 2006.

Bu çalışmada, bir grup insan sperm örneğinde swim-up ile yıkama öncesi ve sonrasında DNA fragmentasyon durumu, elektronmikroskopik inceleme ve TUNEL yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Swim up sonrası normal yapıdaki spermelerin sayı ve konsantrasyonlarında anlamlı artışlar gözlenirken, nekrotik ve apoptotik hücre yüzdelğinde anlamlı azalmalar görülmüştür. Buna karşı, immatür sperm yüzdelğinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Üremeye yardımcı tekniklerde (ÜYT) kullanılacak normal morfolojili motil spermelerin semendeki immatür germ hücreleri, eritrosit, lökosit ve epitel artıklarından ayırt edilebilmesi amacıyla bir çok teknik geliştirilmiştir. İlk bulunan yöntem olan swim up metodunun motil sperm fraksiyonlarını önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Sperm seleksiyonları için diğer yöntemler ise Percoll ayrıştırması, pure sperm ayrıştırması ve glass wool filtrasyonudur. Yı-

DNA fragmentasyonunun anlamlı derecede düştüğü bildirilmiş olup, swim up işleminin sperm DNA'sına zarar vermediği ortaya konmuştur.

Bu çalışmada yaşları 29-42 arasında değişen, en az 3 yıl korunmaksızın cinsel ilişkileri olan, serum hormon değerleri normal, eşleri ortalama 31 yaşında ve sağlık sorunları bulunmayan idiyopatik infertilite tanılı 17 hasta semeni analiz edilmiştir. Swim up metodu ile yıkama öncesi ve sonrası kromatin fragmentasyon durumları TUNEL yöntemiyle araştırılmış ve ayrıca elektronmikroskobu ile görüntülenmiştir. Elektronmikroskobu altında inceleme, sperm hücre organellerinin detaylandırılabilmesi ve DNA fragmentasyonlarının doğrudan gözlemlenebilmesi nedeniyle, sadece Kruger kriterlerine göre spermin morfolojik incelenmesinin yapılabildiği ışık mikroskobu altında araştırmalardan farklılık gösterir. Elde edilen sonuçlar tabloda verilmiştir.

Tablo 1. Sperm yıkaması önce ve sonrasında, yapısal özellik oranları.

	Ortalama % ± SD Önce	Sonra
Sperm sayısı / ml	185.1 ± 24.1	16.5 ± 5.5**
İleri motil	43.3 ± 10.01	76.7 ± 16.1**
Ultrastrüktürel defeksiz sperm	1.0 ± 0.3	5.2 ± 10.3**
İmmatürite	58.7 ± 14.1	56.6 ± 16.3
Nekroz	37.1 ± 8.4	18.8 ± 6.2**
Apoptoz	10.0 ± 2.3	8.2 ± 1.1*

*p<0.05; ** p<0.01

kama yöntemlerinin temel amacı, ışık mikroskobu altında saptanabilen Kruger'in kesin kriterlerine uygun morfolojide yüksek konsantrasyonda spermatozoa elde etmektir. Fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranları ele alındığında bu yöntemler arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Değişik çalışmalarda pure sperm ve percoll gradient yöntemleriyle seçilen spermelerin kromatin kondensasyon kalitesinde düzelme saptanırken, swim up sonrası

Sonuç olarak; swim up sonrası hazırlanan preparatlarda hazırlama öncesine göre nekrotik, apoptotik ve sitoplazmik artık taşıyan spermelerin anlamlı derecede azaldığı anlaşılmaktadır. Buna karşılık, immatür, akrozomu bozuk sperm hücrelerinin swim up prosedürü sonrası hazırlanan preparatlarda hala varlıklarını korudukları da gözlenmektedir. Sadece DNA hasarlarının değil, bozuk akrozom yapısının da fertilizasyonda önemli rolü olduğu göz önüne

alınarak, swim up yöntemi sonrası hazırlanan semen örnekleriyle yapılan ÜYT uygulamalarında alınan başarısız sonuçlardan, normal görünümlü ama hasarlı DNA içeriğinin yanı sıra, bozuk akrozom yapısının da sorumlu olabileceği anlaşılmaktadır.

Çeviri:**Dr. Ayhan Öztokatlı****Üroloji Uzmanı, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

Sperm DNA fragmentasyonu: Erkek infertilitesinde eşik değer

Sergerie M, Laforest G, Bujan L, Bissonnette F, Bleau G.
Hum Reprod. 2005 Dec;20(12):3446-51.

Sperm DNA fragmentasyonunun derecesi gametin genetik materyalinin bütünlüğünü yansıtır. Sperm DNA bütünlüğünü değerlendirmek için en sıklıkla kullanılan teknikler TUNEL, Comet ve sperm kromatin yapısı (SCSA) testleridir. Babaya ait genomun ve böylece hamileliğin değerlendirilmesi için, klinik olarak yararlı olan bu testlerin her biri ile DNA fragmentasyonu eşik değerleri belirlenmelidir. TUNEL testi ile saptanan fragmente DNA oranıyla yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulamalarının başarısı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda fragmente DNA'nın YÜT başarısını etkilediği saptanmıştır ancak universal bir eşik değeri saptanmış değildir. Bu çalışmanın amacı, fertilitesi kanıtlanmış erkeklerde ve infertilite için değerlendirilen erkeklerde TUNEL testi ile ölçülen sperm DNA fragmentasyonu yüzdelerini kıyaslayarak bir ayırıcı eşik değeri oluşturmaktır.

Semen örnekleri infertilite araştırması için androloji laboratuvarına başvuran çiftler arasından rastgele 66 erkekten ve fertilitesi kanıtlanmış 47 erkekten alındı. Spermatozoa (5 milyon) oda ısısında santrifüjle seminal plazmadan ayrıldı. Pelet sonra Dulbecco'un fosfat tamponatlı salinin 1 ml'si içinde karıştırıldı. Ve en az 30 dakika için PBS'de %1'lik 8 ml formaldehitte fikse edildi. Santrifüjden sonra peletler iki kez yıkandı ve 4 derecede PBS'de depolandı.

TUNEL yöntemiyle flow sitometrik ölçümle DNA fragmentasyon oranı saptandı. TUNEL Veri Analizi, fertil ve infertil hastaları ayırmak için yapılan TUNEL testi ile ölçülen sperm DNA fragmentasyonunun prediktif kapasitesi, ROC eğri analizi ve lojistik regresyon analizi ile çalışıldı. Eğri altındaki alan ve %95 güven intervalleri tahmin edildi. Analizler STATA 6.0 programı ile yapıldı.

Gruplar arasında yaş, cinsel perhiz süresi ve semen volumü açısından fark yoktu. Umulduğu gibi sperm konsantrasyonu fertil grupta anlamlı olarak yüksekti ($102.4 \pm 66.4 \times 10^6$ milyon/ml'ye karşı $62.9 \pm 33.2 \times 10^6$ milyon/ml). İnfertil hastalar fertillerden daha fazla ortalama

DNA fragmentasyon düzeyine sahipti ($40.9 \pm 14.3\%$ 'ye karşı $13.1 \pm 7.3\%$, $p < 0.001$). Fertil hasta grubunda en yüksek sperm DNA fragmentasyonu değeri %43.8 idi. İnfertil hasta grubunda en düşük sperm DNA fragmentasyonu değeri %14.6 idi.

ROC eğri analizi esnasında, sperm DNA fragmentasyon değerlerinin değişen yüzdeleri TUNEL testi için optimum sensitivite ve spesifite değerlerini hesap etmek için kullanıldı. ROC eğrisinin altındaki en iyi alan, %20 sperm DNA fragmentasyonu için elde edilen 0.93 değeri idi. Fertil ve infertil erkekleri ayırmak için TUNEL testi ile hesap edilen eşik değeri %20 değeri idi. Bu eşik değeri infertil ve fertil hastaları ayırmada %89.4 spesifiteye, %96.9 sensitiviteye sahipti. %20 sperm DNA fragmentasyon eşik değerinin pozitif ve negatif prediktif değerleri yüksekti (%92.8 ve %95.5).

Bizim çalışmamızda, ROC eğri analiz bulguları, TUNEL testi ile ölçülen sperm DNA fragmentasyonunun fertil ve infertil popülasyonu ayırmada iyi bir prediktif parametre olduğunu gösterdi. Fertillerle infertil hastaları ayırmada TUNEL testinin prediktif değeri oldukça yüksek görünmektedir. Bu bağlamda daha geniş gruplarda ilave prospektif çalışmalar bu değerleri rafine etmek için gereklidir. Bu çalışmada, sperm DNA fragmentasyonu standart semen parametrelerinden daha iyi tanısal ve prognostik özelliklere sahip olabilen sperm niteliğinin bir bağımsız ölçütü olarak gösterildi. ROC eğri analizine dayanan şimdiki veriler fertil ya da infertil klasifikasyonuna izin verebilmesine rağmen, yeni çalışmalarla sperm DNA bütünlüğü değerlerini daha düşük normal limitlere çekmek gerekli görülmektedir.

Çeviri:

Prof. Dr. Alim Koşar

SDÜ Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Ultrason kılavuzluğunda testis aspirasyon biyopsilerinin güvenilirliği ve varikoselektomi sonuçlarını öngörmedeki kullanımının etkinliği

Joel L. Marmar, Susan Benoff

Human Reproduction 20(8):2279-2288, 2005

Varikoselin semen kalitesi üzerindeki etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. En çok kabul gören açıklama değişen testiküler kan akımına bağlı testiküler ısı artışıdır. Bu açıklama tatmin edici değildir çünkü fertil ve infertil erkeklerin skrotal ısıları büyük ölçüde örtüşmektedir. Varikozel onarımı genellikle testiküler ısıyı düşürmektedir ancak bu hastaların yalnız %35-46'sında fertilitayı geri getirmektedir. Bu nedenle tek başına varikozel infertilitenin temel nedeni olmayabilir ve varikoselin diğer moleküler ve genetik faktörlerle etkileşimi infertilite durumunu yaratabilir. Bu durumdan yola çıkarak bu çalışmada moleküler ve genetik belirteçlerin varikozel cerrahisinin sonuçlarını öngörmedeki etkinliği araştırılmıştır. Ayrıca bununla bağlantılı olarak ultrason eşliğinde perkütan testis biyopsisinin morbiditesi incelenmiştir.

Doppler pozitif lezyonlu ve en az bir semen parametresi WHO standartlarının altında olan 60 hastaya subinguinal mikrocerrahi ile varikoselektomi yapılmış ve cerrahi sırasında ultrason kılavuzluğunda 18 gauge 1,25 inch angiocath ile aspirasyon biyopsileri uygulanmıştır. Bu yolla yaklaşık 100-200mg doku sağlanmıştır. İntratestiküler damarların pozisyon ve perfüzyonunu değerlendirmek için renkli Doppler ve power Doppler ultrason biyopsiden hemen sonra ve işlemi takip eden 2. ayda yapılmıştır. Testiküler kadmiyum seviyelerinin, L-VDCC-a1C mRNA (L tipi voltaj bağımlı kaliyum kanalı) sekanslarının ve apoptozisin analizlerine ilaveten pre ve post operatif semen analizleri toplanmıştır. Varikozel cerrahisine pozitif yanıt, preoperatif değerlere göre sperm yoğunluğunda >%50 artış olarak tanımlanmıştır. Fertilitesi ve obstruktif azoospermisi kanıtlanmış, geçirilmiş vazektomi nedeniyle IVF/ICSİ için sperme ihtiyaç duyulan 5 erkek kontrol grubunu oluşturmuştur.

Pre ve post operatif semen analizleri dikkate alındığında, semen parametrelerinin cerrahi ve biyopsi sonrasında belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. İnfertil 60 varikozel hastasının 24'ü (%40) varikozel cerrahisine normal spermatojenik yanıt vermiştir. Biyopsi sonrası nadiren skro-

tum cildinde hafif morarma kaydedilmiş ancak destek, buz tatbiki ve asetaminofen ile gerilemiştir. Testislerde kalıcı nodül izlenmemiştir. Biyopsinin hemen sonrasında yapılan ultrasonda 51 hastanın 40'ında (%78,3) 2-3mm boyutlu hipodens defektler izlenmiştir, ancak 2. ayda yapılan ultrasonda çalışma grubunun %100'ünde gözlenebilir ultrasonik defekt saptanmamıştır. Kontrol renkli ve power Doppler ultrason intratestiküler vasküler yapının aynı pozisyonda kaldığını ve perfüzyonun değişmediğini göstermiştir. Kadmiyum ölçümünün her iki testiste anormal olduğu olgular toplam çalışma grubunun %31.3'ünü, bir testiste anormal olduğu olgular %32.8'ini, her iki testiste normal olduğu olgular %35.9'unu oluşturmaktadır. Unilateral kadmiyum ölçümü normal olan olguların %70.5'inde, bilateral kadmiyum ölçümünün normal olduğu olguların %78.9'unda iyileşme olduğu bulunmuştur. Kadmiyum seviyesi unilateral testiste anormal olanların ancak %33'ü, her iki testiste anormal olanların %13.8'i iyileşme göstermektedir. Toplam etkinlik açısından bilateral yapılan ölçümün daha güçlü olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, unilateral L-VDCC ekspresyonunun postoperatif başarıyı tahmin etmedeki pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %78.6 ve %85.7; bilateral ekspresyon gösterenlerin ise %85.7 ve %92.8'dir.

Testiküler hasar olmaksızın testis dokusunun ultrason eşliğinde single stick perkütan aspirasyon biyopsileriyle elde edilebileceği gösterilmiştir. Angiocath girişi intratestiküler damarlardan uzağa yapılırsa 2. ayda gri skalada intratestiküler defekt görülmemekte, renkli/power Doppler ile herhangi bir damarsal değişikliğe rastlanmamaktadır. Bu perkütan işlemle hastalarda açık biyopsiden daha az ağrı ve şişlik görülmüştür. Her ne kadar cilt ekimozları nadiren görüldüyse de hiçbirine drenaj gerekmemiştir ve hiçbir hastada hematoma ya da kalıcı nodül izlenmemiştir.

Bu çalışmada testiküler dokudaki moleküler/genetik belirteçlerin (kadmiyum düzeyi ve L-VDCC ekspresyonu)

varikosektomi sonrası sperm parametrelerinde iyileşmeyi öngörebildiği gösterilmiştir. Biyopsilerden sağlanan bu moleküler verilerin tedavinin planlamasında faydaları mevcuttur. Varikozel cerrahisini takiben gelişen hamilelik oranları sadece %35-40 olduğundan, bu moleküler belirteçler en çok faydayı sağlayacak hastaları önceden belirlemede yardımcı olabilir. Bu çalışmada varikoselli infertil erkeklerde, sol ya da bilateral varikozel olmasından bağımsız bir şekilde apoptozisin bilateral arttığı saptanmıştır.

Ayrıca bu çalışma, ultrason eşliğinde perkütan testis biyopsilerinin güvenilir olduğunu ve ürologların bu biyopsileri ve belirteçleri preoperatif değerlendirme sırasında kullanabileceklerini göstermiştir.

Çeviri:**Dr. Ege Can Şerefoğlu, Op. Dr. Koray Ağras****Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,****2. Üroloji Kliniği**

İnsan spermiogenezisinde hücre iskeletindeki dinamik değişiklikler

Tachibana M, Terada Y, Murakawa H, ve ark. *Changes in the cytoskeleton during human spermiogenesis.* Fertil Steril. 2005 Oct;84 Suppl 2:1241-8.

İnsan spermiogenezisinde iki ana aşama vardır: diploid spermatogonyumdan haploid spermatid oluşumu ve spermiogenezis sürecinde haploid spermatidden matür spermatozoon gelişimi. Mikrotübül ve mikrofilamentler hücre iskeletinde ve hücre hareketinde görev alan yapılardır. Birçok hayvan hücresinde mikrotübül hücre iskeletinin sentrozomu farklı protein yapısından oluşmuştur. Aktin yapısındaki mikrofilamentler hücre içindeki yapılardandır, görevi ise akrozomun tutunmasında veya baş yapısının şekillenmesindedir. Hücre iskeleti memeli spermiogenezisinde aktif değişikliklere uğrar, bu değişiklikler insanda yeterince araştırılmamıştır. Buradaki bozukluklar spermatozoa yapısında morfolojik bozukluklara neden olacaktır. Bu çalışmada insan spermiogenezisindeki mikrotübül ve mikrofilament değişiklikleri araştırılmıştır. Ayrıca mikrotübül hareketinden sorumlu perisentriol protein ekspresyonu da incelenmiştir.

16 azoospermik hastadan tanı amaçlı TESA (testiküler sperm aspirasyonu) ile materyel elde edilmiştir, bu vakalardan üçü obstrüktif azoospermi idi. Histolojik değerlendirmede Johnson skoru 9 ve üzeri normal spermatogenez olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 40 (35-45), ortalama FSH değeri 7.1 mIU/ml (2.7-9.4). Elde edilen seminefer tübülleri bir dizi işlemle geçirilerek içerisindeki spermato-genetik hücreler elde edilmiştir. Mikrotübüller beta-tubulin ve asetil alfa-tubulin ile işaretlenmiştir. Radomin falloidin beta aktin işaretlenmesinde kullanıldı. Fonksiyonel perisentriol protein işaretlenmesinde poliklonal anti gama tubulin ve antisentrin kullanıldı.

Sonuç olarak, spermatogenetik serinin en küçük hücresi, çekirdeği 6-7 mikron metre olan round spermatid (Sa) hücresidir. Erken evre round spermatid hücresinde DNA boyası ile kromatin boyanmıştır. Bu evrede (Sa) ne akrozom vezikülü ve yapısı nede mikrotubul ve mikrofilament saptanmamıştır. Buna karşın geç evre hücrelerde spermatid akrozomal veziküller görülmüştür. Sb1 gelişim döneminde akrozom çekirdeğin üzerini örtmeye başlar-

ken çekirdekte yuvarlak görüntüsünden uzaklaşır. Mikrofilamentler akrozom yapısının yakınında birikmeye başlar. Sb2 spermatid evresinde hücre uzamaya başlar. Bu evrede mikrotübüller akrozomun karşı yönünde toplanır. Nükleus kondensasyonu ile birlikte mikrofilamentler akrozom yapısında yoğunlaşır. Daha sonraki aşamada (Sd spermatid) ufak mızrak şeklinde başı vardır, kuyruk uzar ve sitoplazmik damlacıklar orta parçanın önünde birikir. Matür spermatozoada ise organize mikrofilament yapısı saptanamamıştır.

Üç boyutlu mikroskop ile sitoplazma ve manşet yapısı ayrıntıları ile incelenmiştir. Erken Sb2 spermatidlerde nükleus çevresinde yüzük şeklinde mikrotubul birikmesi olur ve 3 sütunlu yapı oluşturur, bu da manşeti yapar. Daha sonra manşet mikrotubulleri sıklığını artırır ve iç şeklini alır. Geç dönem spermatidde flagellum belirginleşir, Sc spermatid evresinde manşet kaybolur. Ayrıca perisentriol proteinler gama tubulin ve sentrin ekspresyonu araştırıldı. Gama tubulin ekspresyonu kısmi olarak mayoz ve somatik hücre bölünmesinde olmaktadır. Bizim gözlemimizde gama tubulin spermatogenetik hücrenin mayoz bölünmesinde iç ucunda saptanmıştır. Sentrinde aynı şekilde aynı bölgede saptanmıştır. Erken Sa spermatid hücresinde centrin akrozomun aksi tarafında çekirdek çevresinde birikir. Ayrıca Sb2 spermatid ve matür testiküler spermatozoada da centrin saptanır. Fakat gama tubulin yalnız uzamış Sb2 spermatidde görülür.

Bu çalışma sonuçları daha önceki bulgular ile uyumludur, mikrofilamentler akrozom bölgesinde bir iki fakat birçok matür testiküler spermatozoada mikrofilament toplanması tespit edilmemiştir. Çalışma Sb2 evresinde hücre iskelet sisteminde birçok değişikliğin olduğunu teyit etmektedir. Maturasyon duraklaması sıklıkla round spermatid evresinde olur ve spermiyasyon devresinde bozukluk seyrek olur. Hücre iskeletinde dinamik morfolojik değişiklikler Sb2 döneminde olur ve insan sperminde maturasyonda ve morfolojik yapısında önemlidir. Özellikle teratozo-

ospermi ve maturasyon duraklamasına bağlı infertilitenin açıklanmasında hücre iskelet sisteminin araştırılması yardımcı olabilir.

Çeviri:

Prof. Dr. Hamdi Özkara

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Fibröz kılıf displazili infertil erkekte gen delesyonları

Baccetti B, Collodel G, Estenoz M, Manca M, Moretti E, Piomboni P
Human Reprod. 2005 Oct;20(10):2790-4

Toplumda infertil çift oranı %15 ve bunların %50'si erkek faktörüdür. Astenozoospermili erkeklerin spermleri transimion elektron mikroskop ile incelendiğinde tespit edilebilen sperm kuyruk defektlerinin genetik yapısal defektler ile ilişkili olabildiği görülmektedir. Fibröz kılıf displazisi (Dysplasia of the fibrous sheath (DFS), genetik sperm defektidir. Aksonemal ve periaksonemal sitoskeleton displastik gelişim ile tanımlanır. Bu çalışmada sperm sayısı normal ve tümü hareketsiz ve fibröz kılıf displazili tüm spermleri erkek Akap3, Akap4 gen delesyonları, 18, X ve Y kromozomlarının mayotik segregasyonu ve Y mikroddelesyonları araştırıldı.

Metot: Regional Referral Center da 32 yaşındaki 3 yıllık primer infertil olan erkeğin değerlendirmesi yapıldı. Ailesel tıbbi geçmişi karyotip analizi PCR analizi fiziksel muayane, hormon değerlendirmesi ve semen analizi yapıldı. Eşi 30 yaşında fertilitte yönünden normaldi. Mikroskop olarak Philips CM10 transmission electron microscope (TEM; Philips Scientifics, Eindhoven, The Netherlands). kullanıldı ve 300 sperm analiz edildi. Y kromozom mikroddelesyonu için PCR European Academy of Andrology (EAA)'nin hazırlamış olduğu protokole göre yapıldı. İmmunofloresans işleminde, mouse monoclonal anti- AKAP 82 ile AKAP 4 varlığı araştırıldı. FISH ile spermlerdeki

anöploidi oranı değerlendirildi.

Sonuç: Sperm sayısı 35x10⁶ /ml, motilite %0, Canlılık (eosin-nigrosin) %82 olarak bulundu. Ultrastructural sperm değerlendirmesi fibröz kılıf displazi olduğunu göstermiştir. Sperm kuyruğu oldukça kısa, fibröz kılıfta düzensiz organizasyon, değişmiş aksonemal yapı, zaman zaman dynein kollarının olmayışı gözlemlenmiştir.

AKAP 4 proteini için yapılan immunokimyasal boyama sperm kuyruğunda negatif sonuç alınmıştır. PCR analizi ile intagenik AKAP3 ve AKAP4 genlerinin delesyonları açığa çıkarıldı. Spermde Fluorescence in situ hybridization (FISH) XY dizominin yüksek olduğunu gösterildi.

Tartışma: Bu infertil hastada fibröz kılıf displazi, Akap3 ve Akap4 genlerinde partial delesyonlar ve fibröz kılıfta AKAP4 proteininin yokluğu arasında muhtemel ilişki olduğu elde edilen sonuçlar gösterir. Ancak bu bulgular, fibröz kılıf displazisi olan diğer dört hastada tespit edilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları moleküler analizle konfirme edilmelidir.

Çeviri:

Gülşen Aktan

İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı

Hiperprolaktinematik erkeklerde 24 aylık kabergolin tedavisi seminal sıvının kalitesini normalize eder

De Rosa M, Ciccarelli A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, Lombardi G and Colao A
Clinical Endocrinology. 2006; 64:307-313.

Prolaktin (PRL), hipotalamus-hipofiz-gonad aksında fonksiyonel bir modülatördür. Hiperproktinematik erkeklerde muhtemelen LH'in supresyonu ve bunun sonucunda T sekresyonunun azalması ile spermatogenezde yetmezlik, gonadal ve seksüel fonksiyonlarda yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Bir dopamin agonisti olan ve özellikle D2 selektif reseptör agonisti olan Kabergolin, kadınlarda tümör kitlesinin ve hiperprolaktineminin kontrolünde oldukça başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Ancak hiperproktinematik erkeklerde veriler oldukça sınırlıdır.

Bu çalışmadaki ilk amaç, modern testlere göre değişen semen kalitesi prevalansını değerlendirmek ve prolaktinomali erkekler ile aynı yaş grubundaki kontrol grubunun değerlerini karşılaştırmaktır. İkinci amaç ise, Kabergolin ile 6 ay ve 24 aylık tedavi sonucunda hiperprolaktineminin kontrolü ile semen kalitesinde oluşan değişiklikleri araştırmaktır. Ocak 1996 ile Haziran 2002 tarihleri arasında yeni hiperprolaktinemi tanısı alan 65 olgu ile aynı yaş grubunda olan sağlıklı 60 gönüllü erkek kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; makroprolaktinoması olan ve serum PRL seviyesi ≥ 6000 mU/l ve MRI'de hipofiz tümörü çapı ≥ 1 cm olan hastalar ile, mikroprolaktinoması olan serum PRL düzeyleri ≥ 1500 mU/l ve tümör çapı < 1 cm olan hastalardı. Çalışmaya alınan hastaların tümü libido azalması, seksüel potense azalma ve çeşitli derecelerde infertiliteden yakınmakta idi. Altı aylık tedaviden sonra, 18 makroprolaktinomali ve 4 mikroprolaktinomali toplam 22 hastada T replasman tedavisi gerektiğinden dolayı çalışmadan çıkartıldılar ve 32 makroprolaktinomali ve 11 mikroprolaktinomali hasta 24 ay boyunca takip edildiler. Tüm hastalara Kabergolin ilk basamak tedavisi olarak başlandı. Tedaviye oral 0,5 mg haftada bir olacak şekilde başlanıp, haftada iki defa 0,5 mg olarak devam edildi. Doz ayarlaması her 4 haftada bir PRL supresyon derecesine göre ayarlandı. Hormon düzeyleri 450 mU/l'nin üzerinde olan hastalarda doz artırıldı ve bazı olgularda doz tedrici olarak haftada 3,5 mg'a

kadar çıkartıldı. Hastaların seminal sıvılarında; total sperm sayısı, ileri hareketlilik, eosin testi, hipoosmotik şişme testi, bovine servikal mukus penetrasyon testi, acridine orange testi, sperm curvilinear velocity, sperm linear velocity ve sperm başının lateral hareketinin amplitüdüne bakıldı.

Makro ve mikroprolaktinomali hastalar arasında FSH, LH, T düzeyleri ve semen analiz sonuçları bakımından farklılık yoktu. Makroprolaktinomalılarda düşük sperm linear velositesinin artmış prevalansı dışında semen kalitesindeki değişiklikler benzerdi.

Altı aylık kabergolin tedavisinin semen kalitesi üzerine olan etkileri: Tedavi ile PRL düzeyleri, 50 makroprolaktinomali hastanın 38'inde (%76), 15 mikroprolaktinomali hastanın 12'sinde (%80) normale indi. T değerleri yükselerek makroprolaktinomali 32 hastada (%64) ve mikroprolaktinomali 11 hastada (%73) normal düzeye geldi. Kabergolin ile 6 aylık tedavi ile PRL düzeyleri normale gelen 50 hastada semen kalitesinde iyileşmeler gözlemlendi.

Yirmi-dört aylık kabergolin tedavisinin semen kalitesi üzerine etkisi: Otuz iki makro ve 11 mikroprolaktinomali toplam 43 hastanın 12 ve 24 aylık tedavi sonuçları elde edilebildi ve bunlara T veya gonadotropin replasman tedavisi gerekmedi. İki hasta hariç tümünün PRL düzeyleri normale indi. On iki aylık tedaviden sonra semen analizi, çoğu hala normal kontrol grubununkinden düşük olmasına rağmen yine de önemli iyileşmeler gösterdi.

Bununla birlikte, 24 ay kabergolin tedavisinden sonra seminal sıvı karakteristikleri, canlı spermatozoa sayısı, sperm membran fonksiyonu, sperm kinetik indeksi ve sperm nükleer DNA bütünlüğü hariç, kontrol grubununkilerle benzerdi.

Sonuç olarak, uzun süreli kabergolin tedavisi ile hiperprolaktinomali erkeklerin %66.7'sinde PRL'in normale inmesini takiben gonadal aksın fonksiyonları da normale dönmüştür. Semen volümü ve sperm sayısı diğer sperm parametrelerinden daha erken restore olmuştur. Tedavi-

nin 24 ayından sonra seminal sıvı analiz sonuçları, tüm mikroprolaktinomalı erkeklerle makroprolaktinomalı erkeklerin %75.6'sında kontrol grubunun değerleriyle karşılaştırılabilir düzeye gelmiştir.

Çeviri:

Doç. Dr. Yılmaz Aksoy

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Üroloji AD

Non obstrüktif azoospermili (NOA), hastaların testiküler dokularından erkek germ hücre-benzeri hücrelerin (GSC-LC) izolasyonu ve in vitro haploid erkek germ hücrelere farklılaşması

Lee DR, Kim KS, Yang YH, Oh HS, Lee SH, Chung TG, Cho JH, Kim HJ, Yoon TK, Cha KY: Isolation of male germ stem cell-like cells from testicular tissue of non-obstructive azoospermic patients and differentiation into haploid male germ cells in vitro. Hum Reprod. ;21(2):471, 2006.

Spermatogenezis testisin seminifer tübüllerinde kök hücrelerin çoğaldığı ve haploid serbest spermilere farklılaştığı bir süreçtir. Spermatogonia matür sperm üretimi ve kendini yenileme arasında dengeyi sürdürmek zorundadır.

Son zamanlarda sıçan Germ Stem Cell (GSC), genomik modifikasyon veya ko-kültür ile invitro üretilmiştir. Genomik modifikasyon veya ko-kültür, GSC çoğalmasını indüklemek insan uygulamaları için uygun değildir.

Bu çalışmanın amacı NOA'lı hastaların testiküler dokularından erkek germ hücre benzeri hücrelerin (GSC-LC) izolasyonu, tanımlanması ve çoğaltılması için gerekli kültür ortamını araştırmaktır.

Bu çalışmada RT-PCR ile stage-specific marker genlerinin expressiyonu değerlendirildi ve GSC-LC'nin kültüründen elde edilmiş hücreler için, özellikle integrin 1 ve Oct-4 GSC için, c-Kit spermatogonia ve spermatosit için, Scp3 ve testis-specific histone protein (TH2B) spermatosit için, transition protein (TP)-1 spermatidler için kullanılmıştır.

ICSI programındaki TESE ile NOA'lı hastalardan testis dokusu elde edilmiş sperm veya round spermatidlerin incelenmiş örneklerde sperm yokluğunda, kalan testis materyalleri sonraki tanı için kullanılmıştır. 13 hasta incelenmiş ve bu hastalar 11 Sertoli Cell Only (SCOS) ve 2 matürasyon arrest (MA) den oluşuyordu. Disseke edilmiş materyal enzim solüsyonu ile ayrılmış ve in vitro kültüre edilmiştir. 2-4 hafta sonra 4 SCOS (%36.3), 2 MA (%100) her ikisi de büyük multiselüler koloniler (her biri yaklaşık 100 hücreden oluşan) gösterilmiş ve çoğalmıştır. SCOS hastalarından diğer 3 tanesinin kültüründeki koloni benzeri yapılar oluşmuş fakat birkaç ekimden sonra dağılmıştır. Kalan 4 hasta kültür materyali koloni formasyonu gösteremedi ve 4 hafta sonra atılmıştır.

Takip eden 5. pasajda koloniler 2 örneğe bölünmüştür. Bir tanesi tespit edilip karakterize edilirken, diğeri in vitro diferansiasyon için indüklenerek ekilmiştir. Ayrıca immunohistokimyasal analiz GSC için immunoljik markerlar olan integrin B-1 ve Oct-4 üreten hücreler göstermiştir. Fakat farklılaşmamış germ hücrelerinin markerı olan c-Kit üretmemiştir. 13 hastanın üretilmiş materyallerinin RT-PCR analizi sadece oluşan koloniler GSC ve kök hücre markerı olan Oct-4 integrin B-1 salgıladığını göstermiştir.

Kolonilerdeki GSC-LC nin varlığının doğrulanmasından sonra in vitro kültürle spermatogonik hücrenin farklılaşmasını indüklenmiştir. 2-6 haftalarda kültür Oct-4 mRNA expressionu enkasule hücrelerde kaybolmuş; tersine, c-Kit, Scp3, TH2B ve TP-1 genlerini 2-6 haftada eksprese etmiş ve bu ekspresyon spermatogonia, spermatocytes ve spermatidlerin varlığını göstermiştir. FISH analizi ile 6 haftadan sonraki kültürlerde az sayıda ayrılmış haploid ve tetraploid hücreleri ortaya çıkarılmıştır.

Embriyo üretmek için haploid germ hücrelerinin kapasitesini göstermek amacıyla kontrollü over stimülasyonu ile elde edilmiş matür insan oositinin içine 6 hastadan elde edilmiş round spermatid benzeri hücreler enjekte edilmiş ve 3 gün kültürde takip edilmiştir. Altı eşten alınan 51 oosit ICSI'ye tabi tutulmuştur. 7 SCOS'lu ve 3 MA'lı bölünmüş embriyo, 2 tane MA hastasının eşinin 4 tane SCOS hastasının eşinine transfer edilmiştir. Hiç implantasyon gerçekleşmemiştir.

NOA'lı hastaların testiküler dokularında GSC-LC'nin izolasyonunun devamının ve farklılaşmasını tanımlayan ilk rapordur. Önceki yayınlara uygun olarak GSC-LC uzun dönem kültüre maruz bırakılamamıştır. Spesifik olarak koloniler 10 ardışık pasajlardan önce kayboluşlardır. Bu durum genişletilmiş kültürlerde ve yetersiz kültür şartlarında otolog besleyici hücrelerin yaşlanmasına yol açmıştır. Daha

iyi bir besleyici serbest sistemin geliştirilmesi GSC-LC nin yaşam süresini uzatacaktır.

Sonuç olarak bu çalışmada SCOS tanısı konmuş NOA'lı hastaların %30'unda GSC- LC gözlemlenmiş. Bu in vitro kültür sistemi NOA'lı hasataların testis dokularında GSC-LC elde edilmesinde başarılı olmuştur. Böylece bu kültür sistem NOA'nın tedavisinde yardımcı olabilecek

germ hücre varlığında faydalı olduğu sonucunu ve IVF'de in vitro spermiogenesisin indüklenmesinde bu sistem faydalı olabileceği sonucu çıkarılmıştır.

Çeviri:

Dr. Ömer Kurt

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kistik fibrosis transmembran kondaktıns regülatör miktarının insanda görülen hidrosalfinks de artması

Louis Chukwuemeka Ajonuma, Ernest Hung Yu Ng, Pak Ham Chow, Cathy Yui Hung, Lai Ling Tsang, Annie Nga Yin Cheung, Christine Brito-Jones, Ingrid Hung Lok, Christopher J. Haines and Hsiao Chang Chan
Human Reproduction 2005 20(5):1228-1234

Hidrosalfinks fallop tüplerinde anormal sıvı birikmesidir. Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmaya çalışan kadın olguların %30'unda bu patoloji sorumludur ve in vitro fertilizasyon (IVF) da başarısız sonuç alınmasında önemli bir nedendir. Hidrosalfinkse neden olan ve fallop tüplerinin epitelinden salgılanan salgının gerek embriyo gerekse sperm üzerinde toksik etkileri daha önceki çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Hidrosalfinks patofizyolojisi üzerine bir çok teoriler rapor edilmişse de nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Hidrosalfinks oluşumundan sorumlu olan tüp epitelindeki sekresyon ve absorpsiyon arasındaki orantısızlık şimdiye kadar araştırılmamıştır. Bu çalışmada Kistik Fibrosis Transmembran Kondaktıns Regülatör'ün (KFTR) (c-AMP bağımlı klor kanalı düzenleyicisi) hidrosalfinkste rolü irdelenmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda KFTR kadın üreme organlarında bulunduğu, elektrofizyolojik ve moleküler düzeydeki çalışmalarda bu molekülün iyon transportunda önemli bir rolü olduğu rapor edilmiştir.

Bu çalışmada hidrosalfinkli fallop tüp epitel hücreleri Mason Trikom boyası ile boyanmış ve Revers Transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) (M-RNA seviyesi ni saptar), immünohistokimya ve immünoflorasan çalışmalarıyla KFTR'ün artış artmadığı ve fallop tüpündeki lokalizasyonu araştırılmıştır.

Çalışmada hasta grubu, kliniğe tübal faktöre bağlı infertilite nedeniyle başvuran 6 olgunun laparoskopi sırasından fallop tüplerinden alınan dokulardan oluşturulurken, kontrol grubu doğum kontrolü amacıyla çift taraflı salpinjektomi yapılan 3 olgunun fallop tüplerinden oluşmakta-

dır.

Çalışmanın sonucunda, Mason Trikom çalışmasında hasta grubundan alınan dokularda epitel transformasyonu, fokal epitel ayrılmaları saptanmış. İmmünohistokimyasal boyamada hasta grubunda gerek lokalizasyon gerek boya intensitesinin kontrol grubundan (grafiğe göre yaklaşık 5 kat daha fazla) istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu gösterilmiştir. Aynı bulgular rakamsal düzeyde de kanıtlanmış ve RT-PCR da KFTR'ün hidrosalfinkli hücrelerde normal fallop tüp epiteline oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak oranda arttığı saptanmıştır.

Bu artışa kronik Klamidia enfeksiyonlarının sebep olabileceği daha önce yapılan raporlar ışığında belirtilmiştir. Kronik enfeksiyonlar sonrasında klor sekresyonu ve sodyum reabsorpsiyon dengensin de bozulma olabileceği ve bunun sıvı birikmesinde rol alabileceği rapor edilmiştir.

Fallop tüplerinden uterus boşluğuna dönen fazla sıvının gerek normal gerek yardımcı üreme tekniklerinde embriyonun uterus endometriumuna yapışmasına engelleyerek infertiliteye ve IVF de başarısızlıklara sebep olabileceği söylenmektedir.

Sonuç olarak hidrosalfinkste fallop tüp epitelinin transformasyon gösterdiği ve KFTR'ün artırdığı ve böylelikle transepitelial sıvı salınımında artırarak hidrosalfinkse sebep olduğu göstermiştir. Bu sonuç ileride KFTR ve iyon kanallarını düzenleyecek medikal tedavilerle hidrosalfinkste yeni bir tedavi stratejisi doğurabilir.

Çeviri:

Prof. Dr. Yaşar Özgök, Uzm. Dr. Cem Akbal

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Kliniği

Başarısız IVF tedavisi gören çiftlerin sonrasındaki ilişkileri: Prospektif çalışma

Sydsjö G., Ekholm K., Wadsby M., Kjellberg S., Sydsjö A.
Human Reproduction Vol. 20, No. 7 pp. 1952-1957, 2005

Çalışmaların da gösterdiği gibi kısır çiftler genelde hem psikolojik olarak hem de ilişki bazında istikrarlı bir seyre sahiptirler. Uzun süreli kısırlık kendi içinde zaten stresliyen bir de üstüne eklenen başarısız IVF tedavileri değişik açılardan olsa bile kadınları ve erkekleri olumsuz yönde etkiliyor. Gerek tedavi süresince gerekse de tedavi süreçleri arasında kadınlar depresyona, anksiyeteye ve strese karşı daha büyük bir eğilim gösteriyorlar. Eğer tedavi başarısız olursa bu sefer çiftler tekrar bir IVF tedavisi görme ya da görmeme konusunda başka bir sorunla karşı karşıya kalıyorlar. Bu kararda işin ekonomik, duygusal ve fiziksel boyutları da göz önüne alınacağından çiftin iletişim ve karar verme yetilerine bağlı olarak çeşitli gerilimler yaşanabilir. Başarısız IVF tedavilerinden sonra ilişkileri araştıran çok az çalışma bulunduğundan, 1990'ların sonunda IVF tedavisi görmüş çiftlerin ilişkilerindeki cinsellik, iletişim ve tartışma çözümleri gibi değişik boyutlarını inceleyen bir araştırma yürüteceğiz. İkinci amacımız, çiftlerin IVF tedavisinden memnuniyetlerini ve gelecek için yeni bir tedavi ya da evlatlık alma gibi konulardaki düşüncelerini öğrenmek.

Bu çalışma daha önce çocuğu olmayan ve IVF tedavileri başarısız olmuş 45 çiftle 10 kategoriden oluşan ENRICH ENVANTERİ kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma 3 aşamadan oluşuyordu. İlk aşama, çiftlerin ilk IVF tedavilerinin sonunda, ikinci aşama ilk IVF'den sonraki 6. ayda ve son aşama da çiftler tedavilerinin 1.5 yılını doldurduktan sonra gerçekleştirildi.

Çalışma sonunda çiftlerin, gebelikle sonuçlanmayan IVF tedavilerinin başlangıcında ve sonunda istikrarlı ve sağlam bir ilişkiye sahip oldukları ortaya kondu. Bu istikrarın sebebi IVF tedavileri için seçilen çiftlerin önceden psikolojik ve kişisel açılardan çeşitli beklentileri karşılamak gerekliliği olabilir. Aynı zamanda bir kural olarak IVF takımından görevlendirilmiş biri, çiftlere tedavi hakkında bilgi vermekte ve tedavi süresi ve sonrasında bir danışmanla

görüşme olanağı sağlamaktadır.

Bir sürü çalışma göstermiştir ki bireyler için en stresli şey, tedavinin medikal boyutu değil hamile kalmaya çalışıp bunda başarılı olamamaktır. Bu çalışmada hamile kalamamak çiftler için bir stres unsuru olarak görülmemiştir. Çalışmamızdaki çiftlerin istikrarlı birliktelikleri tedaviden ve alınan başarısız sonuçtan etkilenmemiştir. Bu, bizim refah ya da depresyon yerine ilişkileri sorgulamamızdan ve zaman tayinimizden kaynaklanıyor olabilir. Daha önceki araştırmalarda kadınların evlat edinmeye daha sıcak baktıkları yönündeki bulgu ise bizim araştırmamızda hem erkeklerin hem de kadınların evlat edinmek istedikleri hatta buna başvurdukları yolunda ortaya çıkmıştır. Bu yine, tedavi süresince verilen danışmanlık hizmetinin bir sonucu olarak açıklanabilir. Tabii ki, çiftler özellikle de kadınlar için kısırlık tedavisine son vermek büyük zorluklar içeriyor. Sürekli ortaya çıkan yeni olanaklar ve üreme teknolojileri yeni bir tedaviye başlamak için fırsat sunuyor. IVF tedavileri kadınlar ve erkekler tarafından pozitif bir tecrübe olarak algılanırken, kadınların büyük çoğunluğu kısırlık soruşturmasını negatif bir tecrübe olarak adlandırıyor. Kadınların büyük çoğunluğu (%73) tekrar IVF ya da alternatif bir tedavi yöntemi uygulamaya sıcak bakarken, erkeklerin büyük çoğunluğu daha fazla tedavi istemediklerini vurgulamışlardır.

Çiftlerin üzerindeki stresi azaltmak için hekim ve danışmanların tedavinin başarısının çiftlerin tedavi geçmişi, yaşları, tedavinin zamanı ve tedavinin sonlandırılması ile ilgili olduğu konusunda bilgilendirmesi ve eğitmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, kısırlık tedavisine başlamadan var olan ilişki ile, IVF tedavisi ve sonrasında ilişkide herhangi bir değişime gözlemlenmemiştir.

Çeviri:

Psk. Gülçin Şenyuva

Özel Cisem Polikliniği

Vücut kitle indeksinin sperm kalite ve kantitesine etkisi

Kort HI, Massey JB, elsner CW, Leef DM, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE
J Androl 2005; Dec; 8: 275-277.

Aşırı kilo infertilitenin ihmal edilmiş major bir nedeni-
dir. Vücut yağının aşırı miktarı ve dağılımı kadınlarda fer-
tilite kaybı ile ilişkilidir. Aşırı kilonun spontal doğuma yol
açtığı ve doğumsal anomali riskini arttırdığı gösterilmiştir.
Kadınlarda BMI > 25 kg/m² olması fertilité açısından kötü
etkendir. Erkeklerde vücut kitle indeksinin erkek infertili-
tesine ve semen parametrelerine etkisi hakkında bilgi az-
dır. BMI < 20 kg/m² olması semen parametrelerinde anor-
mallik ve dolaşan testosteron seviye azlığı ile ilişkilidir. Bu
çalışmada vücut kitle indeksinin semen parametrelerine
etkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya yaşları 26-45 arasında olan erkeklerden alı-
nan 520 semen değerlendirilmiştir. Rutin semen analizi
WHO-99 kılavuzuna göre yapılmıştır. Morfoloji değerklen-
dirmesinde Kruger kriterleri kullanılmıştır. Ayrıca sperm
kromatin hasarı değerklendirmesi yapılmış (SCSA ile) ve
DNA fragmentasyon indeksi (DFI) hesaplanmıştır. Vücut
kitle indeksi 20-24 kg/m² arası normal, 25-30 kg/m² ara-
sı şişman, >30 kg/m² ise obez olarak sınıflandırılmıştır.

Ortalama BMI 27.5 kg/m² bulunmuştur ve hasta yaş-
ları ile BMI arasında ilişki yoktur. Normal motil sperm ile
BMI arasında negatif ilişki saptanmıştır. Vücut kitle indek-
si ile sperm DFI arasında ise pozitif ilişki bulunmuştur.
BMI < 25 kg/m² olan grup ile >25 olan grup arasındaki bu-
lunan sperm DFI arasındaki fark anlamlıdır. Obez ve şişman
grup arasında sperm DFI açısından fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak normal motil sperm sayısı ile BMI arasın-
da ters ilişki mevcuttur. BMI > 25 kg/m² ise normal kroma-
tinli motil sperm sayısında azalma görülür. Şişman erke-
lerde sperm kromatin hasarının artması IVF ve ICSI sonuç-
larını negatif olarak etkileyeceğinden bu hastaların ART
öncesi kilo vermeleri tavsiye edilmelidir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı

Prof. Dr. Atilla Semerciöz

AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD

Farede deneysel varikosel: Testis dokusundaki histolojik değişimlerin ve nitrik oksit seviyesinin erken dönemde değerlendirilmesi

S. De Stefani, V. Silingardi, S. Micali, A. Mofferdin, M.C. Sighinolfi, A.Celia, G. Bianchi
Andrologia. 2005 Aug, 37(4):115-118

Varikosel genç erkeklerde çok sık görülen bir patolojidir ancak infertilite ile ilgisi henüz açıklanamamıştır. Böbrekten ya da adrenalenden zararlı maddelerin geri akımı, testiküler ısıda artış, venöz staza bağlı doku hipoksisi, hipotalamik veya hipofizer disfonksiyonlar spermdedeğişikliğe yol açabilmektedir. Ancak spermatogenez üzerindeki zararlı etkiler açık değildir. Bu hastalığın patofizyolojisini açıklamak için, insan anatomisine benzerliği nedeniyle fare deneyi uygun görülmüştür. En yeni teoriler, testiküler geri akımın oksidatif stres yarattığı ve gonada zarar verdiği yönündedir. Bu çalışmada farenin testis dokusunda testiküler nitrik oksit düzeyleri değerlendirilmiştir.

20 prepubertal fare 2 gruba bölünmüş. 1. grupta (A grubu) 10 fareye deneysel sol varikosel yapılmış. 2. gruptaki (B grubu) 5 fare “yalancı cerrahi” ile tedavi edilmiş. Geri kalan 5 fare de kontrol grubunu oluşturmuş. Sol spermatik ven bulunmuş ve sol iliaka communis’ten çıkış noktasına kadar testisten izole edilmiş. A grubundakilere sol vena iliaka kommune bir mikrocerrahi düğüm atılmış ve lümeninde akışı tamamen kesmeyecek ancak sol spermatik vende dilatasyon yaratacak kadar sıkılaştırılmış. 3 ay sonra öldürülen hayvanların testisleri çıkartılmış ve bir parçası, NO düzeyi, bir parçası da histolojik araştırma için 2 parçaya ayrılmış.

Makroskopik olarak A grubundaki farelerde kan birikimine bağlı sol spermatik vende bariz dilatasyon saptanmıştır. Grup B’de dilatasyon izlenmemiştir. Histopatolojik olarak germinal hücrelerde olgunlaşma duraksaması olmadığı görülmüştür. Seminifer tübüllerde bol sperm hücresi izlenmiş ve Leydig hücrelerinde anlamlı değişim saptanmamıştır. Bu morfolojik bulgular her iki grupta da izlenmiş, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sadece Grup A’ya ait bir örnekde sertoli hücreleri ile sarılmış, germinal epitelin olmadığı bir doku saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz ile A grubunda iki testis arasında

NO düzeyinde anlamlı fark bulunurken B grubunda fark bulunmamıştır.

Varikoselin patofizyolojisinde en sık problem, insan varikoselinin temel özelliği olan hemodinamik kan geri akışıdır ve deneysel olarak oluşturulması çok zordur. Tüm araştırmacılar kabul eder ki, inkomplet spermatik ven ligasyonu ile spermatik vende basınç artışı sağlayarak insandakine benzer sperm değişimleri sağlanabilir. Oksidatif stresin, antioksidan enzimlerin koruyucu etkisine karşılık, sperm hücrelerinin dejenerasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. NO’in ayrıca, peritübüler lamina propria’nın geçirgenliğini ve testiküler damarların perisit ve kas hücrelerinin aktivitesini kontrol ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda NO, erkek fertilitésinin regülasyonunda, leydig hücre fonksiyonunda, miyofibroblast kontraksiyonunda ve tübüler peristaltizmde rol oynar. Suprafizyolojik NO düzeylerinin testis ve sperm fonksiyonu üzerinde olumsuz etkisi olduğu ve varikosel ile semen NO düzeyi arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan varikoselin, NO oranını artırdığı, histopatolojik hasar henüz oluşmadan gözlenmiştir. Bir testiste tamamen sertoli hücrelerin oluşması dışında net histolojik değişiklikler saptanmamıştır.

Sonuç olarak, NO düzeyindeki artış ve diğer oksidan ajanlar testiküler distrese bağlı değişimlere yol açmaktadır. Bu değişimler histopatolojik dejenerasyona neden olmaktadır ve bu durum antioksidan tedaviler ile giderilebilir. Sperm ve testiküler doku içindeki oksidatif maddelerin tesbiti ile cerrahiden fayda görmemiş hastalar da tedavi edilebilir.

Çeviri:

Dr. İyimser Üre

Gazi Üniversitesi H. Üroloji AD



Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Bilim Dalı

Dr. Mustafa Faruk Usta, 30.08.1968 tarihinde Rize’de dünyaya geldi. İlköğretimi Almanya’nın Duisburg kentinde ve Karabük’te tamamlayan Dr. Usta, 1986 yılında Sakarya Atatürk Lisesi’nden mezun oldu. Aynı yıl İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’nde yüksek öğrenimine başlayan Dr. Usta, 1992 yılında mezun oldu ve Ekim 1992 tarihinde aynı fakültenin Üroloji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık eğitimine başladı. Asistanlığı süresince özellikle Androloji alanında klinikte yürütülmekte olan çalışmalara katıldı ve bir süre Almanya’nın Heidelberg Üniversitesi Üroloji Kliniği’nde Prof. Dr. Klaus Peter Junemann ile çalıştı. 1997’de Prof. Dr. Ateş Kadioğlu’nun danışmanlığında ‘Peyronie Hastalığının İnsizyon Venöz Patch ve Penil Protez İmplantasyonu+Plak İnsizyonu Teknikleri İle Cerrahi Tedavisi’ adlı tez çalışması ile uzmanlık eğitimini tamamladı. Bir süre İstanbul Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği’de Üroloji Uzmanı olarak çalışan Dr. Usta, 1998-1999 tarihleri arasında Malatya Asker Hastanesi’nde askerlik görevini tamamladı.

2000 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı’da öğretim görevlisi olarak göreve başladı. 2001 yılında özellikle ‘Diabetik Eretil Disfonksiyonda Tedavi Alternatifleri’ ile ilgili araştırmalarda bulunmak üzere A.B.D.’nin Tulane Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Androloji Seksiyonu’nda, Prof. Dr. Wayne Hellstrom kılavuzluğunda 2 yıl süre ile ‘Research Fellow’ olarak çalıştı. Bu süre içerisinde, **‘Molecular Aspects of Diabetic Associated Erectile Dysfunction: Influence of Gene Transfer of Endothelial Nitric Oxide Synthase’** isimli projesi ile 2002-2003 SMS/Bayer Fellowship Grant’ini kazandı. Dr. Usta’nın yurtdışında bulunduğu sırada yürütücü ve yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı ödül kazanmış çalışmalardan bazıları:

‘Jean Francois Finestie Prize; Best paper on Basic Science of Sexual Medicine ISSIR 2002, Montreal, CANADA

Potentiation of erectile response with the combination

of endothelial NOS gene therapy and sildenafil in streptozotocin diabetic rats.,

‘Prize for the best presentation on MSD (preclinical), ESSIR 2002, Hamburg GERMANY

Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase partially restores NO synthesis and erectile function in streptozotocin diabetic rats.

‘American Society of Andrology 2003 “The New Investigator Award” ASA Annual Meeting 2003, Phoenix, Arizona, USA ve 15th Annual Tulane Health Sciences Research Days 2003, “Dean of School of Medicine Award for Excellence in Research”, New Orleans, Louisiana, USA

The protective effect of aminoguanidine on erectile function in streptozotocin-diabetic rats.

‘2004 AUA/Yamanouchi Best Abstract Prize in the category of Impotence, San Francisco, California, USA

RhoA/Rho kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: novel mechanism for diabetic-associated erectile dysfunction

olarak sıralanabilir. Ek olarak 2002 ve 2004 yıllarında ulusal Androloji Kongrelerinde ‘En iyi Bilimsel Çalışma Ödülleri’ni kazanmıştır.

Dr. Usta, American Urological Association, American Society of Andrology, International Society for Sexual and Impotence Research, European Society for Sexual Medicine, Sexual Medicine Society of North America, Türk Üroloji ve Türk Androloji Derneklerine üye olup, uluslararası hakemli dergilerde yayınlanmış 45 ve ulusal dergilerde yayınlanmış 20 makalesi bulunmaktadır. Halen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı içerisinde Androloji Bilim Dalı başkanlığını yürütmekte olup, evli ve bir çocuk babasıdır.

Yaşlılık ve cinsel yaşam

Araş. Gör. Dr. Ergül Aslan

İ.Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu

Gerontoloji bilimi yaşlıyı, kendisine özgü sorumlulukları ve bunları gerçekleştirmede bazı uyum güçlükleri olan kişi olarak tanımlamaktadır. Bu özelliklerinden dolayı yaşlı insanlar ayrı bir kategori sayılsalar bile, toplumsal olarak benimsenmiş yaşlılığın hangi yılda başladığı giderek belirsizleşmektedir (1,2). Yaşlı sağlığının korunması ile ilgili olarak 1963 yılında yapılan Dünya Sağlık Örgütü seminerinde, insanların 60 yaşından itibaren yaşlandığı kabul edilmiştir. Ancak gelişmiş ülkelerin çoğunda, sosyal güvenlik uygulamalarında ve yaşlılıkla ilgili çalışmalarda 65 yaş yaşlılığın başlangıcı olarak kullanılmaktadır. Yine ülkeden ülkeye değişmekle birlikte kronolojik tanıma göre 65 yaş ve üzeri yaşlı olarak tanımlanmaktadır (2,3). Günümüzde dünya nüfusu giderek yaşlanmakta ve yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı giderek artmaktadır. Geçen yüzyılda 40 yıl olan ortalama yaşam beklentisi, 75 yıla yükselmiştir. Önümüzdeki 30 yıl içerisinde başta Latin Amerika ve Asya olmak üzere yaşlı nüfusta %300'e varan artışlar beklenmektedir (2,3,4,5,6).

65 yaş ve üstündekiler yaşlı olarak tanımlanmasına rağmen, 65 yaşındaki sağlıklı bir yaşlı, fizyolojik, psikolojik ve medikal olarak 95 yaşındaki sağlıklı bir yaşlıdan farklıdır. Gerontolojistler yaşlıyı, genç yaşlı (65-74 yaş), orta yaşlı (75-84 yaş) ve ileri yaşlı (85 ve üstü) kronolojik olarak üç gruba ayırmaktadır (7). Yaşlılık, çocukluk, gençlik, erişkinlik gibi hayatın yaşanması gereken bir evresidir. Doğaldır ve kaçınılmaz bir süreçtir. Dünya Sağlık Örgütü yaşlılığı, kişinin çevreye uyum sağlama yeteneğinin yavaş yavaş azalması olarak tanımlamaktadır. Kişinin saçlarının beyazlaşması veya dökülmesi, yüzünün kırışması yaşlılık değildir. Ancak kişi çevresine uyum sağlayamıyorsa yaşlanıyor demektir (2,8). Geriatrik tıbbın amacı, yaşlanan popülasyonun yaşlılık dönemini sağlıklı ve kaliteli olarak geçirmesini sağlamaktır. Tıbbi gelişmelere rağmen 65 yaş üzeri kişilerin yaklaşık %25'inde bazı sağlık problemleri oluşmakta ve yardım etme gereksinimi doğmaktadır (4). Ömür uzunluğu ne kadar olursa olsun kaçınılmaz olan,

yaşlanmadır. İnsanların kronolojik ve biyolojik olmak üzere iki yaşı vardır. Bu iki yaş her zaman birbirine paralel gitmemektedir. Yaşlılık süreci herkeste aynı şekilde sürmemektedir. Fizyolojik yaşlanma, sistemleri etkilemekte ve yaşlılıkta hastalıkların olmasına, farklı klinik tabloların gelişmesine neden olmaktadır (8,9). Tıbbın hastayı yalnızca biyolojik bir canlı olarak değil, insan olmanın getirdiği saygınlığı içerisinde görmesi gerekir. Yaşlı hastaların sahip oldukları yaşam arzuları ve bireysel değerleri başka insanlardan az değildir ve olmamalıdır (10). Geriatrik dönemdeki bireylere bakım verirken, kişilerin biyo-psiko-sosyal özelliklerini bilmek gerekir.

Geçen yüzyılda 65 yaş üstü nüfus yüzdesi üç katına çıkmış ve cinselliğin her yaşam döneminde gerekli olduğu ortaya çıkmıştır. Cinsellik, insan olmanın ayrılmaz bir parçasıdır. Kadın ve erkekte seksüel cevabın tüm aşamaları yaşlanma sürecinden etkilenir, fakat cinsel zevk alma yaşla değişmez. Çalışmalar yaşlanmayla birlikte cinsel aktivitenin azaldığını, ancak önemli oranda bir yaşlı kesimin de 80'li yaşlarda cinsel aktif kaldığını göstermektedir (Richardson, 1995). İleri yaşta erkeklerin %15'inden daha azı cinsel aktif olduğu halde yarısından fazlasının 90'lı yaşlarında cinsel ilgilerinin devam ettiği bildirilmektedir (Schavi, 1995) (1). Bir araştırmada 46-50 yaşları arasındaki erkeklerin %95'inin haftada bir cinsel ilişkide bulundukları, 66-71 yaşlarında sadece %28'inin bu sıklıkta ilişkiyi sürdürdükleri, 80'li yaşlarda ise, her 10 haftada bir ilişki olduğu belirlenmiştir (4). Persson (1994), İsveçli 70 yaşındaki 266 kadının %16'sının cinsel açıdan aktif kaldığını belirlemiştir. 92'si evli olan kadınlarda, bu oran %36 bulunmuştur. Aynı araştırmacı 1980'deki çalışmasında 70'li yaşlarda olan 166 erkeğin %46'sının cinsel açıdan aktif olduğunu göstermiştir. Evlilerde ise bu oran %52'ye kadar yükselir. 50 yaş üstündeki 4246 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, cinselliğin eşlerin evlilik hayatında gerçekten önemli olduğu, eşlerin büyük bir kısmının halen koitusu devam ettirdikleri bulunmuştur. Çalışmaya katılan kadın-

ların 3/4'ü hala cinsellikten zevk aldığını bildirmiştir. Cinsel yaşam ve evliliğin doyurucu olması arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Doyurucu cinsel hayatı olmayanların evliliklerinde mutlu olmadıkları saptanmıştır (11).

Yaşlılığın sosyal ve psikolojik unsurları yaşlıların cinsel deneyimlerini önemli şekilde etkiler. Toplumun kadın cinselliği imajı genç, zayıf, sıkı ve gevşememiş vücut şeklinde algılanır. Kadın ve erkekte cinsellik, kaybolan gençlik ve dinçliği yeniden kazanmayı denemek ve ahlaksız, uygunsuz olarak görülebilmektedir (12,13,14). Dul yaşama süresi genellikle yaşlı kadınlarda daha uzundur. Cinsiyet oranı 65-69 yaştaki her 100 kadın için 85 erkek, 85 yaş üstü 100 kadın için 40 erkektir. İleri yaşta romantik ilişki veya tekrar evlilik cinsel zevke ilgiyi yeniler. Yaşlı kadınlarda uzun ömürlülük ve yetersizlik yüksek oranda bakımına yerleştirilmeyi gerektirir (12).

Düzenli cinsel aktivite cinsel becerilerin korunmasına yardımcı olmaktadır (15). Yaşa bağlı değişiklikler, gonadların küçülmesi, uyarılma fazının uzaması ve seks steroidlerinin dolaşımında azalması nedeniyle cinsel cevap döngüsünde değişiklik olur (12,16,17). Postmenopozal dönemde, östrojen seviyesinin düşmesi ile vajinal atrofi olur, vajinal kanal kısalır ve daralır, elastisitesi azalır, epiteli inceler. Islaklığın azalması ile vaginismus olabilir (12,16,17).

Özellikle postmenopozal 5 yılda dispareni riski artar (12). Orgazm fazına ulaşmak daha fazla zaman alır. Orgazmın süresi ve yoğunluğu gençlik yıllarına göre azalabilir. Östrojen seviyesinin düşmesiyle kadında ağrıya sonuçlanan tetanik uterus kontraksiyonları veya spazmlar olabilir (12,16). Üretranın iritasyonu ve yoğun ağrı, dizüri olabilir. Meme cerrahisi, histerektomi ve inkontinans gibi durumlar cinselliği etkiler (12). Bu şikayetler kadının orgazm veya cinsel yakınlıktan uzak durmasına neden olabilir (16).

Yaşla birlikte ortaya çıkan değişiklikler konusunda yeterli bilgisi olmayan erkekler cinsel yaşam konusunda endişelenebilirler (15). Yaşlanan erkek cinsel değişimi yavaş yavaş yaşar. Androjen sekresyonunun durmadığı, sadece dereceli olarak zamanla azaldığı göz önüne alındığında, "Andropoz" terimi yerine "PADAM" (Partial of Progressive Androjen Deficiency of the Ageing Male- Yaşlanan Erkeklerde Kısmi ve İlerleyici Androjen Eksikliği) teriminin kullanımı önerilmektedir. Menopozun tersine PADAM süreci sessiz ve yavaş ilerler ve erkekte hipogonadizme bağlı klinik değişiklikler olur. Bu bulgular arasında psikolojik bo-

yutta; zihinsel yorgunluk, bilişsel fonksiyonlarda azalma, genel iyilik halinde bozulma, huzursuzluk, konsantrasyon kaybı, depresif ruh hali, sinirlilik, fiziksel boyutta; genel kırgınlık, güçsüzlük, adale kitlesinde ve gücünde azalma, osteopeni, jinekomasti, kılınmada azalma, abdominal obesite, vazomotor şikayetler, cinsel boyutta; cinsel aktivitede azalma, libido azlığı, ejakülasyon sonrası refrakter periyotta uzama, ejakülat volümünde azalma yer almaktadır (4). Testesteron seviyesinin düşmesi ile cinsel döngünün vazokonjestif fazını yaşamak daha zor olur. 60 yaş üzeri erkeklerde, tam ereksiyon öncesi uyarılma fazının süresi uzar. Ejakülasyonsuz uzamış ereksiyon periyotları olabilir. Ereksiyonda sertleşme daha azdır, ejakülasyon süresi ve seminal sıvı daha inceler ve miktarı azalır. Ejakülasyon basıncı ve cinsel gerilim azalır, ancak çoğu erkek hala orgazm olabilir. Ejakülasyon sonrası, penis daha çabuk gevşer. Çözülme fazı daha uzundur ve tekrar ereksiyonun oluşması için 12-24 saat geçmesi gerekir. Testisler gevşer ve küçülür, elevasyonu değişir, cinsel uyarılmaya özgü kızamıklar görülmez (Bazı cinsel yanıtı olan erkeklerde mide ve göğüs bölgesinde kızamığa benzer döküntüler olur). Psikososyal değişiklikler fiziksel sınırlılıklardan daha etkili olabilir (12,16,17,18). PADAM tanılmasında öykü, fizik muayene, transrektal ultrasonografi, laboratuvar testlerinden yararlanılır (4).

Kadın ve erkek eğer genel sağlık durumu yerindeyse cinsel yaşamını sürdürebilirler. Hastalık veya ilaçlar, seksüel uyarılma yetersizliğine neden olabilir. İleri yaştaki fizyolojik değişiklikler cinsel yaşamı etkileyebilir ve bu etki kişiden kişiye değişir. Yaşlılıkta seksüel yanıtta fiziksel sınırlamalar ve yaşlanmanın sosyal etkisi arasında dinamik bir ilişki vardır. Fiziksel sınırlamalar kadında en çok menopozla birlikte, erkeklerde erektile siklusun sürdürülmesinde görülür (12). Birçok endokrin, vasküler ve nörolojik rahatsızlık, çeşitli cerrahi girişimler ve ilaçlar cinsel fonksiyonu olumsuz etkileyebilir. Örneğin kalp krizi geçiren hastada 12-16 hafta süresince cinsel aktivite kısıtlanabilir (15). Antidepresifler, antipsikotikler, antihipertansifler, tiazid diüretikler ve benzodiazepinler cinsel fonksiyonu olumsuz yönde etkileyen ilaçların en başında gelir. Cinsel fonksiyonu artıran ilaçlar da vardır; L-dopa (Brown ve ark. 1978) ve trazodon. Trazodon erkeklerde total ereksiyon zamanını ve ereksiyonlu uyku yüzdesini ve maksimum rijiditeyi artırır. Postmenopoz döneminde olan bir kadında trazodon'un spontan orgazmlara yol açtığı bildirilmiştir (11).

Dello Buono ve ark. cinsel istek ve aktiviteyi etkileyen faktörleri araştırdıkları çalışmada, erkek olma, evli olma, kognitif yeterlilik, daha yüksek eğitim seviyesi, yaşamından memnun olma ve özbakımını yapabilmenin önemli derecede etkili olduğunu, erkeklerin kadınlardan iki kat daha cinsel aktif olduklarını belirlemişlerdir (19). Prostat hastalıklarının ve prostat ameliyatlarının cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açmaları, hastalığın türüne (benign hipertrofi veya prostat kanseri) ve cerrahi tekniğe bağlıdır. Örneğin Thorpe ve ark. (1994) daha önce cinsel aktif olanların %12'sinde cerrahi girişimden sonra belirgin erektil fonksiyon kaybı, %24'ünde de ejakülasyon sorunlarının oluştuğunu saptamıştır. İlginç olarak, vakaların %10'unda cinsel fonksiyonun daha iyi bir düzeye ulaştığı görülmüştür (11).

Yaşlıda normal cinsellik konusunda araştırmalar varsa da, cinsel sorunlar üzerinde çok az çalışma yapılmıştır. Mevcut çalışmalar da daha çok hastalıkların ve ameliyatların cinsel fonksiyon üzerindeki etkileri üzerinedir. Gregoire ve Pryor (1993) Bretschneider ve McCoy (1988) düzenli cinsel partneri olan yaşlıların en sık yaşadıkları sorunları araştırmışlardır. Başlıca sorunlar şunlardır; Kötü performans korkusu, ereksiyon oluşmaması veya yeteri kadar sürmemesi, vajinal kuruluk, ağrı ve bir cinsel partnerle karşılaşma fırsatının olmaması (11). Cinsel problemi olan yaşlı kadın hastaların değerlendirmesinde fiziksel durumu kadar psikososyal değerlendirme de önemlidir. Cinsel aktivitenin ne kadar tatmin edici olduğu önemli bir sorudur. Kadının çocukluk cinsel tacizleri de dahil önceki yıllardaki cinsel deneyimleri daha sonraki yıllardaki cinsel yaşamını etkiler (12). Gençliğinde cinsel aktivitesi yüksek ve orgazm olan yaşlı kadın, bir partnerle veya mastürbasyonla cinsel aktif olabilir. Yaşlanan erkeklerin partneri olma şansı daha yüksektir. Cinsel gücü olmasa da libido sürer. Erkek cinselliğinde genel sağlığın etkisi kadındakinden daha fazladır (12). Bretschneider ve McKoy (1988) sağlıklı ve ileri yaş (80-102 yaş) kişilerle yaptığı çalışmada, kadınların %71'inin fiziksel yakınlıktan, duygusallıktan hoşlandıklarını, cinsellikle ilgili fantezilerinin oldukça fazla olduğunu ve karşı cinsle ilgilendiklerini ortaya koymuşlardır. Cinsel birleşme olmadan dokunma, okşama ve okşanmaktan hoşlanma oranını erkeklerde %82 kadınlarda %64 bulmuşlardır (11).

Cinsellik evrensel bir insan gereksinimidir. Aslında, yaşlı hayatının sonuna kadar cinsel ilgi, fonksiyon ve tat-

mini sürdürebilir. Toplumun cinselliğe bakışı değişim gösterse de, ileri yaşlarda da onları çevreleyen mitlerin etkisindedirler. Örneğin, semen boşaltımının güçsüz bırakacağı, cinsel isteğin menopozla biteceği, cinsel aktif yaşlı kişilerin ahlaka aykırı davrandığı ve kirli olduğu, yaşla birlikte cinsel istek ve fiziksel kapasitenin de azaldığı, impotansın yaşlılığın bir parçası olduğu ve cinsel aktivitenin sadece gençler için olduğu gibi (12,18). Gott ve Hinchliff, kalitatif ve kantitatif araştırma yöntemlerinden hangisinin orta ve ileri yaşta cinselliği değerlendirmede daha üstün olduğunu araştırdıkları çalışmada, 50-92 yaş arasında 23 kadın ve 21 erkekle görüşmüşlerdir. Çalışma ile "yaşlılar aoseksüel"dir görüşünün desteklenmediği, ancak ileri yaşta cinsellikle ilgili değerlerin sürdürüldüğü belirlenmiş, ileri yaşta cinsellikle ilgili mitlerin acil olarak açıklanması gerektiği sonucuna varılmıştır (18,20).

Oysa batı toplumlarının adölesanlarda cinsel özgürlüğe, yalnız yaşamaya, evlenmemiş çiftlere ve homoseksüellere toleransı oldukça fazladır. Neden yaşlılara tolerans gösterilmediği anlaşılamamaktadır (12). Çoğu kimse partnerini kaybedince yalnızlık hisseder. Yaşlı kişi yeni partner aradığında engellerle karşılaşabilir. Yetişkin çocukları genellikle bu durumu onaylamamaktadırlar. Bu davranışın bir yaşlıya yakışmadığını, maddi gereksinimlerini karşılayamayacaklarını ve duygusal olarak anne-babalarının partner aramasına izin veremeyeceklerini düşünürler. Bazı yaşlılar da çocuklarının onaylamayacağından endişe ederler. Özellikle yaşlı kadınların partner bulması daha zordur. Toplum genelde erkeklerin daha genç kadın partner aramasını kabul ederken, kadınların genç erkek partner arayışını olumlu karşılamaz. Başta kadınlar olmak üzere, yaşlılar homoseksüel ve biseksüel ilişki gibi alternatifleri kabul etmez (12,15). Ayrıca, partneri kronik hasta olan kişiler de, zarar verme korkusuyla cinsel yaşamlarını kısıtlamaktadır (16).

Çevresel değişiklikler de yaşlının cinselliğini dışı vurabilmesini etkiler. Fiziksel yetersizliği nedeniyle yardımcı olan yaşlıların mahremiyetlerini korumaları zordur. Bakımevleri ve kurumlar yaşlılar için cinsel özgürlüğün sonu olarak düşünülebilir. Kurumlarda genellikle kapılarda kilit olmaması, kalabalık odaların olması, yatakların tek kişilik olması, kadın ve erkeklerin ayrı tutulması, çalışanların cinselliği desteklemediğini gösterir. Yaşlının ailesi ya da bakım verenlerin yaşlılıkta cinsellik konusunda bilgi eksikliği olabilir. Yaşlının cinsellikle ilgili aktiviteleri, cinsel içerikli

şakaları ve konuşmaları, senilite veya yaşlılığa bağlı davranış değişikliği olarak düşünülür. Bu inanış sonucu, yaşlıların cinsel davranışları sedatif verilerek yönetilmeye çalışılır (12,15). Aslan ve ark. (2003) İstanbul'daki huzurevlerinde üriner ve fekal inkontinans prevalansını araştırdıkları çalışmada, kadınların %2'sinin, erkeklerin %5,6'sının halen cinsel aktif olduğunu ifade ettiklerini, kadınların %68,1'inin, erkeklerin %39,4'ünün eşi öldüğü için dul olduğunu ve yaklaşık %6'sının eşiyle birlikte yaşadığını belirlemişlerdir (14).

Bakımevlerinde kalan kişilerin de cinselliğini ifade etmelerine fırsat verilmeli, cinsellikten daha yüksek seviyede hoşnut olmaları desteklenmelidir. Çiftlere evden kendi yataklarını getirmelerine izin verilebilir, kilitler saklanmayabilir, mahremiyet gerektiğinde kapıya işaretler konabilir. Dokunma, koklama, işitme, tatma ve görsel uyarılar cinselliğin önemli öğeleridir. Sarılmak, okşamak, öpmek, kucaklaşmak ve ele ele tutuşmak aşk duygusunu ve cinsel birleşme olmadan da yakınlaşmayı artırır (12).

Sağlık çalışanları, yaşlıların cinsel gereksinimlerinin farkında olmalı ve rutin muayenelerde sorgulamalıdır. Sağlık çalışanları duyarlı ve açık fikirli olmalı, yaşa bağlı değişiklikleri anlamalı ve patolojik durumlarda rasyonel çözümler geliştirebilmelidir (11,14,15). Gott ve ark.'nın pratisyen hekimlerin yaşlılarla cinsel sağlık konularını konuşma tutumlarını araştırdıkları kalitatif araştırmada, cinsel sağlığın genç insanlarla eşleştirildiği, ileri yaş grupta meşru görülmediği, hekimlerin basmakalıp toplumsal görüşlere sahip olduklarını ve eğitime gereksinimi oldukları belirlenmiştir (13). Diyabet tedavi edildiğinde, romatizmal hastalıklarda egzersiz, dinlenme, ılık banyolar, pozisyon değişiklikleri ve ağrının fazla olduğu sabah-akşam saatlerinde ilişkiden kaçınıldığında, cinsel yaşamda olumlu düzeltilmeler olabilir (15).

Nüfus yaşlanmaktadır, cinsellik ve aşk orta yaştan sonrakı yıllarda da yaşamın gerekli bir parçasıdır. İleri yaşta cinsellik konusunda sağlık çalışanları ve toplumun eğitime ve araştırmaların sürdürülmesine gereksinim vardır (12).

Kaynaklar:

1. Benness C.; *The elderly. Urogynecology*, Ed: Cardozo L, London, Churchill Livingstone, 1997; 461-480.
2. Cangöz B.; "Yaşlı imajı" üzerine bir değerlendirme. ; *Geriatrici*. 2003; 6 (1): 45.
3. Sayıl M.; *İnsan gelişimi ve yaşam boyu gelişim. Psikiyatri Temel Kitabı*, Ed: Cengiz G., Ertuğrul K, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1997: 42-145.
4. Atan A.; Yaşlanma ve cinsel fonksiyon. *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı*, Ed. A. Kadioğlu ve ark., İstanbul, Türk Androloji Derneği Yayını, 2004: 514-526.
5. Uncu Y, Özçakır A.; Yaşlı hastaya birinci basamakta yaklaşım. *Geriatrici*. 2003; 6 (1):31-37.
6. Van Kerrebroeck PEV, Jennum P, Rembart A, Lottman H. Sleep voiding disturbances. Workshop M4, International Continence Society, 32nd Annual Meeting Heidelberg, August 28-30, 2002; 26-27.
7. Erdinçler DS. Geroproflaksi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Geriatrik Hasta ve Sorunları Sempozyumu, İstanbul, 12-13 Kasım 1998; 99-108.
8. Berberoğlu U, Gül H, Eskiocak M, Ekuklu G, Saltık A. Edirne Huzurevi'nde kalan yaşlıların kimi sosyo-demografik özellikleri ve Katz İndeksi'ne göre günlük yaşam etkinlikleri; *Geriatrici*. 2002; 5(4): 144-149.
9. Beğler T. Yaşlanma ve yaşlılık. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Geriatrik Hasta ve Sorunları Sempozyumu, İstanbul, 12-13 Kasım 1998: 9-13.
10. Onat Ü. Sosyal politikalar açısından yaşlılık. *Geriatrici* 2002, Ed. Y. Gökçe Kutsal, İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş., 2002; 266-276.
11. Scott M. *Sexuality and aging*, www.socserv2.mcmaster.ca, 1996.
12. Eker E. Yaşlılarda normal cinsellik ve cinsel sorunlar, *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları "Cinsel İşlev Bozuklukları"*. 1998; 3 (1): 172-181.
13. Gott M, Hinchliff S, Galena E. General practitioner attitudes to discussing sexual health issues with older people, *Social Science & Medicine*. 2004; 58: 2093-2103.
14. Aslan E, Kizilkaya Beji N, Ayyıldız Erkan H, Yalcin O. Incontinence and its effects on quality of life of older people living in residential and nursing homes. Abstracts, International Continence Society, 34th Annual Meeting, Abst.: 428, Paris, 2004; <http://www.icsoffice.org/publications/2004/pdf/0428.pdf>.
15. Özen H. Yaşlılık ve cinsel hayat. *Geriatrici* 2002, Ed. Y. Gökçe Kutsal, İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş., 2002; 101-102.
16. Yang H, Toy EC, Baker B. Sexual dysfunction in the elderly patient.; *Prim Care Update Ob/Gyns*. 2000; 7(6):269-274.
17. Palacios S, Tobar AC, Menendez C. Sexuality in the climacteric years.; *Maturitas The European Menopause Journal*; 2002; 43 Suppl:69-77.
18. Jung A, Schill W-B: Male sexuality with advancing age.; *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004; 113:123-125.
19. Dello Buono M, Zaghi PC, Padoani W ve ark. Sexual feelings and sexual life in an Italian sample of 335 elderly 65 to 106 years old.; *Arch.Gerontol Geriatr. Suppl*. 1998:155-162.
20. Gott M, Hinchliff S. How important is sex in the later life? The views of older people.; *Social Science & Medicine*. 2003; 56: 1617-1628.

Menopozda cinsel yaşam

Prof. Dr. Nuran Kömürcü, Öğrt. Gör. Nazende Korkmaz Yıldız
M. Ü. Hemşirelik Yüksekokulu, M.Ü. Zeynep Kamil SYO

Kadınların 50 yaş civarında menopoza girdikleri ilk olarak M.Ö. 322’de Aristo’nun “Historia Animolium” kitabında kaydedilmiştir. Tarihi süreç içerisinde bu döneme, “kritik zamanlar-kadınların cehennemi-gizli hastalık-zehirin vücuttan atılamaması” gibi adlar verilmiştir (9,10,12,13).

Menopoz; bir terim olarak ay ve kesilme anlamına gelen “month and cessation” kelimelerinden türetilmiş olup ilk kez 1816’da Fransız doktor de Gardenna tarafından “menespausie” olarak kullanılmıştır (8,10).

Menopoz; menstrual kanamaların kesilmesi anlamındadır. Kadının doğurganlık özelliğinin bittiği bu dönem, yaşdönümü olarak da adlandırılır. Önceden kadının yaşamındaki son dönem olduğuna inanılır, doğurganlığını yitiren kadının cinsellikten uzaklaştığı ve sık sık hastalandığı düşünülürdü (4,5,7,8,9).

Menopoza girme yaşı tüm dünyada ve antik çağlardan beri fazla değişme göstermemiştir ve ortalama 45-55 yaş arasında olmakla birlikte 51 yaş civarında standartlaşmıştır (2,3,4,5,7,8,9,10,11,12,13).

19. Yüzyıl ortalarından bu yana insan, özellikle de kadının ömrü uzadığı için günümüzde “menopoz” denen kavramdan sıkça söz edilmekte, her kadının doğal ve normal yaşam evrelerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Gerçekten de menopoz, kadın hayatının yumurtlama fonksiyonlarının sonlandıktan sonraki doğal bir aşamasıdır. Ancak menopozda oluşan bazı değişiklikler kadının hayatını olumsuz etkiler. Bu durum pek çok hastalıkların ortaya çıkmasına ve kadının yaşam kalitesinin azalmasına neden olur (5,12).

Kadın, hayatının ortalama olarak üçte birini hatta gelecek için daha da uzun bir süresini menopoz dönemi ile geçirecektir. Dünya Sağlık Örgütü’nün tahminine göre 2030 yılında 1.2 milyar kadının 50 yaşın üzerinde yani menopozlu olacağı görüşünden yola çıkarak menopozu iyi tanımak ve onun yaratacağı sorunların üstesinden gelebilmek, 50 yaşın üzerindeki kadınların yaşam kalitelerini artırmanın en önemli koşuludur (5,12).

Menopoz Döneminde Cinsel Fonksiyon Değişiklikleri

Menopoz dönemindeki cinsel fonksiyon değişikliklerini, değişikliklerin derecesini, altta yatan nedenleri ve tedavi olanaklarını ortaya koymaya yönelik biyolojik, psikolojik veya sosyolojik açılardan olaya yaklaşan pek çok çalışma yapılmıştır (9).

Kadında seksüel aktivitenin azalmasının asıl sebebi olan menopoza bağlı fizyolojik değişiklikler nedeniyle menopozal ve postmenopozal kadında cinsel istekte azalma, yetersiz veya geç uyarılma, orgazma ulaşmada güçlük, orgazmik kasılmalar ve orgazm yoğunluğunda azalma, disparoni, koit sıklığında azalma ve cinsel ilişkide üri-ner inkontinans gibi sorunlar yaşayabilir. Bu sorunlar sıklıkla menopoza bağlı fizyopatolojik değişiklikler, bazen depresyon ve evlilik problemleri nedeniyle ortaya çıkar (4,9).

Nitekim yapılan bir çalışmada menopoz öncesi ve sonrasındaki yıllarda kadınların %86’sının genellikle vajina kuruluğu, cinsel birleşme sırasında acı hissetme, vajina kaslarında ağırlı kasılmalar, klitoris duyarlılığının yok olması ve dokunma duyusunun azalması gibi konularla bağlantılı olarak cinsel sorun yaşadıkları ortaya çıkmıştır (4).

Post menopozal cinsel fonksiyon bozukluklarına ilk dikkat çekenler Masters ve Johnson ile Kinsey ve arkadaşlarıdır (9). Bu çalışmaların çoğunda, menopozun birkaç yılı içinde cinsel ilgi ve koit sıklığında %40’dan fazla azalma rapor edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda, %47-85 cinsel istekte kayıp, %20 oranında orgazm sıklığında azalma, %20-70 cinsel ilişki sıklığında azalma, %40 disparoni de artış belirtilmiştir (9,16).

Cawood ve arkadaşları, kendi istekleriyle ayda birden daha az cinsel aktivitede bulunan ya da hiç cinsel aktivitesi olmayan kadınların oranı 40 yaş altında %46, perimenopozal dönemde %57 ve postmenopozal dönemde ise %76 olarak bulmuşlardır (9,16).

Chen ve Ho, pre-peri ve postmenopozal dönemlerde

cinsel istek kaybının sırasıyla %34, %55 ve %60 olarak git-tikçe arttığını; postmenopozal dönemde orgazm yokluğu ve seksten zevk almamanın %60'ların üstüne çıktığını ra-por etmişlerdir (9,17).

Menopoz Döneminde Cinselliği Etkileyen Faktörler

Kadın, yaşamının ilk yarısını kendisi dışındakilere har-carken, menopoz ile ortaya çıkan değişim, yaşamının ikin-ci yarısını kendisi için harcamasını gerektğini düşündürür. Kadın değişmekte olan benlik açısından, sürdürdüğü ya-şamdan hoşnut olmadığını fark eder ve sonucunda da li-bidosu azalır. Cinsel dürtünün azalması, yaşam gücünün ve yaşam sevgisinin azalmakta olduğunu gösteren ilk işa-ret olabilir (4,7).

Menopozal yıllarda kadının cinsel yaşamını etkileyen değişik faktörler vardır:

Hormonlar: Menopoz döneminde hormon değişiklik-leri yalnızca kadının biyolojik açıdan değişmesine değil, aynı zamanda sezgilerinde, içgüdülerinde, duygularında, yaratıcılık güdülerinde ve odaklanma merkezinde de-ğişimler olmasına yol açar (4).

Hormonlar sinir iletişi ile duyuşsal algılamayı, periferel kan akımını, kas tonüsünü ve kapasitesini değiştirerek cin-sel uyarılmayı etkiler. Bu mekanizmanın yetersizliği cinsel yanıtın azalması, cinsel aktivitenin düşmesi, cinsel isteğin kaybı, cinsel tiksinti bozukluğu ve dispareniye yol açar (9). Araştırmalar, kandaki östrodiol düzeyinin 50 pg/ml'nin al-tına düştüğünde libidoyu azaltan etki yarattığını ortaya koymuştur. Östrojen azalması genital organlarda kan akı-mını ve vazokonjesyonu azaltır. Buna bağlı deri ve muko-za membranlarında incelleme, deri altı yağ dokusu kaybı ve introitusda daralmaya neden olur. Yavaşlamış veya azal-mış klitoral reaksiyon zamanı, vajen ve/veya bartolin bezi salgısının azalması veya yokluğu, vajinal derinliğin azal-ması ve ağrılı uterin kontraksiyonlar dispareniye yol açar. İnataçı dispareni uyarılma ve orgazm sorunlarına bu da cin-sel ilişki ve motivasyonu ve evlilik ilişkilerinde bozulmala-ra neden olabilir (1,2,4,6,9).

Androjenlerin kadında libidoyu düzenledikleri düşü-nülmesine rağmen eksikliğinin biyokimyasal veya klinik olarak tanımlanmasında görüş birliği yoktur. Testostero-nun libido üzerine direkt etkisinin olduğunu, düşüklüğü durumunda azalmış libido, cinsel istek kaybı, cinsel fante-

zi yokluğu, genital organ duyarlılığında azalma, uyarılma ve orgazma ulaşmada eksiklik rapor etmiştir. Erken meno-pozda girmiş ve cinsel istek azlığının belirlendiği kadınlar-da fizyolojik dozların üstünde androjen replasmanından olumlu sonuç alınması, androjen eksikliğinin kanıtı olarak kabul edilmiştir (1,2,4,6,9,10,11).

Yapılan çalışmalar testosteron düzeyi düşük olduğun-da takviye uygulanan kadınların %65'inde libidonun yük-seldiği, cinsel isteğin, fantezilerin, erojen bölgelerde du-yarlılığın arttığını ve cinsel ilişkinin sıklaştığını ortaya koy-muştur (4).

Histerektomi sonucu overlere giden kan akımı azaldı-ęından östrojen ve testosteron düzeylerinde önemli ölçü-de düşme görülür. Bu durum histerektomi olan çoğu ka-dının cinsel sorun yaşamasına neden olur (4).

Hastalıklar: Yaşlanma ile birlikte sıklığı artan metabo-lik (diyabet vb.), nöral, vasküler ve malign hastalıklar ve bunların tedavilerinde kullanılan ilaçlar cinsel fonksiyonla-rı olumsuz etkilemektedir (9,10).

Vaskülojenik patolojiler klitoral ve vajinal kasların kasıl-ma özelliklerini etkileyerek cinsel yanıtta farklılıklara yol açar. Yaşlanmayla birlikte artan klitoral fibrozisin cinsel bo-zukluğa yol açacağı ileri sürülmüştür. Park ve arkadaşları, aterojenik diyetin pelvik yatakta aterosklerotik değişiklik-ler oluşturun klitoral erektil disfonksiyona yol açtığını gös-termişlerdir (10,18).

Menopoz döneminde depresyon ve anksiyete gibi psikiatrik hastalıkların görülme oranı yüksektir. Bu hasta-lıklar ve tedavilerinin libido ve orgazm bozukluklarına ne-den olabildiği bildirilmiştir (9,10).

Kültürel yapı: Kültürel alt yapı, kadının belli konulara bakış açısını, ruh halini ve libidosunu etkileyebilir. Bu dö-nemde kadının cinsel açıdan değeri yaşadığı topluma gö-re azalır ya da artar. Entelektüel seviyenin yüksek olduğu gelişmiş toplumlarda ya da doğurganlığın çok önemsen-diği toplumlarda kadın değerini kaybeder ve cinsel sorun-lar yaşar. Buna karşın daha ilkel toplumlarda sosyal statü-nün değişmesi gebe kalma korkusunun ve çocuk bakma zorluğunun olmaması kadına daha özgür ve cinsel olarak daha aktif olma olanağı sunar (4,6,8,10).

Eğitim düzeyi: Cairu ve arkadaşlarının yaptıkları çalış-mada, yüksek öğrenimli kadınların diğer kadınlara göre menopoz şikayetleri şiddetinin daha düşük, menopoz ya-şının bir yıl daha geç olduğunu belirtmişlerdir (14).

Cinsel yaşam öyküsü: Kadının menopoz öncesi cinsel

aktivite düzeyi menopoz sonrası dönemdeki durumuna ışık tutacağı bildirilmiştir. Menopoz öncesi seksten zevk almayan kadın menopoz sonrası dönemde de cinsel aktiviteden uzak duracaktır. Ayrıca eşi ile ilişkilerinde problem yaşıyorsa menopoz sonrası değişiklikleri gerekçe gösterecek ve bunu eşine karşı kullanarak cinsel ilişkiden kaçınacaktır (10).

Menopoz Döneminde Cinselliğe Yaklaşım

Menopozla ilgili yakınma ve bulgular kadından kadına farklılık gösterebilir. Bu dönemi belli belirsiz yaşayan kadınlar olabildiği gibi yaşam kalitesi ciddi şekilde olumsuz etkilenenler de olabilir. Ancak yakınma ve bulguların çözümünde artık birçok seçeneğin bulunması, konu ilgili çalışmaların sürdürülmesi ve yeni yaklaşımların araştırılması sevindiricidir (3,5).

Kadınlar için ortalama yaşam süresi beklentisi 80'li yaşların üzerinde olduğu günümüzde, hem modern tıbbın geleneksel yaklaşımındaki gelişmeler hem de tamamlayıcı tıbbi gelişmeler, menopoz dönemini daha katlanılır kılmaya ve dinamik bir yaşama izin vermeye başlamıştır (5).

Cinsel sağlık, genel sağlık ile sıkı bir ilişki gösterdiğinden menopoz döneminde cinselliğe yaklaşımın, menopozun bütünü içinde ele alınması, kadının yaşamının kendisi ve ailesi ile birlikte planlanması, yaşam kalitesini etkileyecek her bir parametrenin dikkate alınması en uygun olanıdır (4,9).

Bu dönemdeki yakınmalarla baş etmek ve cinsel fonksiyonları sürdürmek için uygulanabilecek çeşitli yöntemler vardır.

Sigara alkol gibi bağımlılıklar varsa bunlar bırakılmalı, bilinen bir kronik hastalık varsa bunlara yönelik tedaviler planlanmalıdır (4,9).

Menopoz döneminde östrojen seviyesi düşüklüğüne bağlanan cinsel fonksiyon bozukluklarında östrojen ya tek başına ya da progesteron ve testosteronla değişik kombinasyonlar oluşturularak yaygın olarak kullanılmaktadır. Hormon replasman tedavisi (HRT), menopozal kadında cinsel iyiliği sağlama ve libidoyu artırmada etkili bulunmuştur (7,9,11,12,13).

Michelle P. Werren'in, yaş ortalaması 53 olan 242 kadında yaptığı randomize plasebo-kontrollü çalışmada; bir yıllık HRT' den sonra tedavinin uyku bozukluklarında, fiziksel fonksiyonlarda ve beden ağrılarında oldukça yararlı

olduğunu fakat mental sağlık, sosyal fonksiyonlar ve cinsel memnuniyette bir farklılık olmadığını belirtmiştir (15)

Basson, Lightner, Sarrel; östrojenin hem menopozal yakınmalarda düzelme sağladığını hem de cinsel disfonksiyonu iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, östrojen tedavisine en iyi yanıtı vajinal kuruluk nedeniyle olan disparoninin verdiğini, tedaviyle vajinal hücreler, pH ve kan akımı restorasyonunun sağlandığını, kadınların önemli bir kısmında cinsel isteğin arttığını, klitoral ve vajinal vibrasyon ve duyu algılama seviyelerinin yükseldiğini belirtmişlerdir (9,13).

Vajinal kuruluşun giderilmesinde gereksinime göre nemlendiriciler kullanılabilir. Sadece cinsel birleşme sırasında gereksinim duyuluyorsa suda eriyen yağlar önerilir. Gün boyu veya tüm hafta sürekli rahat olmak için yeni "bi-oathesive" kullanılabilir (3,8).

Vazgeçilmez insan gereksinimi olan beslenmenin menopozal kadın için sağlığı sürdürme ve yükseltmede önemli rolü vardır. Nikotin, kafein, alkol, şeker ve işlenmiş yiyeceklerden kaçınmak ve yağ oranı düşük organik bir diyet uygulamak, başlıca östrojen kaynağı olan adrenalinin sağlıklı işlemesine yardımcı olur. Yüksek kolesterolü yiyeceklerden kaçınmak kalp hastalığı riskini en aza indirirken, kalsiyum yönünden zengin yiyecekler osteoporoz riskini azaltacaktır. Düzenli olarak soya ürünleri tüketen kadınlar vajina esnekliği ve kayganlığının yerine geldiğini bildirmişlerdir (4).

Yaşamın her dönemi için olumlu sağlık davranışlarından biri olan fiziksel aktivitenin kemik kütlesinin oluşmasında önemli yeri vardır. Ayrıca kardiovasküler sağlığı koruma ve yükseltme kendine güven kazandırma, sigarayı bırakma gibi birçok yararı vardır. Günde en az 20 dakika egzersiz, düzenli olarak yürümek, kas gücü yitimini ve kilo artışı engeller. Egzersiz yapan menopozal kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda, fiziksel yanıtta artış, iş performansında yükselme, sosyal ilişkilerde iyileşme, depresyonda azalma saptanmıştır. Egzersizin yanı sıra gevşeme ve meditasyon ve otojenik antrenmanlar gibi zihinsel yaklaşımlar da etkilidir (5,7).

Kegel egzersizleri vajina kaslarını canlandırıp güçlendirmeye yarar. Yapılan çalışmalar bu egzersizlerin kan akımını fazlalaştırdığı böylece vajina duvarını kalınlaştırdığı, klitoris duyarlılığını artırıp orgazmı da güçlendirdiğini göstermiştir (4,7).

Partneri olmayan ya da fiziksel sınırlılığı olan kadınlar

için mastürbasyon cinsel gerginliği çözen, doku dolaşımı ve lubrikasyonu artıran yararlı bir cinsel aktivitedir (7).

Menopoz yakınmalarını gidermenin diğer bir yolu stresi sürekli azaltmaya çalışmaktır. Çünkü stresin hormon düzeylerini etkilediği bilinmektedir. Bilinen birçok stresi azaltma yöntemleri vardır. Bireysellik göz önüne alınarak bu yöntemlerden kadına uygun olan yöntem ya da yöntemler seçilebilir (5,7).

İyi yürümeyen ilişkiler sürdüren, hakkını aramak için sesini çıkarmasını bilmeyen kadınların çok sınırlı cinsel istek hissettiği ve çok az orgazm olduğu bilinmektedir. Bu-

na karşılık cinsel açıdan hakkını arayan kadınlar ilişkilerinin diğer yönlerinde olduğu gibi cinsel yönden de daha fazla istekli olduklarını, daha sık orgazm yaşadıklarını bildirmektedirler (4).

Bu dönemde eşler, birlikte ilişkilerinde artık yürümeyen yönleri sorgulamaya ve gerekli değişiklikleri yapmaya hazır, yaşam enerjilerini canlandıracak kapıyı açabilir, cinsel ve diğer duygularını harekete geçirebilirler. İyileşmek iki taraflı çaba gerektirir. İlişkiyi yeniden canlandırabilmek ve yürütebilmek için çiftlerin ikisi de soru sormaya, zor soruların yanıtlarını dinlemeye hazır olmalıdırlar (4).

Kaynaklar:

1. Atalay C. Saraçoğlu F. Postmenopozal dönemde androjenler.; Kadın doğum. 2004; 3: 477-483.
2. Turgay Atasü, Sezai Şahmay.; Jinekoloji. 2. Basım. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 657-674.
3. Demir Ü. Ertem G.: Menopoz ve cinsellik. Hemşirelik forumu. 2001; 4 (6): 11-14.
4. Christiane Northrup.:Çev. Füsün Doruker. Menopoz gerçeği. Akdeniz yayıncılık, 2005; 290-315.
5. Susan Quilliam.: Çev. Edi.: Cengiz Sepkin. Kadın aşk ve cinsellik. İstanbul. CSA Global yayın ajansı, 2004. 174-181.
6. Seyisoğlu H.: Menopoz cinsel yaşamın sonu değil. Güncel Sağlık. 2005; 7(29):62-63
7. Nevin Şahin Hotun.: Menopoz. Çevik matbaacılık. İstanbul. 1998;11-94.
8. Lale Taşkın.: Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği. IV. Baskı. Ankara. Sistem Ofset matbaacılık. 2000; 456-467.
9. Ercan Yeni.: Erkek ve kadın cinsel sağlığı. İstanbul, Türk Androloji Derneği Yayını. 2004; 652-663.
10. Asyalı Biri A. Peri ve postmenopozal dönemde kadın cinselliğini etkileyen faktörler. 4. Uluslararası Üreme Sağlığı ve aile Planlaması Kongresi. 2005;141-142.
11. Akhan SE. Postmenopozal HTR'nin çiftin cinsel hayatı üzerine etkisi. 4. Uluslararası Üreme Sağlığı ve aile Planlaması Kongresi. 2005;143.
12. Ertem G. Geçmişten günümüze menopoz. 4. Uluslararası Üreme Sağlığı ve aile Planlaması Kongresi. 2005; 234-235.
13. Akkuzu G. Akin A.: Menopoz sonrası ve yaşlılık döneminde kadının sağlık sorunları. Sağlık ve toplum. 1998; 3-4: 68-72.
14. Cairu L. Göran S.: Menopause-related symptoms. Am J Obstet Gynecol. 2003.189-6: 1646-1653.
15. Werren PM.: A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. Am J Obstet Gynecol. 2003.190-4: 1141-67.
16. Cawood EH, Bancroft J: steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women. Psychol Med 1996. 26:925-936.
17. Chen J, Ho SC: Contraceptive status and sexual function of climacteric Chinese women. Contraception. 1999. 59:85-90.
18. Park K, Goldstein I, Andry C, Siroky MB, Krane RJ, Azadzo KM: Vasculogenic female sexual dysfunction: the hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. Int J Impot Res 1997. 9:27-37.

Birinci basamak sağlık merkezine başvuran kırk yaşın altındaki kadınlarda cinsel fonksiyonun değerlendirilmesi

¹Esmâ Demirezen, ¹Semra Erdoğan, ²Kadir Önem

¹İ. Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Halk Sağlığı Hemşireliği AD, ²İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı

Bu çalışma 8-11 Haziran 2005 tarihleri arasında İzmir'de gerçekleştirilen 6. Ulusal Androloji kongresinde sözel olarak sunulmuştur.

Giriş

Kadınlarda cinsel problemler anatomik, psikolojik, fizyolojik, tıbbi ve sosyal bileşenleri olan çok etkenli bir durumdur (1-3). Son yıllarda, erkeklerde erektil disfonksiyon ile ilgili çalışmalar giderek artarken, kadınlarda cinsel problemlere ilişkin çalışmalar tedavi alanında sağlanan gelişmelere karşın sınırlı kalmıştır (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada (1), erkeklerde cinsel sorun görülme oranı %31 iken kadınlarda bu oran %43 bulunmuştur. Genel olarak modern toplumlarda kadınlarda cinsel problem oranının %30-50 arasında değiştiği belirtilmektedir (2). Literatürde (4) toplum temelli çalışmalarda bu prevalansın kadınlarda % 25- 63 arasında olduğu belirtilmektedir.

Türkiye'de kadınlarda cinsel problemlere ilişkin veriler sınırlıdır, geniş kapsamlı prevalans çalışmaları ise bulunmamaktadır. Ancak klinik temelli bazı çalışmalar sorunun önemli boyutlarda olduğunu göstermektedir (5-7). Cinselliğin toplumsal bir tabu olması kadınların şikayetlerini rahatlıkla dile getirmelerini ve yardım almalarını olumsuz etkilemektedir (1). Ülkemizde üreme çağındaki genç kadınların %60.7'ini 20-39 yaş grubu kadınlar oluşturmaktadır (8). Bu gruptaki kadınlarda cinsel problemlerin tanınması, kadınların uygun birimlere yönlendirilmesi, tedavinin başlatılması yaşam kalitesinin yükseltilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Toplum temelli çalışmalarda birinci basamak merkezlerinin veri toplama yönünden kilit merkezler olabileceği vurgulanmaktadır (2). Ülkemizde, birinci basamak sağlık merkezlerinde sunulan hizmetler önemli ölçüde kadın ve çocuk odaklıdır, dolayısıyla bu birimler kadınlar tarafından yoğun olarak ziyaret edilmektedir. Bu özelliği ile birinci basamak sağlık merkezlerinde kadınların cinsel sağlığı değerlendirilebilir ve bu birimlerde çalışan, çoğunluğu hemşire ve ebeler olmak üzere tüm

bayan sağlık çalışanlarının kadınları yönlendirmede önemli rol üstlenebileceği düşünülmektedir.

Bu doğrultuda çalışmamızda sağlık ocağına başvuran kırk yaşın altındaki bir grup genç kadında cinsel fonksiyon değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı tipte planlanan bu çalışmaya, sağlık ocağına başvuran kadınlar (n:123) olasılıksız örnekleme yöntemi ile alınmıştır. Veriler anket formu ve Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (KCIÖ) kullanılarak elde edilmiştir. Anket formu ile sosyodemografik özellikler, ekonomik durum, kronik hastalık, sürekli ilaç kullanma, etkin aile planlaması (AP) yöntemi kullanma, hormonal kontraseptif kullanma, jinekolojik ameliyat geçirme ve cinsel probleme ilişkin hekime gitme durumu sorgulanmıştır. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (Female Sexual Function Index) Rosen ve arkadaşları (9) tarafından 2000 yılında geliştirilen ve kadınların son 4 hafta içindeki cinsel fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile kullanılan bir ölçektir. Toplam 19 maddeyi içeren ölçek 6 alt boyuttan (cinsel istek, uyarılma, kayganlık, orgazm, tatmin ve ağrı) oluşmaktadır. Ölçeğin, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Türk Androloji Derneği ve Aygün - Aslan (10) tarafından 2005 yılında yapılmıştır. Kendi çalışma grubumuzda güvenilirlik değeri Cronbach's Alfa 0.89 olarak belirlenmiştir. Bu açıdan ölçeğin sosyo ekonomik yönden düşük bir bölgede, toplum temelli çalışmalarda kadınlarda cinsel fonksiyonun değerlendirilmesinde de geçerli ve güvenilir bir araç olarak değerlendirilmiştir. Wiegel, Meston ve Rosen (11) tarafından belirlenen 26.55'lik kesim noktasına göre ise cinsel yönden problemlili kadın grubu tanımlanmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 programı (İstanbul Üniversitesi) kullanılmıştır. Değerlendirmede veri-

lerin özelliğine dayanarak tanımlayıcı istatistikler ve non-parametrik testler tercih edilmiştir.

Sonuçlar

Sosyodemografik Özellikler ve Genel Sağlık Durumuna İlişkin Veriler

Çalışma grubunun yaş ortalaması 29.07 ± 5.09 (20-39), büyük çoğunluğu evli (%97.6), ev hanımı (%91.1), ilkokul mezunu (%62.6) ve gelir durumu orta düzeyde (%56.7) (Tablo 1), Kronik hastalık oranı %7.3 idi. Başlıca sağlık sorunları arasında hipertiroidi, depresyon ve gastrit belirlenmiş, bu hastalıkların tedavisine yönelik ise ilaçlar kullanılmaktaydı.

Tablo 1. Kadınların Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografi		n	%
Yaş grubu	20 – 29	66	53.7
	30 – 39	57	46.3
Medeni durum	Evli	120	97.6
	Bekar	3	2.4
Eğitim durumu	İlkokul	77	62.6
	Ortaokul	16	13.0
	Lise	22	17.9
	Üniversite	8	6.5
Meslek	Evhanımı	112	91.1
	Memur	9	7.3
	İşçi	2	1.6
Sağlık sigortası	Yok	43	35
	Emekli Sandığı	14	11.4
	Bağkur	18	14.6
	Yeşil kart	1	0.8
	SSK	46	37.4
	Özel	1	0.8
Gelir durumu	Çok kötü	4	3.3
	Kötü	11	8.9
	Orta	69	56.1
	İyi	36	29.3
	Çok iyi	3	2.4

Kadınların aile planlaması (AP) ile ilgili seçimleri sorgulandığında, yaklaşık yarısının (%44.7) herhangi bir yöntem kullanmadığı, %17.9'nun (n:22) geri çekme yöntemini, %19.1'nin (n:13) hormonal yöntem kullandığı belirlendi. Çalışma grubunun etkin bir AP yöntemi kullanma oranı %36.6 idi (Tablo 2). Bu grupta jinekolojik ameliyat geçiren kadın belirlenmemiştir.

Tablo 2. Kadınların Kullandıkları Aile Planlaması Yöntemlerine Göre Dağılımı

		n	%
Aile Planlaması Yöntemleri	Yok	55	44.7
	Hap	13	10.6
	RIA	21	17.1
	Kondom	11	8.9
	Geri çekme	22	17.9
Hormonal yöntem	Takvim yöntemi	1	0.8
	Evet	13	19.1
	Hayır	55	80.9

Cinsel Fonksiyon

Çalışma grubunda toplam KCIÖ ve alt boyut puanları genel olarak orta düzeyde bulundu (Tablo 3). Buna göre cinsel istek puan ortalaması 3.43 ± 0.78 , uyarılma 3.48 ± 1.01 , kayganlık 4.44 ± 0.87 , orgazm 4.21 ± 0.95 , tatmin 4.38 ± 1.15 , ağrı 4.34 ± 1.11 ve toplam KCIÖ puan ortalaması 24.27 ± 4.23 idi. Wiegel, Meston ve Rosen (11) tarafından belirlenen 26.55 kesme noktasına göre çalışma grubunun %67.5'i (n:83) cinsel fonksiyon açısından problemli olarak değerlendirildi.

Tablo 3. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (KCIÖ) ve Alt Boyut Puanı Ortalama Değerleri

Alt boyut değişkenleri	X	±SD	Med.	Min	Max
İstek	3.43	0.78	3.60	1.20	5.40
Uyarılma	3.48	1.01	3.30	0.60	6.00
Kayganlık	4.44	0.87	4.50	2.40	6.00
Orgazm	4.21	0.95	4.40	1.20	6.00
Tatmin	4.38	1.15	4.80	1.20	6.00
Ağrı	4.34	1.11	4.40	1.20	6.00
Toplam KCIÖ	24.27	4.23	24.70	12.10	35.40

İncelenen Değişkenler ve Cinsel Fonksiyon

Cinsel fonksiyon durumu sosyo-demografik özellikler, gelir durumu, kronik hastalık öyküsü, sürekli ilaç kullanımı, etkin AP yöntemi kullanma, hormonal bir kontraseptif kullanma ve jinekolojik ameliyat geçirme durumlarına göre değerlendirilmiştir (Tablo 4). Kadınların eğitim durumu dışında diğer değişkenler ile KCIÖ ortalama puanları arasında ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). Sadece ilkokul düzeyinde eğitimi olan kadınların ortalama KCIÖ puanı, lise grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p = 0.001$). Kesim noktasına göre normal ve cinsel problemli olarak yapılan gruplandırma da, bununla birlikte değişkenler arasında yapılan ki kare ana-

Tablo 4. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği Ortalama Puanların Bazı Değişkenlere Göre Dağılımı

Değişkenler		X ± SD	İstatistik analizi P
Sosyodemografik Özellikler			
Yaş grubu	20 – 29 (n:66) 30 – 39 (n:57)	24.54±4.47 24.00±3.92	t ⁽¹⁾ = 0.708 p= 0.480
Medeni durum	Evli (n:120) Bekâr (n:3)	24.30±4.26 23.67±2.48	Z mwu ⁽²⁾ = -.508 p= 0.611
Eğitim durumu	İlkokul (n:77)* Ortaokul (n:16) Lise (n:22)* Üniversite (n:8)	23.30±3.75 25.49±3.53 26.15±4.62 26.24±6.08	H ⁽³⁾ = 16.12 p= 0.001
Gelir durumu	Çok kötü (n:4) Kötü (n:11) Orta (n:69) İyi (n:36) Çok iyi (n:3)	26.13±1.77 23.30±5.11 23.89±4.00 25.61±3.75 22.57±9.45	H ⁽³⁾ = 5.83 p= 0.212
Genel Sağlık Durumu			
Kronik hastalık	Var (n:9) Yok (n:114)	25.42±4.01 24.20±4.24	Z mwu ⁽²⁾ = -.937 .349
İlaç kullanma	Var (n:9) Yok (n:114)	25.42±4.01 24.20±4.24	Z mwu ⁽²⁾ = -.937 p= .349
AP Yöntem Kullanma Durumu			
Etkin yöntem	Var (n:45) Yok (n:78)	24.61±4.70 24.10±3.93	t ⁽¹⁾ = 0.638 p= 0.524
Hormonal yöntem	Evet (n:13) Hayır (n:55)	24.82±5.76 24.98±4.08	Z mwu ⁽²⁾ = -.109 .913

(1) Student t testi, (2) Mann Whitney U testi, (3) Kruskal Wallis testi

lizinde ilkökul grubunda cinsel problemlili kadın oranı diğer eğitim düzeylerine göre ($\chi^2 = 16.14$, $p=0.001$), aile planlaması yöntemi kullanmadığını ifade edenlerde, herhangi bir yöntem kullandığını söyleyenlere göre ($\chi^2 = 12.19$, $p=0.032$), etkin modern bir yöntem kullanmadığını ifade edenlerde etkin yöntem kullananlara göre ($\chi^2 = 4.6$, $p=0.032$) cinsel problemlili oranı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. İncelenen diğer değişkenler arasında ise gruplar arasında fark belirlenmemiştir ($p>0.05$).

Bununla birlikte korelasyon analizinde yaş ile birlikte cinsel istek ($r = -.191$, $p=0.035$) puanı azalmış, buna paralel olarak evlilik yılındaki artış ile birlikte toplam KÇİÖ ($r = -.246$; $p=0.007$), istek ($r = -.312$; $p=0.001$), uyarılma ($r = -.280$; $p=0.002$) ve orgazm ($r = -.229$; $p=0.012$) puanları anlamlı olarak azalmıştır. Gelir durumunu daha iyi olarak tanımlayan grupta istek puanı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($r=0.19$; $p=0.034$).

Tartışma

Birinci basamak sağlık merkezine gelen kırk yaşın altındaki genç kadınlarda cinsel fonksiyonları ve bunları etkileyen faktörleri değerlendirmek amacı ile planladığımız bu çalışmada cinsel problem oranı %67.5 (n:83) ile literatürde belirtilen (4) %25-63 aralığındaki en yüksek değere yakın bulunmuştur. Çalışma grubu, sosyo-ekonomik yönden orta ve düşük düzeydeki bir kadın grubunu yansıtmaktadır. Cinsel fonksiyon ile ilişkili faktörler arasında yaş artışı, düşük eğitim düzeyi, düşük gelir durumu, aile planlaması kullanmama ve etkin aile planlaması yöntemi kullanmama gibi durumların ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışma grubunun genç olmasına bağlı olarak kronik hastalık ve ilaç kullanma oranları düşük bulunmuştur (%7.3).

Amerika Birleşik Devletlerinde, cinsel fonksiyon durumu ve ilişkili faktörlerin incelendiği geniş kapsamlı araş-

tırmada yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, etnik özellikler, ekonomik durum ve değişimler, kronik sağlık sorunu gibi özelliklerin kadınların cinsel fonksiyonu ile ilişki olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada yaş artışı, bekar olma, düşük eğitim düzeyi, yetersiz ekonomik koşullar, kronik rahatsızlıklar gibi faktörlerin cinsel sorunların yaşanmasında etkili olduğu belirlenmiştir (1). Türkiye’de ise Çayan ve arkadaşları (5) tarafından yapılan çalışmalarda sigara kullanımı, evlilik süresi, geçirilmiş pelvik operasyonlar ve kontrasepsiyon yöntemlerinin cinsel fonksiyon bozukluğu üzerine anlamlı etkisi olmadığı buna karşın artan yaş, düşük eğitim düzeyi, bir işte çalışmama, kronik hastalık öyküsü, artmış doğurganlık oranı ve menapozun kadınlarda cinsel fonksiyonu olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir. Benzer şekilde Yeni ve arkadaşları (7) çalışmalarında yaşla birlikte cinsel sorunların arttığına işaret etmektedir. Güvel ve arkadaşları (6) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise yaş, evlilik süresi, doğum sayısı, eğitim ve beden kitle indeksi ile KCIÖ puanı arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışma bulgularımız literatür bilgileri ile önemli ölçüde paralellik göstermektedir. Hiçbir aile planlaması yöntemi kullanmayan ya da etkin aile planlaması yöntemi kullanmayan grupta cinsel işleve ilişkin problemlerin fazla bulunmasında kadının gebe kalma korkusu-

nun cinsel yaşamını olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bulgular birinci basamak sağlık merkezine başvuran 40 yaşın altındaki kadınların büyük oranda cinselliğe ilişkin sorun yaşadıklarını göstermiştir. Bu sorunlar yaşın artması, eğitim ve gelir düzeyi düşük olması, aile planlaması yöntemi kullanma ve etkin modern bir yöntem kullanmama gibi özelliklerle artmıştır. KCIÖ güvenilir ve basit anlaşılabilir bir araç olarak kadınların yoğun olarak başvurdukları birimlerde çalışan tüm sağlık çalışanları tarafından kullanılabilir bir araçtır. Özellikle sağlık profesyonelleri arasında en büyük kadın popülasyonu oluşturan hemşire ve ebelerin KCIÖ’ni kullanarak cinsel fonksiyon durumunu belirleyebileceği, sorun yaşanması durumunda eğitim ve danışmanlık hizmetleri ile kadınları bu konuda bilinçlendirebileceği ve uygun merkezlere yönlendirebilecekleri düşünülmektedir. Cinselliğin tabu olduğu ülkemiz gibi geleneksel toplumlarda kadın sağlığı kapsamında yürütülen hizmetlere cinsel fonksiyon bozuklukları ile ilgili girişimlerin ilave edilmesi bu sorunun çözülmesine önemli katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte geniş kapsamlı çalışmalar ile Türk kadınlarında cinsel problem oranının, problem alanlarının ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar:

1. Güvel S. Kadın Cinsel Disfonksiyonun Epidemiyolojisi, Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, Ed. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman M.Ö., Çayan S, Usta MF, Kendirci M. Türk Androloji Derneği Yayını, İstanbul, 2004; 615-619.
2. Jadav J, Gennarelli L, Ratakonda U. Female sexuality and common sexual dysfunction : Evaluation and management in a primary care setting, Prim Care Update Ob/Gyns, 2001; 8:1, 5-11.
3. Anastasiadis AG, Davis AR, Ghafer MA, Burchardt M, Shabsigh R. The epidemiology and definition of female sexual disorders, World J. Urol, 2002; 20: 74-78.
4. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States, prevalence and predictors, JAMA, 1999; 10; 281: 6, 537-44.
5. Çayan S, Akbay E, Canpolat B, Acar D, Bozlu M, Ulusoy E. Kadınlarda cinsel fonksiyon bozuklukları prevalansı ve risk faktörleri. 4. Ulusal Androloji Kongresi Program ve Özet Kitabı 2001; s.24.
6. Güvel S, Yayıoğlu Ö, Barış T, Savaş N, Bulgan E, Özkardeş H. Evli kadınlarda cinsel fonksiyonlara etkin faktörler. Türk Androloji Dergisi 2003; 29: 43-48.
7. Yeni E, Ünal D, Verit A, Çiftçi H, Karataş ÖF, Keser MS. Evli hemşire grubunda kadın cinsel işlev indeksi ile cinsel işlevlerin değerlendirilmesi, 4. Ulusal Androloji Kongresi Program ve Özet Kitabı 2001, s.27.
8. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları 2003 (TNSA) Ankara: Measure DHS-Macro. International Inc., 2004.
9. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D’Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female function, J. Sex Mar Ther 2000; 26: 191-208.
10. Aygün D, Aslan FE. Kadın Cinsel İşlev Ölçeğinin Türkçe’ye Uyarlanması, Türkiye Klinikleri, J Med. Sci 2005; 25: 393-99.
11. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross - validation and development of clinical cutoff scores, J. Sex Marital Ther. 2005; 31(1): 1-20.

Oral kontraseptiflerin seks hormon bağlayıcı globulin ve androjen seviyeleri üzerine etkisi: Seksüel disfonksiyonu olan kadınlarda retrospektif bir çalışma

Claudia Panzer, MD, Sarah Wise, MS, Gemma Fantini, MD, Dongwoo Kang, MD, Ricardo Munariz, MD, Andre Guay, MD, FACP, FACE, Irwin Goldstein, MD
J Sex Med 2006;3:104–113

Oral kontraseptifler (OK) yüksek etkinlikleri nedeniyle doğum kontrolünde tercih edilen preparatlardır. Amerika-lı kadınların %80'i 1945 yılından bu yana OK kullanmıştır. Son 30 yıldır çalışmalar OK'lerin seksüel fonksiyon üzerine negatif etkilerini göstermektedir. Bu etkiler azalmış seksüel ilgi ve istek, seksüel aktivitede azalma, seksüel ilişki sıklığında azalma ve seksüel zevkte azalmayı içerir. Androjenler seksüel fonksiyonun modülatörleridir. OK, androjenin dolaşan seviyesinin overlerdeki sentezini direkt olarak inhibe ederek ve SHBG'nin karaciğer sentezinde belirgin artış yaparak sağlarlar. OK bırakılmasından sonraki SHBG düzeyleriyle ilgili sınırlı bilgiler mevcuttur. Kronik SHBG yüksekliği testosteron düşüklüğüne ve kronik androjen yetersizliğine neden olur. Çalışmanın amacı premenopozal seksüel disfonksiyonu olan kadınlarda OK bırakılmasından önceki ve sonraki SHBG seviyelerinin retrospektif olarak araştırılmasıdır.

Altı aydan fazladır seksüel sağlık problemleri olan toplam 124 premenopozal kadın çalışmaya dahil edildi. Bu kadınlara rutin olarak ilk ziyaretlerinde rutin olarak seksüel fonksiyon ve depresyon soru formları doldurtuldu. Yine ilk ziyaretlerinde total testosteron (T), SHBG, ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA S) kullanılarak hormonal değerlendirme yapıldı. Çalışmada kadında androjen yetersizliği Princeton Konsensus tanımlamalarına göre yapıldı. Kadınlar 3 gruba ayrıldı: i) Devam eden kullanıcılar, OK'i 6 aydan fazladır kullananlar ve kullanmaya devam edenler (n=62). ii) Bırakan kullanıcılar, 6 aydan fazla OK kullanmış ve kullanmayı bırakmış olanlar (n=39). iii) Hiç kullanmayanlar, hiç OK kullanmayanlar (n=23). Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) değerleri baz değer, OK sırasındaki değer, ve SHBG yarı ömrü olan 7 günden fazla olacak şekilde, bırakılmadan 49-120 gün ve 120 günden sonra şeklinde ölçüldü.

Üç grup arasında FSFI tam skala skorları bakımından belirgin fark mevcuttu ve en yüksek skor 'hiç kullanma-

yan' gruba aitti. Birinci ve ikinci gruptaki tüm hastalar ve üçüncü gruptaki kadınların üçte birinde bazal olarak androjen yetersizliği teşhisi konuldu ve hormonal tedavinin yarar ve zararları konuşularak tedaviye günlük transdermal testosteron ile devam edilmesine karar verildi. 'Devam eden gruptaki' SHBG değerleri 'Hiç kullanmayan' gruba göre 4 kat fazla bulundu (ortalama 152 ± 13 nmol/L'ya karşı 41 ± 4 nmol/L; $P < 0.0001$). OK kullanılmasının bırakılmasından sonraki SHBG seviyesindeki düşüşe rağmen, 'bırakan' gruptaki SHBG seviyeleri 'hiç kullanmayan' gruba göre yüksek kalmıştır. Bazal total T düzeylerinde gruplar arası fark yoktu, fakat FAI (Serbest androjen indeksi = Total T(nmol/L)/serum SHBG (nmol/L)) 'hiç kullanmayan' grupta 'Devam eden' ve 'Bırakan kullanıcılar'a göre belirgin yüksekti. Benzer şekilde 'Hiç kullanmayan' grupta serbest T ve hesaplanan biyoyararlanılabilir T belirgin şekilde yüksekti.

Literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde değişik OK'lerle SHBG seviyelerinde %80-%300 civarında yükselmeler belirtilmişti. Yine OK ile SHBG'deki yükselme serbest T seviyelerinde %40-60 civarında azalmayla birliktedir. Bilgimize göre çalışmamız, OK kullananlardan en az 6 aylık bir süre bırakma sonucunda serum SHBG değişikliklerini gösteren ilk çalışmadır. Seksüel disfonksiyonu olan kadınlarda, 'Bırakan kullanıcılar' grubunda SHBG değerlerindeki değişiklikler 'Hiç kullanmayan' gruptaki değerlere düşmemiştir. Uzun süreli seksüel, metabolik ve mental sağlık sonuçları kronik SHBG yüksekliğine bağlı olabilir. Oral kontraseptiflerin sentetik östrojenlerine uzamış maruziyet bazı kadınlarda karaciğerde SHBG gen ekspresyonunu ve gen basılmasını arttırılabilir mi? Prospektif araştırma gereklidir.

Çeviri:

Dr. Taylan Oksay, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda vajinal atrofi ve seksüel disfoksiyonun tedavisine pratik bakış açısı

Irwin Goldstein, MD,* and Jeanne Leventhal Alexander, MD, *J Sex Med* 2005; Supplement 3

Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu (CFB) hayat kalitesini azaltan ve çiftler arasındaki ilişkiyi olumsuz yönde etkileyen önemli bir problemdir. Peri ve postmonapozal dönemde CFB östrojen azalmasına bağlı vajinal atrofi nedeni ile gelişmiş ise, sıklıkla irreversibl ve progresif seyreder. Kadınlarda seksüel yanıtı beyin, beden ve partnerden oluşan kompleks yapı belirler. Depresyonda olan veya ilgisiz eşe sahip kadınların vajinal atrofileri başarılı bir şekilde tedavi edilse bile ağırlı cinsel ilişki, azalmış istek, yetersiz orgazm gibi şikâyetler devam edebilir. Bu yüzden özellikle CFB tedavisi yapacak doktorların ilgili eğitimi almaları gerekmektedir.

Östrojen azalmasına bağlı vajinal atrofi, CFB'da kilit noktadır. Östrojenin azalması ile birlikte vajinada alkalın PH oluşur ve vajen florası bozulur. Vajinal epitelin, damarların, kas ve bağ dokusunun atrofi sonucu vajinada solukluk meydana gelir. Lamina propriada atrofi dokulara daha az kan gelmesi ile sonuçlanır, vajinal kayganlık ve ıslaklık azalır. Azalan östrojen seviyesi ve kan akımı klitoral atrofi ve fibrozis ile sonuçlanabilir. Tüm bu şartlarda seksüel aktivite ağırlı, tatsız ve üzücü bir hal alır. Düşük androjen seviyeleri de libido kaybına ve orgazm bozukluklarına sebep olur.

Yaşlanma ile birlikte postmenopozal kadınlarda kardiovasküler hastalıklar, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar, artrit ve hipotiroidizm gibi hastalıkların görülme insidansı artar. Ayrıca peri ve postmenopozal kadınlar genç yaştakilere göre meme, uterus ve over operasyonlarına daha sık maruz kalırlar. Tüm bu koşullar seksüel fonksiyon üzerine negatif etki yaparlar. Peri ve post menopozal kadınlarda depresyon ve antidepresan kullanımı insidansı yüksektir. Yapılan çalışmalar antidepresan kullanımının libido ve orgazm üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir.

Hastanın öyküsü ve fizik muayene seksüel problemlerin ayırıcı tanısında temel noktayı oluşturur. Hastanın seksüel hikâyesinde standardize edilmiş (Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi) anketler kullanılmalıdır. Hasta psikososyal olarak da değerlendirilmelidir. Hastanın fizik muayenesi ayrıntılı şekilde yapılmalı, vajinal atrofi değerlendirilmelidir.

Tanı için gerekirse dehidroandrosteron-sülfat, androstenedion, serbest testosteron, SHBG, dehidrotestesteron, östradiol, östron, progesteron, FSH, LH, prolaktin ve TSH istenebilir. Tedaviye başladıktan sonra takipler 3 ay aralıklarla, dehidroepiandrosteron-sülfat, serbest testosteron, total testosteron, SHBG, östradiol ve progesteron seviyeleri kullanılarak yapılır.

Tedavi planı hasta ve partnerin genital anatomi ve fizyoloji eğitimine dayalı olmalıdır. Aerobik egzersizler, kilo kontrolü, alkol ve sigaranın kesilmesi ve komorbiditelerin tedavisi gibi nonfarmakolojik modifikasyonlar seksüel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler yapar. Partnerle daha iyi vakit geçirmek, anksiyete tedavisi ve taktil stimülasyonlar önerilir.

Sistemik veya lokal östrojen kullanımı her hastanın isteği, gereksinimi ve beklentilerine uygun olarak kişiselleştirilmelidir. Tedavi öncesi doktor tarafından tedavinin yan etkileri anlatılmalıdır. Sistemik östrojen tedavisi sıcak basması, gece terlemeleri ve uyku bozukluğu gibi seksüel istek üzerine negatif etkisi olan semptomları giderir. Vajinal atrofiyi önler. Lokal östrojen tedavisi, vajinal kayganlığı artırır, kuruluğu azaltır ve ağırlı cinsel ilişkiyi önler.

Dehidroepiandrosteronun libido üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Ooferektomi ve histerektomi yapılmış, östrojen verilen kadınlarda testosteron bantları ile 300 µg testosteronun 150 µg testosterona göre seksüel aktiviteyi, isteği ve fanteziyi daha çok artırdığı görülmüştür. Fakat testosteronun optimal dozu hala belirsizdir. Sentetik steroid olan Tibolone'nin androjenik etkileri yanında progestojenik ve östrojenik etkileri ile libido üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir. PDE5 inhibitörleri, nonspesifik adrenoseptör antagonistleri ve topikal prostaglandin E1 preperatları vasodilatör ajanlardır ve genital düz kas relaksasyonu için kullanılmaktadırlar. Fakat bu preperatlar ile ilgili kontrollü çalışmalar halen bulunmamaktadır.

Çeviri:

**Dr. Alper Özorak, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Kadınların doğum sonrası cinsel yaşam ile ilgili görüşleri: Doğum yapmış kadınlarla odak grup görüşmeleri

Olsson A, Lundqvist M, Faxelid E, Nissen E. Women's thoughts about sexual life after childbirth: focus group discussions with women after childbirth. Scand J Caring Sci 2005;19:381-387

Yaşamın farklı dönemlerinde cinsel yaşamda bazı normal iniş çıkışlar ve dalgalanmalar olabilmektedir. Doğum da bu dönemlerden biridir. Doğumla birlikte kadının yaşamında, onun seksüel ihtiyaçlarını değiştirecek ve ilişkilerini etkileyecek birçok fiziksel, emosyonel ve sosyal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kadınların doğum sonrası cinsel yaşam deneyimlerini ve düşüncelerini açıklamaktır.

Yöntem: Çalışmaya katılacak kadınlar gebelikleri sırasında antenatal izlemlerini yapan ebeler tarafından seçilmiştir ve bu konuyu bir grup içinde tartışmaya gönüllü olan kadınlar antenatal kliniğe görüşmeye davet edilmiştir. Bu şekilde, Stockholm'de beş farklı antenatal klinikten ve farklı sosyodemografik bölgelerden seçilen toplam 27 kadın ile doğum sonrası 3-24 ay içinde 4-7'şer kişilik 6 odak grup görüşmesi düzenlenmiştir. Yaklaşık 2 saat süren bu görüşmelerde moderatör konu ile ilgili soruları içeren bir tartışma rehberini izlemiş ve bir gözlemci ayrıntılı notlar almıştır. Ortaya çıkan görüşlerden kodlar oluşturulduktan sonra daha büyük kategoriler içeren asıl temalar ortaya çıkarılmıştır.

Bulgular: Katılımcılar 23-39 yaşlar arasında ve çoğunluğu üniversite mezunudur. 18'i multipar, 9'u primipardır. Odak grup görüşmeleri sonucunda 4 genel tema ortaya çıkmıştır. Aşağıda bu dört tema doğrultusunda, kadınların konuya ilişkin ifadeleri yer almaktadır.

1-Doğum Sonrası Beden İmajı

Doğum sonrası değişen beden imajı konusunda kadınların ifade ettikleri olumsuz deneyimler;

- Doğum öncesindeki beden görünümünü ve fonksiyonunu yeniden kazanma beklentisi,
- Memelerdeki ve vajinadaki fiziksel değişiklikler nedeni ile kendini daha az çekici hissetme,
- Vajinal ve perineal yırtıklar nedeni ile sonraki cinsel yaşamları konusunda endişe duyma,
- Fiziksel değişiklikleri kabul etmede güçlük, bunların

kalıcı olmasından endişe duyma,

- Emzirmeye başlama ile birlikte memeleri cinsellikle ilgili görmeme, memelerin bu iki farklı fonksiyonunu bütünleştirmede zorlanmadır.
- Bazı kadınlar ise olumlu bir deneyim olarak, doğum sonrasında vücudunu daha iyi tanıdığını, kaslarını daha kolay belirleyebildiğini ve cinsel doyuma daha kolay nasıl ulaşabileceğini öğrendiğini ifade etmiştir.

2-Aile Yaşamındaki Streslerin Cinsel Yaşama Etkisi

Doğum sonrası aile yaşamında oluşan değişiklikler ve stresin cinsel yaşamlarına etkisi konusunda kadınların ifadeleri;

- Yorgunluk, bebek bakımı nedeniyle zaman bulamama,
- Önceliklerin değişmesi,
- Boş zaman bulduğunda uyumayı, dinlenmeyi cinsel ilişkiye tercih etme,
- Sadece kendisi için zaman ayırma ihtiyacı,
- Cinsel ilişki sırasında bebeğin varlığının rahatsız edici etkisi,
- Çiftin yeni duruma uymak için bireysel / ortak bir kararla cinsel ilişkiyi erteleme veya bırakması,
- Bütün bunlara rağmen eşiyile zaman geçirmek kadınlar için çok önemlidir. Sıklığı azalsa da kaliteli bir cinsel yaşama sahip olmak yeterlidir.

3-Cinsel İsteğin Partner İle Uyumlu Olmaması

Doğum sonrası kadındaki cinsel isteğin partner ile uyumlu olmaması konusunda kadınların ifadeleri;

- Cinsel istekte azalma (yorgunluk, yoğunluk, emzirme, vajinal yırtıklara bağlı),
- Bebeğin, kadındaki birine yakın olma gereksinimini yeterince tatmin etmesi,
- Doğum sonrasında partnerin kadına göre daha fazla cinsel istek duyması,
- Bazı çiftlerde ilişkiyi erteleme / kaçınma konusunda anlaşma, bazılarında ise ısrarla devam etme,

- Bazı kadınlarda cinsel istek duyma ve orgazm olma taklidi,
- “Daha uzun zaman beklersen düzelmesi daha zor olur” inancı nedeniyle kendini zorlama,
- Cinsel isteğin kısa zamanda normale döneceğine inanmadır.

4-Güven Verilmesi

Kadınların doğumdan sonra bedeninde ve cinsel yaşamında oluşan değişikliklerin normal olduğu ve kısa zamanda düzeleceği konusunda, eşleri ve sağlık profesyonelleri tarafından güven verilmesi ihtiyacına yönelik ifadeler;

- Kadınların kendi bedenleriyle ilgili memnuniyetsizliklerinin partnerleri ve sağlık profesyonelleri tarafından onaylanmaması (incitmemek için kadına çekici olduğunu söylemek vb),

- Bir sağlık profesyonelinden vücudunun normal olduğuna dair onay alma ihtiyacı,
- Postpartum kontrollerde cinsel yaşamlarıyla ilgili konuları tartışma ihtiyacı,
- Bu konularda kadına güven verilmemesi kadınlarda düşük benlik saygısına neden olabilmektedir.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları doğum sonrası dönemde diğer temel ihtiyaçlar nedeniyle kadınlarda cinsel ilginin azaldığını ve annelerin beden yapısı, fonksiyonu, aile ve cinsel yaşamları konusunda duyarlı profesyonel bir danışmanlığa ihtiyaç duyduğunu göstermiştir.

Çeviri:

Araş. Gör. İlkay Güngör

Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AD