

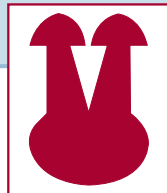
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Haziran 2007

Sayı 29



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

Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener

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*)

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Uzm. Dr. Memduh AYDIN
Doç. Dr. Ahmet Barış ALTAY

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

REDAKTÖR

Yrd. Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

EJAKÜLASYO PREKOKS

Prof. Dr. Ahmet METİN
Prof. Dr. Haluk EROL

A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı Başkanı, Aydın

TEMEL ARAŞTIRMA

Doç. Dr. Hakan KILIÇARSLAN
Doç. Dr. Mustafa Faruk USTA

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı, Antalya

REKONSTRÜKTİF CERRAHİ

Doç. Dr. M. Önder YAMAN
Doç. Dr. Tahir TURAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

PROSTAT VE CİNSELLİK

Prof. Dr. Ramazan AŞÇI
Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU
Uzm. Dr. Murat ÇAKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

ED VE FARMAKOTERAPİSİ

Prof. Dr. Ahmet Adil ESEN
Prof. Dr. Melih ÇULHA
Yrd. Doç. Dr. Fikret ERDEMİR
Uzm. Dr. Muammer KENDİRCİ
Uzm. Dr. Osman Melih BEYSEL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul
Çorlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Tekirdağ

YAŞLILIK VE CİNSELLİK

Prof. Dr. Yaşar ÖZGÖK
Doç. Dr. Ali ATAN
Uzm. Dr. Önder CANGÜVEN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD, Ankara
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

INFERTİLİTE

VARİKOSEL

Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN
Uzm. Dr. Necati GÜRBÜZ
Doç. Dr. Ayhan KARABULUT
Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Ankara
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana

ANDROLOJİ LABORATUVARI

Yrd. Doç. Dr. Engin KANDIRALI
Uzm. Kimyager Gülşen AKTAN

A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bolu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Laboratuvarı, İstanbul

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ

Doç. Dr. Ahmet Barış ALTAY
Uzm. Dr. Lütfi TUNÇ
Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR
Yrd. Doç. Dr. Mehmet TURGUT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Zeynep Kamil Kadın – Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Eskişehir

PEDİATRİK ANDROLOJİ

Doç. Dr. Tarkan SOYGÜR
Doç. Dr. A. Kenan KARADEMİR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara
Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

OBSTRÜKTİF İNFERTİLİTE

Prof. Dr. Hamdi ÖZKARA
Prof. Dr. İrfan ORHAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

KADIN İNFERTİLİTESİ

Doç. Dr. Erkut ATTAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul

ENDOKRİNOLOJİ

Doç. Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

GENETİK

Prof. Dr. Nihan Erginel-Unaltuna

İstanbul Üniversitesi Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

GELİŞİMSEL ÜREME VE SEKSÜEL BİYOLOJİ

Prof. Dr. Kaan AYDOS

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD ve Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Doç. Dr. Sezgin GÜVEL
Doç. Dr. Ercan YENİ
Prof. Dr. Bülent ALICI
Yard. Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Adana
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Isparta

Kadın – Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

CERRAHİ HASTALIKLAR

Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

KARDİYOLOJİK HASTALIKLAR

Msc. Hicran YILDIZ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

PSİKİYATRİ

Prof. Dr. Sevim BUZLU
Dr. Leyla KÜÇÜK

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

Prof. Dr. Hediye ARSLAN
Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ
Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

ONKOLOJİK HASTALIKLAR

Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

DİYABET

Prof. Dr. Rukiye PINAR
Yrd. Doç. Dr. Şeyda ÖZCAN

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

Uzm. Dr. İlham AHMEDOV
Uzm. Dr. Firdovsi MEMMEDOV
Uzm. Dr. Shavkat SHAVAKHABOV

Bakixanov.23 Azərbaycan Tıbbi Universiteti Baku-370022, Azərbaycan
Azərbaycan Mərkəzi Klinik Hospitalı Üroloji Kliniki, Azərbaycan
State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

BİR PORTRİ

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Yayıncı
Yerküre Tanıtım ve
Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

Sıracevizler Cad. 43/3
Şişli 34381 İstanbul

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

Baskı
Yılmaz Reklam ve Basım
Hiz. Ltd. Şti.

Mahmutbey Mh. Deve Kaldırım Cd. Gelincik Sk.,
Güven İş Merkezi No:6/2 Bağcılar - İstanbul
Tel : (0212) 445 02 45 pbx
Faks : (0212) 446 80 82

Bu yayında ISO 9706: 1994 (Requirements for Permanence) uluslararası standartlarına uygun olarak asitsiz 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.

ETİK ve AHLAK

Etik sözcüğü Grekçe ethos, moral (ahlak) sözcüğü ise Latince mos'tan türemiştir. "Et-hos" ve "mos" töre, gelenek, görenek, alışkanlık, yerleşik hale gelmiş duygular hali, karakter, huy, mizaç anlamlarına gelir.

Sözlük anlamları benzer olsa da ahlak fiilen ve tarihsel olarak bireysel, grupsal, toplumsal düzeyde yaşanan bir fenomendir. Etik ise bu fenomeni ele alan, ahlak görüşlerini, öğretilerini irdeleyip sınıflandıran, aralarında benzerlik ve farklılıkları ortaya koyan, bunları karşılaştırıp eleştiren felsefe disiplinin adıdır. Felsefede kazanmış oldukları anlamları dikkate alarak etik ve ahlak sözcüklerini birbirinden ayırmak gerekir.

Ülkemizde bilim ahlakı ile uğraşan kurulların adları etik kurul olarak isimlendirilmektedir. Etik ve ahlakın sözcük anlamı benzer olsa da etimolojik olarak etik kurulların adının ahlak kurulları olarak değiştirilmesinin daha uygun olduğunu düşünüyorum.

Saygılarımla

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm Editörleri	..II
Yazım Kuralları	..IV
Başkandan Mesaj	..V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Penis protezinde son durum <i>Dr. Halit Talas, Doç. Dr. Önder Yaman</i>	..93
Prematür ejakülasyonun sosyal yaşam üzerine olan olumsuz etkileri <i>Prof. Dr. Ahmet Metin</i>	..96
Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile erektil disfonksiyonda kür olası mı? <i>Dr. Mustafa Kadihasanoğlu, Dr. Haydar Güler, Uzm. Dr. Muammer Kendirci</i>	..98
Obezite, dislipidemi ve erektil disfonksiyon: Kuzey Amerika cinsel sağlık komitesi raporu: <i>Dr. Bora Irer, Prof. Dr. Adil Esen</i>	..103
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Erektil disfonksiyonlu hastalarda damar hastalığının non-invaziv tespiti; yeni bir metod <i>Çeviri: Dr. Turgay Kara, Yrd. Doç. Dr. Emre Tüzel</i>	..107
Ejakülasyon bozuklukları prostat kanseri taramalarını etkileyebilir <i>Çeviri: Uzm. Dr. Abdullah Açıkgöz, Prof. Dr. Ramazan Aşçı</i>	..108
Üç boyutlu dijital erkek pelvis modeli ve bisiklet selesi: Sürücü pozisyonu ve sele dizaynının potansiyel penil hipoksi ve erektil disfonksiyon üzerine etkisi <i>Çeviri: Dr. Halit Talas, Doç. Dr. Önder Yaman</i>	..109
Peyronie hastalığında radyoterapinin sonuçları <i>Çeviri: Op. Dr. Murat Çakan</i>	..111
Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve komorbiditelerin yaşam kalitesine etkileri; BACH ve UREPIK çalışmaları <i>Çeviri: Uzm. Dr. Uğur Öztürk, Prof. Dr. Ramazan Aşçı</i>	..112
Yenilenen 2 parçalı penil protezin memnuniyet oranları ve sonuçlar <i>Çeviri: Prof. Dr. Tahir Turan</i>	..113
Erektil disfonksiyon ve testosteron arasındaki doz cevap ilişkisi: Kritik testosteron seviyesinin varlığı <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Bülent Erol, Dr. Murat Zor</i>	..115
Yüksek prevalanslı komorbiditeleri olan erektil disfonksiyonlu erkeklerde tadalafilin etkinlik ve güvenilirliği: MOMENTUS çalışmasının sonuçları <i>Çeviri: Dr. Hakan Şirin, Uzm. Dr. Muammer Kendirci</i>	..116
Alfuzosin ve sildenafil kombinasyonu alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon tedavisinde monoterapiye göre daha etkindir <i>Çeviri: Dr. Mustafa Kadihasanoğlu, Uzm. Dr. Muammer Kendirci</i>	..117
Erektil disfonksiyonlu ve ilişkili komorbiditeleri olan erkeklerde vardenafil ile ilk doz başarısı: RELY-I <i>Çeviri: Dr. Tuna Karatağ, Uzm. Dr. Muammer Kendirci</i>	..118
Yineleyen priapizm için farmakolojik önleme programında fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin kullanımı <i>Çeviri: Dr. Haydar Güler, Uzm. Dr. Muammer Kendirci</i>	..119
Androjen yoksunluk tedavisi altındaki prostat kanserli erkeklerdeki lipoprotein profili <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ahmet Soylu</i>	..120
İNFERTİLİTE	
D e r l e m e Benign intraskrotal kitleler <i>Op. Dr. K. Turgay Akgül, Doç. Dr. Barış Nuhoğlu, Doç. Dr. Cankon Germiyanoglu</i>	..121
Prepubertal erkeklerde testiküler ve paratestiküler neoplaziler <i>Dr. Özgü Aydoğdu, Dr. Semih Tangal, Uzm. Dr. Berk Burgu</i>	..126
Gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji yaşamın gerçek sahipleri: Bencil RNA'lar <i>Prof. Dr. Kaan Aydos</i>	..132
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Sigara, azalan semen kalitesi için risk faktörü mü? <i>Çeviri: Dr. Raşit Altıntaş, Prof. Dr. Bülent Semerci</i>	..141
Sistemik dermatolojik tedavinin erkek fertilitesi ile ilişkisi <i>Çeviri: Yrd. Dr. Ayşe Anıl Karabulut</i>	..143
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	..144
KONGRE TAKVİMİ	..145
Testis kanserli hastalarda sperm DNA bütünlüğü <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut</i>	..146
Kronik pulmoner enfeksiyon ve situs inversus totalis ile birlikte obstrüktif azospermi <i>Çeviri: Doç. Dr. Oğuz Ekmekçioglu</i>	..148

Abakteriyel lökospermili infertil erkeklerde COX-2 inhibitörü tedavisi sonrası sperm kalitesi ve hamilelik oranları Çeviri: Dr. E. Kaan Akbay, Prof. Dr. Necmettin Çikili	149
Adolesan varikoseli Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Tulga Eğilmez	150
Neonatal bilateral testis torsiyonu: Acil eksplorasyon için savunma Çeviri: Dr. Evren Süer, Uzm. Dr. Berk Burgu	152
Vazektomi düzeltilmesi sonrasındaki hamilelik oranları üzerine anne yaşının etkisi Çeviri: Dr. Kubilay Sarıkaya, Doç. Dr. Ayhan Karabulut	153
Hidroselektomi sırasında gelişen iyatrojenik epididim yaralanmalarının mikrocerrahi teknik ile onarımı Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Nihat Uluöçak	154
İnsan skrotumunun biyolojisi ve yaşam tarzının etkisi Çeviri: Dr. Deniz Abat, Doç. Dr. I. Atilla Arıdoğan	155
Yüksek çözünürlüklü sonografi ile yetişkin epididim ve vaz deferensinin normal ve varyant görünüşleri Çeviri: Araş. Gör. Nurettin Şahin, Doç. Dr. Oğuz Ekmekçioglu	156
Çocuklarda testis tümörü: Tek merkez deneyimi Çeviri: Dr. Evren Süer, Uzm. Dr. Berk Burgu, Doç. Dr. Oğuz Ekmekçioglu	157
Obstrüktif azospermili erkek hastada transperineal ince iğne aspirasyonu kullanılarak vezikula seminalislerden sperm elde edilmesi Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir	158
Oligozoospermik ve normozoospermik hasta ejakulatlarında VASA geninin farklı ekspresyonları Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Bülent Şen, Doç. Dr. Kenan Karademir	159
Evli erkeklerin semen parametrelerinin örnek-içi değişimi Çeviri: Uzm. Kim. Gülşen Aktan	160
İkiz gebelik yüksek semen kalitesi ile ilişkilidir Çeviri: Dr. Gürkan Çoban, Doç. Dr. Barış Altay	162
Mikrocerrahi vazoepididimostomide farklı 4 tekniğin sonuçlarının ve geç başarısızlıklarının kıyaslanması Çeviri: Dr. Ali Furkan Batur, Uzm. Dr. Lütfi Tunç	164
Y kromozomu delesyonu olan infertil erkekler için basitleştirilmiş gene özgü tarama Çeviri: Araş. Gör. Mehmet Ali Ergül, Doç. Dr. Oğuz Ekmekçioglu	166
İnsan spermi apoptozisi, morfoloji ve sperm deformite indeksi arasındaki ilişki Çeviri: Uzm. Kim. Gülşen Aktan	167
BİR PORTRE Doç. Dr. Önder Yaman	168
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e İnterstisyel sistit ve kadın cinsel işlev bozukluğu Op. Dr. M. Burak Hoşcan, Yrd. Doç. Dr. Mehmet İkinci, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan	169
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Kombine oral kontraseptif kullanan ve kullanmayan, hipoaktif cinsel işlev bozukluğu olan kadınlarda androjenlerin karşılaştırılması Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Ercan Malkoç	172
Menopoza geçiş sırasında hormonlar ve cinsellik Çeviri: Op. Dr. M. Burak Hoşcan	173
Kadınlarda aşırı aktif mesane ve seksüel aktivite arasındaki ilişki Çeviri: Op. Dr. Taylan Oksay	174
Pelvik taban transvajinal elektriksel stimülasyonu ile tedavi edilen idrar kaçırması olan kadınlarda cinsel fonksiyon Çeviri: Dr. Alper Özorak, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan	175
Cinsel taciz öyküsü olan kadınların cinsel yaşamları ve cinsellikle ilgili planları Çeviri: Doç. Dr. Ercan Yeni	176
İnsan vajinasında sinir yoğunluğu anatomik dağılımının prospektif olarak incelenmesi Çeviri: Doç. Dr. Ercan Yeni	177
Kadın cinsel işlev bozukluğu ve spinal kord yaralanması sonrası hormonal durum Çeviri: Op. Dr. Mehmet İkinci	178
Orta yaş kadınlarda cinsel aktivitenin hormonlarla ilişkisi Çeviri: Uzm. Dr. M. Ahmet Tunçkiran	180
Soya alımının artmasıyla ilişkili persistan seksüel uyarılma sendromu Çeviri: Uzm. Dr. Bülent Sabri Keser	181
Klimakterik yıllarda seksüalite Çeviri: Araş. Gör. Dr. Ergül Aslan, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji	182
Cinsel aktivite ve alt üriner sistem semptomları Çeviri: Dr. Gülay Yıldırım, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji	184

Penis protezinde son durum

Dr. Halit Talas, Doç. Dr. Önder Yaman
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Erektile disfonksiyon tedavisinde kullanılan etkili oral ajanlarda son yıllarda sağlanan gelişmelere karşılık, konservatif tedaviye yanıt alınamayan erkeklerde, penil protez implantasyonu efektif ve kabul edilir bir tedavi yöntemidir. Hastaların en az %25-30'u oral ilaç tedavisinden fayda görmemektedir, bunların da yaklaşık %10-15'ine intrakavernozal farmakoterapi uygulanmaktadır. Bu yüzden, hastaların kalan yaklaşık %15'i medikal tedaviyle düzeltilmeyecek erektil disfonksiyonlu hasta tanısı almakta ve implantasyon cerrahisi için aday olmaktadır. Bu tedavi yöntemiyle yalnızca hastanın değil partnerinin de oral tedaviyle elde edilemeyen memnuniyeti kazanılmış olmaktadır (1). Bu yazıda penil protez cerrahisi ile ilgili son bilimsel veriler literatürler ışığında gözden geçirilmektedir.

Genito-üriner protez cerrahisinde en korkulan komplikasyon ameliyat sonrası gelişen enfeksiyon olup, enfeksiyon insidansı yaklaşık olarak %1 ile 3 arasında değişmektedir (2-4). Genellikle kontaminasyon kaynağı ameliyat yarası olup, etken patojen sıklıkla Staphylococcus epidermidis'tir. Bunun yanında daha az sıklıkta metisiline dirençli Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonları görülebilmektedir. Bu nedenle enfeksiyon profilaksisi için preoperatif ve post-operatif intravenöz antibiyotik uygulanması, operasyona başlamadan hemen önce cerrahi alanın 10 dakika boyunca ovalanarak yıkanması gerekliliği literatürdeki yayınların hemen tamamında vurgulanmaktadır. Enfeksiyon, agresif antibiyotik tedavisine rağmen gerilemeyebilmekte ve penil protezin çıkarılmasıyla sona erebilmektedir (5). 2006'da yayınlanan bir çalışmada, implantasyon sonrası mekanik hasar nedeniyle çıkarılmış 10 implantın silindirlerinden, skrotal pompalarından ve rezervuarlarından örnekler alınmıştır. Klinik olarak enfeksiyonu bulunmayan bu 10 implanttan 8'inde (%80) lazer mikroskopunda bakıldığında gram + basil, kok ve fungal ajanlardan oluşan ve muhtemel enfeksiyon orijini olabilecek biyofilm formasyonu geliştiği gözlenmiştir (6).

İki binli yıllar başında protez enfeksiyonlarını azaltabilmek için antibiyotik kaplı protezler gündeme gelmiştir. Bu amaçla protezin silindirleri, pompası, rezervuarı ve tüpü gibi implante edilen komponentlerinin yüzeyine emdirilmiş minosilin ve rifampin kaplı Inhibizone protezleri (American Medical Systems, Minnetonka, Minnesota) geliştirilmiş ve FDA'den kullanım onayı almıştır. Inhibizone protez ile standart protez implante edilmiş 4205 hastayı retrospektif olarak karşılaştıran bir çalışmada, Inhibizone protez implantasyonu yapılmış hasta grubunda enfeksiyon oranının ikinci ay sonrasında standart implant grubuna oranla % 82,4, altıncı ay sonrasında ise % 57.8 oranında azaldığı bildirilmiştir (7).

Başka bir çalışmada, bakteriyel adezyonu inhibe etmek için protez yüzeylerini hidrofilik antibiyotik diskleriyle kaplamanın (Resist-Mentor), intraoperatif antibiyotiğin ömrünü uzatarak bakteri kolonizasyonuna etkisinin bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. İn vitro olarak gentamisin ve basitrasın kaplı disklerin S. epidermidis'in kolonizasyonunu 3 güne kadar inhibe ettiği gösterilmiş ve bu etkinin penil implant üzerine muhtemel S. epidermidis kolonizasyonuna engel olabileceği ve enfeksiyon riskinin de azalabileceği vurgulanmıştır (8). Benzer şekilde bir yayında, polyvinylpyrrolidone (PVP) ile hidrofilik olarak kaplanmış protezlerle kaplanmamış olanlar karşılaştırılmış ve birinci yıl sonunda enfeksiyon gelişme oranlarının sırasıyla %1.06 ve 2.07 olarak tespit edildiği bildirilmiş ve bu etkinliği bakteriyel adezyonu engelleyen hidrofilik PVP yüzeyinin sağladığı vurgulanmıştır (9).

Antibiyotik (rifampisin+monosiklin) kaplı olan ve olmayan penil protez implantasyon sonrasında enfeksiyon oranlarının karşılaştırıldığı 152 hastalık bir çalışmada, antibiyotik kaplı grupta ortalama 3.5 aylık takip süresi içerisinde (1. gün-6. ay) hiç bir hastada protez enfeksiyonu gözlenmemişken diğer grupta %3.2 (n=3) hastada protez enfeksiyonu nedeniyle revizyona gidilmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (10).

Penil protez implantasyonunda bir diğer önemli nokta da implante edilecek protezin tipidir. Bunlar arasında tek, iki ve üç parçalı protez çeşitleri bulunmaktadır. İmplant edilecek protez çeşidine karar vermede hastanın isteği, sosyo-ekonomik durumu ve hekimin düşünce ve önerileri önem kazanmaktadır.

2006 yılında yayınlanmış bir çalışmada 504 penil implant hastası değerlendirilmiştir. Hastaların %78'ine malleable, %16'sına üç parçalı (AMS 700, Mentor α-1) ve kalan %6'sına da hidrolik protez (AMS Hydroflex, Dynaflex) implantasyonu yapılmıştır. Komplikasyon oranlarına bakıldığında, protezin mekanik olarak yetmezliği malleable'da %0.5 (2/372), iki parçalıda %26.7 (8/30) ve üç parçalı protezde de %13.7 (11/80) olmak üzere toplam %4 oranında olduğu görülmüştür. Post-operatif enfeksiyon gelişme yüzdeleri ise sırasıyla %5.1, %20 ve %15 olmuştur. Bu seride genel post-operatif enfeksiyon oranı %7.7 olarak rapor edilmiştir. Hasta memnuniyeti açısından değerlendirildiğinde, hastaların %89'u seksüel ilişkiye girebilmiş ve %81'inin sonuçtan memnun olduğu bildirilmiştir (11).

Matthew Lux ve ark. 2007'de yayınladıkları bir çalışmada, iki parçalı Ambicor penil protez implantasyonu uygulanmış 146 hastayı değerlendirmişlerdir. 38 aylık takipte 3 hastada komplikasyon nedeniyle protez çıkarılmıştır. Bunlardan birinde alet boyutundan kaynaklanan ve geçmeyen post-operatif ağrı, birinde protezden sıvı kaybı oluşması ve diğerinde de enfeksiyon nedeniyle revizyona gidilmiştir. Kaplan-Meier sağ kalım eğrisinde 1, 3 ve 4 yıllık protez sağ kalımı sırasıyla %99.2, %99.2 ve %91 olarak bildirilmiştir. Genel olarak hastaların %95'i seksüel ilişki için gerekli ereksiyonu sağlayabilmekte ve %84'ünün koitus için gerekli rijiditeyi sürdürdüğü rapor edilmiştir. Yapılan anket sorgulamasıyla hastaların %86'sının bu protez çeşidini arkadaşlarına tavsiye edebilecekleri veya gerektiğinde tekrar aynı prosedürü kabul edecekleri ortaya konmuştur (12).

İki parçalı Ambicor protez implantasyonu yapılmış 131 hastadan oluşan ortalama 43 aylık takip süresi bulunan retrospektif bir analizde, protez komplikasyonları, hasta ve partner memnuniyeti anketlerle değerlendirilmiştir. Altı hastada enfeksiyon (%4.6), 1 hastada (%0.7) hematoma ve 3 hastada (%2.3) mekanik protez yetmezliği olmak üzere toplam 10 hastada (%7.6) post-op komplikasyon bildirilmiştir. Yapılan anketler neticesinde, Ambicor protez implantasyonu uygulanan hastalardan %96.4'ü

koit için yeterli ereksiyona sahip olduklarını bildirmiş ve yine anket sonuçlarına göre hasta ve partner memnuniyet yüzdesinin sırasıyla %96.4 ve %91.2 olduğu rapor edilmiştir (13).

Bütün bu gelişmeler ve literatür verilerine paralel olarak üç parçalı şişirilebilir protez implantasyonu yapılmış hastaların kısa ve uzun dönem takip sonuçları toplanabilmiş ve literatürde yerlerini almaya başlamıştır. İki parçalı protezler ile 3 parçalıları karşılaştıran 366 hastalık bir çalışmada, ortalama 66 aylık takip süresi içerisinde 3 parçalıların 2 parçalılara oranla mekanik güvenilirlik açısından daha güvenilir oldukları ($p=0.008$) sonucuna varılmıştır (14).

Üç parçalı şişirilebilir protezlerle ilgili çalışmaların son örneklerinden birinde, AMS 700 CX/CXM tipi üç parçalı penil protezlerin mekanik olarak güvenilirlikleri ele alınmıştır. Protez cerrahisi uygulanan 455 hastadan 380'i ortalama 91 aylık takip süresiyle izlenmişler ve takip edilen 39 (%10,3) hastaya protezdeki mekanik yetmezlik nedeniyle tekrar protez cerrahisi uygulanmıştır. Mekanik olarak yetmezlik gösteren protezler çıkarılıp incelendiğinde, 3'ünde rezervuar, 7'sinde pompa, 1'inde tüp kaçağı olduğu, 1'inde protezin penil rijiditeyi sağlayamadığı, 1'inde sönmesinde defekt olduğu ve 26'sında da silindirde defekt olduğu görülmüştür. Bu serideki 380 hastanın %2'sinde ($n=8$) protez enfeksiyonu görülmüştür. Protezin genel ve mekanik olarak on yıllık beklenen sağkalımı, Kaplan-Meier eğrisinde sırasıyla %74.9 ve %81.3 olarak hesaplanmıştır (15).

AMS 700 Ultrex penil protez implante edilmiş 179 hasta ile AMS 700CX/CXM implante edilmiş 142 hastanın uzun dönem mekanik olarak güvenilirliklerinin protez fonksiyon arızası, silindir komplikasyonu ve silindir kaçağı açısından kıyaslandığı bir çalışmada, ortalama 47.2 aylık takip süresiyle Ultrex grubunda mekanik yetmezlik oranının %17 iken, CX/CXM grubunda bu oranın %9 olduğu bildirilmişlerdir. Silindir komplikasyon oranlarına bakıldığında bu oran CX/CXM ve Ultrex grubu için sırasıyla %4.5 ve %8.6 ve silindir kaçak oranlarına bakıldığında da sırasıyla %2.7 ve %5.9 olarak rapor edilmiştir. Kaplan-Meier eğrilerinde bu üç kategori için Ultrex protezlerde beklenen mekanik sağ kalım oranının CX/CXM grubuna oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir (16).

Diğer bir çalışmada, AMS 700CXM protez implantasyonu yapılmış 273 vakalık seride post operatif komplikas-

yonlar ve mekanik protez güvenilirliği ortalama 49 aylık takip süresi içerisinde değerlendirilmiştir. Bu süre içerisinde, %3 (n=8) mekanik olmayan komplikasyon ve %7.3 (n=20) mekanik komplikasyon görülmüştür. Post-op mekanik olmayan komplikasyonlar; 2 vakada protez enfeksiyonu, 3 vakada erozyon, 2 vakada cerrahi komplikasyon ve 1 vakada da tüpte bükülme rapor edilmiştir. Mekanik komplikasyonlar arasında 11 silindir arızası (%4), 4 pompa yetmezliği (%1.5) ve 2 rezervuar hasar bozukluğu (%0.7) görülmüştür. Bu çalışma sonucunda 2, 3 ve 5 yıl sonunda protezin mekanik güvenilirlik oranları sırasıyla %98.2, %95.7 ve %90.4 olarak rapor edilmiştir (17).

Kaynaklar:

1. Ignacio M, Juan IMS, Antonoi A, Carlos H. Current role of penile implants for erectil dysfunction. *Curr Opin Urol*. 2004 Nov;14(6):375-80.
2. Montague DK, Angermeier KW, Lakin MM. Penile prosthesis infections. *Int J Impot Res*. 2001 Dec;13(6):326-8.
3. Jarow JP. Risk factors for penile prosthetic infection. *J Urol*. 1996 Aug;156(2 Pt1):402-4.
4. Carson CC. Diagnosis, treatment and prevention of penile prosthesis infection. *Int J Impot Res*. 2003 Oct;15 Suppl 5:S139-46.
5. Montague DK, Angermeier KW. Current status of penile prosthesis implantation. *Curr Urol Rep*. 2000 Dec;1(4):291-6.
6. Silverstein AD, Henry GD, Evans B, Pasmore M, Simmons CJ, Donatucci CF. Biofilm formation on clinically noninfected penile prostheses. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):1008-11.
7. Carson CC 3rd. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *J Urol*. 2004 Apr;171(4):1611-4. Erratum in: *J Urol*. 2004 Aug;172(2):781.
8. Hellstrom WJ, Hyun JS, Human L, Sanabria JA, Bivalacqua TJ, Leungwattanakij S. Antimicrobial activity of antibiotic-soaked, Resist-coated Bioflex. *Int J Impot Res*. 2003 Feb;15(1):18-21.
9. Wolter CE, Hellstrom WJ. The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. *J Sex Med*. 2004 Sep;1(2):221-4.
10. Droggin D, Shabsigh R, Anastasiadis AG. Antibiotic coating reduces penile prosthesis infection. *J Sex Med*. 2005 Jul;2(4):565-8.
11. Minervini A, Ralph DJ, Pryor JP. Outcome of penile prosthesis implantation for treating erectile dysfunction: experience with 504 procedures. *BJU Int*. 2006 Jan;97(1):129-33.
12. Lux M, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A, Levine LA. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J Urol*. 2007 Jan;177(1):262-6.
13. Levine LA, Estrada CR, Morgentaler A. Mechanical reliability and safety of, and patient satisfaction with the Ambicor inflatable penile prosthesis: results of a 2 center study. *J Urol*. 2001 Sep;166(3):932-7.
14. Dubocq F, Tefilli MV, Gheiler EL, Li H, Dhabuwala CB. Long-term mechanical reliability of multicomponent inflatable penile prosthesis: comparison of device survival. *Urology*. 1998 Aug;52(2):277-81.
15. Dhar NB, Angermeier KW, Montague DK. Long-term mechanical reliability of AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2599-601; discussion 2601.
16. Daitch JA, Angermeier KW, Lakin MM, Ingleright BJ, Montague DK. Long-term mechanical reliability of AMS 700 series inflatable penile prostheses: comparison of CX/CXM and Ultrex cylinders. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1400-2.
17. Deuk Choi Y, Jin Choi Y, Hwan Kim J, Ki Choi H. Mechanical reliability of the AMS 700CXM inflatable penile prosthesis for the treatment of male erectile dysfunction. *J Urol*. 2001 Mar;165(3):822-4.
18. Deveci S, Martin D, Parker M, Mulhall JP. Penile length alterations following penile prosthesis surgery. *Eur Urol*. 2007 Apr;51(4):1128-31.

Prematür ejakülasyonun sosyal yaşam üzerine olan olumsuz etkileri

Prof. Dr. Ahmet Metin

AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Bolu

Ejakülasyon prekoks erkekte en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğu olup, genel popülasyonda prevalansı %4-39 arasındadır (1,2). Ejakülasyon prekoks American Psychiatric Association'ın (DSM-IV) tanımına göre erkekte penisin vajene girmesinden önce veya hemen sonra, minimal bir cinsel uyarıyla kişinin istemi olmaksızın ve kontrolü dışında boşalmasıdır (1). International Classification of Diseases (ICD-10) tanımına göre ise cinsel ilişkinin yeterince zevk alınacak süre kadar geciktirilememesidir (3). Her iki tanımda da üç komponent dikkati çekmektedir; boşalma süresinin kısa oluşu, boşalma üzerine kontrolün sağlanamaması ve cinsel tatminin sağlanamaması (4). Prematür ejakülasyonla ilgili teoriler olarak; penis hipersensitivitesi, aşırı duyarlı ejakülasyon refleksi, genetik predispozisyon ve santral 5-HT reseptör duyarlılığını sayabiliriz.

Prematür ejakülasyonu (PE) olan kişiler durumlarından dolayı kendilerini partner yanında küçük düşmüş hissetmekte, doktora başvurmaktan çekinmektedir. Yine aynı kişiler bu durumunun psikolojik kökenli olduğuna ve zamanla geçeceğine inanmaktadır ve medikal tedavi ile bu durumlarının düzelebileceği akıllarına gelmemektedir. Penisin vajene girmesiyle boşalma arasındaki sürenin (IELT) normali tanımlanmamış olup, bu süreyle ilgili verilen rakamlar ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Örneğin Alman erkeklerinin 6,9 dakika olarak ölçtükleri ve kabul ettikleri bu süre İtalyanlarda 9,6 dakika, Fransızlarda 9,3 dakika, Amerikalılarda ise 13,6 dakikaya ulaşmaktadır. Bu erkeklerin partnerlerinde ise bu süre Almanlarda uzamış bulunurken (7,4 dakika), diğer ülkelerin kadınlarında erkeklerin algıladıkları süreden 2 dakika daha kısa bulunmuştur (5). Rowland ve ark.nın çalışmasında 2648 erkekte cinsel ilişkilerin %50'sinden fazlasında ejakülasyonu kontrol edememe ve partnerin orgazm olamama oranı sorgulanmış ve %32,5 olarak PE yönünden müspet bulunmuştur. Bu durumun kişi üzerinde ne kadar problem oluş-

turduğu sorgulandığında %16,3'ünde hiç sorun oluşturmadığı veya çok az sorun yarattığı (şüpheli prematür ejakülasyon), %16,2'sinde ise oldukça ve fazla sorun oluşturduğu bildirilmiştir (muhtemel prematür ejakülasyon). Bu çalışmada PE tespit edilmeme oranı %67,4'dür (6).

Prematür ejakülasyon nedeniyle başvuran erkekler, PE'lu grubun çok az bir kısmı olup başvuru öncesi kendi başlarına birçok yöntem deneyip başarılı olamamış kişilerdir. Kişilerin kendi kendilerine uyguladıkları yöntemler arasında penis duyarlılığını azaltmak için kondom kullanımı, cinsel ilişki öncesi masturbasyon, ilişki esnasında dikkat dağıtıcı yöntem denemeleri ve eşinin orgazmını kolaylaştırmak düşüncesiyle daha hızlı ve derin vajinal girişlerde bulunmalarını sayabiliriz. Bu yöntemler kısa dönemde etkili olmalarına rağmen daha sonraki dönemlerde PE'yu yatıştıracığına, arttırmaktadır. Kendi kendine uygulanan yöntemler kişide yanlış olarak kendi PE'ünü bilmezlikten gelmeye yol açmakta ve bazı yanlış yöntemler kişide cinsel duyguları azaltmakta, sorun daha da işin içinden çıkılmaz bir hale gelmektedir (7). İngiltere'de PE üzerinde yapılan bir çalışmada PE oranı %14 olarak bulunurken bunlardan %64'nün doktora başvurmak istemesine rağmen sadece %6'sının doktora başvurduğu bildirilmektedir (8). Prematür ejakülasyonlu kişilerin tedavilerini ertelemelelerinin birçok nedeni vardır. Kişiler bu durumu kendilerinin bir ayıbı olarak görmekte, toplumda prematür ejakülasyonlu olarak damgalanmak istememekte ve sorununu hekim bile olsa yabancı biriyle paylaşmak istememektedirler. Birçok kişi durumunu sözlü değil de yazılı olarak hekime anlatmak istemektedir (7).

Birçok kişi probleminin zamanla düzeleceğine, bu yüzden tedavi aramaya gerek olmadığına, hatta bunun tedavisi olmadığına ve hekime gitmenin bir anlamı olmadığına kendini inandırmıştır. Bu bariyerler PE'nun kişide distrese, hayal kırıklığına yol açmakta ve partnerini doyuma ulaştırma isteği engellenmektedir.

Prematür ejakülasyon kişiye bir yandan da yük getirmekte, rahatsızlık vermektedir. Kişiye getirdiği yük üç şekilde ortaya çıkmaktadır; duygusal yük, genel sağlıkla ilgili yük ve sosyal ilişkileriyle ilgili yük. Duygusal yük; utanma ve partnerini doyuma ulaştıramama duygusu olarak ortaya çıkmaktadır. PE'lu erkeklerde genel olarak kendine güvensizlik, aşağılık duygusu ve neşesizlik hakimdir. PE'a bağlı kendine güvensizlik %68 oranında, anksiyete %36 oranında bulunmuştur (9). Anksiyeteye bağlı PE yerine, PE sonucu anksiyete tanımı daha çok kabul görmektedir. PE'a bağlı depresyon da ortaya çıkabilmektedir. PE'lular da depresyon 2,9 kat daha fazla ortaya çıkmaktadır (10). Sosyal fobi ile prematür ejakülasyon arasında ilişki tespit edilmiştir. PE'lu vakalarda %47 oranında, kontrol vakalarında ise %9 oranında sosyal fobi tespit edilmiş olup her iki olayın da tedavisinde selektif serotonin reuptake inhibitörleri kullanılmaktadır (11).

PE, kişinin diğer insanlarla olan ilişkilerini de etkilemekte ve bu durum kişinin PE dışı bir nedenle hekime başvurmasını sağlamaktadır (5). Böyle kişiler diğer kişilerle ilişki kurmakta ve sürdürmekte zorluk çekmektedir. Karşılıklı güvensizlik ve cinsel tatminsizlik arasında ilişki vardır ve PE'lu kişiler eşlerine güven duymamakta ve kendisini aldatılabileceğine inanmaktadır.

Kadınların eşlerindeki PE ile ilgili tutumlarını incelediğimizde; kadınların bir kısmı bu durum karşısında anlayışlı olmayı ve eşini desteklemeyi tercih etmekte, bir kısmı ise çok kızgın ve reaksiyoner olmakta, hayal kırıklığı ve suçlamalarda bulunmaktadır. Sıklıkla erkek eşi tarafından bencillikle suçlanmakta, erkeğin bu durumdan ne kadar muzdarip olduğu eşi tarafından dikkate alınmamaktadır. PE; kişi ile eşi arasında ve yine kişi ile diğer bireyler arasında

iletişimde önemli sorun oluşturmalarına ek olarak PE prevalansının yüksek olduğu toplumlarda kadının orgazm olmaması sıkça görülmektedir.

Prematür ejakülasyonla ilgili olarak hastaların ve partnerlerin çeşitli ve hatta yanlış değerlendirmeleri olmaktadır. Birçok hasta prematür ejakülasyonu psikolojik bir olay olarak görmekte ancak son veriler olayın daha çok nörobiyolojik kökenli olduğunu göstermektedir. Ereksiyon kaybı belirgin bir semptomu olduğu için partner tarafından daha anlayışla karşılanmaktadır. PE'nun ise boşalma süresiyle ilgili belirgin bir standartı yoktur ve partner tarafından yanlış olarak bencil bir davranış olarak algılanmaktadır. Kişilerin PE'un partnerdeki etkilerini azaltmak ve telafi etmek amacıyla partnerini elle veya cinsel objelerle uyarma yoluna gitmeleri, kendilerindeki PE'u inkâr etmelerinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Birçok hasta PE'u yaşam kalitesinin göstergeleri arasında değerlendirmekte, bunun medikal bir olay olduğunu kabul etmemektedir. PE yakınması olanlarda boşanma oranı daha fazla bulunmuştur (10). PE'nun öğrenim düzeyiyle de ilgisi tespit edilmiş olup öğrenim düzeyi düşük olanlarda daha fazla rastlanmakta ve sorun olmaktadır.

Sonuç olarak PE'lu kişi kendisini boşalma üzerinde kontrolü olmayan bir kişi olarak görmekte ve bu olay kişide önemli gerginliğe yol açmaktadır. Bu olay kişinin birçok alandaki ilişkilerine yansımakta, getirdiği yük sırf kendisiyle sınırlı kalmamakta, eşi ve diğer kişilerle olan ilişkilerine de yansımaktadır (9,12,13). PE'lu birey ve partnerinde iki taraflı cinsel doyum konusu aralarındaki önemli konular arasında yer almaktadır. Kişinin PE patofizyolojisinden haberdar olmaması tanı ve tedavide engel teşkil etmektedir ve PE tedavisine başlanmasını geciktirmektedir.

Kaynaklar:

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, 4 th ed.* Washington D.C.: American Psychiatric Association, 2000
2. Masters WH, Johnson VE: *Human Sexual Inadequacy*. Boston; Little, Brown &Co., 1970
3. World Health Organization. *International classification of diseases and related health problems*. Geneva:World Health Organization, 1994
4. Montorsi F. Prevalence of premature ejaculation:A global and regional perspective. *J Sex Med* 2005, 2:(suppl 2):96-102
5. Multi Country Concept evaluation and assessment of PE incidence study, 2002. The ALZA Corporation Data on file
6. Rowland D, Perelman M, Althof S ve ark. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med* 2004, 1:225-32
7. Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: The patient's perspective. *J Sex Med* 2005, Supp 2:110-4
8. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Sexual problems:A study of the prevalence and need for health care in general population. *Fam Prac* 1998, 15:519-24
9. Symonds T, Roblin D, Hart K ve ark. How much premature ejaculation impact a mans life? *J Sex Marital Ther* 2003, 29:362-70
10. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB. 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* 2005, 17:39-57
11. Tignol J, Martin-Guehl C, Aouizerate B ve ark. Social phobia and premature ejaculation:a case-control study. *Depress Anxiety* 2006, Feb 24
12. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL ve ark. Premature ejaculation:an observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005, 2(3):358-67
13. Hartmann U, Schedlowski M, Kruger TH. Cognitive and partner-related factors in rapid ejaculation: differences between dysfunctional and functional men. *World J Urol* 2005, 23(2):93-101

Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile erektil disfonksiyonda kür olası mı?

Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Dr. Haydar Güler, Uzm. Dr. Muammer Kendirci
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

Giriş

Erektil disfonksiyon (ED), “bir erkeğin en az 6 ay süre ile seksüel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik” olarak tanımlanmaktadır (1). Ülkemizde Türk Androloji Derneği tarafından yapılan, ED prevalansı ve bağlantılarını araştıran toplum esaslı bir çalışmada ED’nin prevalansı %69.2 olarak bulunmuş, bunun %33.2’si hafif, %27.5’i orta derecede, %8.5’i de tam ED olarak bildirilmiştir (2). Uluslararası epidemiyolojik verilere baktığımızda, referans nitelikteki Massachusetts Male Aging Study (MMAS) bulgularına göre 40-70 yaş arası erkeklerde hafif ED %17, orta derecede ED %25 ve tam ED de %10 olarak bulunmuştur (3). Bu bulgular ışığında tüm dünyada 2025 yılında 322 milyon ED’li olgu olacağı öngörülmektedir (4).

Penisteki kavernoza düz kas tonusunu, kontraktıl ve relaksan sistemler arasındaki denge belirler. Korpus kavernozaındaki vasküler endotelyum ise, hem vazokonstriktör hem de vazorelaksan faktörlerin kaynağıdır. Ereksiyon oluşumunda ilk olay, seksüel uyarı ile başlayan penis arterlerinin (kavernoza ve helisin arterler) dilatasyonudur. Nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANK) sinir yolağında nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelyumda endotelyal NOS (eNOS) tarafından üretilen lipofilik nitrik oksit (NO), kavernoza düz kas hücresi içine girerek aktif ikincil haberci siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezine aracılık eder. cGMP, düz kas hücresinde değişik mekanizmalarla Ca^{+2} düzeyini azaltır ve vasküler/trabeküler düz kasın gevşemesini sağlayarak ereksiyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar.

Ereksiyon fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerine yapılan temel bilimsel çalışmalar, ED’nin çoğunlukla koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz, lipid bozuklukları, sigara içme ve diyabetes mellitus gibi risk faktörleri ile ilişkili vasküler bir patoloji olduğunu ortaya koymuştur (1).

Vasküler risk faktörleri, penisteki vasküler ve trabeküler endotelyumda hasara yol açarak ED’ye neden olurlar. ED, NO’nun üretim ve kullanımında bozukluğa bağlı olarak vazodilatasyon/relaksasyonun bozulduğu anormal endotelyal yanıt olarak tanımlanabilir. Bu yüzden endotelyal NO, vasküler tonusun ayarlamasında anahtar rolü oynamakta, stres sırasında vazodilatasyonu kolaylaştırmakta ve cGMP oluşumunu sağlayan düz kas hücresindeki guanilat siklazı aktive ederek trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Penisin vasküler ve trabeküler endotelyumu, ED patofizyolojisinde vazodilatasyon ve düz kas proliferasyonu açısından önem taşımaktadır. Tam fonksiyon gören penis endotelyumunun korunması veya bozulan endotelyal fonksiyonun iyileştirilmesi ED’nin önlenmesinde ve düzeltilmesinde önemli olacaktır.

Oral yoldan kullanılan seçici PDE-5 inhibitörleri (sildenafil, vardenafil, tadalafil) kavernoza düz kas hücresindeki cGMP düzeyini arttırarak ereksiyona katkıda bulunurlar. PDE-5 inhibitörlerinin yaygın kullanım yolu, “gereklikçe” (on-demand) uygulanmalarıdır. Kısa ve uzun dönem klinik çalışmalarda bu ilaçların etkinlik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir (5,6,7). Yakın zamana kadar PDE-5 inhibitörlerinin “gereklikçe” (on-demand) kullanımları dışında küratif amaçlı “sürekli” (kronik) uygulanmaları konusu bilinmemekteydi. Son dönemde elde edilen klinik ve deneysel araştırma verileri, PDE-5 inhibitörlerinin küratif amaçlı kullanımlarını da destekler niteliktedir. Bu kısa derlemenin amacı, PDE-5 inhibitörlerinin küratif amaçlı kullanımlarını güncel literatür eşliğinde irdelemektir.

Deneyisel veriler

Diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, lipid bozuklukları, sigara içme, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi risk faktörleri endotelyal fonksiyonun bozulmasına ve erektil fonksiyonun azalmasına neden olmaktadır. Bu pa-

tolojilerde, korpus kavernozumdaki NANK sinirsel ileti azalmakta, nNOS/eNOS aktivitesi ve NO biyoaktivitesi düşmekte, endotele bağlı düz kas gevşemesi bozulmakta ve NO yıkılımı artmaktadır. Tüm bu patofizyolojik mekanizmalarda, bozulan endotelial fonksiyon önemli rol oynamaktadır. Endoteliumun korunması veya bozulan endotelial fonksiyonun iyileştirilmesi, ED'nin de iyileştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, PDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanımının endotelial fonksiyonu düzeltebileceğini destekler bulgular saptanmıştır. Behr-Roussel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, iki gruba ayrılan sıçanlarda 8 hafta boyunca verilen 60 mg/kg/gün cilt altı sildenafil ve serum fizyolojik solüsyonunun erektil ve endotelial fonksiyon üzerine etkisi değerlendirilmiştir (8). Bu araştırmacılar, tedavi bitimindeki 36 saatlik arınma süresini takiben, kavernoza sinir uyarımına in vivo erektil yanıtları ve elde edilen kavernoza doku şeritlerinde endotel-bağımlı ve endotelden-bağımsız relaksasyon yanıtlarını in vitro olarak değerlendirmiştir. Elde edilen organ banyosu çalışmalarında, kronik sildenafil kullanımı asetilkolin aracılı erektil yanıtları sildenafil almayan gruba göre % 35 artırmıştır. Ayrıca kronik sildenafil tedavisi, verilen sinirsel uyarının frekansına koşut olarak anlamlı derecede daha iyi erektil yanıtlar sağlamıştır. Ek olarak, uzun dönem günlük sildenafil verilen sıçanlarda serum fizyolojik verilere göre akut sildenafil enjeksiyonu ile de daha iyi erektil yanıtlar elde edilmiştir. Bu deneysel çalışma verileri, kronik sildenafil kullanımının endotelial fonksiyonu düzelterek daha iyi erektil yanıtlar sağlanmasına katkıda bulunabileceğini savunmaktadır.

Bir başka çalışmada, uzun dönem sildenafil kullanımının erektil fonksiyon üzerine etkisi yaşlı ve genç sıçanlarda karşılaştırılmıştır (9). Hayvanlara cilt altı yolla 8 saatte bir 20 mg/kg sildenafil 3 hafta boyunca verilip ilacın serbest plazma seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmadan elde edilen bulgulara göre, günlük sildenafil uygulanması sonrasında, yaşlı sıçanların ereksiyon fizyolojilerini değerlendiren testlerde ereksiyon kapasitelerinin düzeldiği ve moleküler çalışmalarda eNOS'un aktif formunda artış olduğu saptanmıştır.

Diğer bir yaşlanmaya bağlı gelişen ED'yi araştıran deneysel çalışma modelinde, 20 aylık yaşlı sıçanlarda kronik sildenafil uygulamasının etkisi değerlendirilmiştir (10). Kırk beş gün boyunca her gün içme suyuyla birlikte 20

mg/kg sildenafil verilen sıçanların kavernoza düz kas ve kollajen yapısı, sildenafil içermeyen içme suyu alan sıçanlarınkiyle karşılaştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen verilere göre, içme suyu ile sildenafil verilen gruptaki deneklerde sildenafil almayan deneklere göre kavernoza düz kas/kollajen oranında ve düz kas hücre sayısında belirgin artma izlenirken, kollajen-III/I oranı değişmeksizin korporal kollajen miktarında anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Yaşlı sıçan modelinde gerçekleştirilen çalışmalar, yaşlanmanın etkisiyle kavernoza yapıda oluşan değişiklikler ve moleküler bozukluklara bağlı gelişen ED'nin kronik PDE-5 inhibitörü kullanımı ile geri çevirilebileceğini ileri sürmektedir.

Diyabetes mellitus, ED'nin en sık ve en ciddi nedenlerinden birisidir. Ayrıca, diyabetik erkeklerde ED daha erken ortaya çıkmaktadır. Diyabetes mellitusta ED'ye yol açan mekanizma çok yönlüdür. Bunlar arasında, diyabetik nöropatiye bağlı nitroerjik sinir liflerinde bozulma ve liflerin azalması, nNOS ve eNOS aktivitesinde azalma, NO biyoyararlanımında bozulma, oksidatif ve nitrostatif stres, endotelium aracılı düz kas gevşemesinde bozulma gibi etmenler sayılabilir (11). Klinik çalışmalarda, diyabetik ED'li hastalarda "gerektikçe" PDE-5 inhibitörü kullanımıyla sağlanan başarı oranları diğer ED etyolojilerindeki başarı oranlarına göre daha düşük olmakla birlikte ortalama % 50 civarında kalmaktadır. Bunun nedeni, moleküler mekanizmalar ve endotelial fonksiyondaki bozulmanın diyabetes mellitusta daha ciddi olmasıdır. Diyabetteki ciddi endotelial disfonksiyonun kronik PDE-5 inhibitörü kullanımı ile düzeltilmesi düşüncesi oldukça ilgi çekici gözükmektedir. Nitekim streptozotosin ile diyabetik hale getirilmiş sıçanlara 3 hafta boyunca günlük 5 mg/kg sildenafil verilen bir deneysel çalışmada, korpus kavernoza morfolojisinin sildenafil alan diyabetik grupta almayanlara göre belirgin olarak daha iyi korunduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca, sildenafil alan diyabetik sıçanların nNOS üretimleri düzeltilmekte ve in vivo erektil yanıtlar tedavi almayan diyabetik gruba göre anlamlı derecede korunmaktadır.

Klinik veriler

ED'ye yol açan endotelial disfonksiyon, peniste izole bir durum olmaktan çok, kardiyovasküler risk faktörlerinin neden olduğu yaygın bir endotelial disfonksiyon durumudur. Dolayısıyla, endotelial biyoloji ve patofizyoloji

üzerine yapılan çalışmalar genellikle kardiyovasküler kökenli olmaktadır. Halcox ve arkadaşları tarafından kardiyak riski olan bir grup hastada, kronik PDE-5 inhibitörü kullanımının koroner ve periferik vasküler fonksiyon, trombosit fonksiyonu ve miyokardiyal iskemi üzerine etkisi araştırılmıştır (13). Bu araştırmacılar, koroner arter hastalığı olan 36 hastayı 3 gruba ayırarak 100 mg sildenafil, 10 mg izosorbit dinitrat ve plasebo vermişler ve egzersiz sırasında bu ilaçların koroner vasküler tonus üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Sildenafilin izosorbit dinitrat ve plaseboya göre epikardiyal koroner arterleri daha fazla dilate ettiği, endotelial disfonksiyonu düzelttiği ve miyokardiyal iskemi üzerine olumlu etkisinin olduğu saptanmıştır.

Bir diğer çalışmada, kardiyovasküler risk faktörleri bulunan ED'li hastalarda kronik tadalafil kullanımının endotelial fonksiyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır (14). Değişik derecelerde ED'si olan 32 hasta, 4 hafta boyunca günde 20 mg tadalafil ve plasebo olmak üzere iki gruba randomize edilmiş ve tedavi bitiminde endotelial fonksiyon belirteçleri olan brakial arterin akıma bağlı dilatasyonu, nitrit/nitrat oranı ve endotelin-1 plazma düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Dört hafta süreyle günde 20 mg tadalafil alan hastalarda tedavi başlangıcına göre anlamlı derecede daha iyi brakial arter akımı, artmış nitrit/nitrat düzeyleri ve azalmış endotelin-1 düzeyleri saptanmıştır.

Yakın zamanda Sommer ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif, randomize ve kontrollü bir ED çalışmasında, bir yıl boyunca günlük sildenafil kullanımı ile "gereklikçe" (on-demand) kullanımı karşılaştırılmıştır (15). Yaş ortalaması 47 olan ED'li 76 hasta 3 gruba ayrılmış; birinci gruba her akşam 50 mg sildenafil, ikinci gruba gereklikçe 50-100 mg sildenafil verilmiş, son grup da hiçbir medikal tedavi verilmeden izlenmiştir. Bir yıl sonunda hastaların Erektile Fonksiyon Uluslararası Ölçeği (International Index of Erectile Function; IIEF) sorgulama ölçeğine verdikleri yanıtlardan elde edilen puanlar ve penisin dinamik renkli Doppler ultrason bulguları gruplar arasında başlangıç değerlerle karşılaştırılmıştır. Bir aylık arınma dönemini takiben yapılan değerlendirmede, 1 yıl süreyle her akşam sildenafil alan gruptaki hastalarda gereklikçe sildenafil alan gruptakilere göre belirgin olarak daha yüksek oranda hasta 26 veya üzeri puan elde etmiştir, yani ereksiyon fonksiyonları normal hale gelmiştir. Hastaların Doppler ultrason ile kan akımları karşılaştırıldığında, 1 yıllık süre sonunda her akşam düzenli sildenafil alan hastaların tepe sisto-

lik velositelerinde belirgin olarak artma izlenirken, gereklikçe sildenafil alan ya da hiç sildenafil almayan olgularda velositede azalma saptanmıştır. Çalışmadaki ilginç gözlemlerden birisi de, düzenli sildenafil kullanan bireylerde tedavi protokolü sona erdikten sonraki 6. ayda da tedavinin daha önce sağladığı potens normalizasyonunun devam ettiğinin görülmesidir.

Almanya'da yapılan başka bir çalışmada, gereklikçe sildenafil kullanımına yanıt vermeyen ED'li hastaların düzenli günlük kullanıma verdikleri yanıtlar değerlendirilmiştir (16). Gereklikçe alınan sildenafille yanıtsız kronik ED'li 41 hasta, 8 hafta süreyle günlük 25 mg sildenafil kullandıktan sonra etkinlik açısından değerlendirilmiştir. Her gün düzenli sildenafil alan olguların %66'sında tam ereksiyon sağlanmış iken, çalışmaya katılan hastaların %56'sı tedaviden çok, %10'u da kısmen memnun kaldığını belirtmiştir. Padma-Nathan ve arkadaşları tarafından vardenafilin uzun dönem günlük kullanımı da benzer bir çalışmada değerlendirilmiştir (17). Çalışma gruplarındaki hastalara 12 hafta süreyle her gün 5, 10, 20 mg vardenafil veya plasebo verilerek IIEF puanları ölçülmüş ve tedavi öncesi değerlerle karşılaştırılmıştır. Çalışma bitiminde elde edilen bulgulara göre, günlük 5, 10 ve 20 mg vardenafil alan hastaların 12 hafta sonunda sırasıyla %32, %43 ve %49'ü IIEF ölçeğinde normal alan skoruna ulaşmıştır. Elde edilen dozlarla ED normalizasyon oranları paralellik göstermekte iken her doz ile sağlanan normalizasyon oranı plasebo ile elde edilenden (%10) belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Avrupa kaynaklı ancak bu kez tadalafilin kullanıldığı çok merkezli bir çalışmada, düzenli olarak haftada 3 kez tadalafil kullanımı gereklikçe kullanım ile karşılaştırılmıştır (18). Hastalar, günde bir kez seksüel aktiviteden önce 20 mg tadalafil alanlar ve 6 hafta boyunca haftada 3 kez 20 mg tadalafil alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tadalafilin tedavi başlangıcı ile karşılaştırıldığında her iki grupta da IIEF-EF alan puanında benzer düzeylerde artışlara neden olduğu gözlenmiştir. Çalışma bitiminde, hastalara hangi doz alım biçimini seçmek isteyecekleri sorulduğunda, %42.2'si haftada 3 kez düzenli kullanımı, %57.8'i de gereklikçe kullanımı tercih etmişlerdir. Bu çalışmalardan elde edilen bulgulara karşılık, tadalafilin kullanıldığı bir diğer çalışmada, 26 hafta süreyle günlük 10 mg tadalafil kullanan bir grup, gereklikçe 20 mg tadalafil kullanan bir grup hasta ile karşılaştırılmış ve daha farklı sonuçlar elde edilmiştir (19). Orta ve ağır derecede ED'si olan 145

hasta çalışmaya katılmış, her iki grupta da çalışma bitiminde IIEF-EF alan skorunda anlamlı düzelme görülmüştür. Ancak, gereklikçe tadalafil kullananlar ile düzenli olarak her gün kullananlar elde edilen iyileşme büyüklüğü açısından karşılaştırıldığında, ortalama EF alan skoru düzenli tadalafil alan hastalarda daha yüksek çıkmıştır (26.4'e karşı 23.3, $p < 0.05$). Tedavi sonunda hastaların %72'si günlük kullanımdan daha çok yarar gördüklerini belirtirken, gereklikçe kullanım için bu oran % 28 olarak verilmiştir.

Caretta ve arkadaşlarının 60-70 yaş arasındaki ve 6-12 aylık ED öyküleri olan 60 erkekte gerçekleştirdiği bir başka uzun dönem tadalafil kullanım çalışmasının sonuçları da ilgi çekicidir (20). Bu çalışmadaki 60 olguya, 3 ay süreyle günde 20 mg tadalafil verilmiş ve elde edilen bulgular 40 yaşından genç, psikojenik ED'si olan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastalar çalışmanın başında ve çalışma bittikten 1 ay sonra nokturnal penil tümesans-rigidite monitorizasyonu (NPTR) ve karotid arter intima-media kalınlığı için penis Doppler USG'si ile değerlendirilmiştir. Karotid seviyesinde vasküler hastalığı olmayan veya hafif derecede hastalığı olan yaşlı erkeklerde kronik tadalafil kullanımının endotelial fonksiyonu düzelttiği ve buna bağlı olarak da erektil fonksiyonun düzeldiği bildirilmiştir.

PDE-5 inhibitörlerinin uzun dönem düzenli kullanımları için en ilgi çekici alanlardan birisi belki de radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonun rehabilitasyonudur. Radikal prostatektomi sonrasında gelişen ED'nin nörojenik, arteriyojenik ve venojenik nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir (21). Radikal prostatektomi sonrasında penisin erken dönemde rehabilitasyonunda amaç, seksüel uyarının başlatılması ile penis oksijenasyonunun sağlanması ve korpus kavernozum düz kas içeriğinin korunmasıdır. Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada operasyon öncesi potent olup sinir koruyucu radikal prostatektomi uygulanan hastalarda uzun dönem sildenafil kullanımının etkinliği değerlendirilmiştir (22). Operasyon öncesi potent olan 40 erkek hasta radikal prostatektomi sonrasında 6 ay boyunca günlük 50 mg veya 100 mg sildenafil alan gruplara randomize edilmiştir. Günlük 100 mg sildenafil alan grup, 50 mg sildenafil alan grupla kıyaslandığında intrakorporal kas dokusunun daha iyi korunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, radikal prostatektomi sonrası erken dönemde başlanarak günlük düzenli biçimde sildenafil kullanımının intrakorporal düz kas dokusunu ve nöral dokuyu koruyucu etkileri olduğu saptan-

mıştır. Bu konuda yapılmış bir başka çalışmada Mulhall ve arkadaşları, radikal prostatektomi sonrası vazoaktif ilaç kullanımının uzun dönemde spontan erektil fonksiyonu nasıl etkilediğini araştırmışlardır (23). Operasyon öncesi erektil disfonksiyon şikâyetleri olmayan hastalardan 58 tanesi erken dönemde vazoaktif ilaçlarla rehabilitasyona alınırken, 74 hasta herhangi bir tedavi uygulanmadan takibe alınmıştır. Operasyondan 18 ay sonra hastalar, IIEF-EF ile değerlendirildiklerinde iki grup arasında rehabilitasyona alınanlar lehine erektil fonksiyonun kazanılması açısından anlamlı fark saptanmıştır (22 ± 6 'ya karşı 12 ± 14 ; $p < 0.01$). Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında, erken dönemde PDE-5 inhibitörleri ile penil rehabilitasyona başlanmasının spontan erektil fonksiyonun kazanılmasında başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir.

Sonuçlar

ED, kardiyovasküler risk faktörleri ve endotelial disfonksiyon ile ilişkili yüksek prevalanslı ve yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen bir sorundur. ED'de "kür" amaçlı oral vazoaktif farmakoterapi kullanımı ilgi çekici görünmektedir. PDE-5 inhibitörlerinin kronik olarak düzenli kullanımları, prostatektomi sonrası gelişen ED gibi durumlarda erektil fonksiyonun rehabilitasyonu, erken evre diyabetes mellitus ve yaşlanmaya bağlı ED'nin gelişiminin önlenmesinde profilaktik amaçlı ve endotelial fonksiyonların korunması/iyileştirilmesinde uygulama alanı bulabilecektir.

PDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanımı ile uzun süreli endotelial uyarılmanın son organ hasarını önleyeceği ve ya geri döndüreceği ileri sürülmektedir. Klinik açıdan bakıldığında, artık birçok klinisyenin prostat kanseri tedavisinden sonra veya diyabetik hasta tedavisinde uzun dönem PDE-5 inhibitörlerini kullandığını görmekteyiz. Her ne kadar yapılan yeni çalışmalarda PDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanımının etkili ve güvenli olduğu gösterilse de, uzun dönem PDE-5 uygulamasının potansiyel mekanizmaları ve olası sonuçları hakkındaki bilgilerimiz henüz yeterli değildir. Günümüzde yapılan klinik ve temel bilimsel çalışma verileri, PDE-5 inhibitörlerinin ED'de kür için kronik kullanımlarını desteklese de, hasta seçimi, tedavi süresi, doz planlanması ve ilaç uygulamaları üzerine yoğunlaşmış daha geniş kapsamlı kanıta dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. *JAMA*, 1993; 270 (1): 83_90.
2. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H, (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population based study. *Eur Urol*, 2002; 41(3): 298_304.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994; 151: 54_61.
4. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int*, 1999; 84: 50_56.
5. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol*, 2002; 168(4 Pt 1): 1332_1336.
6. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med*, 1998; 14; 338(20):1397_1404.
7. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, Padma-Nathan H; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology*, 2003; 61(4 Suppl 1): 8_14.
8. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Caisey S, Bernabe J, Burgess G, Wayman C, Alexandre L, Giuliano F. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol*, 2005; 47(1): 87_91.
9. Musicki B, Champion HC, Becker RE, Liu T, Kramer MF, Burnett AL. Erection capability is potentiated by long-term sildenafil treatment: role of blood flow-induced endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Mol Pharmacol*, 2005; 68: 226_232.
10. Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, Vernet D, Davila HH, Rajfer JA, Gonzalez-Cadavid NF. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. *Biol Reprod*, 2007; 76 (5): 915_923.
11. Kendirici M, Nowfar S, Hellstrom WJ. The impact of vascular risk factors on erectile function. *Drugs Today*, 2005; 41 (1): 65_74.
12. Ahn GJ, Sohn YS, Kang KK, Ahn BO, Kwon JW, Kang SK, Lee BC, Hwang WS. The effect of PDE5 inhibition on the erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Impot Res*, 2005; 17: 134_141.
13. Halcox JP, Nour KR, Zalos G, Mincemoyer RA, Wacławski M, Rivera CE, Willie G, Ellahham S, Quyyumi AA. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1232_1240.
14. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk factors. *Eur Urol*, 2005; 47(2): 214_220.
15. Sommer F, Engelmann U. Curing erectile dysfunction: long term effects of taking PDE-5 inhibitors on a daily basis. XIXth EAU Congress 2004 / Vienna 24_27 March 2004; *Eur Urol Suppl*, 2 (3): 32.
16. Porst H. Salvagetherapie mit täglicher Dosierung von Sildenafil bei Non-Respondern auf on demand Therapie mit 100 mg Sildenafil. 55th Congress of the German Urological Association 2003 / Hamburg 24-27th September 2003.
17. Padma-Nathan H, Montorsi F, Giuliano F, Meuleman E, Auerbach S, Eardley I, McCullough A, Homering M, Segerson T; North American and European Vardenafil Study Group. Vardenafil restores erectile function to normal range in men with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2007; 4(1): 152_161.
18. Mirone V, Costa P, Damber JE, Holmes S, Moncada I, Van Ahlen H, Wespes E, Cordell WH, Chan M, Lembo D, Varanese L. An evaluation of an alternative dosing regimen with tadalafil, 3 times/week, for men with erectile dysfunction: SURE study in 14 European countries. *Eur Urol*, 2005; 47(6): 846_854.
19. McMahon C. Comparison of efficacy, safety and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2005; 2: 415_427.
20. Caretta N, Palego P, Ferlin A, Garolla A, Bettella A, Selice R, Foresta C. Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil. *Eur Urol*, 2005; 48(2): 326_331.
21. Kendirici M, Hellstrom WJ. Current concepts in the management of erectile dysfunction in men with prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*, 2004; 3 (2): 87_92.
22. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 2004; 171: 771_774.
23. Mulhall J, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectionogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med*, 2005; 2(4): 532_542.

Obezite, dislipidemi ve erektil disfonksiyon: Kuzey Amerika cinsel sağlık komitesi raporu:

Dr. Bora İrer, Prof. Dr. Adil Esen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektil disfonksiyondan (ED) yakınan hastaların önemli bir bölümü organik bir etiyolojiye sahiptir. Vaskülojenik ED; diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık gibi medikal durumlarla ilişkilidir. Bu makalede, literatür taranarak obezite ve dislipideminin ED'nin gelişiminde oynayabileceği rolü ortaya koymak amaçlanmıştır. Literatürde yayınlanan obezite ve dislipidemilerin prevalansını, bunların vasküler hastalıklarla ilişkisini ve bu durumlarla ED arasındaki rolü açıklayan insan çalışmalarından elde edilen klinik kanıtlar yeniden gözden geçirilmiştir.

Obezite ve dislipidemilerin prevalansı:

Yakın zamanda obezite ile ilişkili sağlık riskinde bel çevresinin öngörücü olarak önerilmesine rağmen son zamanlarda günümüzde obezite tanımında vücut kitle oranı (BMI) belirleyici olarak kabul edilmektedir (1,2). Obezite dünyada hastalığa yol açan en büyük etken olarak malnütrisyon ve enfeksiyon hastalıklarının yerini almıştır (3). National Health and Nutrition Examination Survey, (NHANES) çalışmasına göre ABD'deki erişkinlerin %65'i aşırı kilolu veya obez olarak rapor edilmiştir(4). Endüstrileşmiş ve gelişmiş ülkelerdeki juvenil ve çocuk popülasyonunda obezite prevalansında artış görülmektedir. Obezitenin genetik ve çevresel faktörler, fizyolojik mediatörlerle çalışan psikososyal durumlar, yiyecek alımı ve enerji harcanması gibi birçok nedeni olduğuna inanılmaktadır (5). Obezitenin vasküler hastalıklar, özellikle diyabet, hipertansiyon, ve dislipidemilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Bu nedenler, obezitenin ED için bağımsız bir risk faktörü olduğunu savunan görüş hakkında kafaları karıştırmaktadır.

Obezite, dislipidemiler ve vasküler hastalıklar:

Kolesterolün ateroskleroz gelişimindeki rolünü ilk olarak Anitschow hiperkolesterolemik tavşanlarda aortik lezyonlar oluştuğunu göstererek ortaya koymuştur (7). Obez

erkelerde centrinetal ve visseral yağ birikimi; yüksek plazma trigliseridi, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi ve glikoz intoleransı ile karakterize aterojenik dislipidemiye yol açabilir (8). Aterosklerozun en önemli ve çalışılan sonucu KAH iken, diğer sekelleri serebro vasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve ED'dir.

Framingham Heart Study, Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT) ve Prospective Cardiovascular Munster Study gibi toplum bazlı çalışmalar artmış total veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri ile KAH riski arasında ilişkiyi ortaya koymuşlardır (9,10,11). Framingham Heart Study yüksek kan basıncının, yüksek kan kolesterol ve trigliserid düzeyinin, sigara içiminin, obezitenin, diyabetin ve fiziksel inaktivitenin KAH için başlıca risk faktörleri olduğunu göstermiştir(12-14). MRFIT serum kolesterol düzeyi ile KAH'dan ölüm oranı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (10). Prospective Cardiovascular Munster Study, aterosklerotik KAH insidansını 4599 erkekte 6 yıllık takip süresince taramış ve aterosklerotik KAH insidansı ile HDL ve Trigliserid serum düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tanımlamıştır (11).

Dislipidemilerin düzeltilmesinin vasküler hastalığa etkisi:

Önemli klinik çalışmalardan elde edilen veriler; LDL kolesterolün hydroxy -3-methylglutaryl coenzim A redüktaz inhibitörleri veya statinler ile azaltılmasının, KAH gelişme riskini ciddi olarak azalttığını göstermiştir. Klinik kontrollü lipid düşürücü ilaç tedavisi çalışmalarının meta analizinde Gould ve ark. total kolesterol düzeyindeki her %10'luk azalmanın KAH'nın mortalite riskinde %15 ve tüm mortalite nedenlerinin riskinde %11'lik azalma oluşturacağını bulmuşlardır. Kolesterol konsantrasyonunu daha etkili düşürdüğünden dolayı statinler mortalite riskini diğer ilaçlardan daha çok azaltmaktadırlar (15).

Erken primer korunma çalışmalarının meta analizinde;

kolesteroldeki %10 azalmanın, sırasıyla nonfatal, fatal ve tüm miyokard infarktüsü (MI) oranlarında %25, %12, ve %22 ve belirgin olmasa da tüm ölüm nedenlerinde %8 azalmaya neden olduğu bulunmuştur (16).

Heart Protection Study (HPS)'de, 20.536 kardiyovasküler hastalığa yakalanma riski yüksek yetişkinde, günde 40 mg simvastatin ile plasebo karşılaştırılmıştır. Simvastatin grubunda 5 yıl sonra tüm mortalite riskinde %13, major vasküler hadiselerde %24, koroner ölüm oranında %18, nonfatal MI ve koroner ölüm oranında %27, nonfatal veya fatal serebrovasküler inmelere %25 azalma ve %24 kardiyovasküler revaskülarizasyon saptanmıştır (19). Statinler aynı zamanda endotelial fonksiyonlar, hücre çoğalması, inflamatuvar yanıt, immünolojik reaksiyonlar, trombosit fonksiyonları ve lipid oksidasyonu ile ilişkili ple-sotropik etkiye sahiptir (20). Bu etkiler lipid düşürücü etkiden bağımsız olarak major vasküler olay riskini azaltır (19,21).

PROV-IT çalışması yüksek riskli hastalarda, mortalite dahil major koroner hadiseleri 80 mg atorvastatin ve 40 mg provastatin ile yoğun LDL-kolesterol düşürücü tedavinin, standart LDL-kolesterol azaltıcı statin tedavisinden daha çok azaltıp azaltmayacağını belirlemiştir. Tedavinin 2. yılının sonunda, provastatinle karşılaştırıldığında atorvastatin ile bileşik kardiyovasküler sonuçlarda anlamlı azalma bulunmuştur (24). Treating New Targets çalışması LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl altına düşürülmesinin yararının olup olmayacağını belirlemek için hazırlanmıştır. Stabil KAH olan hastalar 10 veya 80 mg atorvastatinle randomize edilmiştir. Ortalama 4,9 yıllık takip sonrası, sonraki grubun major kardiyovasküler olay oranında %2,2 tam risk azalmasına rağmen, karaciğer aminotransferaz düzeylerinde önemli derecede dirençli yükselme saptanmıştır (25).

Plazma kolesterolü ile inme arası ilişki kuran kanıtlar belirsiz olsa da, hipertansiyon ve sigara içimi serebrovasküler hadise için yüksek risk faktörleridir. Son klinik çalışmalarda statin tedavisi ile inme riskinde önemli azalmalar gösterilmiştir. Post-MI Care çalışmasında provastatin ile inme insidansında önemli derecede azalma olduğu gösterilmiştir (26). AFCAPS çalışmasında lovastatin tedavisi ile kardiyovasküler olaylarda azalma oranı %25 olarak bulunmuştur (18).

Dislipideminin önlenmesinde ve tedavisinde diyet düzenlenmesi önemlidir. Omega-3 yağ asitleri ateroskleroz

gelişme riskini azaltabilirler. İlk gözlemler, Greenland Eskimolarının balık yağından zengin diyetlerinin sayesinde Danimarkalı doymuş yağ oranı yüksek diyetle beslenenlerden daha düşük KAH insidansına sahip olduklarını göstermektedir (27). Kanıtlar fibrat destek tedavisinin statinler kadar güçlü olmadığını gösterse de, fibratlar olasılıkla yüksek trigliseridli düşük HDL'li hastaların tedavisinde statinlerle kombine edildiklerinde etkili olmuşlardır (28). Hayvan çalışmaları, epidemiyolojik çalışmalar, genetik çalışmalar ve kontrollü klinik çalışmalardan gelen bilgilerin varlığında; lipid düşürücü tedavilerde primer hedef LDL'dir. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III rehberi, yüksek trigliseridli hastalarda tedavi için non-HDL adlı ikincil bir hedefi ortaya çıkarmıştır (28). Trigliseridleri düşürebilen ilaçlar; Nikotinik asit, fibrat deriveleri, ve daha düşük derece statinlerdir. Yüksek trigliserid seviyelerini hedef alan tedavilerin yeni başlamış veya tekrarlayan KAH hadiseleri riskini azaltıp azaltmayacağı kesin değildir (29). HDL yükseltici tedavilerin potansiyel yararları olsa da, randomize kontrollü klinik çalışmalar HDL'nin yükseltilmesini bir hedef olarak göstermemektedir (30).

Obezite dislipidemi ve ED ilişkisinde klinik kanıtlar:

Organik ED'li hastaların %50-70'i vasküler erektil yetersizliğe sahiptir. Özellikle 40 yaşın üstündeki vaskülojenik ED'li hastalar, etkilerini aterosklerozis aracılığı ile gösteren hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve sigara içimi gibi, vasküler risk faktörlerinden en az birine sahiptirler.

Massachusetts Male Aging Study (MMAS) çalışmasında 1987 ve 1989 arasında 1200'den fazla erkek taranmış ve denekler kendi raporlamalarına göre ED olmayan, minimal, orta ve tam ED olarak sınıflandırılmışlardır (31). Bu analizde herhangi bir seviyede ED varlığı, BMI değerlerine dayandırılmamış ve ters orantılı olarak HDL düzeyi ile ilişkilendirilmişken; total kolesterol düzeyi ile direkt ilişki bulunmamıştır. 40 ile 55 yaş arası erkeklerde HDL düzeyi 90 mg/dl'den 30 mg/dl'ye değiştiğinde, orta derece ED olasılığı %7-25 oranında artmış, 50 ile 70 yaş arasında ise tam ED olasılığı %0-19 oranında yükselmiştir.

1995 ve 1997 yılları arasında yapılan Longitudinal MMAS çalışmasında 40- 70 yaş arasındaki orta ve ciddi ED'si olmayan 593 erkeğin seksüel fonksiyonları 9 yıl boyunca değerlendirilmiştir (32). Başlangıçta ve takipte obesitesi olmayan erkeklerin %15'inde, başlangıçta obesitesi

olmayan takipte obezite bulunanların %16'sında, başlangıçta obez olan, takipte obezitesi olmayanların %38'inde, başlangıç ve takipte obezite bulunanların ise %25'inde ED gelişmiştir. En yüksek olasılıkla ED gelişen erkeklerin, BMI'nden bağımsız olarak başlangıçta obezitesi olan ve sedanter yaşam süren erkekler olduğu saptanmıştır. Bu analizin sadece iki zaman noktası kullanması, örnek sayısının azlığı ve vasküler hasarlanma gelişimi için kısa takip süresi çalışmayı kısıtlamaktadır. Bununla birlikte bu çalışma ED'nin gelişiminde obezitenin de rolü olduğunu belirtmektedir.

Chung ve ark. 1999'da ortalama yaşı 44 olan 325 ED'li hastada çalışmışlardır. Hastalar ideal vücut ağırlığının %120'den azı ve fazlası olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (33). İntrakavernoza enjeksiyon sonrası hastaların erektil yanıtları 0- 4 arası derecelendirilmiştir. Obez grubun ereksiyon yanıtları istatistiksel olarak daha kötü bulunmuştur. Obez gruptaki hastaların %62'sinde, diğer gruptaki hastaların ise %42'sinde ultrasonografik olarak vasküler yetersizlik saptanmıştır. Vasküler risk faktörleri olan hastalar dışlandığında, ereksiyon derecesindeki fark ortadan kalkmış ve obezitenin ED için tek başına risk faktörü olmadığı gösterilmiştir.

Wei ve ark. 1994'de serum kolesterol düzeyi, HDL düzeyi ve ED oranı arasındaki korelasyonu belirlemek için ortalama yaşı 53 olan 3250 erkeği 22 ay takip etmiş ve ED ile artan kolesterol düzeyi arasında direkt korelasyon, HDL düzeyi ile ise ters ilişkinin varlığını rapor etmişlerdir (34). Bu sonuçlar HDL ile ilgili olarak MMAS çalışmasının sonuçlarını desteklemektedir. Atahan ve ark. 1997'de 39 ED'li hastada intrakavernoza papaverin enjeksiyonu sonrası korpus kavernoza elektromiyografi (CC-EMG) ile lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişler ve vaskülojenik ED varlığı ile kolesterol düzeyi arasında hem serum hem de korporal dokuda korelasyon rapor etmişler (35). Yine de çalışmanın verileri bu sonucu güçlü olarak desteklemektedir.

Geniş tabanlı bir ulusal araştırmada Saftel ve ark. ED'li erkeklerin %42 sinde hiperlipidemi varlığını göstermişlerdir (36). Olgu kontrollü bir çalışmada 216 ED'li erkek ve 100 kişiden oluşan kontrol grubu incelenmiş ve HDL ve total kolesterol/HDL oranının ED ile bağımsız ilişkisi gösterilmiştir (38). Nikoobakht ve ark. 100 organik ED'li hasta ile 100 kişilik kontrol grubunu lipid profilleri açısından karşılaştırdıklarında, gruplar arasında total kolesterol ve

LDL düzeyinde anlamlı farklılık, trigliserid ve HDL düzeyinde anlamsız farklılık rapor etmişlerdir (39). Rancho Bernardo çalışmasında 1972- 1974 yılları arasında 1810 erkek yaş, sigara içme, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve obezite yönünden araştırmış ve 25 yıl sonra yaşayan 570 erkeği International Index of Erectile Function (IIEF) ile değerlendirilmiştir. ED için bağımsız öngörücüler yaş ve hiperkolesterolemi iken, seksüel aktivitenin olmaması tanımı ED kabul edildiğinde, obezite de bağımsız öngörücüler arasına katılmıştır. ED şiddetindeki artışın bağımsız belirleyicileri yaş, hiperkolesterolemi ve obezite olarak bulunmuştur (40).

Bacon ve ark. Health professionals Follow-up çalışmasına katılan 43235 gönüllü erkeğe, seksüel fonksiyon, fiziksel aktivite, vücut ağırlığı, sigara kullanımı, evlilik durumu, medikal durum ve ilaç kullanımı ile ilgili anketi göndermişler ve 31742 hastayı değerlendirmişlerdir. Yaşa uygun analizlerde ED'nin hiperlipidemi, 26,5 - 28,7 kg/m² arası BMI ve >28,7 kg/m² BMI ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(41).Toplum kökenli bir çalışmada Blanker ve ark. 50 yaş üstünde 1688 erkeği kendi kendine uyguladığı anketle değerlendirmiş ve >30 kg/m² BMI ile ED arasında ilişkiyi rapor etmişlerdir (43). Bu iki çalışmada ED tek soru ile, ek morbidite tanıları ise hastanın beyanıyla değerlendirilmiştir. Dislipidemi hipertansiyon ve diyabet çok değişkenli analizlerle değerlendirilmemiştir.

Erkek seksüel fonksiyonunda ve disfonksiyonunda androjenlerin rolü tartışmalıdır. Literatür obez erkelerde hormonal bozulmalar olduğunu desteklemektedir. Sex-hormonu bağlayıcı globulin seviyelerindeki düşme nedeniyle özellikle östrojen seviyeleri yükselmekte ve testosteron seviyeleri düşmektedir (44-46). Morbid obezite dışında serbest testosteron düzeyleri korunmaktadır. Bu faktörlerin erektil fonksiyonda oynadıkları rol günümüze dek ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Eretil disfonksiyon ve libido kaybı statin kullanan hastalarda rapor edilmiştir (47-51). Sonrasında bir grup araştırmacı hipolipidemik ajanların ED üzerine etkilerini araştırmışlardır (52-54). Bruckere ve ark. lipid kliniğinde takip edilen ortalama yaşı 48 olan 339 hastayı tedavi olan ve olmayanlar olmak üzere gruplandırmışlardır (54). Tedavi gören grupta görmeyenlere oranla ED sıklığının 2 kat arttığı görülmüştür. ED hem statin hem de fibratlarla ilişkili bulunmuştur. Jokson ve ark. değişik gruptan statin kullanan hastalarla kullanmayanları karşılaştırmıştır (53). İki grupta da KAH hikayesi mevcut-

tur ve çalışma spesifik olarak ED değerlendirmesi için yapılmamış olsa da plasebo ve ED gruplarında açık bir fark görülmüştür. İskandinav simvastatin survi çalışmasında KAH olan 3600 hasta 6 yıl izlenmiştir (51). Plasebo ve tedavi grubu arasında ED sıklığında belirgin bir fark saptanmamıştır.

Saltzman ve ark. anormal noktürnal penil tümesans rijidite testine (NPT) ve Sexual Health Inventory in Men (SHIM) anketine göre ED'si olan hastalarda risk faktörü olarak kolesterol seviyeleri incelenmiştir. Dokuz erkek total kolesterol seviyesini 200 mg/dl ve LDL seviyesini 100 mg/dl nin altına düşürmek için atorvastatin tedavisini kabul etmiştir. Ortalama 3,7 aylık bir tedavi sonrasında SHIM skorları ve NPT sonuçlarında istatistiksel anlamlı artma gösterilmiştir (55). Esposito ve ark. 35- 55 yaşlarında diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemisi olmayan ve ED si olan (IIEF<21) 110 obez erkeği araştırmışlardır. Çalışma grubundaki hastalara total vücut ağırlıklarında %10 azalma sağlamaları için kalori alımını azaltmaları ve fiziksel aktivitelerini artırmaları için ayrıntılı tavsiyeler verilirken, kontrol grubuna genel bilgi verilmiştir. İki yıl sonra çalışma grubunda BMI, İL-6 ve C-reaktif protein kontrol grubuna göre daha çok düşmüş, kontrol grubunda stabil kalan IIEF skoru belirgin olarak iyileşmiştir. BMI deki, fiziksel aktivitedeki ve C-reaktif proteindeki değişiklikler, IIEF sko-

rundaki değişikliklerden bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (42).

Sonuç:

Obezite ve dislipidemi sıklığı batılı ülkelerde giderek artmaktadır. Her ikisinin de aterogenezdaki rolü nedeniyle koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Dislipidemik durumun düzeltilmesi kardiyovasküler mortaliteyi azaltmakla birlikte, ED üzerine etkisi henüz belirlenmemiştir. Günümüze dek hiçbir çalışma obezitenin eşlik eden vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ED için bir risk faktörü olduğunu tam olarak ortaya koyamamıştır. Obezitenin gelecekte ED gelişme olasılığını ve daha şiddetli ED geliştirme olasılığını ortaya koyan veriler mevcuttur. Diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemisi olmayan ve ED'si olan obez erkeklerin 1/3'ünde, iki yıl içinde yaşam koşullarındaki değişimler IIEF skorunu normale döndürmüştür.

Dislipidemi ve ED ilişkisi ile ilgili olarak ED ve HDL seviyeleri arasında ters ilişki olduğunu savunan orijinal MMAS dışında, böyle bir ilişkiyi destekleyen sağlam veri bulunmamaktadır. Obezite ve dislipidemi, ED'nin major risk faktörü olan ateroskleroza yol açıyor olsalar da ED'nin bağımsız risk faktörleri olarak daha ayrıntılı araştırılmaları gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Yazı "Obesity, dyslipidemias and erectile dysfunction: a report of a sub-committee of the sexual medicine society of North America. Mulhall J, Teloken P, Brock G, Kim E, J Sex Med. 2006 Sep;3(5):778-86" dan özetlenmiştir.

Erektile disfonksiyonlu hastalarda damar hastalığının non-invaziv tespiti; yeni bir metod

S. Alkhayal, V. Lehmann, P.Thomas *J Sex Med* 2006;3;331-336
Royal Sussex County Hospital, Brighton, UK

ED ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında ilişki olduğu bilinmektedir. İki durumun da, kan damarlarının endotelial disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca endotelin fonksiyonel bütünlüğünün kaybı ED patogeneğinde temel rol oynamaktadır. Endotel tarafından salınan veya ereksiyon sürecinde salgılanan çeşitli nöro-transmitterler ve biyokimyasal faktörler vardır. Birçok araştırmacı şu anda penil ereksiyonda nöro-transmitterlerin aracılığıyla yanında nitrik-oksit (NO)'inde önemli olduğunu kabul etmektedir.

ED'lu hastaların sistemik vasküler sistemiyle ilgili bilgi az olmakla birlikte, KVH riski olan veya KVH'ları olan kişilerin ED riskine de sahip oldukları iyi bilinmektedir. Gerçekte ED, koroner arter hastalığının erken bir işaretidir. Vasküler hastalıkların ve ED'nun ortak risk faktörleri; hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigaradır. Bu nedenle, ED hastalarında periferik dolaşımın ve endotelial fonksiyonlarının değerlendirilmesi, bu hastalarda ED'nun temel veya yardımcı faktörü olan vasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılabilir. Bu çalışmada ED'lu hastalarda önkol damarlarının reaktif hiperemik yanıtının (RHY) basit ve non-invaziv bir yöntem olan portatif bir Doppler cihazı ile ölçülerek, bu kişilerdeki olası vasküler hastalıkların araştırılması amaçlanmıştır.

ED şikayeti olan 35 hasta ve 13 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır. Bütün hastalar genel fizik inceleme ve kan basıncı ölçümü, hızlı serum lipid profili, kan şekeri ve üre analizi gibi standart klinik testler ile değerlendirilmiştir. Bütün

hastalar IIEF anketini doldurmuş ve değerlendirme 22-25 puan arası ED sorunu yok, 17-21 az ED, 12-16 az-orta ED, 8-11 orta ED, 1-7 arası şiddetli ED şeklinde yapılmıştır. Tüm katılımcıların ön kollarına sfingmomanometre bağlanarak ve 120 saniye süreyle 280 mm Hg basınç uygulanarak RHY ölçümleri alınmıştır. ED hastaları, KVH rastlanan ve risk faktörü taşıyan veya risk faktörü taşımayan olarak iki gruba ayrılmıştır (Grup A ve B). 13 sağlıklı gönüllü ise üçüncü grubu (Grup C) oluşturmuştur. Grup A'daki 14 Grup B'deki 12 hasta işlem sırasında değişik dozlarda fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörü (sildenafil) kullanmıştır. Grup C deki hiçbir hasta medikal tedavi görmemiştir.

RHY değerleri, özellikle beraberinde KVH'ı olan veya KVH açısından risk faktörü sahibi olan ED'lu hastalarda, olmayan ED'lu hastalara ve kontrol grubu hastalarına göre anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır ($p<0.001$).

Endotelial disfonksiyon hem ED'lu hem de KVH'lı kişilerde etkilendiğinden, bu tanımlanmış olan basit yöntemle ED'nu olan hastalarda periferik dolaşımdaki endotelial fonksiyonun ölçülmesi, ED'na neden olmuş olabilecek vasküler anormalliklerin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Ayrıca bu yöntem gizli vasküler hastalığı olan ve daha ileri tetkikler ile incelenmesi gereken olan hastaların saptanmasında bir tarama testi olarak kullanılabilir.

Çeviri:

Dr. Turgay Kara, Yrd. Doç. Dr. Emre Tüzel

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Ejakülasyon bozuklukları prostat kanseri taramalarını etkileyebilir

Walz J, Perrotte P, Gallina A, Bénard F, et al.
J Urol 2007; 178, 232-238

Ejakülatuvar bozukluklar (EjD) cinsel disfonksiyonun bir alt grubunu oluşturur. Prematür ejakülasyon, retrograd ejakülasyon, inhibe olmuş ejakülasyon ve anejakülasyonun uç formları ve ejakülatuvar ağrıyla birlikte azalmış ejakülat volümü gibi bölümlere ayrılabilir. Lokalize prostat kanseri tedavisi gören hastaların bir kez veya daha fazla EjD yaşamaları doğaldır. Penis proksimaline yüksek doz radyasyon alanlarda, düşük doz radyasyon alanlara göre 8 kat daha yüksek oranda EjD rapor edilmiştir. Prostat kanseri tedavisi öncesinde ve sonrasında EjD prevalansı bilinmemektedir. EjD konusundaki bilgilerin çoğu BPH/AÜSS prevalans çalışmalarından elde edilmiş ve popülasyon temellidir. Prostat kanseri tarama nüfusunda düşük ejakülat volümü ve ağrılı ejakülasyon prevalansı çalışması yoktur. Bu çalışmada hiçbir klinik prostat kanseri belirtisi olmayan 1273 erkeği kapsayan bir grupta düşük ejakülat volümü, ağrılı ejakülasyon ve ilintili rahatsızlıklar araştırılmıştır.

Çalışma grubunu iki günlük prostat kanseri bilinçlendirme etkinliğine katılmış, kanser riski altında olan, ancak prostat kanseri tanısı konulmamış 1273 erkek oluşturmuştur. Çalışma ürologlar, onkologlar, radyasyon onkologları ve paramedikal personel tarafından yapılmıştır. Tüm denekler düşük ejakülat volümü, ağrılı ejakülasyon ve ED ile bunların her birinin verdiği sıkıntıyı sorgulayan 3 ana alandan oluşan Dan-PSS-seks anketini doldurmuştur. ED, rijiditesi azalmış ereksiyonlar veya ereksiyon sağlayamama olarak tanımlanmıştır.

Ortalama yaşı 57.6 yıl olan 1273 olgunun düşük ejakülat volümü için %95,8'i, ağrılı ejakülasyon için %94,2'i ve ED için %95,6'si değerlendirme için uygun yanıt vermiştir.

Tüm erkeklerin %46'sı düşük ejakülat volümü rapor ederken, volümdeki azalma bu olguların %29'unda hafif,

%11'inde önemli ve %6'sında ejakülasyon yokluğu şeklindeymiş. Tüm erkeklerin %11'i ağrılı ejakülasyon rapor etmiş ve ağrının şiddeti olguların %9'unda hafif, %1,4'ünde orta ve %0,6'sında şiddetli imiş. Ağrılı ejakülasyonu olan olguların %89'u bu durumdan rahatsızmış ve rahatsızlık olguların %54'ünde hafif, %24'ünde orta ve %11'inde şiddetli imiş. Olguların %45'i değişik oranlarda ED bildirmişler ve bunların da %28'inde hafif ve %12'sinde şiddetli sertleşme kusuru varmış. Olguların %5'i ereksiyon yeteneklerinin tamamen kaybolduğunu bildirmiş. ED si olan erkeklerin %27'si bu durumu hafif, %25'i orta ve %28'i şiddetli rahatsızlık olarak tanımlamışlar.

Düşük ejakülat volümü olmayan erkeklerin %74'ü ED bildirmemiş. Buna karşın ejakülat volümü azalmış erkeklerin %78'i değişen derecelerde ED rapor etmiş. Ejakulat miktarı ne kadar düşük ise ED şiddeti o kadar fazla bulunmuş. Ağrılı ejakülasyon ile ED arasında herhangi bir ilişki saptanmamış. Benzer şekilde ED ile ağrılı ejakülasyon kaynaklı rahatsızlıklar arasında hiçbir ilişki bulunmamış.

Erkeklerin yaşı ile ağrılı ejakülasyon sıklığı arasında ilişki saptanmazken, yaş arttıkça ejakülat volümündeki azalma oranının arttığı görünmüş. Daha yaşlılarda ED sıklığı artarken, bu olgular genç erkeklere göre daha az rahatsızlık bildirmişler.

Sonuç olarak ED, prostat kanseri taraması uygulanan erkeklerde önde gelen cinsel disfonksiyon değildir. Buna karşın bu erkekler düşük ejakülat volümü ve ağrılı ejakülasyondan önemli ölçüde etkilenmektedir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Abdullah Açıkgöz, Prof. Dr. Ramazan Aşçı
OMÜTF Üroloji AD

Üç boyutlu dijital erkek pelvis modeli ve bisiklet selesi: Sürücü pozisyonu ve sele dizaynının potansiyel penil hipoksi ve erektil disfonksiyon üzerine etkisi

Gemery, John M.; Nangia, Ajay K.; Mamourian, Alexander C.; Reid, Scott K.
BJU International, January 2007, 135-140

AMAÇ

Bisiklet sürmek, erkek sürücülerde internal pudental arter ve sinir basısına bağlı erektil disfonksiyon (ED) ve anormal perineal his oluşum riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle sele üreticileri bu riski azaltmak için değişik şekillerde selesler dizayn etmişler ve farklı dizaynlarının penil de-oksijenasyon üzerinde değişik etkileri olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın amacı, üç boyutlu dijital (3D) pelvis, pudental arterler ve bisiklet sele modeli oluşturarak bu damarların potansiyel bası yerlerini değerlendirmek, sele tipi ve sürücü pozisyonunun bu basıda farklı etkiler yaratıp yaratmadığını göstermektir.

MATERYAL METOD

Erişkin erkek gönüllünün pelvisi ve farklı üç sele çeşidinin tomografisi çekilerek 3D modelleri dijital ortama aktarıldı. Doğru oryantasyon sağlamak amacıyla farklı oturma pozisyonlarında (dik, gergin kollarla öne doğru yarım ve maksimum öne duruş) direk grafiler alındı. Bu görüntüler üzerinde birisi selenin üst yüzeyine paralel, diğeri pubik simfiz ve iskiyal çıkıntıları birleştirecek şekilde iki düz çizgi çekildi ve iki çizgi arasındaki açı pubik simfiz ve sele arasındaki boşluğu tahmin etmekte kullanıldı.

SONUÇLAR

Pelvis/sele modeline göre pudental arterlerin en çok kompresyona uğradığı bölge pubik simfizin altında kalan alan bulundu ve en çok maksimum öne doğru yatılıp, aerodinamik direksiyon kolunun kullanıldığı pozisyonda tespit edildi.

Öne parsiyel eğilip kollar uzatıldığında sele ile pelvis arası boşluk dar seledede 73 mm^2 iken oluklu tipte 259 mm^2 olarak ölçüldü. Öne tamamen eğilindiğinde bu alan azal-

makta ve dar seledede hiç alan kalmazken, olukluda 51 mm^2 'ye düştüğü görüldü.

TARTIŞMA

Yapılan yayınlarda bisiklet sürücülerinde seksüel ve üriner sistem disfonksiyonuyla sürücü pozisyonu arasında ilişki bildirilmiştir. Alman sürücülerde yapılmış çalışmada ED oranı bisiklet sürücülerinde %4 iken yüzücülerde %2 olarak bulunmuştur. Bisikletli polislerde yapılmış bir çalışmada haftalık mesai saatiyle gece ereksiyon kalitesi arasında ters bir korelasyon bulunmuştur. Massachusetts Male Aging Study grubu ED ile haftada 3 saatten fazla bisiklet sürmek arasında bağlantı olduğunu bildirmiştir.

İnternal pudental arter ve sinire olan basının perineal semptomlara ve ED'ye sebep olabileceği varsayılmaktadır. Amatör 169 non-stop bisiklet sürücüsünde yapılmış bir çalışmada, ED oranı %13 olarak rapor edilmiş, 33 erkekte genital hissizlik bildirilmiş ve bunların %12'sinde birkaç günde, %6'sında da 1-16 hafta arasında düzelme kaydedilmiştir.

Bisiklet selesine oturarak oluşan arteriyel hasar/kompresyon sonucu penise olan kan akımı azalmaktadır. Hastalığı bulunmayan sağlıklı 20 erkekte yapılmış çalışmada sele üzerine ped konmadan 5 dk boyunca oturulduğunda penil kan akımıyla ilişkilendirilen ankle ve brakial kan akımlarında azalma gösterilmiştir. Azalmış penil kan akımına sekonder penil hipoksinin ereksiyona engel olabileceği varsayılmıştır. Başka bir çalışmada, glansta transkütanöz yolla ölçülen oksijen basınçları, 15 dk'lık oturarak bisiklet sürmeden önce ve sonra sırasıyla 60.5 ve 17.9 mmHg olmuş ve anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Olası pudental arterlere basıyı engellemek için öne doğru hafif eğilerek ve ortasında oluk bulunan sele ile bisiklet sürüldüğünde bu alana olabilecek potansiyel kompresyonun azaltılabileceği öngörülebilir. Daha önceki çalışmalarda daha çok sele tipi gözönüne alınmışken bu ça-

lışmada esas etkenin sürücünün pozisyonu olduğu görülmektedir. Selenin, direksiyon seviyesi veya daha yükseğe çıkarılması sürücüyü öne doğru pozisyon almaya zorlayacağından yine alanın azalmasına sebep olacaktır.

Sonuç olarak internal pudental arter ve sinirlerin sele ile pelvis arasındaki kompresyon alanı hala sorgulanmaktadır. Çalışmadaki verilere göre bu alan, oturağın ön-üst yüzüyle pubik simfizin alt yüzeyi arasındaki alandır ve sü-

rücü pozisyonuyla ilişkilidir. Üzerinde oluk bulunan sele tipleri dar tiplere oranla muhtemel basıyı azaltabilmektedir. Sürücünün pozisyonu kompresyonda sele tipinden daha önemli rol oynamaktadır.

Çeviri:**Dr. Halit Talas, Doç. Dr. Önder Yaman****Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Peyronie hastalığında radyoterapinin sonuçları

Marcus Niewald, Knut V Wenzlawowicz, Jochen Fleckenstein, Lothar Wisser, Harry Derouet, Christian Rübe.
Int J Radiation Oncology Biol Physiol, 64(1):258-262,2006

Yıllardır Peyronie hastalığının tedavisi için Potasyum-4-aminobenzoat, vitamin E, tamoksifen, oral kolşisin uygulaması veya verapamil, interferon-alfa veya kortizonun lokal uygulamasının yanısıra ultrason, infrared radyasyon ve iyontoferez gibi alternatif metodlar da denenmektedir. Ancak başarı oranları tatmin edici değildir ve tedavide birbirlerinden üstünlükleri hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır. Bir kısım hastalarda önce progresyon sonra iyileşme gözlenirken bazen de bunun tersi olmaktadır. Bu hastalarda penil deviasyon ciddi seviyede ise cerrahi gibi daha invaziv bir tedavi yönteminden önce radyoterapi denenmesi mantıklı bir tedavi seçeneği olabilir. Hastanemizin bu konudaki prosedürü ise hastaya önce radyoterapi uygulanması, eğer radyoterapi etkisiz kalırsa hastanın opere edilmesidir.

Bu çalışmaya toplam 101 Peyronie hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 54 yıl; tedavi öncesi semptom süresi 18 ay idi. Hastaların çoğunda bir veya 2 plak vardı ve plak çapları 5-15 mm idi. Ortalama penil eğrilik 45° idi. 55 hastada aynı zamanda Dupuytren kontraktürü vardı. 72 hastaya toplam 30 Gy, 25 tanesine 36 Gy, 1 hasta 34 Gy, 3 hasta ise 38-40 Gy dozlarında radyoterapi verildi. Tedavi sonrası hastaların %52'sinde penil endurasyonda azalma, %50'sinde penil ağrıda azalma, %49'unda plak çapında küçülme, %47'sinde penil eğrilikte düzelme ve %32'sinde plak sayısında azalma saptandı. Yan etki

olarak 28 hastada hafif derecede akut dermatit ve 4 hastada hafif sistit gelişti.

Kanımızca Peyronie hastalığı radyoterapi ile başarıyla tedavi edilebilen benign bir hastalıktır. Ancak belli genetik riskleri ve minimal onkogenezis riski nedeni ile bu tedavi seçeneği hasta ile tüm detayları göz önüne alınarak konuşulmalıdır. Literatürde hastalığın spontan remisyonları olduğu bildirildiğinden başarı oranlarından bahsedilirken bu konu da dikkate alınmalıdır. Literatüre bakıldığında radyum mulaj, orthovoltaj cihazları, cesium-137 tedavisi ve standart teleterapi cihazları gibi çok değişik tedavi metotları vardır. Randomize çalışmaların yok olmasına rağmen radyoterapinin çok az yan etkiye sahip ve efektif bir tedavi metodu olduğunu düşünmekteyiz. Halen medikal tedavi ile karşılaştırma yapılmamıştır. Radyoterapötik açıdan bakıldığında total dozun 36 Gy'dan 30 Gy'a düşürülmesiyle elde edilen sonuçlarda herhangi bir farklılık gözükmemektedir. 2001 yılında biz standart protokol olarak total 20 Gy doz fraksiyone 10 doz halinde ve iki haftada uygulamaktayız. Bu dozun da etkili sonuçlar verdiğini görmek için ileri analizler gerekmektedir.

Çeviri:

Op. Dr. Murat Çakan

SB Ankara Dışkapı Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve komorbiditelerin yaşam kalitesine etkileri; BACH ve UREPIK çalışmaları

Robertson C, Link C L, Onel E, et al.
BJU Int 99:347-354, 2007

Bu çalışmada AÜSS'nin yaşam kalitesine etkisini araştırmak ve bunun bir dizi kültürdeki uzantılarını, olguların rapor ettiği komorbiditeleri ve demografiklerin kafa karıştırıcı etkilerini saptamak amaçlanmıştır. Veriler beş kentteki iki popülasyon temelli çalışmadan elde edilmiştir. Bunlar UREPIK (Boxmeer, Hollanda; Auxerre, Franca; Birmingham, İngiltere; Seoul, Kore) ve Boston (ABD) bölgesi toplum sağlığı (BACH) çalışmasıdır. Her iki çalışmada da farklı örnekleme yöntemleri ile 40-79 yaşlar arasındaki erişkin erkekler seçilmiştir. Yaşam kalitesi Kısa Form 12 (SF-12, zihinsel ve fiziksel bileşke skorları) ve AÜSS IPSS ile değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesi ve IPPS ile bağlantılı hastalıklar ve yaşam tarzı faktörleri arasındaki ilişkiler uyarlanmış, regresyon kullanılarak araştırılmış.

UREPIK çalışması 40-79 yaşları arası 4800 erkek olguyu kapsarken, BACH çalışması 40-79 yaş arası 1686 erkeği kapsamış. IPSS ≥ 8 olarak tanımlanan AÜSS prevalansı, Auxerre'de %18.1, Birmingham'da %25.6, Boston'da %25.1, Boxmeer'de %21.2 ve Seoul'de %19.0 olarak saptanmış ve kentlere göre istatistiksel olarak da farklılık göstermiş ($p < 0.001$). Kentlerdeki AÜSS prevalansı ile yüksek kan basıncı prevalansı arasında benzerlik saptanmış. IPSS ≥ 20 olarak tanımlanan şiddetli AÜSS prevalansı olguların yaklaşık %3.3 ünde saptanmış ve felç (%2.2), kanser (%4.5) ve kalp krizi (%4.5) prevalansına kabaca eşit bulunurken, diyabetin (%8.6) yarısından daha azmış.

IPSS'deki 10 puanlık bir artış, SF-12 zihinsel ve fiziksel sağlık bileşke skorunda 3.3 puanlık bir düşüşe neden olmuş. Bu etki tüm kentlerde benzermiş ($p=0.682$). AÜSS nin SF-12 deki fiziksel sağlık bileşke skorunda oluşturdu-

ğu düşüş kanser, diyabet ve yüksek kan basıncının neden olduğu fiziksel sağlık bileşke skoru düşüşünden daha fazla bulunurken, felç ve kalp krizinden daha azmış. Komorbiditelerin SF-12 zihinsel sağlık bileşke skoru üzerinde önemli bir etkisi olmamış. Kalp krizi sadece 1.8 puanlık bir düşüşe neden olmuş. IPSS'deki 10 puanlık bir artış zihinsel sağlık bileşke skorunda batılı kentlerde 3.4 puanlık, Seul'de 1.4 puanlık bir düşüşe karşılık gelmiş.

Daha önce yapılmış epidemiyolojik çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada AÜSS'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinde semptomların şiddeti mi yoksa kültürel farklılıkların mı önemli olduğu araştırılmış ve AÜSS'nin şiddetinin farklı toplumları da benzer şekilde etkilediği saptanmış. Ayrıca bu çalışmada diğer epidemiyolojik çalışmalarla uyumlu olarak, hafif AÜSS'nin (IPSS ≥ 8) 40 yaş üstü erkek nüfusun yaklaşık %20'sini ve şiddetli AÜSS'nin (IPSS ≥ 20) ise %3.5'ni etkilediği gösterilmiştir.

Bu çalışma AÜSS ve SF-12 fiziksel sağlık bileşke skoru arasındaki ilişkinin tüm beş kentte de aynı olduğunu göstermektedir. Prevalans kentler arasında farklılık gösterse de komorbiditeye etkileri aynıdır. Beş kentte de şiddetli AÜSS'nin yaşam kalitesine etkisi, yaşamı tehdit eden kanser, diyabet ya da yüksek kan basıncı ile aynıdır. Bu çalışma ürologlara AÜSS'nin yaşam kalitesine etkilerinin kanser, kalp krizi ve felç gibi hastalıklarla benzer olduğunu göstermektedir.

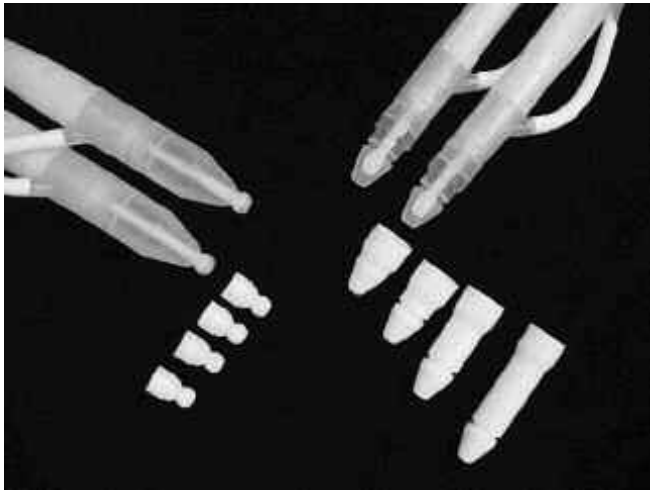
Çeviri:

Uzm. Dr. Uğur Öztürk, Prof. Dr. Ramazan Aşçı
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Yenilenen 2 parçalı penil protezin memnuniyet oranları ve sonuçlar

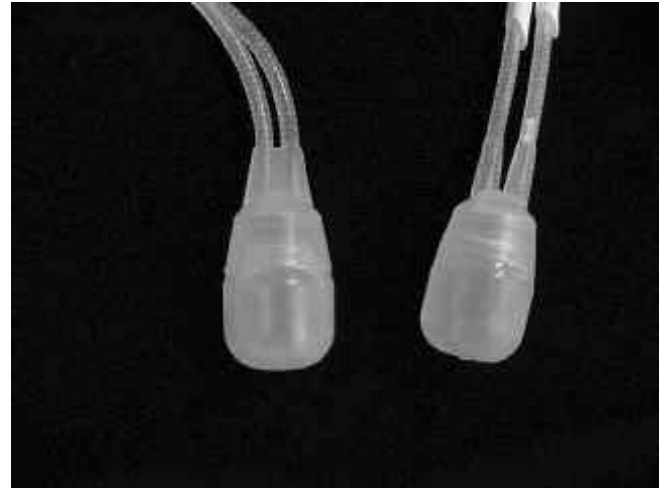
Matthew Lux, Luis Reyes-Vallejo, Abraham Morgentaler and Laurence A. Levine
Journal of Urology, 177: 262-66, 2007

İlk şişirilebilen penil protezin 1973 yılında Scott ve arkadaşları tarafından uygulanmasını takiben, protezlerin performans ve ömrünü artırmaya yönelik iyileştirmeler günümüze kadar devam etmiştir. AMS firmasının 2 parçalı şişirilebilen protezi olan Ambicor modeli, bugün artık piyasada bulunmayan tek parçalı şişirilebilir protez Dynaflex'in halefi olarak 1994 yılında kullanıma sunulmuş ve 1998 yılında iki bölümünde yapısal değişikliğe gidilmiştir. Bunlardan biri "rear tip extender" olarak adlandırılan uzatıcı eklerde yapılan yapısal değişiklik ile ilk modelde proksimal uçta oluşabilen kırıkların önlenmesi (Resim 1), diğeri ise pompa ile tüplerin birleştiği bölümün yenilenmesi ile bu bölgede oluşabilen sıvı kaçağının ortadan kaldırılmasına yöneliktir (Resim 2).



Resim 1: Solda eski ve sağda yenilenmiş tipi

Bu çalışmada 1999-2004 yılları arasında, medikal tedavilere yanıt vermeyen erektil disfonksiyon nedeni ile 2 parçalı AMS Ambicor penil protez uygulanan 146 hasta incelenmiştir. Olguların ortalama yaşları 58.7 (25-78) olup cerrahiden sonraki sorgulama-takip süreleri ortalama 38 ay (3-78) idi. Erektil disfonksiyonun nedeni olarak 82 olguda (%56) vasküler sebepler, 24 olguda (%16) radikal



Resim 2: Solda eski ve sağda yenilenmiş tipi

prostatektomi, 19 olguda (%13) DM, 16 olguda (%11) Peyronie hastalığı, 4 olguda (%3) radikal pelvik cerrahi ve 1 olguda da (%1) spinal kordon hasarı gösterilmiştir.

Protez uygulanan 146 hastanın takipte 103 tanesine ulaşılabilmiş ve 101 olgu da kendilerine gönderilen sorgulama formlarını tam olarak doldurarak cevaplamışlardır. Bu olguların 97'si (%96) protezi halen aktif olarak kullanıldıklarını da ifade etmişlerdir. Toplam 146 olgunun 3 tanesinde revizyon cerrahisi gerekmiş (1 aşırı uzun protez, 1 sıvı kaçağı, 1 protez enfeksiyonu-Mulcahy protokolü) ve 3 olguya da aynı seansta yeniden aynı protez uygulanmıştır. Kaplan-Meier analizinde ise olguların re-operasyona gereksinim duymama oranı 12'inci ayda %99.2, 36'ıncı ayda %99.2 ve 48 inci ayda %91 olarak bulunmuştur.

Sorgulamada kullanıcıların %91'i protezin kolay kullanılabilir olduğunu, %95'i protezin kullanımının kolayca öğrenilebildiğini ve %95'i protezin cinsel ilişki için yeterli sertlik oluşturduğunu belirtmişlerdir. Protez kullanıcılarının %30'u ve partnerlerinin %50'si penisin eski boyutundan daha uzun olduğunu ifade ederken, penisin daha kısa olduğunu ifade edenlerin oranı ise kullanıcılarda %70

ve partnerlerinde %50 idi. Protezden tatmin olma oranı 5 puanlık bir anket ile sorgulandığında ise (1=hiç tatmin olmadım, 3= tatmin oldum, 5= ziyadesiyle tatmin oldum) kullanıcıların %88'i üç veya daha üzeri tatmin skoru belirtmişlerdir. Protezi bir başkasına da tavsiye edeceklerini ve eğer gerekir ise aynı operasyonu bir kez daha kabul edebileceklerini söyleyenlerin oranı ise %86 idi.

Bulgular değerlendirildiğinde, protezin mekanik arıza oranı ortalama 38 aylık takipte %0.7 olarak bulunmuştur. Bu oran protezin önceki versiyonunun (% 2.3) ve 3 parçalı protezlerin genel mekanik arıza oranlarından oldukça düşüktür. Üç parçalı protezlerde görülen mekanik arıza oranları 3 üncü yılda %4.1 ve 11'inci yılda %41 olarak bildirilmiştir. Duboq ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı bir çalışmada ise, sonradan Alfa-I ile yer değiştiren Mark II 2 parçalı protez ile 700 Ultrex 3 parçalı protez karşılaştırılmış ve mekanik arıza oranları ortalama 34.4 haftalık takipte Mark II de %14, Ultrex için ise ortalama 47.2 haftalık takipte %7 olarak bildirilmiştir. Ambicor 2 parçalı protezin gerek yeni versiyonu ve gerekse eski versiyonunun düşük arıza oranları (sırası ile %0.7 ve %2.3) 2 parçalı protezin 3 parçalılardan ortalama 3 yıllık takipte daha az güvenilir olmadıklarını göstermektedir. Bununla birlikte 7-10 yıllık sonuçların açıklanması açısından daha uzun takip sürelerine gereksinim vardır.

Şişirilebilen protezlerde görülen en önemi komplikasyon olan enfeksiyonun önlenmesine yönelik olarak "Inhibi-Zone" gibi yüzeye absorbe edilmiş antibiyotik uygulamaları günümüzde kullanılabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, antibiyotik kaplı protez uygulanan 4200 olguda 180 gün sonra enfeksiyon oranı %0.7 iken kontrol grubunda bu oran %1.6 olarak saptanmıştır. Yine antibiyotik korumalı olmayan diğer şişirilebilir protezler ile yapılan çalışmalarda enfeksiyon oranları %2.1 ila %3.7 arasında bulunmuştur. Bu çalışmada ortalama 38 aylık takipte enfeksiyon oranı %0.7 (146 olguda 1) olarak bulundu. Ambicor 2 parçalı

protez ıslak olarak paketlenildiği ve önceden içi doldurulduğu için yüzeyi antibiyotik ile kaplanamamaktadır.

Çalışmada elde edilen %88'lik tatmin olma oranı 3 parçalı CX 700 protez için saptanan oran ile aynıdır. Bu bulgu, 3 parçalı bir protez olan CX 700'ün rezervuarı ile daha fazla sıvının protez içine girişine imkan vermesinden dolayı dikkate değerdir. Penil protezin sertliği doktor ve hasta tarafından özellikle dikkate alınan bir özelliktir ve genel olarak 3 parçalı protezlerin bu açıdan 2 parçalılara oranla daha avantajlı olacakları düşünülmüştür. Gerçekte üretici firmalar tarafından yapılan ve basınç ile bükülmeyi ölçen çalışmalarda, Ambicor protezin CX veya Ultrex'e oranla daha fazla eksensel sertliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Silindirin uzunluğu, genişliği, duvar kalınlığı, elastisitesi, silindir içi basıncı gibi değişik faktörler silindirin sertliğini etkilemektedir ve bu konunun daha iyi açıklanabilmesi açısından farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca 2 parçalı protezlerin 3 parçalılar ile karşılaştırıldığında başka avantajları da mevcuttur. Protezi sıvı ile doldurmak daha basit ve hızlı olarak yapılabilir ve çoğu kez pompayı 3-6 kez sıkmak yeterlidir. Protez içindeki sıvıyı boşaltmak sadece protezi bükerek yapılmaktadır ve özellikle parmakları kalın olan kişilerde 3 parçalı protezin skrotumdaki pompasının üzerindeki küçük bir alanı bularak protezi boşaltmak zor olabilir. Bunların dışında, daha önce geçirilmiş pelvik cerrahi nedeni ile rezervuar yerleştirmenin zor olduğu olgular için de 2 parçalı protez ideal bir çözümdür. Sonuç olarak yapılan çalışmada, yenilenen 2 parçalı Ambicor'un, düşük revizyon ve enfeksiyon oranı ile beraber mükemmel bir hasta ve partner tatmini sağlamış olmasından dolayı güvenli ve etkin bir protez olduğu görülmüştür.

Çeviri:

Prof. Dr. Tahir Turan

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektile disfonksiyon ve testosteron arasındaki doz cevap ilişkisi: Kritik testosteron seviyesinin varlığı

Armagan A, Kim NN, Goldstein I, Traish AM.

J Androloji. 2006 Temmuz-Ağustos

Androjenlerin, genel olarak insanlarda ve hayvanlarda erektile fizyolojinin modülasyonunu sağladığı kabul edilmektedir. Testosteron ile erektile fonksiyon ve testosteron bağımlı dokuların etkileşimleri birçok çalışmada incelenmiştir. Buna rağmen plazma testosteron seviyeleri ve erektile fonksiyon arasındaki doz cevap ilişkisi hala açık değildir. Bu çalışmada, kastre ratlarda, kavernoza sinirinin elektriksel uyarımı sonrası intrakavernoza basınç değişikliklerinin belirlenmesi, testosteron seviyeleri ile erektile cevap arasındaki doz cevap ilişkisi değerlendirilmiştir.

Sham operasyonu ve cerrahi kastrasyon uygulanan ratlar bu amaçla kullanılmıştır. Birinci çalışmada kastrasyondan 2 hafta sonra, ikinci çalışmada 4 hafta sonra, günlük farklı dozlarda testosteron salınımını sağlamak üzere (birinci çalışmada 44, 88, 220 veya 440 µg/gün – ikinci çalışmada 11, 22 veya 44 µg/gün) ratlara, mini-ozmotik pompalar implante edilmiştir. İn vivo çalışmalar tamamlandıktan sonra, her hayvandan kan ve plazma numuneleri alınmış, hayvanlara ötenazi yapıldıktan sonra prostat dokuları çıkarılmıştır.

Birinci çalışmada, sağlam ratlardaki testosteron seviyesi 0.56 ± 0.12 ng/ml iken, kastre hayvanlarda bu değer radyoimmünassay ile tespit edilebilen değerin (<0.05 ng/ml) altında olduğu saptanmıştır. Plazma testosteron seviyeleri ile prostat volümü arasında belirgin bir ilişki tespit edilirken, penis ağırlıkları ile ilişki saptanmamıştır.

Kastrasyon'un erektile fonksiyonu belirgin bir şekilde azalttığı gözlenmiş, farklı dozlarda testosteron uygulaması ereksiyon cevabının yeniden oluşmasını sağladığı anlaşılmıştır. İlginç olarak, en az dozda testosteron uygulaması yapılan ratlarda ereksiyon cevabı, normal ratlardaki cevapla kıyaslandığında testosteron seviyeleri neredeyse 10 katı az olmasına rağmen, farklı olmadığı tespit edilmiştir. Farklı gruplar arasında erektile cevabın süresinde de anlamlı farklılık saptanmamıştır. Androjen düşüşü, korpus kavernoza, fosfodiesteraz tip 5 ve nöral nitrik oksit sentaz ekspresyonunu da belirgin olarak azaltmıştır ve kastre hayvanlarda uygulanan androjen tedavisi, bu enzimlerin

ekspresyonunu kısmen yerine getirmektedir.

Birinci çalışmada en az dozda testosteron replasmanı ile, erektile cevabın alınması ve doz bağımsız değerler elde edilmesi nedeniyle ikinci çalışma da androjen replasmanı 4 hafta sonra ve daha düşük dozlarda 11-44 µg/gün olarak uygulanmıştır. Birinci çalışmadaki sonuçlara ters olacak şekilde, çalışılan bütün androjen bağımlı dokularda (prostat, penis, seminal vezikül), doz bağımlı cevap değerleri elde edilmiştir. Testosteron doz konsantrasyonlarına en duyarlı cevap veren organ seminal vezikül iken bunu prostat ve son olarak da penis'in takip ettiği gözlenmiştir. Erektile cevap testosteronun 250 pg/ml'nin altındaki seviyelerinde (sağlam hayvanlarda ölçülen değerin yaklaşık %12'si), testosteron konsantrasyonları ile belirgin bir korelasyon göstermektedir. Erektile cevabın devamlılığı da testosteron doz konsantrasyonu ile belirgin olarak ilişkilidir. Bu durum, erektile fonksiyonun, normal fizyolojik değerin %10-12'sinin altındaki testosteron seviyelerinde, plazma testosteron seviyeleri ile doz bağımlı olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. İlginç olarak sadece prostatın bütün testosteron konsantrasyonlarında doz bağımlı ilişki gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak bakıldığında, erektile fonksiyon geniş bir testosteron plazma konsantrasyon aralığında elde edilebilir. Normal fizyolojik testosteron konsantrasyonlarının %10-12'sinin altında, erektile fonksiyon belirgin olarak, testosteron plazma seviyeleri ile doz bağımlı ve pozitif ilişki içerisindedir. Dolayısıyla normal fizyolojik testosteron plazma konsantrasyonunun %10'u, altındaki değerlerde erektile fonksiyonun doz bağımlı olarak azalması nedeniyle, bir sınır değeri olarak kabul edilebilir. Bununla beraber farklı androjen bağımlı dokular, testosteron seviyelerine, büyüme ve fonksiyon olarak farklı cevaplar göstermektedirler.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Bülent Erol, Dr. Murat Zor
GATA Üroloji Kliniği

Yüksek prevalanslı komorbiditeleri olan erektil disfonksiyonlu erkeklerde tadalafilin etkinlik ve güvenilirliği: MOMENTUS çalışmasının sonuçları

Goldstein I, Kim E, Steers WD, Pryor JL, Wilde DW, Natanegara D, Wong DG, Ahuja S
J Sex Med 2007; 4: 166-175

Büyük epidemiyolojik çalışmalarda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, depresyon, alt üriner sistem semptomları ve postradikal prostatektomi gibi vasküler veya vasküler olmayan ek morbiditeler, erkeklerde erektil disfonksiyonun (ED) görülme olasılığını arttırmaktadır. Endotelyal disfonksiyon ve buna bağlı nitrik oksit üretiminin azalması ED patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Artan yaşla birlikte endotelyal disfonksiyon prevalansı artmakta, ED ve diğer vasküler hastalıklar da daha sıklıkla görülmektedir. Eşlik eden hastalıkların sayısının artması, ED tedavisini de güçleştirmektedir.

Bu çalışmada amaç, daha önce yapılan MOMENTUS (Multiple Observations in Men with Erectile Dysfunction in National Tadalafil Study in US) verilerini çoklu ek morbidite (ÇEM) grubundaki ED'li erkekler ve genel ED popülasyonunu yansıtan ED'li beyaz erkeklerin oluşturduğu Referans grup ile (≤ 65 yaş, diyabet ve depresyonu olmayan) geriye dönük olarak değerlendirmektir. MOMENTUS, A.B.D.'deki 187 merkezde daha önce herhangi bir çalışmaya katılmayan ED'li erkeklerde cinsel ilişkiden önce alınan 20 mg tadalafilin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmadır. Çalışmada 4 haftalık tedavisiz bir dönemin ardından temel erektil fonksiyonun değerlendirilmesi, sonrasında 12 hafta süreyle cinsel ilişki öncesinde 20 mg tadalafilin gereklikçe kullanıldığı bölümlerden oluşmaktadır. Bu çalışmada, MOMENTUS kapsamındaki toplam 1911 ED'li erkekten 155'i ÇEM grubuna dâhil edilmiştir. Bu hastalarda, erektil fonksiyon uluslararası ölçeğinin erektil fonksiyon alt skoru (IIEF-EF) Referans grubundan daha düşüktür (12,2 ve 15,6). Ağır ED, ÇEM grubunda 1,73 kez daha sık ve grubun %52'sinde görülmüştür.

Tadalafil 20 mg uygulanmasında sonra ÇEM grubundaki bireylerin IIEF-EF skoru, 19,8'e yükselmiştir ($p < 0,001$). Yine bu grubun %36'sı tedavi sonrasında 26 ve üstünde, yani normal, EF skoruna ulaşmışlardır. Ayrıca,

bu grubun %27'si en az bir kez tadalafil kullanımından 24-36 saat sonra cinsel ilişkiye girmeyi denemiş ve bunların da %62'si başarılı olmuştur. Tedavi sonunda ÇEM grubunun %77'si ve Referans grubun %93'ünde ereksiyon kalitesinde artış olduğu belirlenmiş ve bu artış tedavi öncesine göre de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$).

ÇEM grubundaki hastalar, eşlik eden hastalıklarının sayısına göre incelendiğinde, tadalafilin etkinliği açısından fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). ÇEM grubunda en sık görülen yan etkiler baş ağrısı (%5) ve yüzde kızarma (%4) iken, Referans grubunda baş ağrısı (%9) ve nazal konjesyon (%5) olmuştur.

MOMENTUS çalışmasındaki ÇEM grubu diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzersiz bir gruptur. Hem hasta yaşı ortalaması daha yüksek, hem de eşlik eden hastalık sayısı ve çeşidi daha fazladır. Ayrıca, vasküler hastalık prevalansı da daha fazladır. Bu çalışmayla, tadalafilin bu özellikteki hastalarda başarıyla kullanılabileceği gösterilmiştir. Ağır ED'li hastaların bile %22'sinin tedavi sonunda EF skorları 26 ve üzerine çıkmıştır. Yan etkilere bakıldığında, ilginç olarak, ÇEM grubunda Referans grubuna göre baş ağrısı daha az görülmüştür. Bu durum, diğer eşlik eden hastalıklar için vasküler etkili ilaç kullanımının bazı damarlarda PDE-5 inhibitörlerine karşı duyarlılığı etkilemesi ve bunun sonucu olarak da yan etkileri değiştirmesi ile açıklanmaktadır. Özetle, MOMENTUS çalışması ile tadalafilin yaşlı ve çoklu ek morbiditesi olan ED'li erkeklerde iyi tolere edilebilen ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu söylenebilir.

Çeviri:

Dr. Hakan Şirin, Uzm. Dr. Muammer Kendirci

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. Üroloji Kliniği

Alfuzosin ve sildenafil kombinasyonu alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon tedavisinde monoterapiye göre daha etkindir

Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE
Eur Urol 2007 Jan 51 (16); 1717-23

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve seksüel disfonksiyon yaşanan erkeklerde yüksek oranda görülür ve her ikisi arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan 4 varsayım bulunmaktadır. Fizyopatolojik önemi üzerinde önemle durulan bu hipotezler arasında; otonomik hiperaktivite ve metabolik sendrom hipotezi, prostat ve penisteki nitrik oksit sentaz/nitrik oksit (NOS/NO) yolağındaki değişimler, Rho-kinaz aktivasyonu/endotelin yolağı ve pelvik ateroskleroz bulunmaktadır.

Alfuzosinin günlük tek doz 10 mg alındığında hem AÜSS'de hem de erektil disfonksiyonda (ED) düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular neticesinde α 1-blokerlerin ve PDE-5 inhibitörlerinin birlikte kullanımının, AÜSS'de ve ED'de düzelmeye neden olabilecekleri düşünülmektedir. Bu çalışma, günde bir kez 10 mg alfuzosin ve 25 mg sildenafil sitratın monoterapi veya kombinasyonunun etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla düzenlenmiştir.

12 haftalık, açık uçlu, randomize, 3 kollu ve tek merkezde yürütülen bu çalışmada 62 hasta değerlendirilmiş, 20 hastaya alfuzosin 10 mg, 21 hastaya sildenafil sitrat 25 mg ve 21 hastaya da iki ilaç birlikte verilmiştir. Hastaların değerlendirilmesinde uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), işeme günlüğü, tepe idrar akım hızı (Qmax), işeme sonrası artık idrar miktarı ve erektil fonksiyon uluslararası ölçeğinin erektil fonksiyon alt birimi (IIEF-EF) kullanılmıştır.

Çalışmanın verilerine göre, her üç grupta da IPSS'de düzelme gözlemlendi, ancak kombinasyon grubunda alfuzosin ve sildenafil ile monoterapiye oranla daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. IIEF-EF'nin değerlendirilme-

sinde alfuzosin monoterapisi alan grupta %16,7'lik bir artış izlenirken, sildenafil sitrat monoterapisi alan grupta %49,7 gibi daha anlamlı bir artış gözlemlenmiş ve her iki ilacın kombinasyonunda ise %58,6 oranında bir artış saptanmıştır.

Yan etkiler açısından çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde alfuzosin grubunda 2 hastada baş dönmesi; sildenafil grubunda 1 hastada yüzde kızarma, 1 hastada dispepsi; kombinasyon grubunda ise 2 hastada mide bulantısı ve 1 hastada baş dönmesi görülmüştür.

Çalışma sonuçlarına dayanarak araştırmacılar, α 1-blokeri ve PDE-5 inhibitörü kombinasyonunun IPSS'de anlamlı düzelme sağladığını ileri sürmektedir. Ancak, alfuzosin tek başına Qmax, artık idrar miktarı, gece işemeleri ve sık idrara gitmede anlamlı düzelmeye neden olurken, sildenafilde böyle bir etki görülmemiştir. PDE-5 inhibitörlerinin, NOS/NO yolağı üzerinden AÜSS'de de faydalı olabilecekleri iddia edilmektedir. Alfuzosin ve sildenafil kombinasyonu kullanımını savunan görüşler, AÜSS ve seksüel disfonksiyonun daha çok yaşlı erkeklerde görülmesi ve aralarında sıkı bir ilişkinin bulunmasını temel almaktadır.

Her ne kadar alfuzosin ve sildenafil kombinasyonu hem güvenli hem de işeme ve seksüel fonksiyonlara daha çok fayda sağlamakta ise de, bu verilerin desteklenmesi için daha geniş çaplı ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çeviri:

Dr. Mustafa Kadihasanoğlu, Uzm. Dr. Muammer Kendirci
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Üroloji Kliniği

Erektile disfonksiyonlu ve ilişkili komorbiditeleri olan erkeklerde vardenafil ile ilk doz başarısı: RELY-I

Valiquette L, Montorsi F, Auerbach S (Vardenafil Çalışma Grubu)
Int J Clin Pract 2006; 60 (11): 1378-1385

Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri, iyi tolere edilen etkin oral farmakolojik ajanlar olup kavernoza dokuda cGMP katalizini engelleyerek erektil fonksiyona katkıda bulunurlar. ED’de tedavinin seçimi ve devamında, başlangıçta olumlu yanıtı takiben uzun dönem kullanımdaki başarı ve güvenilirlik oldukça önemli belirleyicidir. Ancak, eşlik eden morbiditelerin varlığı ED tedavisini daha zor hale getirebilmektedir. Bu çok merkezli, çift kör, paralel grupta randomize ve plasebo kontrollü klinik çalışmada 10 mg’lık ilk vardenafil dozuna başarılı yanıt veren ED’li hastalarda tedavinin 12 hafta boyunca devamında elde edilen veriler plaseboyla etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmaktadır. Ayrıca RELY-I çalışmasında, diyabet, hipertansiyon ve lipid bozukluğu gibi ek morbiditesi olan ED’li hastalarda vardenafilin ilk doz başarısı değerlendirilmektedir.

İlk doz 10 mg vardenafil ile başarı test edilen 600 erkeğin %32’si hipertansif, %16’si diyabetik, %19’u dislipidemik, %8’i hem diyabetik hem de hipertansif ve %4’ü de diyabetik, hipertansif ve dislipidemik olduğu bildirilmiştir. İlk vardenafil dozuna Sexual Encounter Profile Question-2’ye (SEP-2) (penisinizi eşinizin vajinasına yerleştirebildiniz mi?) başarılı yanıt veren erkeklerden 263’ü plasebo ve 260’ı da 10 mg vardenafil alan gruplara ayrılmıştır. Hastaların ortalama yaşı 54 ve ortalama ED süreleri 3,3 yıldır. Her iki grubun başlangıçtaki erektil fonksiyon uluslararası ölçeği (IIEF-EF) skorları benzerdir (14,7 ve 14,5). Diyabet, her iki grupta da benzer sıklıkta görülürken hipertansiyon plasebo grubunda daha sık (%34 ve %27), dislipidemi de

vardenafil alan grupta daha sık saptanmıştır (%19 ve %13).

İlk doz 10 mg vardenafil alan 600 ED’li erkeğin %87’si ilk penetrasyonda başarı (SEP-2) gösterirken, %74’ü cinsel ilişkiyi devam ettirecek ve tamamlayacak yeterli ereksiyona (SEP-3) sahip olmuştur. Hipertansiyonlu erkeklerde SEP-2 ve SEP-3 başarı oranları sırasıyla %84 ve %66, lipid bozukluğu olanlara %84 ve %72, diyabetiklerde %75 ve %58 olarak verilmektedir. Oniki haftalık tedavinin ardından plaseboya kıyasla vardenafil alan grupta SEP-2 ve SEP-3’deki başarı daha yüksek bulunmuştur (SEP-2: %83’e karşı %56 ve SEP-3: %77’ye karşı %42, $p < 0,001$). Tedavi boyunca vardenafil alan hastalarda ciddi yan etkinin görülmediği bildirilmektedir.

Bu çalışmada elde edilen verilere göre, ek morbiditeleri olan ED’li hastalarda vardenafil 10 mg ilk dozun oldukça yüksek başarı sağladığı ileri sürülebilir. İlk dozun başarısı ve güvenilirliği hastanın tedaviye olan güveni ve devamı açısından önemlidir. Hipertansiyon, diyabet ve lipid bozukluğu gibi eşlik eden hastalıklar, hem ED’yi daha da ağırlaştırır hem de tedavisini zorlaştırmaktadır. Ancak bu çalışmada, ilk doz vardenafilin ek morbiditesi olsun ya da olmasın, ED’li hastalarda düşük yan etki profili ile başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir.

Çeviri:

Dr. Tuna Karatağ, Uzm. Dr. Muammer Kendirci

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. Üroloji Kliniği

Yineleyen priapizm için farmakolojik önleme programında fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin kullanımı

Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B
J Sex Med 2006; 3: 1077-1084

Priapizm, erektil fonksiyon kaybı, penis deformitesi, psikolojik ve emosyonel travma gibi önemli sorunlara yol açabileceği için tedavisi önemli bir patolojidir. Ortak görüşlerle oluşturulmuş günümüzdeki tedavi rehberleri, daha çok 4 saatten uzun süren priapizm olgularına yöneliktir. Ancak, birçok kişide daha kısa süren, yineleyen ataklar şeklinde olan ve “stuttering priapizm” şeklinde tanımlanan durumlar, sonradan gelebilecek ve daha uzun sürecek atakların habercisi olabilir. Yineleyen priapizm ataklarının tedavisi için günümüze kadar sistemik medikal tedaviler, intrakavernoz semptomatizasyon ajanları, hormonal ilaçlar ve cerrahi tedavi gibi birçok yöntem denenmiştir. Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) disregülasyonunun priapizm oluşumunda rol oynadığı bilindiğinden beri, PDE-5 inhibitörlerinin tedavide kullanılması cazip hale gelmiştir. Seksüel uyarılma olmaksızın uzun dönem PDE-5 inhibitörü kullanımının yineleyen priapizm ataklarını azalttığı ve normal erektil fonksiyonu etkilemediği görülmüştür.

Bu çalışmaya yaşları 22 ile 38 arasında değişen, herhangi bir seksüel uyarı olmaksızın sürekli priapizm gelişen 7 hasta alınmıştır. Hastaların 4'ünde orak hücre anemisine ikincil yineleyen priapizm bulunurken, 3'ünde idiyopatik priapizm olduğu bildirilmiştir. Priapizm dönemlerinin ağrılı ve ilerleyici, 1-9 aylık aralıklarla olduğu ve günlük 6 saate kadar olan sıklıklarla meydana geldiği saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde penis fibrozisi saptanmazken, 4 hastada hafif derecede erektil disfonksiyon saptanmıştır. Hastalara 25 mg/gün sildenafil sitrat ile tedaviye başlanmış, 4 hasta 50 mg/güne çıkmış, 2 hastada tadalafil 10 mg günde bir tedaviye geçilmiştir. Tedavinin başlamasından 2 hafta sonra 6 hastada priapizm tekrarları azalmıştır. Bu hastalardan idiyopatik nedenli priapizmi olan 3 tanesinde 3-8 aylık tedavi sonrasında priapizm tekrarı olmamıştır. Diğer orak hücre anemili 3 hasta ise 17-24 aylık uzun dönem tedavilere ihtiyaç duymuştur. Orak hücre anemisi nedenli priapizmi olan bir hastada ise, 2 aylık tedaviye rağmen priapizm tekrarlarında herhangi bir değişim olmamış, hasta PDE-5 tedavisini bırakarak antiandrojen tedavisine geçmiştir.

Bu çalışmada PDE-5 inhibitörlerinin yineleyen priapizmi etkin, güvenilir ve tolere edilebilir şekilde tedavi ettiği ve normal seksüel fonksiyona herhangi bir zararı olmadığı gösterilmiştir. Özellikle hafif ve orta derecede priapizmi olan hastalarda daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Orak hücre anemisine ikincil olarak gelişen yineleyen priapizm olgularında, altta yatan vaskülopatik nedenlerin tedavisinin gerekmekte olduğu sonucu çıkmıştır. Yineleyen priapizm, penisteki bozulmuş PDE-5 düzenleyici fonksiyonunun belirtisi olup endotelial NO/cGMP yolağının değişimi sonucu olmaktadır. Azalmış endotelial NOS aktivitesi altında siklik nükleotidler olması gerekenden daha az miktarda üretildiklerinden, PDE-5 fonksiyonunda da azalmaya neden olurlar. PDE-5 inhibitörlerinin uzun dönem kullanımları cGMP miktarını artırarak PDE-5 ekspresyonu ve aktivitesinin normale dönmesini sağlamaktadır. PDE-5 kullanımı ile priapizm eğiliminin azalması bireyler arasında da farklılıklar göstermektedir. Bu yüzden, hastalara ilaçlarını sabah kalktıktan sonra almaları önerilmiştir. Böylece, ilaçların farmakolojik özellikleri de düşünüldüğü zaman, metabolize olup seksüel aktivite veya gece uykusunun neden olabileceği priapizm engellenmiş olacaktır. Sildenafil tedavisi sonrasında da tadalafille geçiş de priapizm oluşmasını engellemiştir. Tadalafille göre daha kısa yarı ömürlü olan sildenafil sayesinde PDE-5 fonksiyonu başlangıçta bir miktar olsa da düzeltilip tadalafil kullanımına geçildikten sonra tedaviye bağlı priapizm görülmemiştir.

PDE-5 inhibitörleri her ne kadar priapizm tedavisi için kabul edilmiş bir tedavi yöntemi değilse de, yapılan bu çalışmada, yineleyen priapizm olguları için kullanılabilir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Ancak, kesin yargıya varmak için kontrol gruplu klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çeviri:

Dr. Haydar Güler, Uzm. Dr. Muammer Kendirci

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. Üroloji Kliniği

Androjen yoksunluk tedavisi altındaki prostat kanserli erkeklerdeki lipoprotein profili

Braga-Basaria M, Muller DC, Carducci MA, Dobs AS, Basaria S:
Int J Impotence Res, 18: 494-498, 2006

Seks hormonlarının serum lipidleri üzerindeki düzenleyici etkisi bilinmektedir. Diyabetik olmayan erkeklerdeki epidemiyolojik veriler serum total ve serbest testosteron seviyeleri ile total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid seviyeleri arasında negatif bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda total testosteron seviyeleri ile yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri arasında da pozitif ilişki vardır. Uzun dönem çalışmalarda erkeklerde azalan endojen serum testosteron seviyesi ile artmış serum trigliserid ve azalmış serum HDL seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu bulgular hipogonadal erkeklerde yapılan girişimsel çalışmalarda gösterilen testosteron replasman tedavisinin lipid profilini düzeltmesi, özellikle trigliserid ve LDL seviyelerini azaltması ile desteklenmektedir.

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserdir. Organa sınırlı hastalıkta lokal cerrahi ve/veya radyoterapi sıklıkla uygulanmaktadır. Tekrarlayan veya metastatik prostat kanserli erkeklerde bilateral orşiektomi veya gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogları ile androjen yoksunluk tedavisi (AYT) uygulanır. Bu tedavi testosteronun kastrasyon seviyelerine inmesi ile sonuçlanır. Prostat kanserli erkeklerdeki kardiyovasküler mortalite yüksektir ve %27 oranla ikinci sıradaki ölüm nedenidir.

Bu çalışmada uzun dönem AYT'nin lipid profili üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışma yaşları arasında anlamlı fark olmayan 3 grupta yapıldı. Birinci grupta tekrarlayan veya metastatik prostat kanseri nedeniyle en az 12 ay AYT alan 16 hasta (3 orşiektomi, 13

GnRH analogu), ikinci grupta prostat kanseri nedeniyle prostatektomi veya radyoterapi uygulanmış ancak ögönadal olan 14 hasta, üçüncü grupta ise kontrol olarak ögönodal 14 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. Hiçbir hasta da diyabet veya dislipidemi öyküsü yoktu. AYT alan grupta diğer gruplara göre serum total ($p<0,01$) ve serbest testosteron ($p<0,01$) seviyeleri anlamlı olarak düşük, vücut kitle indeksi ($p<0,01$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Total kolesterol seviyeleri de AYT alan grupta ($p=0,03$) diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Vücut kitle indeksi değerleri düzeltildikten sonra AYT alan grupta kontrol grubuna göre serum total kolesterol ($p=0,02$), LDL kolesterol ($p=0,04$) ve non-HDL kolesterol ($p=0,03$) seviyelerindeki anlamlı yükseklik devam etmekteydi. Her üç grup arasında diğer lipoprotein seviyeleri arasında anlamlı farklılıklar görülmedi.

Bu sonuçlar uzun dönem AYT altındaki prostat kanserli erkeklerin kendi yaş gruplarındaki erkeklerle karşılaştırıldıklarında serum total ve LDL kolesterol seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermektedir. AYT altındaki hastalarda başlangıça göre hormon seviyelerindeki değişimin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini ve bu değişikliklerin kardiyovasküler mortaliteye etkilerini belirleyecek uzun dönem prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Soylu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Benign intraskrotal kitleler

Op. Dr. K. Turgay Akgül, Doç. Dr. Barış Nuhoğlu, Doç. Dr. Cankon Germiyanoğlu
SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

Skrotum, raphe denilen yapı ile iki ayrı bölüme ayrılan fibromüsküler yapıda bir boşluktur. Bu iki bölümden her biri doğumsal, inflamatuvar ve neoplastik olaylardan etkilenbilir. Skrotum içindeki kitlelerin değerlendirilmesinde cevaplanması gereken iki önemli soru bulunmaktadır; kitlenin lokalizasyonu (intra veya ekstratestiküler) ile yapısı (kistik veya solid). Kitle, ekstratestiküler ve kistik yapıda ise lezyon büyük bir olasılıkla benignedir. Ekstratestiküler yerleşimli solid kitlelerin hemen hepsi benign olsa da %3 oranında gözlenebilecek malignite ihtimali gözardı edilmemelidir (1). Ancak kitlenin lokalizasyonunu ve yapısını her zaman ayırt etmek mümkün olmamaktadır. Klinisyenler, malignite açısından riskli görünen şüpheli bir kitle ile başvuran genç bir hastada teşhis ve tedavi aşamalarında ikileme düşebilmektedirler. Bu durum ise genelde radikal orşiektomi gibi agresif bir tedavi uygulamasına neden olmaktadır.

Tanı aşamasında görüntüleme yöntemlerinin özel bir yeri vardır. Tanıda ultrasonografi (USG) çoğu merkezde uygulanan standart yöntemdir. Ultrasonografi, mükemmel yakın rezolüsyonu ile skrotal kitlelerin tanımlanmasında %100'e yakın sensitivitesi ile oldukça etkilidir. Skrotal USG uygulaması sırasında dokuya uygun penetrasyon sağlayacak yüksek frekanslı probalar (5-10MHz) kullanılmalıdır. Vaskülaritenin değerlendirilmesi amacıyla Doppler USG rutin olarak uygulanmaktadır.

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), USG ile teşhis konulamayan çok düşük yüzdede hastalarda yararlı olacaktır. Yine USG ile teşhisi şüpheli olan hastalarda MRG ile de kesin teşhis konulmaması ihtimali yüksektir ve bu hastalara en sonunda cerrahi eksplorasyon uygulanır. T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleme yöntemlerinin her ikisi de uygulanmalıdır. T1 görüntülerde testis ve epididimin her ikisi de kas dokusuna benzer tarzda orta yoğunlukta sinyal yoğunluğuna sahiptir. T2 ağırlıklı görüntülerde ise testiste yüksek sinyal içeriği izlenirken etrafında ince sinyal yo-

ğunluğu düşük olan tunika albuginea izlenir.

TESTİKÜLER KİTLELER

Tunika albuginea kisti

Genelde insidental saptanmalarına rağmen hastalar ağrı, şişlik ve topluluğne başı büyüklüğünde sert bir kitle ile başvurabilirler (2). Kistlerin boyutu yaş ile artar. Ortalama tanı yaşı 40 ise de 5 ve 6. dekadlarda da görülebilmektedir. Etiyolojisi henüz tam bilinmemektedir. Travma, hemoraji ve enfeksiyon öyküsü ile ilişkilidir. USG'da küçük, subkapsüler, keskin sınırlı, solid komponent içermeyen tek veya multiloküler kistler içerirler. Kistler kalsifiye olabilir ve akustik gölge verebilir. Bu kistlerin mezotelyal orijinli oldukları düşünülmektedir (3). USG görünümleri karakteristik olarak testisin üst anterior veya lateral bölgesidir. Mikroskopik olarak bu lezyonlar siliasız kübik epitelle çevrelenmiştir ve lümenlerinde sıvı ve hücre debrisleri içerirler.

Intratestiküler kist

Genel olarak insidental tespit edilen ve boyutları 2 mm ile 2 cm arasında değişen lezyonlardır. Çoğunlukla tektir ve 40 yaşın üstündeki erkeklerde görülür. Mediastinum testis yakınında oluşurlar ve testis dışı spermatosel ile ilişkili oldukları bilinmektedir. Spermatosel ile olan bu birliktelik, testiküler inflamasyon veya travma sonrası obstrüksiyonu olası etyolojik faktörler olduğunu desteklemektedir (4). Kistler, intratestiküler epitel hücrelerinin sekresyonlarından oluşabilmektedir (5). Fizik muayenede testisler düzgün sınırlıdır ve kist tam olarak testisten ayırt edilemeyebilir. Ultrasonik olarak lezyonun tanımlanmasında zorluklar yaşanabilir ve özellikle derin yerleşimli kistler küçük kistik teratom varlığını düşündürülebilir (6). Anekoik merkezli, belli belirsiz bir duvar ve kistin her yanından transmisyon izlenir (7). Mikroskopik olarak siliasız kübik

epitel ile döşelidir, etrafı normal testis parankimi ile çevrilidir ve hücrel debris içermez (8).

Epidermoid kistler

Epidermoid kistler; keratin üreten epitelden oluşmuş ektodermal orijinli nadir görülen benign tümörlerdir. Tüm testiküler neoplazilerin %1'inden azını oluştururlar (9). Lezyonlar tek, ağrısız, palpe edilebilen sert ve düzgün sınırlıdır. Bilateral lezyonlar nadirdir (10). Kistler boyut olarak değişik ölçülerde olabilir de, genelde 1 ile 3 cm arası çapa sahiptirler. Görülme yaşı 20 ile 40 yaş arasındadır (11). Epidermoid kistlerin ultrasonik görünümüleri; matürasyon, yoğunluk ve kist içeriğindeki keratine göre değişir (3). Genelde düzgün yuvarlak sınırlı, değişken ekojeniteli ovoid lezyonlar şeklinde görülür (12,13). Diğer ultrasonik görünüm; ekojenik halo, sınırlı veya kalsifikasyonlu kitle, klasik soğan halkası patterni olan ekojenik sınırlı bir kitle, hiperekojenite ve hipoekojenitenin oluşturduğu konsantr halkalardan oluşum şeklinde sıralanabilir (11). Soğan halkası görünümü epidermoid kistler için karakteristiktir. Doppler USG ile kist içerisinde kan akımı gözlenmez. Lezyon, diğer germ hücreli tümörlerden, soğan halkası görünümü, negatif tümör belirleyicileri ve avasküler olması ile ayrılır (14). MRG, kistteki yağ içeriğinin karakterize edilmesinde yardımcı olabilir (15).

Histolojik olarak kistler; deskuame keratinize epitel içeren ve cilt uzantısı içermeyen stratifiye skuamöz epitel ile çevrili kavitelere sahiptir. Testiküler skarların görülmemesi malign germ hücre tümörlerinden ayrımını sağlar (16). Etiyolojik teori olarak; epidermoid kistlerin teratomun monodermal veya unilateral gelişimine öncülük ettiği düşünülmektedir (17,18).

Rete testisin tübüler ektazisi

Efferent kanalların parsiyel veya komplet olarak oblitere olmasından kaynaklanan benign bir durumdur. Genelde bir kitle, şişlik veya ağrı için yapılan USG'da teşhis edilir. Hastalar sık olarak 45 yaşın üzerindedirler ve lezyonların spermatosel veya geçirilmiş skrotal girişimler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). Obstrüksiyon, tübüler ektazi oluşumundaki en olası faktördür. Malign testiküler tümörlerden ayrımı gereklidir. USG'da rete testise uyan bölgede kalsifikasyon içermeyen sayısız küçük tübüler kistik yapılar görülür. Mediastinum testiste periferik yerleşimli solid komponent içermeyen kistik boşluklar diagnostiktir.

Doppler ile yapıların içerisinde akım gözlenmez. MRG'da rete testis etrafında düşük T1 ve artmış T2 sinyal yoğunluğu içeren kıvrımlı tübüler yapılar görülür. Bilateral lezyonlar, olguların %29-69'unda görülür. Ayırıcı tanıda epididim kistadenomu, rete testis adenokarsinomu, non Hodgkin lenfoma ve testis tümörüne bağlı olarak semifer tübüllerin dilatasyonu akla gelmelidir (6).

İntratestiküler varikozel

Ekstratestiküler varikozel ile birlikte görülebileceği gibi daha sık olarak yalnız başlarına görülürler (19). İntratestiküler varikozeli olan hastalarda, tunika albugineanın gerilmesine neden olan testis pasif konjesyonu nedeniyle ağrı oluşabilmektedir. USG'da birçok anekoik görünümde değişik ölçülerde tübüler yapı görülür.

Adrenal kalıntı tümörü

Hastalar genel olarak artmış adrenokortikotrop hormonlarla beraberlik gösteren bilateral testiküler kitlelerle başvururlar. Konjenital adrenal hiperplazili hastaların %8'inde görülür (12) ve bu hastaların çoğunluğu adrenal hiperplazinin tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş tuz kaybetti formlarına (21 hidrosilaz eksikliği) sahiptir (21,22). Addison ve Cushing hastalığında görülebilir (23). Genelde hayatın 2. dekadında görülür. Endike olgularda steroidlerle tedavi sonucu lezyonlarda regresyon görülebilir. Steroide cevap vermeyen olgularda orşiektomi uygulanabilir. USG her zaman tanıda yararlı olmasa da mediastinum testisin yanında nonspesifik hipoekoik görünüm ile yardımcı olabilir. Bu tümörler kalıcı olarak yüksek seviyede ACTH ile gelişirler. Hücre çizgisinin proliferasyonu ile kitle oluşur. Makroskopik olarak kitle tipik olarak transvers fibröz septalı nodüler veya lobüle görünümde koyu kahverengidir. Genelde bu lezyonlar, testisin hiler bölgesinde yerleşir ve periferden parankime doğru uzanır. Epididim ve spermatik korda tunika albugineaya uzanım gösteren ayrı nodüller de rapor edilmiştir (21,24,25).

Splenogonadal füzyon

Testisin dalak dokusu ile füzyonu nadiren görülür. Devamlı füzyonda gonad dalağa ait fibröz bant ile dalağa bağlanmıştır. Devamlı olmayan füzyonda ise dalağa ait ektopik kalıntılar testise bağlanmıştır.

Klinik olarak hastalar skrotal veya inguinal kitle ile başvururlar. Kitle boyutunun 5 cm kadar olabileceği bildiril-

miştir. Genelde bu anomali fitik veya inmemiş testis nedeniyle uygulanan cerrahi sırasında tespit edilir. Klinik olarak bu hastalarda fitik, peromelia, inmemiş testis ve mikrogнатia gibi anomaliler eşlik edebilir. Tanıda ^{99m}Teknesyum sülfür kolloid taramasının yararlı olacağı bildirilmiştir (26).

EKSTRATESTİKÜLER KİTLELER

Adenomatoid Tümörler

Paratestiküler dokunun %32 oranı ile en sık rastlanan tümördür (16). Bu tümörlerin çoğu epididimde görülse de tunika albuginea ve spermatik kord diğer tutulan bölgelerdir. Adenomatoid tümörlerin, epididimin özellikle kutup bölgelerinde görülme sıklığının fazla olduğu bildirilmiştir. Çoğu olgu asemptomatiktir ve kitle hastanın kendisi veya partneri tarafından saptanabileceği gibi insidental olarak fizik muayene sırasında da saptanabilir. Olguların çoğunda görülme yaşı 3 ile 5. dekadlar arasında bildirilse de doğumdan 79 yaşına kadar bildirilmiş olgular mevcuttur (20,27,28). Fizik muayenede kitle ağrısız, düzgün sınırlı palpe edilir ve transluminasyon izlenmez. Boyut olarak çoğunluğu 1-2.5 cm arasındadır ve genelde 5 cm çapı geçmez.

Solid bir kitle her zaman için akla maligniteyi getirdiğinden, ileri inceleme şarttır. Adenomatoid tümörlerin ultrasonik görüntüsü hipoekoik, hiperekoik veya izoekoik olabilir. Kitlenin ultrasonografi ile solid, extratestiküler ve yuvarlak sınırlı olduğu görülebilir. Makroskopik olarak bu kitleler sert ve iyi sınırlıdır. Bazı lezyonlarda kronik inflamasyona bağlı hücreler görülebilir.

Fibröz Psödötümör

Fibröz psödötümörler, ikinci en sık görülen tümörlerdir. Bu lezyonlar; testis, testiküler tunika, epididim ve spermatik kordu tutar. Hayatın 3. dekadında pik yapar. Boyutları 0.5 cm'den 8 cm'e kadar uzanan çoklu nodüller tarzında görülebilir. Lezyonlar asemptomatiktir ancak hidrosel ile olan %50 ilişkisi nedeniyle hidrosele ait semptomlar görülebilir (29). Etiyoloji tam olarak bilinmese de travma, cerrahi, enfeksiyon ve inflamasyon bu tümörlere neden olabilmektedir. Malign kitlelerden ayrımı zordur. USG'da hipo veya hiperekoik görünüm olabilir. USG'da testiküler anomali olmadan tunikanın fokal kalınlaşması görülebilir.

Kistadenom

Kistadenomlar, benign epitelyal hiperplazi gösteren paratestiküler lezyonlardır. Tüm epididimal tümörlerin %5' inden azdır ve genelde kistik ve solid yapıda olup küçük boyuttadırlar (1.5-2cm). Hastalar sıklıkla 2-3. dekadlarda epididim başı yanında kitle ile başvururlar (15). Klinik olarak asemptomatik olan hastalar yıllardan beri mevcut olan ve değişmeyen kitle ile başvururlar. Bazı ender durumlarda bilateral kistadenomlar, infertilite araştırmaları sırasında ortaya konurlar (30). Bilateral kistadenomlar olguların sadece 1/3'ünde görülür ve görüldüklerinde akla von Hippel Lindau hastalığı gelmelidir (31).

Epididimde izlenen tüm kistadenomlarının 1/3'ü von Hippel Lindau hastalığı olanlarda görülür (32). VHL'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, %28-60 oranında kistadenom varlığı bildirilmiştir (3,33). VHL'deki diğer lezyonlarda olduğu gibi kistadenomlar da hamartom tipindedirler.

USG'da kistadenomlar, intramural solid komponenti olan kistik yapılar veya hemen tamamı solid olarak görülebilir. USG, bu olgularda fizik muayenede anlaşılmaması zor olduğundan testis ile epididimin birbirinden ayrılmasını sağlar. USG ile tanı konulamayan durumlarda kitle inguinal eksplorasyon ile eksize edilmelidir. Makroskopik olarak kistadenomlar solid veya kistik yapıda olup iyi kapsülüdürler. Mikroskopik olarak ise papiller formasyonlar ve tipik olarak efferent kanallarda ektazi mevcuttur. Kistadenomlar, embriyolojik olarak mezonefrik orijinlidirler, efferent kanallardan köken alırlar ve pür epitelyal orijinli tek epididimal tümörlerdir (34). Patolojik olarak renal cell karsinomunun metastazından ayırt edilmelidirler.

Spermatosel

Kaput epididimdeki efferent kanallara ait tübüllerin kistik dilatasyonudur. Daha nadir olarak, rete testisteki tübüllerin veya aberran kanalların dilatasyonu şeklinde görülebilir (35). Hastalar epididim yanında, ağrısız bir kitle ile başvururlar. Spermatosel ile rete testisin tübüler ektazisi arasında artmış bir ilişki mevcuttur. Muayenede yumuşak, hareketli, transluminasyon gösteren ve testisin superiorunda testisten bağımsız bir kitle ele gelir. Kist içeriğinde ölü spermler bulunur. Tanıda kesinlik USG ile sağlanır. USG'de iyi sınırlı 1-2 cm büyüklüğünde posterior akustik artış gösteren hipoekoik lezyonlar görülür. Bu lezyonlar uniloküler veya biloküler olabilirler ve düşük seviyede

ekojeniteli proteinimsi sıvı içerirler (36). Paratestiküler tümörleri taklit edebilen kalsifikasyonlar izlenebilir. Boyutları bazen 15 cm'e kadar ulaşabilir ve spermatoselektomi ile tedavi edilirler.

Spermatosellerin dilate efferent kanalcıklardan oluştuğuna ve obstrüksiyon oluşturabildiklerine inanılır (7). Histolojik yapı olarak; kübik epitelin oluşturduğu fibromüsküler bir duvar ve nadiren de psödostratifiye epitel ve silyalar izlenebilir (28).

Hidrosel

Tunika vajinalisin parietal ve viseral yaprakları arasında sıvı birikimidir. Travma veya enfeksiyon nedeniyle oluşmamışsa genelde asemptomatiktir. Doğumsal veya edinysel olabilir. Hızla büyüyen hidrosel varlığında tunika vajinalisin malign mezotelyoması akla gelmelidir. Muayene- de bazı hidrosel olgularında tunikal kalınlaşmaya bağlı olarak izlenirse de transluminasyon tipik bulgusudur. USG'da testisin anterolateral çevreleyen anekoik yapıda sıvı içeriği gözlenir. Bazen artmış protein ve kolesterol içeriğine bağlı olarak düşük seviyede ekolanmalar izlenebilir.

Varikosel

Erkeklerin %15'inde mevcuttur. Pampiniform pleksusun ve internal spermatik venin dilatasyonudur. Normalde pampiniform pleksustaki venlerin çapları 0.5-1.5 mm arasında değişir. Başvuru yaşı genelde 15-25 yaş arasındadır. Doppler USG ile genelde 2mm'den geniş çapta multipl, hipoeoik tübüler yapılar mevcuttur. Tedavi için endikasyonlar; testis gelişiminin duraklaması, rahatsız edici semptomlar ve infertilitedir.

Kaynaklar:

1. Woodward PJ, Schwab CM, Sesterhenn IA. From the archives of the AFIP: extratesticular scrotal masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2003; 23(1): 215-240.
2. Tammela TL, Karttunen TJ, Mattila SI, Makarainen HP, Hellstrom PA, Kontturi MJ. Cysts of the tunica albuginea-more common testicular masses than previously thought? *Br J Urol*. 1991; 68(3): 280-284.
3. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, Rubens DJ. Sonography of the scrotum. *Radiology*. 2003; 227(1): 18-36.
4. Yalowitz BR, Eble JN, Wilks DC. Spermatozoa-containing simple cysts of the rete testis. *J Urol*. 1989; 142(6): 1572-1573.
5. Tosi SE, Richardson JR Jr. Simple cyst of the testis: case report and review of the literature. *J Urol*. 1975; 114(3): 473-475.
6. Coakley FV, Hricak H, Presti JC Jr. Imaging and management of atypical testicular masses. *Urol Clin North Am*. 1998; 25(3): 375-388.
7. Gooding GA, Leonhardt W, Stein R. Testicular cysts: US findings. *Radiology*. 1987; 163(2): 537-538.

Fıtık

Prematürite, düşük doğum ağırlığı, aile öyküsü, hidrops, mekonyum peritoniti, şilöz asit, ambigu genitalia, hipospadiyas, epispadiyas, ekstrofia, kriptorşidizm, kistik fibrozis, bağ dokusu hastalıkları ve periton diyalizi hastaları ile mukopolisakkaridoz sendromları risk faktörleri olarak sayılabilir (37). Fizik muayene tanıda yeterli olsa da genelde tanı radyolojik görüntüleme ile konulur. Muayenede skrotal uzanım gösterebilen eksternal halkadan doğan düzgün sınırlı bir kitle palpe edilir. Transluminasyon testi ile hidroselden ayrımı sağlansa da barsakların da bazen transluminasyon belirtisi verebileceği unutulmamalıdır. USG veya direk grafide skrotumda hava görülmesi tanıyı destekler. USG'da sıvı veya hava dolu barsak lupları izlenebilir.

SONUÇ

Intraskrotal benign oluşumların değerlendirilmesinde teşhis ve tedavi aşamalarında son yıllarda önemli gelişmeler gözlenmektedir. Klinik açıdan değerlendirilen kitlelere günümüzde görüntüleme yöntemleri sayesinde şüpheye gerek kalmayacak şekilde tanı konabilmektedir. Ancak tüm teknolojik ilerlemelere rağmen hastaların bir kısmında tanı şüpheye düşülebilmektedir. Bu durumda geleneksel yaklaşım olan radikal orşiektomi yapılması yerine, cerrahi eksplorasyon sırasında yapılacak frozen çalışmalar ile organ koruyucu prosedürler uygulanabilir. Skrotumda izlenen benign kitlelerin özellikle fertil dönemdeki erkeklerde bulunduğu göz önüne alındığında, testis koruyucu cerrahinin fertilizasyon ve kozmetik açıdan sağlayacağı avantajlar tartışılmazdır.

8. Rifkin MD, Jacobs JA. Simple testicular cyst diagnosed preoperatively by ultrasound. *J Urol*. 1983; 129(5): 982-983.
9. Hricak H, Hamm B, Kim B. *Imaging of the scrotum: Textbook and Atlas*. New York: Raven Press, pp.49-93, 1995.
10. Sanderson AJ, Birch BR, Dewbury KC. Case report: multiple epidermoid cysts of the testes--the ultrasound appearances. *Clin Radiol*. 1995; 50(6): 414-415.
11. Woodward PJ, Sohaey R, O'Donoghue MJ, Green DE. From the archives of the AFIP: tumors and tumorlike lesions of the testis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2002; 22(1): 189-216.
12. Cohen EL, Mandel E, Goodman JD, Carr L, Feigin G, Dikman S. Epidermoid cyst of testicle. *Ultrasonographic characteristics*. *Urology*. 1984; 24(1): 79-81.
13. Maxwell AJ, Mamtara H. Sonographic appearance of epidermoid cyst of the testis. *J Clin Ultrasound*. 1990; 18(3): 188-190.

14. Dogra VS, Gottlieb RH, Rubens DJ, Oka M, Di Sant Agnese AP. Testicular epidermoid cysts: sonographic features with histopathologic correlation. *J Clin Ultrasound*. 2001; 29(3): 192-196.
15. Muglia V, Tucci S Jr, Elias J Jr, Trad CS, Bilbey J, Cooperberg PL. Magnetic resonance imaging of scrotal diseases: when it makes the difference. *Urology*. 2002; 59(3): 419-23.
16. Mostofi FK, Price EB Jr. Tumors of the testis. Tumor and tumor-like conditions of the testicular adnexal structures. In: *Tumors of the Male Genital System*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, second series, fasc.8, pp. 144-164, 1973.
17. Shah KH, Maxted WC, Chun B. Epidermoid cysts of the testis: a report of three cases and an analysis of 141 cases from the world literature. *Cancer*. 1981; 47(3): 577-582.
18. Price EB Jr. Epidermoid cysts of the testis: a clinical and pathologic analysis of 69 cases from the testicular tumor registry. *J Urol*. 1969; 102(6): 708-713.
19. Brown DL, Benson CB, Doherty FJ, Doubilet PM, DiSalvo DN, Van Alstyne GA, Vickers MA, Loughlin KR. Cystic testicular mass caused by dilated rete testis: sonographic findings in 31 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 158(6):1257-1259.
20. Feuer A, Dewire DM, Foley WD. Ultrasonographic characteristics of testicular adenomatoid tumors. *J Urol*. 1996; 155(1): 174-175.
21. Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular "tumor" of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12(7):503-513.
22. Chrousos GP, Loriaux DL, Sherins RJ, Cutler GB Jr. Unilateral testicular enlargement resulting from inapparent 21-hydroxylase deficiency. *J Urol*. 1981; 126(1): 127-128.
23. Gooding GW. Adrenal, pancreatic and scrotal ultrasound in endocrine disease. *Radiol Clin North Am*. 1993; 31: 1069-1073.
24. Cutfield RG, Bateman JM, Odell WD. Infertility caused by bilateral testicular masses secondary to congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Fertil Steril*. 1983; 40(6):809-814.
25. Oberman AS, Flatau E, Luboshitzky R. Bilateral testicular adrenal rests in a patient with 11-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Urol*. 1993; 149(2): 350-352.
26. Guarin U, Dimitrieva Z, Ashley SJ. Splenogonadal fusion-a rare congenital anomaly demonstrated by 99Tc-sulfur colloid imaging: case report. *J Nucl Med*. 1975; 16(10): 922-924.
27. Jackson JR. The histogenesis of the adenomatoid tumor of the genital tract. *Cancer*. 1958; 11(2):337-350.
28. Srigley JR, Hartwick RW. Tumors and cysts of the paratesticular region. *Pathol Annu*. 1990;25: 51-108.
29. Orland MS, Schlecker BA, Wein AJ. Benign diseases of the testicle and paratesticular tissues. *AUA Update Series*. 1986; vol 5: 1-7.
30. de Souza Andrade J, Bambirra EA, Bicalho OJ, de Souza AF. Bilateral papillary cystadenoma of the epididymis as a component of von Hippel-Lindau's syndrome: report of a case presenting as infertility. *J Urol*. 1985; 133(2): 288-289.
31. Hermans BP, Foster RS. Paratesticular masses. *AUA Update Series*. 1998; vol 17: 290-295.
32. Price EB Jr. Papillary cystadenoma of the epididymis. A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Arch Pathol*. 1971; 91(5): 456-470.
33. Choyke PL, Filling-Katz MR, Shawker TH, Gorin MB, Travis WD, Chang R, Seizinger BR, Dwyer AJ, Linehan WM. von Hippel-Lindau disease: radiologic screening for visceral manifestations. *Radiology*. 1990; 174(3 Pt 1): 815-820.
34. Witten FR, O'Brien DP 3rd, Sewell CW, Wheatley JK. Bilateral clear cell papillary cystadenoma of the epididymides presenting as infertility: an early manifestation of von Hippel-Lindau's syndrome. *J Urol*. 1985; 133(6): 1062-1064.
35. Oliva E, Young RH. Paratesticular tumor-like lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2000; 17(4): 340-358.
36. Rifkin MD, Kurtz AB, Goldberg BB. Epididymis examined by ultrasound. Correlation with pathology. *Radiology*. 1984; 151(1): 187-190.
37. Skoog SJ. Benign and malignant pediatric scrotal masses. *Pediatr Clin North Am*. 1997; 44(5): 1229-1250.

Prepubertal erkeklerde testiküler ve paratestiküler neoplaziler

Dr. Özgü Aydoğdu, Dr. Semih Tangal, Uzm. Dr. Berk Burgu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

*Bu derleme aşağıdaki yazı temel alınarak yazılmıştır.
Agarwal PK, Palmer JS: Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. J Urol. 2006 Sep;176 (3): 875-81*

Prepubertal testiküler ve paratestiküler tümörler tüm pediatrik solid tümörlerin %1-2'sini oluşturur ve 0.5-2/100000 oranında görülür(1). Yetişkin testiküler tümörlerden daha nadir görülürler ve genellikle benignidir. Ancak testise metastaz, çocuklarda daha sıktır ve genellikle lenfoid orijinlidir (2). Tümörlerin nadiren görülmesi Amerikan Pediatri Akademisinin Üroloji bölümünü 1980'de Pretesticular Tumor Registry (PTTR)'nin oluşturulmasına sevk etmiştir.

Yetişkinlerde görülen germ hücreli tümörler genellikle anöploid iken, çocuklarda teratomlarda olduğu gibi diploiddir. Fakat yolk salk tümörleri anöploid olabilir (3). Ek olarak, seminomlar ve miks germ hücreli tümörler postpubertal dönemle sınırlıdır (4). Yetişkin testis tümörleri %60 'ın üzerinde miks histoloji ile ilişkili iken, prepubertal testis tümörleri tek histolojik tiple ilişkilidir (5). Prepubertal germ hücreli tümörlere neden olan genetik etki, gelişim sırasında genital sıraya primordial germ hücre migrasyonu olabilir. Pediatrik germ hücreli tümörlerdeki genetik bozukluklar 1p delesyonu (özellikle p36 bölgesi), 2p ve 3p kromozomlardaki yapısal bozukluklar ve 6q kaybını içine alır. Bu anormallikler yetişkinlerde yaygın olarak görülmez.

EPİDOMİYOLOJİ

SINIFLAMA

PTTR'ye göre başlıca testiküler tümörler yolk salk tümörleri ve takiben teratomlardır. Veritabanı analizleri teratomların yolk salk tümörlerine nazaran daha sık görüldüğüne işaret eder ancak bu analizler prepubertal hastalarla sınırlı değildir (6,7). Dört büyük pediatri hastanesinin ka-

tıldığı yeni bir çalışmanın verilerine göre 12 yaş ve altındaki 98 prepubertal testis tümürlü hasta gözden geçirildiğinde, tümörlerin histolojik tipleri %48 teratoma, %15 yolk salk tümörü, %14 epidermoid kist, %5 juvenil granuloza hücreli, %4 Leydig hücreli, %3 Sertoli hücreli, %1 miks gonadal stromal hücreli ve %9 gonadoblastom, lenfoma, kistik displazi ve inflamatuvar pseudotümörü içeren diğer tipler olarak rapor edilmiştir (8). Türkiye'deki tek bir tıbbi merkezden gelen 30 yıllık verileri içeren bir çalışmada prepubertal testiküler tümörler içerisinde yolk salk tümör en sık histolojik tip olarak gösterilmiştir (9). Gerçek dağılım göze alınmaksızın prepubertal testiküler tümörler içerisinde en sık olanlar yolk salk tümör ve teratomlardır. Tanı anındaki en yüksek yaş 22'dir ancak lezyonların %60'ı bu yaştan önce ortaya çıkabilir (10). Tanı anındaki yaş, PTTR verisine göre yolk salk tümörler ve teratomlar için sırasıyla 16 ve 13 aydır (11).

TANI, TÜMÖR MARKERLERİ VE EVRELEME

Hemen hemen %90 hasta ağrısız kitle ile başvurur (2). Skrotal ağrı en sık semptomdur. Daha sonra sırası ile travma, hidrosel ve herni takip eder (%85, %8, %6) (12). Muayene esnasında kitle genellikle serttir. Fizik muayene ayırıcı tanı (hidrosel, testis torsiyonu, epididimit, inguinal herni, orşit). için tam ve dikkatli yapılmalıdır. Hidrosel %15-20 testiküler tümörlerle beraberdir (10). Renkli Doppler US, intra-testiküler kitleleri ekstra-testikülerden ve testiküler neoplazileri diğer skrotal patolojilerden ayırmak için kullanılabilir. Testiküler neoplazileri ortaya çıkarmada US'nun sensitivitesi yaklaşık %100'dür (13).

Tümör markerleri cerrahi öncesi değişik histolojik tipleri ayırt etmekte ve radikal orkiektomi sonrası rekürrent veya persistan tümörleri ortaya çıkarmada yardımcı olabilir. Beta-HCG plasentadaki normal sinsityotrofoblastlardan ve gestasyonel trofoblastik hastalık, koryokarsinom, em-

briyonel hücreli karsinom gibi spesifik tümörlerden üretilir. Bu tümörler prepubertal dönemde sık değildir, bu yüzden çocukluk dönemi testiküler neoplazilerde beta-HCG tanıya çok yardımcı olmaz (14). Herhangi bir testiküler neoplazmin ilk değerlendirilmesinde AFP ölçümü gereklidir. AFP fetal albuminin eşdeğeri. Fetal yolk salk ve daha sonra fetal karaciğer hücrelerinde üretilir. Hepatosellüler kanser, nonseminamatöz germ hücreli tümör, siroz, viral hepatit ve gebelikte değeri yükselebilir (15). Yolk salk tümörlerin %90'dan fazlasında ve en azından yaşamın ilk altı ayında yenidoğanlarda AFP yükseldiğinden, yaşamın bu erken evresinde yolk salk tümörünü diğer skrotal patolojilerden ayırmada kullanılamaz (18). Erken infansi dönemi boyunca AFP artışının bir nedeni 4 aya kadar yarılanma ömrünün normal yarılanma ömrü olan 5 günden az olmasıdır (19). AFP yolk salk tümörü için radikal inguinal orşiektomi sonrası takip edilmelidir. Normal yarılanma ömrü olan 5. günde değerler düşmüyor ise sebat eden veya metastatik hastalık akla gelmelidir.

2002 yılı PTTR bilgilerine göre prepubertal tümörlerin en az %38'i benignedir. Fakat daha yakın tarihli çalışmalar bu oranın daha fazla olduğunu belirtmektedir. Toronto Üniversitesi'nin serisine göre (12), prepubertal tümörlerin %58 oranında benign olduğu ortaya konmuştur ve çok merkezli serilerde de %74'e kadar benigndir (8). Rutin metastatik inceleme akciğer filmi ile yapılır. Histolojik tanı konulana kadar abdominal BT rutin değildir. Ancak AFP yüksekliği ile birlikte seyreden 6 aydan küçük çocuklarda, yolk salk tümörünün potansiyel akciğer ve retroperiton metastazı düşünülerek, erken abdominopelvik BT istenir (4). Azalan sırayla metastaz alanları akciğer, retroperitoneal lenf nodu, karaciğer ve kemiktir (20). Teratomlar da az miktarda serum AFP değeri artışına neden olabilir ancak yenilenen 2002 PTTR'ye göre teratomu olan 6 aylık veya daha büyük çocuklardan hiçbirinde değer 100 ng/ml'den fazla değildir (11).

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Yolk Salk Tümör

Yetişkinlerde çok nadir görülmesine ve mikst germ hücreli tümörlerin bir parçası olmasına rağmen çocuklarda en sık görülen testiküler germ hücreli tümör saf yolk salk tümörlerdir. Prepubertal testiküler germ hücreli tümörlerin %70'ini oluştururlar (21). Schiller-Duval cisimcikleri bu

tümörlerin patognomonik görüntüsünü oluşturur.

Prepubertal yolk salk tümörlerine yaklaşım yetişkinlerdeki agresif yola göre daha konservatiftir. Çünkü:

- 1) Çocuklarda yolk salk tümörlerine tanı konulduğunda %85'i evre 1 iken, yetişkinlerde bu oran %35'dir (22).
- 2) Çocuklarda yolk salk tümörler yetişkinlerde olduğu gibi diğer hücre tipleri ile karışmaz.
- 3) AFP yolk salk tümörlerin %90'ında yükselen gerçek bir tümör markeridir. Orkiektomi sonrası rezidüel veya rekürren kitlenin tespiti için takip edilebilir.
- 4) Yetişkinlerde lenfatik yolla yayılıma rağmen yolk salk tümörleri çocuklarda hematojen de yayılabilir. Hematojen yayılım daha çok görülür. Öyle ki, akciğer metastazı 20% oranında iken retroperitona yayılım sadece %4 ile %6 arasındadır (23). Bu yüzden rutin olarak RPLND yapılmaz. Ayrıca çocuklarda RPLND'nin komplikasyon oranı da daha fazladır. Sebat eden retroperitoneal lenfadenopatisi olan veya orkiektomi ve kemoterapi sonrası serum tümör belirleyicilerinde artış olan çocuklara RPLND yapılmalıdır. PTTR'ye göre yolk salk tümörlerin %92'sinde olduğu gibi ilk teşhis artmış AFP seviyesi ile birlikte palpe edilen testiküler bir kitle ile konur (11). Bu durumda akciğer filmi, abdominopelvik BT çekilmeli ve radikal inguinal orkiektomi yapılmalıdır. Eğer patolojik bulgular ve görüntüleme yöntemleri evre 1 ile uyumluysa ve postoperatif AFP düşüyorsa, bu hastalar adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duymadan izlem protokolüne alınabilir. İzlem protokolü ekoller arasında değişiklik göstermekle beraber yakın tarihli çalışmalarda önerilen: 2 yıl süreyle aylık AFP takibi, 2 ayda bir akciğer filmi, ilk yıl 3 ayda bir 2.yıl 6 ayda bir BT şeklindedir (23). İki yıllık izlem sonrasında rekürrens gözlenmediyse takipler 6 ayda bir ya da senede bir şeklinde düzenlenebilir (24). Rekürrens riski %20 civarındadır ve serum AFP yüksekliği ve görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcı olur. Hemen hemen her rekürrenste platin temelli multiajan kemoterapi kullanılır. (4). Evre 2 ve metastatik hastalıklarda (evre 3 ve 4). kemoterapi uygulanmalıdır. RPLND persistan AFP yüksekliği olan ve/veya KT sonrası rezidü retroperitoneal kitlesi olan hastalara yapılmalıdır. Tüm evreler için hayatta kalma oranları %100'e yaklaşmaktadır (23).

Çok merkezli çalışmaların sonuçlarına göre yolk salk tümörleri için RPLND'den vazgeçilip kemoterapiye yönelinmiştir.

Teratom

Çocuklarda testiküler germ hücreli tümörlerin %30'unu prepubertal teratomlar oluşturur. Teratomlar prepubertal dönemde benignedirler ve genellikle pür histoloji gösterirler (28). Üç germ yaprağından oluşurlar (endoderm, mezoderm, ektoderm) ve spesimende kıkırdak, yağ, kemik, kas ve nöral elementler gross olarak görülebilir. Bu tümörler normal serum AFP (ya da ≤ 100 ng/ml) ve US'de internal kalsifikasyon gösteren heterojen kitle ile ilişkilidir (23). Tümörün benign karakteri nedeniyle testis koruyucu cerrahi daha fazla kullanıma girmiştir ve şu an birçok merkez tarafından rutin olarak önerilmektedir. Yapılan çalışmada yetişkin hastaların %88'inde teratom olan testisin herhangi bir yerinde karsinoma in situ tespit edilirken, prepubertal dönemde teratoma eşlik eden karsinoma in situya rastlanmamıştır (30).

Epidermoid Kist

Epidermoid kistler ektodermal orijinli keratin üreten epitelyum hücrelerin oluşturduğu benign tümörlerdir. US'da çevresi ekojenik bir sınır ile çevrilmiş santral bir hipoeoik kitle şeklinde görülen sıkı, iyi sınırlı, asemptomatik intratestiküler bir lezyon olarak ortaya çıkarlar (33). Bu tümörün birçok özelliği testis koruyucu cerrahiye yönlenir. Bu özellikler; benign ilerlemesi, beraberinde intratübüler germ hücreli neoplazm olmaması, karakteristik US bulguları, beraberinde metastaz olmaması ve artan tümör belirleyicilerinin olmamasıdır (34). Bu hastalarda testis koruyucu cerrahi sonrası radyografik takip gerekli değildir (35).

STROMAL TÜMÖRLER

Jüvenil Granüloza Hücreli Tümör

Jüvenil Granüloza Hücreli Tümörler genellikle yaşamın ilk yılında görülür, başvuru ağrısız skrotal kitle şeklindedir. Y kromozomunda yapısal değişiklikler, mozaizm ve ambigus genitale ile ilişkili olabilirler (37). US'da multiseptalı hipoeoik kitle görünümü mevcuttur. Bu tümörler inhibin _ ile pozitif immuno boyanma ve AFP ile negatif immuno boyanma özellikleri sayesinde yolk salk tümörden kolaylıkla ayırt edilebilirler (38). Tedavi geleneksel olarak tümör benign olduğundan ve hormonal olarak aktif olmadığından radikal orkiektomidir (14). Rekürrens veya metastaz rapor edilmemiştir (37).

Sertoli Hücreli Tümör

Sertoli hücreli tümörler nadirdir ve iyi sınırlanmış, lobüle, ağrısız testiküler kitle ile tanınır. Prepubertal testiküler tümörlerin %3'ünü oluşturur ve ortalama görülme yaşı 6 aydır (39). Çoğu hormonal olarak inaktiftir fakat %14'ü jinekomasti ve puberte prekoks ile karşımıza çıkabilir (40). Çocuklarda çoğu tümör benign fakat yetişkinlerde malignite oranı %20'nin üzerine çıkar (14). 5 yaşından küçük çocuklarda tüm lezyonlar benign iken, daha ileri yaşta birkaç malign vaka rapor edilmiştir (37). Bu yüzden 5 yaş altında orkiektomi yeterlidir. Fakat 5 yaş üstü çocuklarda histolojik bulgular olası malignensi açısından endişe verici ise abdominopelvik BT, akciğer grafisi ile metastatik değerlendirme yapılmalıdır. Metastatik hastalık kemoterapi, radyasyon ve RPLND ile agresif olarak tedavi edilmelidir (4).

Leydig Hücreli Tümör (İnterstitial Hücreli Tümör)

Leydig hücreli tümörler çocuklarda oldukça nadir olup değişik yaş gruplarında görülür. Ortalama görülme yaşı 7'dir (14). Bu hastalar ağrısız testiküler kitle, puberte prekoks ve 17-ketosteroid yüksekliği ile karşımıza gelir. Prekoks puberte görüldüğünde adrenal tümör olup olmadığı araştırılmalıdır (37). Bu 17-ketosteroid ölçümü ve deksametazon supresyon testini gerektirir. Diğer serum testleri düşük LH ve FSH ile yüksek testosteron seviyelerini gösterecektir. Yetişkinlerde olduğundan farklı olarak prepubertal hastalarda Leydig hücreli tümörler metastaz yapmaz ve radikal orkiektomi veya testis koruyucu cerrahi ile tedavi edilebilir. Androjenik değişimler ve prekoks puberte ise tedavi sonrası geri dönmez, çünkü hormonal yol bir kez stimüle edilmiştir (4).

DİĞER TÜMÖRLER

Gonadoblastoma

PTTR'de sadece 4 vaka mevcuttur. Bu tümörlerin çoğu 46 XY dişilerde intraabdominal testiste görülür. Bu tümörler neonatal dönemde benignedirler ancak puberte sonrası disgerminoma dönüşebilirler (37). %10 vakada malign ve %33 vakada bilateraldir (41). Bu gonadlar malign dönüşüm olasılığı nedeniyle alınmalıdır.

Metastatik Hastalık

Lenfomalar ve Lösemi

Lösemi ve lenfoma çocuklarda testise en çok metastaz

yapan malignansilerdir. Bunlar tüm testiküler tümörlerin %2-5'ini oluşturur ve çoğu bilateral olarak ortaya çıkar (10). Testis santral sinir sisteminden sonra lökemik relapsın görüldüğü ikinci en sık ekstrapedüller bölgedir (37). Lösemi hikayesi olan bir erkek çocukta unilateral veya bilateral ağrısız testiküler kitle var ise, teşhis için skrotal yaklaşım ile bilateral açık wedge biyopsi yapılmalıdır. Tedavi lokal radyasyon ve sistemik kemoterapiyi içermektedir (14).

Paratestiküler Kitleler

Destek Dokunun Tümörleri

Testisi çevreleyen bağ doku birçok benign (leiomyoma, fibroma, lipom, hemanjiom) ve malign (leiomyosarkom, fibrosarkom, liposarkom ve rabdomyosarkom) lezyona kaynak olabilir. Paratestiküler rabdomyosarkom dışında bu tümörler çok nadiren görülür. 3 cm'den küçük ekstrapedüküler kitleler için inguinal eksplorasyon, testiküler koruma ile birlikte benign tümörlerin çıkarılmasını sağlar (14). Ancak leiomyosarkom ve liposarkom için tedavi radikal orkiektomidir (36).

Paratestiküler Rabdomyosarkomlar

Paratestiküler rabdomyosarkomlar testis ve spermatik kordun mesenşimal elemanlarından kaynaklanır ve tüm rabdomyosarkomların %75 ve çocuklarda malign intraskrotal tümörlerin %17'sini oluşturur (43). Genellikle ağrısız skrotal kitle ile ortaya çıkarlar ve 3-4 aylık bebekler ve ergenlik çağındaki olmak üzere iki yaş gurubunda görülürler (44). Üç dört aylık dönemde daha benign seyrederler. Bu tümörler oldukça malign seyir gösterirler ve lenfatik, hematogen ve lokal olarak yayılabilirler. Histolojik gruba göre ayrılırlar: bunlar embriyonel, pleomorfik, alveolar ve undifferansiye olanlardır. Embriyonel tip en sık görülenidir (46). Önceki çalışmalar %30-40 oranında retroperitoneal lenf nodu metastazını göstermiştir (23). Tüm hastalarda metastatik araştırmalar yapılmalıdır. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) V, görüntüleme yöntemlerinde retroperitoneal hastalık olsun veya olmasın, 10 yaşından büyük hastalarda RPLND ile birlikte radikal inguinal orkiektomiye önermektedir. On yaşından küçüklerde ise retroperitoneal metastatik hastalık var ise aynı yaklaşım önerilmektedir. RPLND yapılan ve patolojide pozitif lenf nodları olan hastalara radyoterapi ve kemoterapi uygulanmalıdır (47). Hayatta kalma oranları evre ile birlikte kötü

prognostik faktörlere bağlıdır. Kötü prognostik faktörler; alveolar histoloji, 7 yaşından büyük olma, rezeke edilemeyen retroperitoneal kitle ve uzak metastaz olmasıdır (43). Tüm paratestiküler rabdomyosarkomlu çocuklar için 3 yıllık yaşam oranları %80'e yaklaşmaktadır (20).

Tedavi Sonrası Değerlendirmeler

Fertilite

Alkilizan ajanların kullanımı infertiliteye sebep olabilir (48). Genelde prepubertal testis postpubertal testise göre daha dirençlidir ancak oligospermi ve azospermi görülebilir. Leydig hücreleri kemoterapi ve radyoterapiye daha dirençli olduğundan genelde tedavi sonrası testosteron verilmesini gerektirecek androjen eksikliği nadiren görülür (48).

Testiküler Protez

Orkiektomi yapılan çocuklara fiziksel ve psikolojik nedenlerle protez konulabilir. Aileler ile konuşularak testiküler protezin konulma zamanı ayarlanabilir.

SONUÇLAR

Çocuklarda nadir görülmesine rağmen, prepubertal yaşta solid skrotal kitle testiküler veya paratestiküler tümör yönünden değerlendirilmelidir. Palpe edilebilen bir skrotal kitle varsa serum tümör belirleyicilerine bakılmalı ve skrotal USG yapılmalıdır. Yaşına göre AFP seviyesi yüksek olan ve/veya kurtarılabılır testiküler parankimi olmaksızın testiküler bir kitlesi olan çocuklara inguinal orkiektomi yapılmalıdır. Bunun dışında solid testiküler kitlesi olan prepubertal çocuklara inguinal insizyon ile skrotal eksplorasyon yapılmalıdır. Spermatik kord boyunca testiküler damarlar klempe edilerek ve intratestiküler kitleden eksizyonel biyopsi alınmalıdır. Frozen sonucu malign gelirse tüm testis çıkarılmalıdır, benign gelirse testis korunmalıdır. Frozen analizi malign ve benign kitleleri ayırt etmede oldukça doğru sonuçlar vermektedir (50). Teratom, epidermoid kist, Leydig hücreli tümör, juvenil granuloza hücreli tümör ve gonadoblastomu olan prepubertal çağındaki hastalarda onkolojik izlem gerekli değildir. Ancak yolk salk tümörü, özgün olmayan stromal tümörü ve Sertoli hücreli tümörü (sadece daha büyük yaşta çocuklarda) olan hastalara tam bir metastatik inceleme yapılmalı

ve yakın takip edilmelidir. Rekürrensler ve metastazlar multi ajan KT ile kür edilebilir. Sebat eden kitle ve artan serum tümör belirleyicileri varlığında RPLND yapılır.

Lösemi hikayesi ile birlikte unilateral veya bilateral ağrısız testiküler kitle varlığında teşhis için testiküler biyopsi yapılmalı ve bunu lokal radyasyon tedavisi ve sistemik KT iz-

lemelidir. IRS V, 10 yaşından büyük çocuklarda paratestiküler rabdomyosarkom varlığında RPLND ile birlikte radikal inguinal orkiektomi önermektedir. 10 yaşından küçüklerde aynı yaklaşım retroperitoneal metastatik hastalık varlığında geçerlidir. 10 yaşından küçüklerde retroperitoneal hastalık yok ise KT yapılmalıdır.

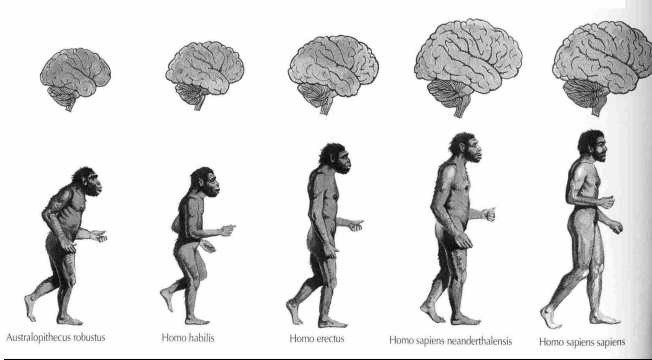
Kaynaklar:

1. Brosman, S.A.: Testicular tumors in prepubertal children. *Urology*, 13: 581, 1979
2. Metcalfe, P. D. and Bagli, D. J.: Prepubertal testicular tumors. In: *Urologic Oncology*. Edited by J. P. Richie and A. D'Amico. Philadelphia: Elsevier Saunders, chapt. 49, pp. 780-785, 2005
3. Reuter, V.E.: Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol* 2005;18:S51.
4. Ross, J. H. and Kay, R.: Prepubertal testis tumors. *Rev Urol*, 6: 11, 2004
5. Mostofi, F. K. and Price, E. B.: Tumors of the male genital system. In: *Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series*. Washington, D. C.: Armed Forces Institute of Pathology, fasc. 8, 1973
6. Sugita, Y, Clarnette, T. D., Cooke-Yarborough, C, Chow, C. W., Waters, K. and Hutson, J.M.: Testicular and paratesticular tumours in children: 30 years' experience. *Aust N Z J Surg*, 69: 505, 1999
7. Rushton, H. G. and Belman, A.B.: Testis-sparing surgery for benign lesions of the prepubertal testis. *Urol Clin North Am*, 20: 27, 1993
8. Pohl, H. G., Shukla, A. R., Metcalf, P. D., Cilento, B. G., Retik, A. B., Bagli, D.J. et al: Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *J Urol*, 172: 2370, 2004
9. Ciftci, A. O., Bingol-Kologlu, M., Senocak, M. E., Tanyel, F. C., Buyukpamukcu, M. and Buyukpamukcu, N.: Testicular tumors in children. *J Pediatr Surg*, 36: 1796, 2001
10. Kramer, S.A. and Kelalis, P. P.: Testicular tumors in children. In: *Principles and Management of Testicular Cancer*. Edited by N. Javadpour. New York: Thieme, 1986
11. Ross, J. H., Rybicki, L. and Kay, R.: Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol*, 168: 1675, 2002
12. Metcalfe, P. D., Farivar-Mohseni, H., Farhat, W., McLorie, G., Khoury, A. and Bagli, D.J.: Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. *J Urol*, 170: 2412, 2003
13. Benson, C. B., Doubilet, P. M. and Richie, J.P.: Sonography of the male genital tract. *AJR Am J Roentgenol*, 153: 705,
14. Palmer, J. S., Morris, K., Steinberg, G. D. and Kaplan, W. E.: Testicular, sacrococcygeal, and other tumors. In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 2nd ed*. Edited by N. J. Vogelzang, P. T. Scardino, W. U. Shipley and D. S. Coffey. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, chapt. 6, pp. 91-100, 2000
15. Perkins, G. L., Slater, E. D., Sanders, G. K. and Prichard, J.G.: Serum tumor markers. *Am Fam Physician*, 68: 1075, 2003
16. Albin, A. and Isaacs, H., Jr.: Germ cell tumors. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology, 2nd ed*. Edited by P. A. Pizzo and D. G. Poplack. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993
17. Wu, J. T., Book, L. and Sudar, K.: Serum alpha fetoprotein (AFP). levels in normal infants. *Pediatr Res*, 15: 50, 1981
18. Kay, R. and Kaplan, G. W.: Testicular tumors in infants and children. *AUA Update Series*, vol. XI, lesson 15, 114, 1992
19. Lange, P. H., Vogelzang, N. J., Goldman, A., Kennedy, B. J. and Fraley, E.E.: Marker half-life analysis as prognostic tool in testicular cancer. *J Urol*, 128: 708, 1982
20. Skoog, S.J.: Benign and malignant pediatric scrotal masses. *Pediatr Clin North Am*, 44: 1229, 1997
21. Grady, R. W., Ross, J. H. and Kay, R.: Patterns of metastatic spread in prepubertal yolk sac tumor of the testis. *J Urol*, 153: 1259, 1995
22. Grady, R.W.: Current management of prepubertal yolk sac tumors of the testis. *Urol Clin North Am*, 27: 503, 2000
23. Wu, H, Snyder, H. M. 3rd. *Pediatric urologic oncology: bladder, prostate, testis*. *Urol Clin North Am*, 31: 619, 2004
24. Connolly, J. A. and Gearhart, J.P.: Management of yolk sac tumors in children. *Urol Clin North Am*, 20: 7, 1993
25. Mann, J. R., Raafat, F., Robinson, K, Imeson, J, Gornall, P, Sokal, M. et al: The United Kingdom's Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol*, 18: 3809, 2000
26. Haas, R. J., Schmidt, P, Gobel, U. and Harms, D.: Testicular germ cell tumors: an update. Results of the German cooperative studies 1982-1997. *Klin Padiatr*, 211: 300, 1999
27. Giller, R., Cushing, B., Marina, N., Lauer, S., deGraaf, S., Cullen, J. et al: Outcome of surgery alone or surgery plus cisplatin/etoposide/bleomycin (PEB). for localized gonadal malignant germ cell tumors (MGCT). in children: a Pediatric Intergroup report (CCG8891/POG9048). *Med Ped Oncol*, 29: 413, abstract, 1997
28. Grady, R. W., Ross, J. H. and Kay, R.: Epidemiological features of testicular teratoma in a prepubertal population. *J Urol*, 158: 1191, 1997
29. Ulbright, T.M.: Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005;18:S61.
30. Renedo, D. E. and Trainer, T.D.: Intratubular germ cell neoplasia (ITGCN). with p53 and PCNA expression and adjacent mature teratoma in an infant testis. An immunohistochemical and morphologic study with a review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 18: 947, 1994
31. Weissbach, L, Altwein, J. E. and Stiens, R.: Germinal testicular tumors in childhood. Report of observations and literature review. *Eur Urol*, 10: 73, 1984
32. Rushton, H. G., Belman, A. B., Sesterhenn, I, Patterson, K. and Mostofi, F.K.: Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol*, 144: 726, 1990
33. Shapeero, L. G. and Vordermark, J.S.: Epidermoid cysts of testes and role of sonography. *Urology*, 41: 75, 1993
34. Walsh, C. and Rushton, H.G.: Diagnosis and management of teratomas and epidermoid cysts. *Urol Clin North Am*, 27: 509, 2000
35. Ross, J. H., Kay, R. and Elder, J.: Testis sparing surgery for pediatric epidermoid cysts of the testis. *J Urol*, 149: 353, 1993
36. Coppes, M. J., Rackley, R. and Kay, R.: Primary testicular and paratesticular tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*, 22: 329, 1994
37. Cortez, J. C. and Kaplan, G.W.: Gonadal stromal tumors, gonadoblastomas, epidermoid cysts, and secondary tumors of the testis in children. *Urol Clin North Am*, 20: 15, 1993
38. Shukla, A. R., Huff, D. S., Canning, D. A., Filmer, R. B., Snyder, H. M. 3rd, Carpintieri, D. et al: Juvenile granulosa cell tumor of the testis: contemporary clinical management and pathological diagnosis. *J Urol*, 171: 1900, 2004
39. Thomas, J. C., Ross, J. H. and Kay, R.: Stromal testis tumors in children: a report from the prepubertal testis tumor registry. *J Urol*, 166: 2338, 2001
40. Gabrilove, J. L., Freiberg, E. K., Leiter, E. and Nicolis, G.L.: Feminizing and nonfeminizing Sertoli cell tumors. *J Urol*, 124: 757, 1980
41. Muller, J, Ritzen, E. M., Ivarsson, S. A., Rajpert-De Meyts, E, Norjavaara, E. and Skakkebaek, N.E.: Management of males with 45, X/46, XY gonadal dysgenesis. *Horm Res*, 52: 11, 1999

42. Askin, F. B., Land, V. J., Sullivan, M. P., Ragab, A. H., Steuber, C. P., Dymont, P.G. et al: Occult testicular leukemia: testicular biopsy at three years continuous complete remission of childhood leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer*, 47: 470, 1981
43. Shapiro, E. and Strother, D.: Pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. *J Urol*, 148: 1761, 1992
44. Crist, W. M., Anderson, J. R., Meza, J. L., Fryer, C., Raney, R. B., Ruymann, F.B. et al: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: results for patients with non-metastatic disease. *J Clin Oncol*, 19: 3091, 2001
45. Lawrence, W Jr, Gehan, E. A., Hays, D. M., Beltangady, M. and Maurer, H.M.: Prognostic significance of staging factors of the U. I. C. C. staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS II). *J Clin Oncol*, 5: 46, 1987
46. Maurer, H. M., Moon, T., Donaldson, M., Fernandez, C., Gehan, E. A., Hammond, D. et al: The intergroup rhabdomyosarcoma study: a preliminary report. *Cancer*, 40: 2015, 1977
47. Raney, R. B., Anderson, J. R., Barr, F. G., Donaldson, S. S., Pappo, A. S., Qualman, S.J. et al: Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol*, 23: 215, 2001
48. Sklar, C. A. and LaQuaglia, M.P.: The long-term complications of chemotherapy in childhood genitourinary tumors. *Urol Clin North Am*, 27: 563, 2000
49. Adsheed, J, Khoubehi, B, Wood, J. and Rustin, G.: Testicular implants and patient satisfaction: a questionnaire-based study of men after orchidectomy for testicular cancer. *BJU Int*, 88: 559, 2001
50. Elert, A, Olbert, P, Hegele, A, Barth, P, Hofmann, R. and Heidenreich, A.: Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. *Eur Urol*, 41: 290, 2002

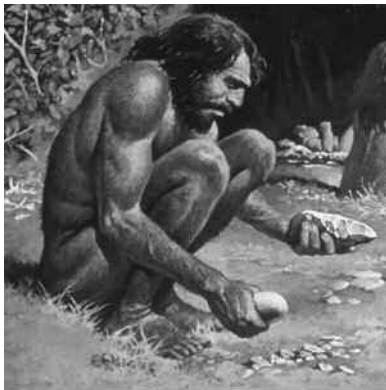
Gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji yaşamın gerçek sahipleri: Bencil RNA'lar

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi



5300 yıllık bir cesedin akrabası olabileceğinizi hiç düşündünüz mü? Oxford Üniversitesi genetik profesörü Bryan Sykes bunu düşündü ve gösterdi de! Sykes, mitokondrial DNA'nın izlerini takip ederek, 1991 yılında Alp-lerde keşfedilen Buz Adam Ötzi'nin, şu anda İngiltere'nin güneyinde yaşamakta olan kızıl saçlı Marie'yle akraba olduğunu kanıtladı. Daha da ilginç olarak, Avrupa'da yaşayan insanların köklerinin, en yaşlısı 45 bin yaşında olan 7 kadına kadar indiğini göstermiş olmasıdır.

Genleri takip ederek geçmişimizi araştırmak, son yıllarda büyük ivme kazanmıştır. Genlerimiz, doğduğumuz zaman ortaya çıkmış değildirler, onlar binlerce nesil bo-



yunca milyonlarca insan tarafından bizlere taşınmıştır. Bu taşınma süreci sırasında yapısal bir değişiklik sonucu gelişen mutasyonlar da birikerek günümüze kadar gelmiştir. Mutasyonların biriktiği yer DNA'dır. Hücre

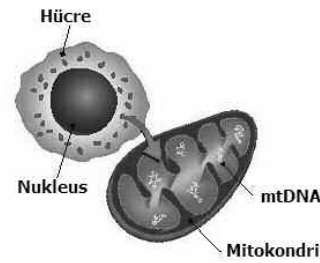
içinde DNA iki yerde bulunur. Çekirdek ve mitokondri.

Mitokondri DNA'sı yavruya sadece anneden kalıtılır, spermin yani babanın bir katkısı yoktur. Dolayısıyla, üze-

rinde biriken mutasyonların da, başka hiçbir katkı yapılmış olmaksızın doğrudan anneden gelmiş olması beklenir. Yapılan çalışmalar, her 20 bin yılda bir mutasyonun ortaya çıktığını göstermektedir. Buna "mutasyon hızı" adı verilir. İşte, ortak mutasyonların ilk ne zaman ortaya çıkmış olduğu, bu hız hesabı ile kolaylıkla bulunabilir. Neticede, iki kişinin ortak annesinin de ne zaman yaşadığı anlaşılabilir.

MİTOKONDRİNİN İZLERİNDE ATALARIMIZ

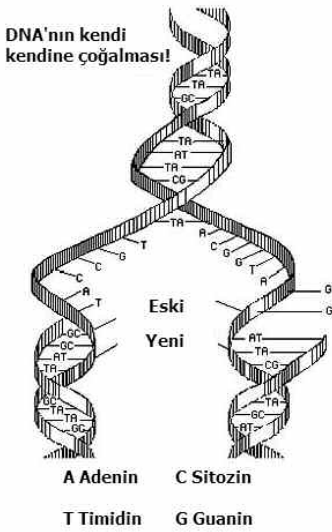
Sykes'in mitokondri gen ağacı, tüm çağdaş insanların aynı mitokondriye sahip olan atasının yaklaşık 150 bin yıl önce, Afrika'da yaşadığını açıkça ortaya koymaktadır. Bunun anlamı, günümüz insanının kökünün 150 bin yıl önce tek



bir noktada birleşmiş olduğudur. Tahminen 1000 ya da 2000 kişi olan bu Homo sapiens'ler, yine yaklaşık 100 bin yıl önce Afrika'dan çıkarak önce Ya-

kında'ya gelmiş, burada 50 bin yıl yaşamış ve daha sonra da tüm dünyaya yayılmışlardır. Bunu bize gösteren kanıt, ilk Homo sapienslerdeki DNA'nın, bazı mutajenik değişikliklere uğramış olsa da, bizdekilerle aynı olması gerçeğidir. Yani, bizim fiziksel görünüşümüz değişmiş olsa da, DNA'yı oluşturan nükleik asitler temel yapılarını 150 bin yıldır korumuşlardır. Peki, daha geriye gidersek neyle karşılaşıyoruz?

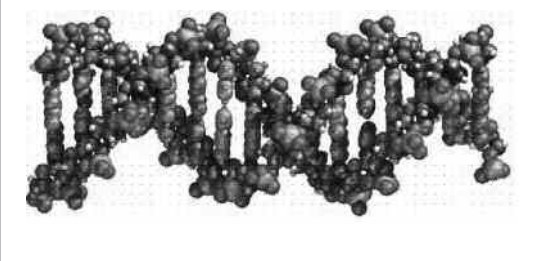
Cinsimiz olan Homo sapiens'in ataları yeryüzünde nesli tükenmiş olan Homo erektus'a kadar uzanmaktadır. Homo erektus ise ilk defa iki milyon yıl önce, yine Afrika'da ortaya çıkarak, bir milyon yıl, belki de daha uzun süre önce, Eski Dünya'ya yayılmıştır. Bu gün, Avrupa'dan Çin'e ve Endonezya'ya kadar olan bölgelerde Homo erektus'a ait olduğu bilinen fosiller bulunmuştur.



Homo erectus, daha eski, kuyruksuz ya da kısa kuyruklu bir maymuna benzeyen tür ile çağdaş insan arasında yer alan eski bir hominid türüdür. İnsan türünün daha eski atalarına ait tartışmalar sürüp gide dursun, gerçek olan şu ki, aynı genetik yapı temeli kendini korumaktadır. Bu genetik yapının açılımı ise DNA'dır. Yani, fiziksel görünüş değişmiş

ama hücrelerdeki DNA, tek tük mutasyonlar dışında değişmeden bu güne kadar gelmiştir.

Organizmanın gelişmesi için gerekli bilgiler DNA içerisinde bulunurlar ve burada kodlanırlar. Burada kodlanan bilgilerle hücre iki fonksiyonunu yerine getirir: çoğalma (replikasyon) ve protein sentezi. Bizim için önemli olan çoğalmadır. Çünkü tüm canlıların gelişmesi, işte, DNA'nın

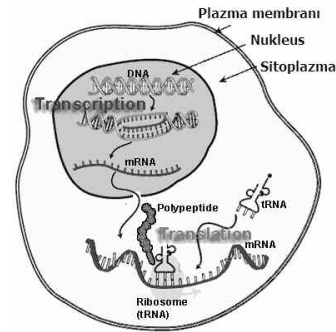


DNA'nın açılımı 1953 yılında Cambridge'de çalışan James Watson ve Francis Crick tarafından ortaya çıkarılmıştır. Buna göre DNA adı verilen iki adet deoksiribonükleik asit molekül zincirinin spiral şekilde birbirine sarılmasından meydana gelmektedir. DNA'nın yapısı nükleotid baz adı verilen dört bileşenden (adenin, guanin, sitozin, timin) oluşur. Nükleotidler ise deoksiriboz denilen bir pentoz şekerinin bu dört bazdan birine bağlanırlar. Şeker bağlanmış nükleotidler de birbirlerine bir fosfat grubu aracılığıyla (3'-5' fosfodiester bağı) birleşerek zincir gibi uzayıp giderler. İşte deoksiriboz-fosfat iskeleti, DNA zincirinin ana çatısını oluşturur. DNA iki zincir halinde ve iki zincir birbirine heliks yapacak tarzda sarılı bulunur. İki zincirin ortasında ise bazlar vardır. Her bir zincirdeki bazlar karşı zincirdeki sadece bir çeşit bazla birbirlerine bağlanır: Daima Adenin-Timin ile, Sitozin-Guanin ile eşleşir. Burada tanımlanan 3 maddeyi şimdilik aklıda tutun: bazlar, şeker ve fosfat.

çoğalması ile gerçekleşir. Şimdi önemli olan noktayı analiz edelim: DNA'nın çoğalması, yani kendinin bir benzerini oluşturması. Ancak bu şekilde bizler üreyebiliriz ve neslimizi sürdürebiliriz.

DNA'nın kendini çoğaltması, iki zincirinin açılması ve her bir zincirin polimeraz enzimi vasıtasıyla kalıp olarak kullanılarak üzerine yeni bir zincirin eklenmesi şeklinde olur. DNA'nın iki zincirinden biri kalıp olarak kullanılır ve üzerine yeni DNA zinciri sentezlenerek yeni bir DNA oluşturulur.

DNA zincirleri replikasyon orijininde birbirinden ayrıldıktan sonra, DNA'nın başındaki nükleotid dizisi üzerine



RNA, hücre nükleusu içerisinde, DNA'dan yapılır ve mRNA adını alarak çekirdek dışına, sitoplazmaya çıkar. Burada ribozom içerisinde protein sentezinde kalıp görev alır.

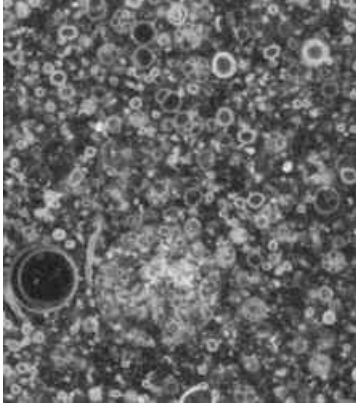
<http://www.mysciencetext.org/book/export/html/320>

küçük bir molekül gelerek yapışır. Nedir bu molekül? Bu molekül, kalıp DNA'nın başındaki nükleotid dizisine bağlanan, ribonükleotidlerden oluşmuş bir RNA parçasıdır. İşte, ancak bu RNA'nın açtığı yolu izleyerek, diğer nükleik asitler birbirlerine eklenir ve yeni DNA'yı ortaya çıkarır. Demek ki DNA'nın kendini çoğaltabilmesi için öncelikle bir RNA parçasının ortamda bulunması gerekir. Yani, DNA'nın çoğalması için RNA şarttır! Diğer bir ifadeyle, RNA olmaksızın DNA'nın olamayacağı. O halde, bu RNA nereden geliyor?

Bu durumda aklımıza hemen "canlıların temel yapı taşı olarak bildiğimiz DNA'nın da oluştuğu, daha eski bir molekül mü var?" sorusu takılmakta. İşte yakın tarihli çalışmalar, DNA'dan da önce, yeryüzünde RNA'ların bulunduğunu ortaya koymuştur. Yani, bir zamanlar yeryüzünün sahipleri RNA molekülleri idi. Kendi kendilerine çoğalabilen, kendilerini geliştirebilen, son derece bilinçli, prensip sahibi, ne yaptıklarını bilen ev sahipleri.

DÜNYANIN İLK EV SAHİPLERİ, RNA'LAR

Bir zamanlar dünya üzerinde sadece inorganik moleküller vardı. Bunlar yeryüzünde yaygın olarak rastlayabileceğimiz bazı tür balçık yığınları içerisinde bulunabilir. İlginç olarak, bu balçık içerisindeki bazı maddelerin, yapı-



Montmorillonite balçığında, içerisinde RNA bulunduran (kırmızı), lipid vezikülleri (yeşil) aynen günümüz hücre yapısına benzemektedir.

http://www.phschool.com/science/science_news/articles/clays_catalyze_life.html

taşları olan nükleotidler (ribonükleotidler) bir araya getirilerek, RNA (RNA oligonükleotidler) oluşturabilecekleri gösterilmiştir. Daha da ilginç, aynı balçığın, hücre membranı da yapabilmesidir. Gerçekten de, Boston'da Massachusetts General Hospital'da çalışan Jack Szostak ve ekibi, bir çeşit balçık olan Montmorillonite'nin, ortama yağ asitleri konulduğunda aynen hücreye benzer şekilde küçük lipid vezikülleri oluşturduğunu göstermiştir! Bu kesecikler birbirleriyle birleşerek daha büyük veziküller yapabilmekte, hatta belirli bir büyüklüğe erişince bölünebilmekteydi de. Çalışmanın devamında Szostak, yeşil ile işaretlediği bu keseciklerin bulunduğu ortama, kırmızı ile boyalı RNA parçacıkları eklediğinde, keseciklerin hemen RNA'yı içlerine aldığını ve aynen günümüz hücrelerine benzer şekilde, içlerinde RNA barındıran vezikülleri oluşturduğunu görmüştür.

Demek ki, yaklaşık 4 milyar yıl önceki ortam, RNA'nın oluşması ve bunu da bir membran yapısı içerisine alınmasını sağlayabilmekteydi. Şayet, diyerek otörler devam etmekte, erken dönemlerde yeryüzü üzerinde böyle kendi kendine bölünerek çoğalabilen veziküller oluştuysa, diğer makromolekülleri ve daha kompleks yapıları içeren gelişmiş mo-

dellerin de ortaya çıkması olasıdır. Bu gibi yapılar, ilk hücrenin öncülleri olarak kabul edilmektedir. Şimdi bir zaman skalası yapacak olursak; dünyamız 4.6 milyar yaşındadır. İlk mikrobiyolojik yaşama ait kanıtlar ise kayalar üzerinde, yaklaşık 3.8 milyar yıl önce ortaya çıkmışlardır. İşte günümüzdekinden çok daha sıcak ve oksijen içermeyen bir ortamda, abiyotik şartlarda ilk biyokimyasal yapı taşları oluştu ve bunlar da yaşamın başlaması için ideal bir ortam yarattı.

CANLI NEDİR?

Canlılık; genetik bilginin depolanması ve daha sonra nakledilerek belirli işlevlerin yerine getirilmesi anlamına



Primordial hücrelerde balçık, biyokimyasal reaksiyonları hızlandıran bileşenler içerir.

Yaşamı başlatan olaylar için balçık önemli bir ortamdır. Canlılığın başlamasında 2 anahtar faktör i) genetik materyal ve ii) hücre membranıdır. Bu iki madde ilk yaşayan hücrelerin gelişmesine öncülük eden, içi sıvı ile dolu küçük keseciklerin oluşmasını sağlayabilirler.

Sıvı dolu küçük yağ kesecikleri RNA denilen genetik materyalin işlev görmesine yardım ederler. Çünkü membranlar, içlerindeki maddeleri çevreden koruyarak, molekülleri daha konsantre halde muhafaza ederek ve reaksiyonları kolaylaştırarak bir hücrenin yaşamında esas rolü üstlenirler.

Araştırmacılar balçığın nükleotidlerden RNA oluşması için gerekli kimyasal reaksiyonları katalize ettiklerini göstermişlerdir.

Massachusetts General Hospital, Boston'dan Martin Hanczyc, Shelly Fujikawa ve Jack Szostak, montmorillonite balçığı üzerinde deneyler yapmışlardır. Sonuçta, bu keseciklerin aynen bir hücre gibi büyüdüklerini ve bölünebildiklerini göstermişlerdir. Balçık aynı zamanda RNA'yı keseciklerin içine de taşıyabilmekteydi. Szostak "biz yaşamın nasıl başladığını iddia etmiyoruz" diyor. "Biz sadece, herhangi bir biyokimyasal makina olmadan da büyüme ve bölünmenin olabileceğini gösterdik. Neticede, bunların gerçekleşebileceği daha doğal mekanizmaların gösterilebilmesinin, ilkel dünyada yaşamın nasıl başladığı konusunda ipuçları vermeye başlayabileceğine inanmaktayız."

Araştırmacılar, asit ortamda yağ keseciklerinin bozunarak birbirleriyle birleştiğini ve veziküller oluşturduklarını göstermişlerdir.

http://www.cbc.ca/news/story/2003/10/24/clay_cells031024.html

gelir. Yani, genlerinde kendine has özellikleri bulunduracak ve bu özellikleri kendi görünümüne ve fonksiyonlarına da yansıtabilecek. Diğer bir ifadeyle, bir genotipini oluşturan genomu ve bir de bu genomdaki bilgilerin belirlediği fenotipi olacak. Bu ifade yine de canlılığı tam anlamıyla belirleyememekte. Ayrıca organizmanın büyümesi ve çoğalması da gerekir. Ama tuz kristalleri ya da bilgisayar virüsü de büyümekte hatta çoğalmaktadır. İşte bilim adamları bütün bunlara ek olarak “kendini geliştirmeyi” de canlılık kavramı içerisinde kabul etmektedirler. Bu şekilde, kalıtsal bilgilerini bir yandan saklarken diğer yandan da değişiklikler yapabilecek, faydalı sapmaları zararlı olanlardan ayırt edebilecektir. Faydalı değişikliklerin birikmesiyle de en iyi canlı türü kazanılmaya çalışılmış olmaktadır.

Bizim dışarıdan gözlemlediğimiz, canlıların çoğalmalarıdır. Oysa yukarıdaki tanıma bakarsak olay sadece üreme değil, genetik bilginin geçişidir. Hatta bu geçiş sırasında zararlı olanlarının ayıklanmasıdır. Zararlı mutasyonlar giderildikten sonra organizma, çevresel koşullara eskisinden daha dayanıklı bir hale gelmiş olur.

Hayvan ya da bitki olsun, her canlı yavru yaparak çoğalır. Hayatın temelinde işte bu üreme kaygısı yatmaktadır. Örneğin bazı ahtapot türlerinde ya da şempanzelerde olduğu gibi, genelde hayvanlar, son yavrularını da dünyaya getirdikten sonra yaşamlarını noktalarlar. Yaşam süresi ile son yavruyu doğurmaları arasındaki paralellik çok sayıda deney ile ortaya konulmuştur. Hepsinde ortak olan bir diğer özellik ise, hiç kuşkusuz, yavru olma işlevi biten canlının ölmesidir. Sonbaharda bitkilerin solması, kuruması ve arkasından baharda yeniden hayata dönmesi buna bir örnektir. Aslında hayata dönen bitkinin yeni tohumları, yani “embriyoları”dır. Yoksa aynı hücrelerin yeniden hayata geçmeleri değil! Bir bakıma bitki kış gibi çetin çevresel koşulların kendine zarar vereceğini bildiği için, genetik bilgisini tohum içerisine aktararak saklar, yaz gelip koşullar düzeldiğinde yeniden büyüyerek yaşamını devam ettirmiş olur.

Hayvanlar için de durum farklı değildir. Bunlar da çevresel koşullara bağlı hücrelerinin yıkılacağını anladıklarında, yani belirli bir yaşa geldiklerinde, genetik bilgilerini gametleri içerisinde saklarlar ve zamanı gelince yeniden ortaya çıkarak, gelişimlerini tamamlarlar.

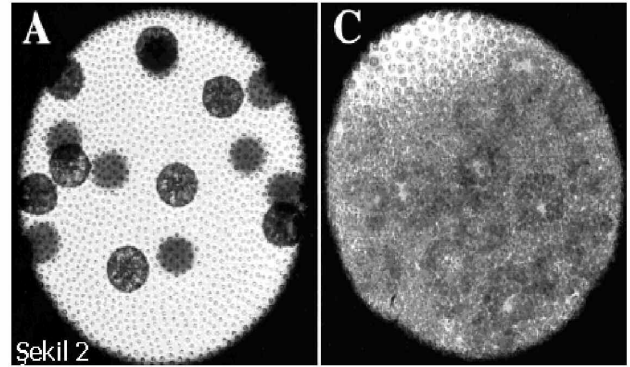
Sonuçta, vücut dediğimiz somatik yapı, çevresel koşullar karşısında tükense de, gametleri içerisindeki gene-

tik materyal daima ayakta kalmaktadır. Bir başka ifadeyle gamet vücudu feda ederek ölümsüzlüğünü sürdürmektedir. Hem de, en gelişmiş üreme şekli olan eşeyli üremede crossing-over yaparak zararlı mutasyonlarından da kurtulur, hatta bir takım faydalı olan özellikleri de bünyesine katar.

Vücut bu gün feda edilebilir, ama ileri bir günde zaten ortaya çıkacaktır, hem de daha gelişmiş şekliyle. Aynen baharda bitkilerin yeniden yeşermeleri gibi. Vücudu yapacak olan ise hepimizin yakından tanıdığı gametler ve içindeki genetik materyal, yani DNA’dır.

Her canlı gelişiminin bir döneminde gametlerini yapar. Aslında gamet yapar demek doğru olmaz, bazı hücrelerini gamet oluşturmak üzere ayırır. Örneğin insanda daha gastrula safhasındayken 9 ya da 32 adet hücrelerini ayırarak, ileride gametleri oluşturmak üzere izole eder. Bu gün bu hücrelerin hangileri olduğu saptanabilmektedir. Hatta kök hücre olarak işleme alındıklarında, bütünüyle bir canlıyı verebilecekleri bile gösterilmiştir.

Günümüzdeki canlıların bazı hücrelerini daha yaşamın ilk günlerinde gamet olarak izole ettiklerinin gösterilmesi gibi, zamanımızdan 1 milyar yıl önce ortaya çıktıkları tah-

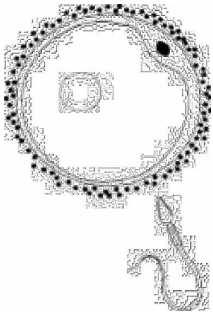


Volvox hücre kümesinde, gametlere farklılaşan hücreler.
BioEssays 24:3-7, 2002

min edilen volvox gibi canlıların da hayatlarının ilk günlerinde bazı hücrelerini gamet olarak ayırdıkları ortaya konmuştur. Volvox’lardan daha basit canlılara doğru gidildiğinde, her hücrenin çoğalma kapasitesi olduğu görülmektedir. Ama bir hücre çoğalma fonksiyonunu yerine getirirken, tüm enerjisini buna kullanmakta, başka işlevler görmesi imkânsız hale gelmektedir. İşte zamanla doku ve organ sistemleri gelişerek canlılar işlevlerini farklı hücre gruplarına paylaştırmışlardır. Böylelikle çoğalabilmeleri daha kolay duruma gelmiştir. Hem kolay hem de daha

sağlıklı. Eşeyli üreme ise çok daha sonra ortaya çıkmış, karmaşık bir çoğalma şeklidir. Artık çoğalma değil, üreme ifadesini kullanabiliriz, çünkü ebeveyninden daha sağlıklı ve dayanıklı yeni bir canlı dünyaya gelmekte, yani doğum gerçekleşmektedir. Tıpkı insanda olduğu gibi.

Şimdi, canlıların asıl geliştikleri ilk hücreleri olan gametlerine biraz daha yakından bakalım. Gametlerimiz tek

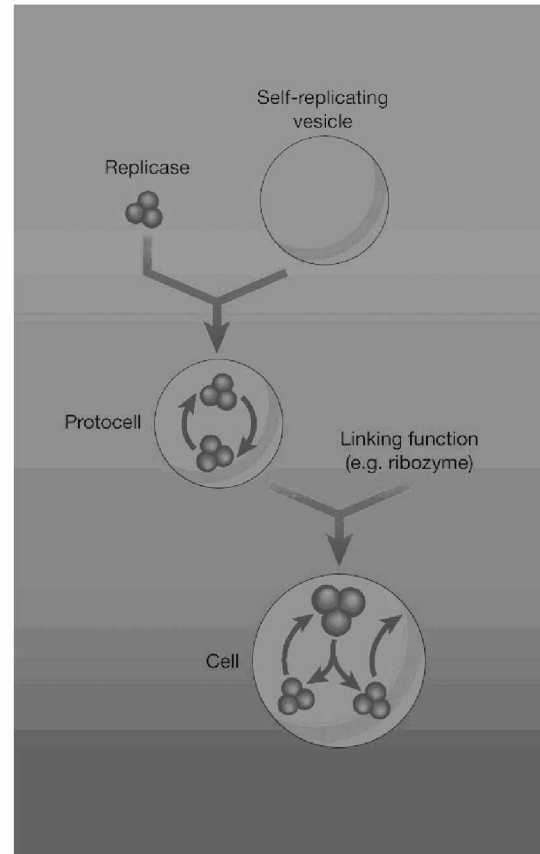


bir hücreden oluşur: Erkeklerde spermatozoa, dişilerde oosit. Bir araya geldiklerinde önce iki hücreye, daha sonra 4'e, 8'e, 16'ya ve böylelikle çok sayıda hücreye bölünürler. Belirli bir sayıya gelene kadar her hücre bütünüyle bir canlıyı yapabilecek potansiyele sahiptir (tutipotens). Aynı, alg adı verilen yosun benzeri basit organizmalarda olduğu gibi, her hücre başlı başına bir organizmadır. İnsanda tek yumurta ikizleri buna en güzel örnektir. Ama her hücre tek başına yaşama mücadelesi içine girmeyi tercih etmez. Çünkü bu sağlıklı bir gelişme ile sonuçlanmaz. Birlikten güç doğar.

Neticede hücreler birbirleriyle yardımlaşmayı tercih ederler. Hücreler birbirlerinden ayrılmayarak, bir arada kalır ve gastrula denilen çok hücreli embriyo evresine kadar gelirler. Gastrula evresinde ektoderm, endoderm ve mezoderm olmak üzere 3 farklı hücre grubuna ayrılırlar. Her grubun fonksiyonu ayrıdır. Örneğin ektoderm ileride deriyi oluşturarak canlıyı dış ortamdan izole hale getirirerek, çevrenin zararlı etkilerinden korur. Yine ektodermden gelişen sinir sistemi duyu organları meydana getirerek, dış ortamın algılanmasını sağlar. Mezodermden ise eritrositler oluşarak hücrenin oksijen ihtiyacını karşılar. Mezodermden gelişen lökositler ise en basitinden, yabancı mikroorganizmalara karşı dayanıklılığı sağlar. Endoderm beslenmeyi yapacak sindirim sisteminin kaynağıdır.

Neticede hücreler birbirleriyle yardımlaşmayı tercih ederler. Hücreler birbirlerinden ayrılmayarak, bir arada kalır ve gastrula denilen çok hücreli embriyo evresine kadar gelirler. Gastrula evresinde ektoderm, endoderm ve mezoderm olmak üzere 3 farklı hücre grubuna ayrılırlar. Her grubun fonksiyonu ayrıdır. Örneğin ektoderm ileride deriyi oluşturarak canlıyı dış ortamdan izole hale getirirerek, çevrenin zararlı etkilerinden korur. Yine ektodermden gelişen sinir sistemi duyu organları meydana getirerek, dış ortamın algılanmasını sağlar. Mezodermden ise eritrositler oluşarak hücrenin oksijen ihtiyacını karşılar. Mezodermden gelişen lökositler ise en basitinden, yabancı mikroorganizmalara karşı dayanıklılığı sağlar. Endoderm beslenmeyi yapacak sindirim sisteminin kaynağıdır.

İşte bütün bu doku farklılaşmaları olurken, embriyoda bazı hücreler üreme fonksiyonlarını devam ettirmek üzere gamet olarak bir köşeye çekilirler. Gametlerin daha bu üç tabakalı ayrılma işlemi başlamadan önce belirlendiği ortaya konmuştur. Yani önce gametler kendilerini korumaya almakta, daha sonra kendilerine gerekli olan diğer fonksiyonları gerçekleştirmek üzere doku farklılaşmasını başlatmaktadırlar. Bu doku farklılaşmasını başlatan ise yine hücredeki nükleik asit zincirleri olan DNA'nın kendisidir. Diğer bir ifadeyle, sperm ve oosit birleşip, üreme özelliğ-



Kendi kendini çoğaltabilen bir nükleik asit zinciri, replikaz, membran ile çevrelendikten sonra, membran lipidlerinin sentezini de üstlenerek, tam anlamıyla çoğalabilen, dolayısıyla yaşayabilen ilk canlı olarak ileri sürülmüştür. Jack W. Szostak Nature 409, 387-390 (18 January 2001).

de ilk birkaç hücreyi yaptıktan sonra, diğer işlevleri üstlenecek hücreleri oluştururlar. Bu hücreler de primordial gametlerle aynı DNA'ya sahip olmakla birlikte, onlardan farklı olarak sadece üstlendikleri görev ile ilgili genlerini işletir, geri kalan genlerini sustururlar. İşte bu şekilde bazı hücreler deri görevini yaparlarken, bazıları eritrosit, başkaları ise sinir görevi yaparlar.

Ama gamet olarak ayrılanlar daha başından beri, kendi orijinleri olan bir spermin ya da oositin temel yapısını koruyarak, idame ettirir. Hiçbir şekilde bu özelliklerini değiştirmezler. Gamet olarak gelirler, gamet olarak yaşarlar. İleride yavruya geçecek olan esas, orijinal hücreler işte bu hücrelerdir. Yaşamı başından beri üstlenmiş olan ve devam ettiren hücreler! Bir bakış açısından ölümsüz olan hücreler. Kendilerinin ölümsüz kalarak yavruya geçebilmeleri için feda edecekleri diğer hücrelerden ise somatik yapılar, yani vücut meydana gelecektir. İlgili genlerini susturarak vücut hücreleri daha başında ölümsüzlük şans-

larını kaybetmişlerdir. Ama gamet hücreleri bu fırsatlarını hiçbir zaman elden bırakmaz. Yıllar geçse de, sahip oldukları özelliklerini daima korumuşlardır. Bunun en tipik örneğini, yazının başında vurguladığımız mitokondri DNA'sında görebiliriz.

Bu gün sahip olduğumuz mitokondrilerimizin DNA'larının, 40 bin yıl önceki DNA'ların hemen hemen hiç değişmeden günümüze kadar gelmiş nükleik asitler olduğu artık açık olarak gösterilmiştir. Her ne kadar mitokondri gamet değilse de, onu da ayrı bir hücre olarak değerlendirebilirsek, aynen bir gamet gibi kendini korumaya aldığını anlayabiliriz. Bu korunmayı ise kendini gamet hücresi içerisinde saklayarak sağlamaktadır. Vücut hücrelerindeki bütün mitokondriler yaşlanma sonucu ölürlerken, en “zeki” olanı, sperm-oosit birleşmesini takip eden birkaç gün içerisinde kendisini oosit içerisinde saklayarak, daha başlangıçta ölümsüzlüğünü elde eder. Oositte kalan bu “zeki mitokondri”, oositi koruyacak vücut hücreleri oluşurken bölünerek, kardeş mitokondrilerini yapar ve bunları vücut hücrelerine verir, oysa kendisi oositte kalır. Çünkü bu oosit kendi DNA'sını ve mitokondrisinin DNA'sını ileride yavrusuna aynen nakledecektir.

Şimdi de, hayatın esas sahipleri olan gamet DNA'sının yapısını yakından inceleyelim. Gametler de diğer vücut hücreleri ile aynı temel yapılanmaya sahiptirler: etrafı bir membran ile çevrelenmiş bir çekirdekleri ve hücre içi organelleri vardır.

Hücrenin nasıl işlev göreceği ise çekirdekteki DNA tarafından belirlenir. DNA hangi hareketi yapmak istiyorsa ona uygun bir enzimin sentezlenmesi emrini verir. Bu emir ile yine hücre içinde sentezlenen enzim de o görevi yerine getirir, örneğin kas hücresi ise kasılır, gland hücresi ise sekresyonunu yapar. Emir ve komuta daima DNA'dadır. DNA zamanı gelince kendini çoğaltabilir, yine zamanı gelince enzim sentezi yapabilir. O halde iki temel fonksiyonu da yönetmektedir: genetik bilgiyi yapısında depolayabilme ve bu bilgiyi eylem haline getirebilme. Bunlardan ilki genotip ikincisi ise fenotip özelliğidir. İşte konunun başında belirttiğimiz “canlı” olmanın iki temel gereği. DNA ve enzimleri, bir canlı olabilmek için yeterli iki materyaldir. DNA, yapısında ortaya çıkan mutasyonları değerlendirerek, faydalı olanlarını korur, zararlı olanlardan ise kurtulur. Bunu ise “üreme” ile sağlar. Çünkü ürerken iki ayrı DNA karşı karşıya gelir ve genetik yapı taşlarını karşılıklı değiştirirler. Bu değişim en iyi eşeyli üreme ile

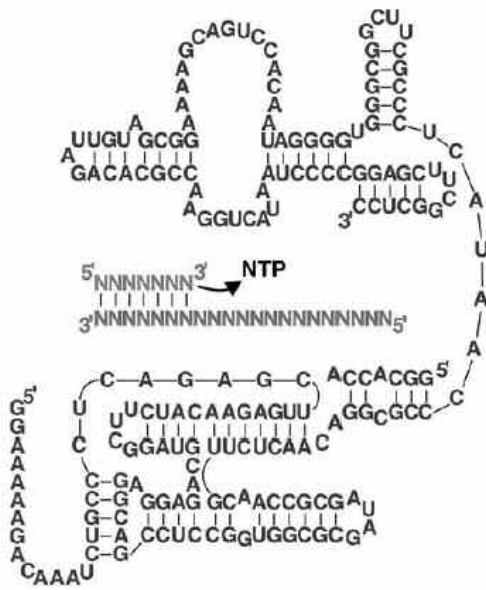
gerçekleşir. Eşeyli üreme sırasında crossingover sayesinde zararlı yapı taşları elimine edilirken, istenilenler yavruya aktarılırlar. Dünyaya gelen yavru artık daha sağlıklı ve dayanıklı bir yapı kazanmıştır. İşte bu da, “canlı” olmanın üçüncü şartıdır: gelişebilirlik!

Demek ki, bir canlının DNA'sı olmalı ve enzim yapabilmeli. Tek başına DNA'yı ya da tek başına enzimleri canlı olarak kabul edemeyiz. Hiçbir zaman bir enzim kendini çoğaltamaz ya da bir DNA molekülü enzim gibi bir reaksiyonu başlatamaz. Daima ikisi bir arada bulunmalı. DNA ve enzimler farklı farklı yapılardır. Bu durumda yeryüzünde yaşayan en basit ya da en ilkel canlı organizma da bir hücre olmak zorunda. Tüm biyoloji bilgilerimiz yakın tarihe kadar canlıyı bu şekilde tanımlamaktaydı. Ama 1980 yılında bu görüş tamamıyla değişti. Çünkü artık canlı olmak için DNA ve enzim şeklinde iki ayrı organelin bir arada bulunması gereği yerine, tek bir organelin de bu iki fonksiyonu, yani genetik bilgiyi depolama ve iş görmeyi yapabildiği keşfedildi. Bir başka ifadeyle, tek bir molekül istediği özellikleri bünyesine katabilmekte, istediği zaman çoğalabilmekte ve istediği zaman ihtiyacı olan fonksiyonları görebilmektedir. Eğer bu doğruysa, en basit, en ilkel canlı da yeniden tanımlanmış olacaktır. O halde nedir bu “canlı” molekül?

RNA DÜNYASI

“En küçük canlı” nasıl olabilir diye düşündüğümüzde, kendi kendine çoğalabilen, kendini ortamın şartlarına göre geliştirebilen hatta kalıtsal özelliklerini yavrusuna aktarabilen bir organizma aklımıza gelir. Bu güne kadar böyle bir en küçük canlı organizma olarak “canlı hücresi” biliniyordu. Oysa 1980 yılında Sidney Altman ve Thomas Cech isimli araştırmacılar öyle bir enzim keşfettiler ki, nükleik asitler arasındaki bağları hem yıkabiliyor, hem de yeniden onarabiliyordu. Kendilerine 1989 yılı Nobel ödülünü kazandıran bu buluşlarının ilginç yönü, buldukları enzimin protein yapısında olmayıp, yine bir nükleik asit olmasıydı. Bu nükleik asit tamamen bir RNA'ydı!

Aslında RNA, DNA'dan aldığı genetik bilgiyi sitoplazmaya taşıyan, orada da bu bilgiye uygun aminoasitleri birbirlerine birleştirerek protein sentezlenmesini sağlayan bir nükleik asit zinciridir. Sadece genetik bilgiyi taşıdığı zannedilirken, yukarıdaki araştırmacılar bunun aynı zamanda enzim görevi de yaptığını, yani nükleik asitleri birbirlerine



Bir ribozimin kendi kendine çoğalabilmesi için polimeraz aktivitesine sahip olması gerekir. Bu güne kadar elde edilebilmiş en başarılı polimeraz ribozim, bir kalıba bağlanıp, bu kalıbı 3' ucundan nukleozid trifosfatları (NTPs) fosfodiester bağları oluşturarak bağlamak suretiyle uzatabilmiştir (polimerizasyon). Bu şekilde, 230 nukleotid boyunda bir genomu replike etmek mümkün olabilir. Yukarıda bir polimeraz ribozim görülmekte (mavi). Ortamda, değişik nukleik asitlerin birleşmesi ile oluşmuş bir kalıp dizi varsa (kırmızı), bu ribozim kalıptaki bazlara uygun nukleotidleri (önce nukleozid trifosfat, NTP, şeklindeyken, nukleozid monofosfat yapısı kazanır ki buna artık nukleotid adı verilir) 3' ucundan itibaren seçip, bağlayabilir.

birleştirebildiğini de gösterdiler. RNA yapısındaki bu enzimler ribozimler olarak adlandırılmakta. Protein gibi davranmakla birlikte, kendi kendilerine çoğalabilmekte. Böylelikle kalıtsal özelliklerini ileri nesillere aktarabilmekte. Günümüzde varolan ribozimlerden bir örnek tetrahymena ribozimi'dir. 400 nukleotidden oluşmuş bir RNA zinciridir. DNA'dan farklı olarak çift değil, tek zincir halinde olup, ikiye katlanmış halde bulunur. İşte bu 3 boyutlu formu ile aktif duruma geçer ve aynen protein yapısındaki enzimlerin yaptığı gibi, kimyasal reaksiyonları uyarır, yani katalize eder.

Protosellüler Yaşam

Bu gün bilinen şu ki; ribozim adı verilen bazı RNA'lar enzim gibi görev yapıp, nukleik asitleri birleştirebilmekte ve sonuçta kendi kendisini çoğaltabilmekte. Bazı ribozimler aynı zamanda şeker ve azotlu bazları birleştirip nukleik asit oluşmasını katalize etmekte, hatta aminoasitleri po-

limerize edip, polipeptidler halinde protein de yapabilmektedir.

Bu durumda, yeryüzünde ilk yaşayan canlıların RNA molekülü olabileceğini söylemek yanlış olmaz. Bu moleküller zamanla bir lipoproteinden membran ile çevrelenerek ilk hücre benzeri yapıyı da oluşturmuş olabilir. Şimdi gözümüzde canlandırırsak, her ne kadar bildiğimiz DNA ve proteinleri içermese de böyle bir yapının, protosellüler yaşam formu olabileceği mantıklı görülmekte.

Protosellüler yaşamları sürecinde, RNA'nın enzim fonksiyonu daha dayanıklı ve etkin formlarınca üstlenmiş olabilir. Bunlar zamanla bildiğimiz proteinler olarak geliştiriler. Daha dayanıklı olmaları nedeniyle de bir süre sonra hücrenin vazgeçilmez bir elemanı olarak günümüze kadar geldiler.

RNA'nın genetik bilgiyi depolama görevi ise, zamanla daha dayanıklı olan bir diğer formunda sürdürüldü. Çok sayıda RNA içinde genetik bilginin saklanması fazla enerji gerektirirken, tek bir DNA molekülü halinde bu bilgiyi saklamak daha güvenli kabul edilerek, milyonlarca yıl içerisinde RNA'dan ayrı bir yapı olarak DNA kazanılmış olabilir. Yapısı gereği DNA RNA'dan daha dayanıklıdır, böylelikle bozulmaksızın genetik bilgiyi saklayabilir, yavruya aktarabilir. Neticede, günümüzde RNA sadece protein sentezlenmesi işlevini sürdürürken, kendinden türeyen DNA ve polimeraz enzimleri, genetik bilginin naklinde rol almışlardır.

Eğer bu hipotez kanıtlanabilirse, bir zamanlar yeryüzünde sadece, kendi kendini çoğaltabilen RNA'ların olduğu ortaya çıkar. Hem katalitik hem de kalıtsal görevleri tek başlarına yapmaktaydılar. Yıllar sonra, DNA hücrenin genetik deposu haline gelirken, RNA ve proteinleriyle birlikte bildiğimiz hücre yapısı kazanılmıştır. Her ne kadar polimeraz özelliğine sahip ribozimler ve başka çok sayıda ribozimler laboratuvar ortamında yapılabilmiş ve kendi kendine çoğaltabilen bu ribozimleri membranla çevrelemek mümkün olmuş olsa da, daha yapılacak çok şey vardır. Öncelikle sarmalları çözebilecek aktivitede bir polimeraz ribozim elde edilmeyi beklemektedir. Kendi kendine çoğaltabilecek ve kendini geliştirebilecek bir sistem için gerekli olan faktörler açıkça tanımlanmış olduğu için, artık istenen sonuca ulaşmak için hedefe yönelik laboratuvar çalışmaları tasarımlanabilir. Belirlenmiş komponentleri kullanarak "canlılık" için model bir sistemin yapılması çok yakındır.

BİR KEŞİFİN ÖYKÜSÜ

1982 yılında bir gün Altman ve Chech, silialı bir protozoa olan Tetrahymena'nın ribozomlarındaki RNA'yı izole etmişlerdi. İşte tam bu sırada gördüler ki ortamdaki RNA molekülü iki noktadan bölünüp, intron olarak bilinen küçük bir RNA parçası açığa çıkmıştı. İşin ilginç olanı ise, bu

1989 Nobel Ödülü



Sidney Altman

Thomas R. Cech

"for their discovery of catalytic properties of RNA"

küçük RNA parçasının ana RNA'dan kopmasının kendiliğinden oluşması, yani ortama bir enzim koymadan gerçekleşmesiydi!

Araştırmalarını derinleştirdiklerinde, bu reaksiyonu gerçekleştirenin, ana RNA'dan kopmuş olan küçük RNA parçasığının kendisinin yapmış olduğunu gözlemlediler. Demek ki intron, aynen bir enzim gibi davranarak kendisini ana RNA zincirinden kesip, serbestleştirebilmişti. Hemen arkasından laboratuvar şartlarında, aynı mekanizma ile böyle bir intron parçasığını elde edip, bir test tüpüne koydular. Tüpün içine ayrıca bir Guanin nukleotidi ve bir de herhangi bir RNA parçasığı koydular. Sonuçta, guanin ve RNA molekülü, intron üzerine sıkıca bağlandılar. Daha sonra guanin RNA molekülüne kovalent bir bağlanma yaparak onu ikiye böldü. Böylece substrat olarak kullanılan RNA iki parçacığa ayrılmış oldu. İşte burada RNA'nın ikiye bölünmesi, intron tarafından sağlanmıştı; yani intron RNA'sı bir enzim gibi iş görerek, guanin yardımıyla RNA'yı parçalamıştı. Demek ki RNA (burada intron olarak bahsedilen RNA bölümü) hem nukleotidleri vasıtasıyla genetik bilgiyi depolamakta, hem de bir enzim gibi davranabilmektedir.

Kendi kendini parçalayabilen RNA parçaları Tetrahymena protozoasından başka, bazı mantar ve bakterilerde de görülmektedir. Dolayısıyla daha prokaryotik canlıların ortaya çıkmasından çok önceleri, yaklaşık 1.5 milyar yıl

önce de yeryüzünde mevcuttular.

Günümüzdeki canlı hücrelerinde, taşıyıcı tRNA prekürsörlerinin kısaltılmasında da benzer enzimatik özelliğe sahip RNA'ların rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu RNA'lar, prekürsör RNA'nın belirli bölgelerine bağlanarak aradan küçük parçaları çıkarabilmektedir. Diğer yandan, ribozomlarda bulunan ribozomal RNA'ların kendisi de peptidil transferaz aktivitesi göstererek yeni peptid bağlarının oluşmasını, böylelikle protein zincirlerinin meydana gelmesini katalize etmektedir.

Nasıl oluyor da, bir RNA molekülü protein yapısında olmadığı halde bir enzim gibi davranabiliyor?

Burada, enzimatik aktiviteye sahip RNA parçasının kendi üzerine kıvrılarak üç boyutlu özel bir yapı kazanması söz konusu. Bu katlanmayı sağlayan ise, RNA'nın belirli bölgeleri arasında hidrojen bağlarının oluşması. Normalde RNA'da böyle hidrojen bağları oluşmaz, ama enzimatik RNA'larda oluşmakta. Böyle kıvrılmalar sırasında atomlar arasındaki kovalent bağlar gerilerek, atomlar garip biçimde aktif hale gelmekte. Aktifleşen atomlar da söz konusu bir reaksiyonu, aynen bir enzimin yaptığı gibi başlatmaktadırlar.

Bir diğer sıkıntı ise, değişik fonksiyonlardaki enzimatik RNA'ların sayılarıdır. Çünkü, erken çağlarda olsa da, hücrelerin yaşamak için çok sayıda enzimatik reaksiyona ihtiyaçları vardır. Yukarıda belirtildiği şekliyle guanin, ya da adenin, enzimatik RNA'ya bağlanmakta ve enzimatik görevini başlatmaktadır. Oysa elimizde sadece 4 adet nukleotid var. Nasıl oluyor da bu 4 adet nukleotid ile çok sayıda reaksiyon gerçekleştirilebilmekteydi?

Bunu izahı, koenzimler ile yapılmakta. Bilindiği gibi koenzimler küçük moleküllerdir. Kendilerine bağlanan kısa bir molekülü, başka bir moleküle taşıyarak, onun yapısına katarlar. Neticede istenilen reaksiyon da gerçekleşir. Bir bakıma koenzimler, reaksiyon için gerekli molekülleri taşımakla görevlidirler. İşte RNA dünyasında da, böyle koenzimler nukleotidlere bağlanarak, RNA ile birleşirler. Farklı koenzimler farklı bağlanma özelliği meydana getirerek, o enzimatik RNA'nın da farklı bir reaksiyonu katalize etmesi sağlanmış olunur. Demek ki koenzimler, daha RNA dünyası zamanında gelişmişlerdir. (Örnek bir koenzim ATP'dir. Kendisine fosfatı bağlayarak, diğer moleküllere taşır. Götürdüğü molekül de bu fosfatı alarak kendisine enerji sağlamış olur).

Bir yapının canlı olabilmesi, onun çoğalması ve kendi-

ne ait kalıtsal genetik bilgiyi böylelikle çoğaltması demektir. Bir bakıma ölmeyen önce, kopyasını yapıp, kendini kurtarması. Diğer bir ifadeyle ölümsüzlüğü kazanması!

Aynı zamanda enzim rolü de görebilen ribozimler ya kendi kendilerini çoğaltabilirler, ya da başka RNA'ların çoğalmasını katalizleyebilirler. RNA dünyasında, başlangıçta rasgele birbirine bağlanmış nükleotidlerin oluşturduğu kısa RNA zincirleri vardı. Çevresel şartlar hangi RNA molekülünün ayakta kalmasına izin veriyorsa, o molekül kendini kopyalayarak varlığını sürdürmüştür. Neticede, ortama uyan RNA'lar ortamda kalmış, diğerleri ise elimine edilmişlerdir.

RNA molekülü kendi üzerine katlanarak 3 boyutlu bir yapı kazandığında, yapısındaki nükleotidlerin atomları belirli pozisyonlara gelirler. İşte belirli pozisyonlardaki bu atomlar o RNA'nın değişik reaksiyonları gerçekleştirmesini sağlar. Bu reaksiyonlar sayesinde 1) Kendi üzerindeki nükleotidler arasındaki kovalent bağları kopararak, sonrada açıkta kalan uçları birbirine bağlayarak yeni bir yapı kazanabilir; 2) Kendi üzerindeki nükleotid dizelerini bir kalıp gibi kullanarak, ortamdaki nükleotidleri seçer ve yine bir-

birine kovalent bağlarla bağlayarak, kendisinin yeni bir kopyasını da oluşturabilir; 3) Yanı başındaki bir başka RNA molekülünü bir kalıp gibi kullanarak, onun bir kopyasını oluşturabilir; veya 4) Yeni bir kalıp RNA dizesi oluşturur (günümüz hücrelerindeki mesajcı veya ribozomal RNA benzeri). Bu dizedeki nükleotidlere uyacak küçük küçük başka RNA dizeleri yapar (adaptör RNA; günümüz hücrelerindeki taşıyıcı RNA), ve bunlara da ortamda bulunan aminoasitleri bağlatır. Daha sonra, kuyruğuna aminoasitleri takmış olan bu küçük RNA dizeleri kalıp RNA'nın kendine karşılık gelen bölgelerine bağlanır. Kuyruklarındaki aminoasitlerde birbirlerine bağlanarak, aminoasit polimerlerini oluşturur, yani bildiğimiz protein zincirlerini. İşte belki de ilk proteinler, böyle RNA dizeleri aracılığıyla ortaya çıkmışlardır.

Yukarıda tanımlanan reaksiyonların milyonlarca yıl içerisinde tekrarlanması ile çevre koşullarına uyanlar ortamda kalır ve diğerleri elimine olurlar. Neticede, bu gün bildiğimiz RNA ve protein yapıları gelişmiş olur. RNA'nın genetik bilgiyi depolama özelliği DNA şeklinde, enzimatik rolü ise proteinler şeklinde evrilmiş olabilir.

Kaynaklar:

1. *Science News*, Volume 164, No. 18, November 1, 2003, p. 285.
2. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/sci;302/5645/618>
3. Hanczyc, M.M., S.M. Fujikawa, and J.W. Szostak. *Experimental models of primitive cellular compartments: Encapsulation, growth, and division. Science* 302(Oct. 24):618-622, 2003.
4. <http://whyfiles.org/034clone/dna.html>
5. <http://www.mda.org/publications/Quest/q95research.html>
6. Muller UF. *Re-creating an RNA world. Cell. Mol. Life Sci.* 63; 1278-1293, 2006.
7. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *The Cell*, Garland Pub. Inc., New York, 1994.

Sigara, azalan semen kalitesi için risk faktörü mü?

C.H. Ramlau-Hansen, A.M. Thulstrup, A.S. Aggerholm, M.S. Jensen, G. Toft, J.P. Bonde.
Human Reprod. 2007 Jan;22(1):188-196

Sigaranın semen kalitesi üzerine etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır, bunların büyük kısmı infertilite hastalarından oluşmaktadır. Çalışmaların bir kısmı sigara içenlerin total sperm sayısı, semen volümü, sperm konsantrasyonu, motilitesi, morfolojisi gibi parametrelerin daha düşük kalitede olduklarını belirtirken, bir kısmı etkisinin olmadığını belirtmektedir. Sağlıklı sigara içen erkekler sigara içmeyen erkeklerle karşılaştırıldığında %24 daha az sperm konsantrasyonuna sahiptir. Günlük tüketilen sigara miktarı artışı ile azalan semen kalitesi arasındaki doz bağımlı ilişki 18 çalışmada araştırılmıştır. Bununla birlikte sonuçları büyük çoğunlukla istatistiksel olarak anlamsız ve tutarsızdır. Bu çalışmanın amacı sigara içen erkeklerle sigara içmeyen erkeklerdeki semen volümü, total sperm sayısı, ortalama sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi ve FSH, LH, inhibin-B, SHBG, LH/serbest testosteron gibi hormonal parametrelerin doz bağımlı ilişkisini karşılaştırmaktır.

Aorus Üniversitesi Hastanesi Meslek Hastalıkları Bölümü tarafından 1987-2004 yılları arası 7 farklı semen kalite çalışması koordine edilmiştir. Beş çalışmada metal işçileri plancılar, bahçıvanlar ve çiftçilerdeki semen kalitesi üzerindeki etkileri, diğer çalışmada prenatal östrojen maruziyetinin semen kalitesi üzerindeki etkisi araştırılmış, bir çalışmada da organoklorinlerin semen kalitesi üzerine etkisi araştırılmıştır.

Ağır sigara içiminde sperm konsantrasyonu sigara içmeyenlere göre %19 daha az saptanmıştır. Artan sigara sayısı ile ortalama semen volümü total sperm sayısı ve sperm motilitesi azalmaktadır. Ağır sigara içen erkekler hiç sigara içmeyen erkeklere göre %29 daha az ortalama sperm sayısına ve %13 daha az ortalama motil sperm miktarına sahiptir. Sigara ile ortalama testosteron ve LH konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ancak ortalama FSH, inhibin-B ve SHBG düzeyleri ile net bir ilişki gösterilememiştir. LH/serbest testosteron oranını hesaplayınca bu oranın sigara sayısı arttıkça arttığını gör-

mekteyiz. Düzeltilmiş ortalama sperm konsantrasyonu ve ortalama sperm sayısı sigara içmeyenlerde ağır sigara içenlere göre sırasıyla %20 ve %25 daha fazla saptanmıştır.

Prenatal sigara maruziyeti günlük sigara içiminin sperm konsantrasyonu ve toplam sperm sayısı üzerine etkisini değiştirmemektedir. Ağır sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre %21 az sperm konsantrasyonu ve %31 az toplam sperm sayısı saptanmıştır. Beş farklı Avrupa şehrinden 1770 genç erkekte sigara içmenin semen kalitesi üzerinde tek başına olumsuz etkisi gösterilememiştir. Ancak prenatal sigara maruziyetinin maruz olmayanlara göre sperm kalitesinde %20 sperm konsantrasyonunda ise %25 azalmaya neden olduğu görülmüştür. Prenatal sigara maruziyetine göre hastalar 3 gruba ayrılarak (maruz kalanlar, kalmayanlar, bilinmeyenler) değerlendirilmiş. Tüm gruplarda sigaranın sperm konsantrasyonu ve toplam sperm sayısını azalttığı görülmüştür. Azalan sperm konsantrasyonu ve total sperm sayısı ile prenatal sigara maruziyeti açısından sigara içenler arasında benzer istatistiksel anlamlı bir fark gösterilememiştir. Sigara içimi ile azalan semen kalitesi arasında net bir ilişki gösterilememiştir ancak hiç sigara içmeyenler, sigara içmişler ve sigara içmekte olanlar olarak alt gruplarda incelendiğinde, sigara içmişlerde artan sigara ile azalan sperm konsantrasyonu sonucu açıktır. Sigara içmişlerin sperm konsantrasyonu ve toplam sperm sayısı, hiç sigara içmemişlerle sigara içmekte olanlar arasında bir değerde saptanmıştır. Bu sonuç da yetişkin sigara içiminin geri dönüşümsüz etkilerini net olarak göstermektedir. Bu etkinin hangi mekanizmayla olduğu net olarak bilinmemekle beraber sigara içindeki kimyasal yan ürünlerin germinatif epitelyuma direkt toksik etkisi en kabul edilebilir teoridir.

Günümüzde artan sigara içimi ile artan infertilite oranları arasındaki ilişki gözardı edilemeyecek bir gerçek olarak karşımıza çıkmakta iken infertilitenin multifaktöriyel etiyojisi hep akılda tutulması gereken bir gerçektir. Tüm

bu faktörler için ayrı ayrı daha geniş katımlı çalışmalar sayılarla ifade edilebilirlik açısından çok daha değerli olacaktır.

Çeviri:

Dr. Raşit Altıntaş, Prof. Dr. Bülent Semerci
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sistemik dermatolojik tedavinin erkek fertilitesi ile ilişkisi

Grunewald S, Paasch U, Glander H.
JDDG; 2007; 5: 15-21

Dermatologlarca reçetelenen ve erkek fertilitesi üzerine etkileri bu makalede sorgulanan başlıca ajanlar: sitostatik kemoterapötikler (metotreksat, dakarbazin, sisplatin, vinkristin, siklofosfamid, hidroksiüre, bleomisin, fotemustin, 5-fluorourasil, azatiyoprin), immünsüpresanlar, immünmodülatörler ve oldukça güncel olan biyolojik ajanlardır.

Sitotoksik kemoterapötiklerin gonadotoksik potansiyelleri: siklofosfamid, ifosfamid, klometin, busulfan, melalan, prokarbazin ve klorambusil için yüksek riskli; sisplatin, karboplatin ve doksorubisin için orta düzeyde riskli; vinkristin, metotreksat, daktinomisin, bleomisin, merkaptopurin ve vinblastin için düşük riskli olarak belirtilmiştir. Bu grup içinde en ciddi gonadal hasarın siklofosfamid kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Kemotaksi ile lizozomal proteaz inhibisyonu yapan sulfasalazin; oligospermi, astenospermi ve teratozoospermiyle ilişkili bulunmuştur. Spermatogenezdeki bozulmadan metaboliti olan sulfapiridinin sorumlu tutulmuştur. İstenmeyen etkilerin spermin epididimden geçişi veya ejakulata ejakülasyon sırasında ilaçla temas sırasında ortaya çıktığı, akrozomal reaksiyonların inhibisyonu ile penetrasyonun engellendiği buna karşın gen ve seks hormonları üzerine etkileri olmayan sulfasalazinin istenmeyen etkilerinin tedavinin kesilmesiyle kısa sürede normale döndüğü belirtilmiştir. Siklosporinin; testis germinal epitelinde hasarlanma, sperm üretiminde azalma, serum testosteron konsantrasyonunda ve fertilitede azalmaya neden olduğu hayvan modelinde gösterilmişse de günümüzde, immünoinfertilite ve antisperm antikorlara yönelik tedavide kullanımı tartışılmaktadır. Retinoidler memeli testisinde iki retinoid reseptörü (RAR ve RXR) ile etkileşmektedir. All-Trans retinoik asidin apoptozu artırarak germinal epitelyal hücrelerde azalma yaptığı buna karşın mutar dozlarında sperm analizi parametrelerini

belirgin ölçülerde kötüleştirmedeği ve erkek hastalar için üreme güvenliği olduğu bildirilmiştir. Antimitotik, antineoplastik ve immünmodülatuar etkileri olan interferon (IF); memeli sperm hücresinde bulunan IF α - γ reseptörlerini direkt etkileyebilir. IF α 2b tedavisiyle inhibin B değerlerinde belirgin değişmezken, kabakulak orşiti olan bir hastada testiküler atrofinin önleendiği ve sperm konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Klorokin; proteaz inhibitörü ve lizozom stabilizatörü olması ve tedavi altındaki hastalarda seminal sıvıda bulunmasına karşın teorik beklentinin aksine akrozomal reaksiyonlar ve akrosin etkilendiğine dair delil yoktur. İn vitro çalışmalarda sperm motilitesinde, hayvan deneyinde fertilitede azalma saptanmıştır. Glukokortikoidler; terminal epitelde apoptozisi inhibe ederek patolojik boyutta artmış apoptoz üzerine olumlu etki gösterirken hasarlı spermlerin ortadan kaldırılmasını engellemiş olurlar. Mikofenolat mofetil/fumarat ve biyolojik ajanların spermatogenez üzerindeki etkilerine dair yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte tümör nekrozis faktör- α 'nın (TNF- α) Leydig hücrelerindeki steroidogenezi inhibe ederek spermatogenezi olumsuz yönde etkileyebilmekte, sperm motilitesi ve membran stabilitesini bozmaktadır. Bu nedenle TNF- α inhibitörü olan biyolojik ajanların erkek fertilitesi üzerine olumlu etkileri beklenebilir.

Yayında ayrıca anormal sperm üretimini belirleyen ilaç ve testise ait faktörler ile kanser tedavisi başlanacak hastalar için spermatogenezin geri dönmeme olasılığı göz önüne alınarak tedavi öncesi sperm hücrelerinin dondurularak saklanması önerilmektedir.

Çeviri:

Yrd. Dr. Ayşe Anıl Karabulut

Kırıkkale Üniversitesi, Dermatoloji AD

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı” ve “Erkek İnfertilitesi” ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 16.04.2007- 01.07.2007 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 yayın künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Aral F, Karaçal F, Baba F. The effect of enrofloxacin on sperm quality in male mice. *Res Vet Sci* (Epub ahead of print) Jun-2007.
2. Başoğlu M, Ozbey I, Atamanalp SS, Yildirgan MI, Aydınli B, Polat O, Ozturk G, Peker K, Onbaş O, Oren D. Management of Fournier's Gangrene: Review of 45 Cases. *Surg Today* 37 (7): 558-563, 2007.
3. Ciftçi H, Yeni E, Savaş M, Verit A, Celik H. Paraoxonase activity in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* (Epub ahead of print) Jun-2007.
4. Elmalı M, Köprülü C, Ceyhan M, Yıldız L. Testicular teratocarcinoma associated with testicular microlithiasis. *Abdom Imaging* (Epub ahead of print) Apr-2007.
5. Inan M, Başaran U, Dökmeci D, Kanter M, Yalçın O, Aydoğdu N, Turan N. Rosiglitazone, an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, prevents contralateral testicular ischaemia-reperfusion injury in prepubertal rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34 (5-6): 457-461, 2007.
6. Kadioğlu A, Sanlı O, Akman T, Cakan M, Erol B, Mamadov F. Surgical Treatment of Peyronie's Disease: A Single Center Experience with 145 Patients. *Eur Urol* (Epub ahead of print) Apr-2007.
7. Kayıgıl O, Ağras K, Gürdal M, Serefioğlu EC, Okulu E, Uçgöl Y. Effects of transanal pelvic plexus stimulation on penile erection: clinical implications. *Int Urol Nephrol* (Epub ahead of print) May-2007.
8. Ozen IO, Moralioglu S, Vural IM, Oztürk GS, Ozkan MH, Demirtola A, Ercan ZS, Barun S, Sarioğlu Y. Effects of Varicocele on Electrical Field Stimulation-Induced Biphasic Twitch Responses in the Ipsilateral and Contralateral Rat Vasa Deferentia. *Eur Surg Res* 10; 39(5): 269-274, 2007.
9. Ozdemir C, Eryılmaz M, Yurtman F, Karaman T. Sexual Functioning After Renal Transplantation. *Transplant Proc* 39 (5): 1451-1454, 2007.
10. Sayim F. Histopathological Effects of Dimethoate on Testes of Rats. *Bull Environ Contam Toxicol* (Epub ahead of print) Jun-2007.
11. Safak AA, Erdoğan B, Yazıcı B, Gökğöz AT. Hydrocele of the canal of Nuck: Sonographic and MRI appearances. *J Clin Ultrasound* (Epub ahead of print), Jun-2007.
12. Taner P, Başar MM, Unal B, Batislam E. Effects of Vardenafil on Intraocular Pressure and Orbital Hemodynamics. *J Ocul Pharmacol Ther.* 23 (3): 275-279, 2007.
13. Uçar G, Seçil M, Demir O, Demir T, Cömlekçi A, Uysal S, Esen AA. The combined use of brachial artery flow-mediated dilatation and carotid artery intima-media thickness measurements may be a method to determine vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* (Epub ahead of print) Jun-2007.
14. Unal D, Karataş OF, Savaş M, Yeni E, Keser BS, Verit A, Erel O, Bitiren M. Protective effects of trimetazidine on testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Urol Int* 78 (4): 356-362, 2007.
15. Yavaş US, Calisir C, Kaya T. Vasculogenic impotence as a symptom in late-onset Buerger's disease. *J Clin Ultrasound* (Epub ahead of print), May-2007.

1-4 Temmuz 2007, Lyon, Fransa	23rd Annual Meeting of the ESHRE	Web: www.eshre.com
11-17 Temmuz 2007, Lhasa, Tibet, Çin	The 5th China International Congress of Sexology	Web: www.lugu-lake.com
8-12 Ağustos 2007, Vancouver, Kanada	International Academy of Sex Research Annual Meeting	Web: www.iasr.org
30 Ağustos-1 Eylül 2007 Oslo, Norveç	Nordic Association for Andrology Annual Meeting	nafa2007@hio.no , www.hf.hio.no
30 Ağustos-2 Eylül 2007, Berlin, Almanya	5th European Congress of Reproductive Immunology	Web: www.conventus.de
2-6 Eylül 2007, Paris, Fransa	29th Congress of the Societe Internationale d'Urologie	Web: www.siu-urology.org
5-7 Eylül 2007, Tahran, İran	3rd Royan International Congress on Stem Cells Biotechnology 8th Royan Intl Congress on Reproductive Biomedicine	E-mail: info@royaninstitute.org Web: www.royaninstitute.org
14-15 Eylül 2007 Tampere, Finlandiya	EAU 1st North Eastern European Meeting	Tel: +31 26 389 1751, Faks: +31 26 389 1752 NEEM2007@congressconsultants.com , www.uroweb.org
14-15 Eylül 2007, Vancouver, Kanada	5th Comprehensive Review of Sexual Medicine	Web: www.crsn.venuewest.com
14-16 Eylül 2007, Floransa, İtalya	Genetics of Male Infertility	Web: www.malegenetics.unifi.it
21-22 Eylül 2007, Utrecht, Hollanda	3rd Course on Molecular Basis and Translational Studies in Reproductive Medicine	E-mail: info@eshre.com Web site: www.eshre.com
19-21 Eylül 2007, Barcelona, İspanya	2nd Congress Int'l IVI	Web: www.congressoivi.com
21-23 Eylül 2007, Viyana, Avusturya	5th Biennial World Congress on Men's Health & Gender	Web: www.wcmh.info
27-28 Eylül 2007 Washington, ABD	The Future of Male Contraception Congress	blithed@nih.gov www.futureofmalecontraception.com
26-29 Eylül 2007, Berlin, Almanya	59th Congress of the German Urological Association (DGU)	Web: www.interplan.de
27-29 Eylül 2007, Basel, İsviçre	63rd Annual Meeting of the Swiss Urological Association	Web: www.akm.ch/sgu2007
27-29 Eylül 2007 Dublin, İrlanda	7th World Basic Urological Congress 2007	Tel: +353 1 662 0125, Faks: +353 1 662 0126 wcur-dublin2007@conferenceorganisers.ie www.wcur-dublin2007.com
27 Eylül- 1 Ekim 2007 Bari, İtalya	80th National Congress of the Italian Association of Urology (SIU)	Tel: +39 51 61 94 911, Faks: +39 51 56 93 13 evcongressie@emiliaviaggi.it , www.emiliaviaggi.it
28 Eylül- 1 Ekim 2007 Yeni Delhi, Hindistan	9th Asian Congress of Urology	+91 11 2659 4884, +91 11 2658 8641 acu2008@gmail.com , www.acu2008.com
1-2 Ekim 2007 Mykonos, Yunanistan	Human Reproduction in 2007	elisabettacaminiti@oscbologna.com www.oscbologna.com
5-6 Ekim 2007 Sarajevo, Bosna-Hersek	EAU 1st South Estearn European Meeting	SEEM2007@congressconsultants.com www.uroweb.org
6-10 Ekim 2007 Jeju, Kore	11th Biennial eeting of the Asia Paific Society for Sexual Medicine	assm7@apssm2007.org www.apssm2007.org
13-17 Ekim 2007 Washington, ABD	63rd Annual Meeting of the ASRM	www.asrm.org
19-20 Ekim 2007 Antalya, Türkiye	EAU 1st Eastern European Mediterreanean Meeting	World Selection Tourism Tel : +90 216 302 27 00, Fax : +90 216 302 51 41 beyza.polat@atilborsasi.com , EMM2007@congressconsultants.com
20-21 Ekim 2007 Dallas, USA	ISSWSH 2007 Fall Course	info@isswsh.org www.isswsh.org
24-26 Ekim 2007 Amman, Ürdün	ESU Organised Course on Male infertility and Paediatric Urology	esu@uroweb.org www.uroweb.org
25-27 Ekim 2007 Madrid, İspanya	Joint Meeting of the European Society of Andrological Urology (ESAU) and the European Society for Genito- urinary-Reconstructive Surgeons (ESGURS)	ESAU-ESGURS@congressconsultants.com www.uroweb.org
26-27 Ekim 2007 Zagreb, Hırvatistan	EAU 7th Central European Meeting	CEM2007@congressconsultants.com , www.uroweb.org
27-31 Ekim 2007 Luxor, Mısır	Combined Meeting of the EAU and the Egyptian Urological Association	esu@uroweb.org www.uroweb.org

Testis kanserli hastalarda sperm DNA bütünlüğü

Stahl O, Eberhard J, Jepson K, Spano M, Cwikiel M, Cavallin-Stahl E, Giwercman A.
Hum Reprod. 2006;21(12):3199-3205

Testiküler germ hücreli kanser (TGHK) genç erkeklerde en sık görülen malign hastalık olup, tedaviyle %90-95 kür şansı vardır. Bu yüksek kür oranı, genç olan bu hastalardaki fertilitenin korunmasını gündeme getirmiştir. TGHK klasik tedavisinin neden olduğu spermatogenezdeki geçici bozulma 5 yıl içinde geri kazanılmaktadır. Hayvan çalışmalarında radyoterapi ve kemoterapinin DNA hasarı yaptığı, insan spermalarında ise anöploidi oranında geçici olarak bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kanser tedavisinin sperm DNA bütünlüğünde oluşturduğu değişiklikleri araştırmak, kanser tedavisi görmüş erkeklerde yardımcı üreme tekniklerinde bu hastaların spermelerini kullanmanın risklerini değerlendirmek amaçlandı.

Toplam 96 TGHK'li hasta tedavilerinin ilk 5 yılının herhangi bir döneminde olmak üzere çalışmaya alındı. Seminom olmayan germ hücreli kanserlerde BEP, seminom olanlarda ise EP protokolü uygulandı. Hastaların 9'una sadece orşiektomi, 33'üne 2 kürden az, 23'üne 2 kürden fazla kemoterapi uygulanırken, 29'unda radyoterapi ve 2'sinde ise hem radyoterapi hem de kemoterapi uygulandı. Hastalardan orşiektomi sonrası (radyoterapi, kemoterapi ve başka cerrahi öncesi) ve tüm tedavilerin (radyoterapi, kemoterapi) tamamlanmasını takiben 6,12,24,36, 60'uncu aylarda (T_{6-60}) semen örnekleri alındı. Bu örnekler WHO kriterlerine göre değerlendirildi. Sperm DNA bütünlüğünü araştırmak için SCSA ve TUNEL yöntemleri birlikte kullanılarak, aralarındaki korelasyona bakıldı. Kontrol grubu olarak askerlerden rastgele seçilmiş 24 kişiden alınan örnekler kullanıldı. Çalışmaya alınan 96 hastanın 95'inden alınan 193 semen örneğinde SCSA, 90 hastadan alınan 159 semen örneğinde TUNEL yöntemiyle DNA Fragmentasyon İndeksi (DFI) tayin edildi. Uygulanan tedaviye göre gruplara ayrılan hastalarda, (orşiektomi, kemoterapi, radyoterapi) tedavi sonrası takip döneminde (T_6 , T_{12-24} , T_{36-60}) alınan semen örneklerinde DFI indeksleri tayin edildi. Orşiektomi grubu DFI değeri, kontrol grubu ile

karşılaştırıldı. Yine orşiektomi grubu, T_6 , T_{12-24} , T_{36-60} sürelerinde tedavi gruplarından elde edilen semen DFI'leriyle karşılaştırıldı. İstatistiksel hesaplamalarda Mann-Whitney U-testi ve Spearman's rho kullanıldı.

Sadece orşiektomi (SO) yapılanların sperm DFI'i kontrol grubundan farklı bulunmadı. Yine SO grubu ile 2 kür'den az kemoterapi alanların sperm DFI'i farklı bulunmadı. Üç kürden fazla kemoterapi alanların sperm TUNEL_{DFI}'i T_{12-24} döneminde SO'ye göre istatistiksel anlamlı düşük bulunurken, SCSA_{DFI}'i anlamlı bulunmadı. T_{36-60} 'de ise hem TUNEL_{DFI}'i hem de SCSA_{DFI}'i SO'ye göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu. Radyoterpi (RT) grubunda T_{12-24} döneminde SCSA_{DFI}'i SO'ya göre anlamlı yüksek iken, bu dönemdeki TUNEL_{DFI}'inde SO'ya göre fark bulunmadı. Yine T_{36-60} döneminde RT grubu ile SO arasında DFI'leri arasında fark bulunmadı. TUNEL_{DFI}'i ile SCSA_{DFI}'i arasındaki korelasyon istatistiksel anlamlıydı ($\rho=0.41$; $P=0.01$).

Bu çalışma kanserli hastalardaki sperm DNA bütünlüğünü araştıran en geniş çalışmadır. Aynı örneklerle uygulanan TUNEL ve SCSA yöntemlerinde saptanan DFI değerleri birbiriyle orta derecede korelasyon gösterdiği bulundu. Semen parametrelerine bakılmaksızın DNA yaralanmaları fertilitayı direkt olarak etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durum ayrıca defektif DNA'ların bir sonraki kuşağa geçmesine de neden olabilmektedir. Kanser tedavisi görenlerin, çocuklarında bu tedaviye bağlı herhangi bir yan etki daha önce yapılmış olan çalışmalarda gösterilmiş değildir. Ancak bu çalışmalar spontan gebelikler sonrası doğmuş bireyler arasında yapılmış olup, ICSI gibi doğal gebeliğin biyolojik kontrol sistemini atlayan yöntemlerin uygulanması defektif DNA'yı sonraki kuşaklara taşıma korkusunu da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle bu grup hastalara tedavi öncesi semen örneği alınarak dondurulmalı ve gerektiğinde ICSI'de kullanılmalıdır. Erkeğin maruz kaldığı radyasyonun genetik riski bilinmemektedir. Hayvan deneylerinde birtakım zararlı etkiler

gösterilmişse de, insanlarda özellikle onkolojik tedavi alanlarda bu gösterilmiş değildir. Bu çalışmada radyoterapinin sperm DNA'sında hasara yol açtığı, bunun kalıcı olmayıp uzun sürede geri döndüğü gösterilmiştir. Bu hastalarda tedavi sonrası normal semen analizi bulguları olsa bile, eğer infertil iseler sperm DNA hasarı tayini yapılmalı, yüksek bulunması halinde dondurulmuş olan örnek IC-SI'de kullanılmalıdır. İki sikluseden fazla kemoterapi alanlarda sperm DFI'inde azalma bulunmuştur. Kemoterapinin neden olduğu spermatojenik duraklamanın, sperm DNA

kırıklarındaki azalmanın sebebi olduğu düşünülmektedir. Erişkin yaş grubunu içeren onkolojik tedavilerin sperm DNA'sına olan bu etkileri, çocuk ve adolesanlarda da araştırılmalıdır. Yapılacak olan araştırmayla diğer tedavi protokollerinin yanısıra, tedavi yaşının da sperm DNA bütünlüğüne olası etkisini ortaya koyacaktır.

Çeviri:**Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut****Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD**

Kronik pulmoner enfeksiyon ve situs inversus totalis ile birlikte obstrüktif azoospermi

Obstructive azoospermia associated with chronic sinopulmonary infection and situs inversus totalis. Ichiako K, Kohei N, Okuba K, Nishiyama H, and Akito Terai. Urology 2006; 68: 204.e5-204.e7

1970’te Young kronik sinobronşial hastalık ve obstrüktif azoospermi arasında belirgin bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Young sendromunun etyolojisi kısmen belirlenmiştir, fakat genetik ya da çevresel nedenli olup olmadığı halen bilinmemektedir. Kartegener sendromunda immotil siliya bağlı kronik sinopulmoner enfeksiyon, immotil sperm ve situs inversus mevcuttur. Young sendromu Kartegener sendromuna kısmen benzese de ikisi de farklı durumlar olarak kabul edilmiştir.

Sunulan çalışmada situs inversuslu ve kronik sinopulmoner enfeksiyonu olan obstrüktif azoospermili iki olgu Young sendromunun etyolojisiyle ilişkilendirilerek sunulmuştur.

Olgu 1

İnfertilite nedeniyle başvuran 30 yaşındaki erkek olgunun daha önceden situs inversus totalis tanısı mevcuttu. Çocukluğundan beri tekrarlayan üst sinopulmoner enfeksiyon öyküsü haricinde sağlıklı bir erkekti. Yapılan bir çok spermiyogramda azoospermik olduğu saptandı. Skrotal muayenesi, endokrin tetkikleri, sitogenetik analizi ve y kromozom analizi normaldi. Testis biyopsisinde hareketli sperm bulundu ve seminifer tübül morfolojisi ve spermatogenez normaldi. Elektron mikroskopik incelemede sperm kuyruklarının klasik “9+2” morfolojisi korunmuştu. Nazal mukoza siliyasının incelenmesinde ise dış dynein kollarında kısmi defekt vardı. Testiküler spermle iki ICSI denemesinde de gebelik oluşmadı.

Olgu 2

İnfertilite nedeniyle başvuran 32 yaşındaki erkek olgunun öyküsünde tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve sinüzit öyküsü vardı. Semen analizlerinde azoospermik olduğu saptandı ve 1. ogudaki gibi bütün tetkikleri normaldi. Göğüs ve sinüs filmlerinde şiddetli sinüzit, pulmoner enfeksiyon ve situs inversus totalis saptandı.

Testis biyopsisinde spermatogenez normaldi. Normal

şekilli motil sperm epididim başında mevcutken gövde ve kuyrukta yoktu ve epididimal düzeyde obstrüksiyon olduğu gösterilmiş oldu. Nazal mukozanın elektron mikroskopik incelemesinde iç ve dış dynein kollarında kısmi defekler saptanırken siliyaların “9+2” morfolojisi korunmuştu. Epididimal sperm kullanılarak ICSI uygulandı ve situs inversusu veya solunum rahatsızlığı olmayan sağlıklı bebek doğdu.

YORUM

Erkek infertilitesi ve kronik sinopulmoner enfeksiyonun birlikteliği kistik fibrozis, immotil silia sendromu, Kartegener ve Young sendromlarında bildirilmiştir. Erkek immotil silia sendromu olan hastalarda sperm hareketisizdir. Siliyalarında ve sperm kuyruklarındaki konjenital bir defekt kronik sinopulmoner enfeksiyon ve infertiliteye neden olur. Bu olguların bazılarında situs inversus vardır ve bu duruma Kartegener sendromu denir.

Silial hareket ve sağ sol aksının belirlenmesindeki bazı proteinler ortaktır. Bu bulgular Kartegener sendromunun genetik temeli olduğunu düşündürmektedir.

Young sendromunda epididimal obstrüksiyona bağlı azoospermi ve kronik sinopulmoner enfeksiyon vardır. İmmotil silia sendromundan farkı epididimal sperm hareketli olmasıdır. Çocuklukta civaya maruz kalmanın bu duruma yol açtığı öne sürülmüştür. Kistik fibrozis ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir ama ikisi de ispatlanamamıştır. Literatürde 7 olguda hem situs inversus hem de kronik akciğer enfeksiyonu ve obstrüktif azoospermi olduğu saptanmıştır. Bu durum Young sendromunun, Kartegener sendromunun bir varyantı olabileceğini ve benzer genetik nedenlere dayanabileceklerini düşündürmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Androloji Bilim Dalı

Abakteriyel lökospermili infertil erkeklerde COX-2 inhibitörü tedavisi sonrası sperm kalitesi ve hamilelik oranları

L.Gambera, F.Serafini, G. Morgante, R. Focarelli, V.De Leo and P.Piomboni
Human Reproduction 2007; 22(4): 1047-1051

İnfertil erkeklerde ejakulatta lökosit varlığı, inflamatuvar semptomların yokluğunda dahi oldukça sık görülmektedir. 1999 WHO kriterlerine göre ejakulatta 1×10^6 /ml'den fazla lökosit görülmesi patolojiktir. Granülositler, semende en sık görülen lökositler (%50-60) iken; bunu makrofajlar (%20-30) ve T-lenfositler (%2-5) izler. İnfertil erkeklerde lökospermi sıklığı %30'dur ve bu hastaların %80'inde semende herhangi bir mikrobik enfeksiyon saptanamamaktadır. Lökosperminin infertilitedeki rolü tartışmalıdır; bazı çalışmalarda bağlantı saptanamamış iken, bazı otörler semendeki lökositlerin sperm hasarı ile yakından ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir. Bu çalışmada, selektif siklo-oksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü olan rofecoxib ile tedavi sonrasında sperm kalitesindeki değişiklikler ve intrauterin inseminasyon (IUI) ya da kontrollü cinsel ilişki sonrası hamilelik oranları değerlendirilmiştir.

İnfertilite merkezine refere edilen, 12-18 aylık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan, ejakulatta 1×10^6 /ml'den fazla lökositli olan 47 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiş, ancak azospermik hastalar çalışmaya alınmamıştır. Medikal öykü, fizik muayene, hormon profili (total testosteron, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E_2) ve β -inhibin) değerlendirilmiştir. Ayrıca ejakulat örnekleri, Mikoplazma, Trikomonas vaginalis ve Klamidya trachomatis açısından mikrobiyolojik olarak değerlendirilmiş. Hastaların eşlerinde herhangi bir sağlık sorununa rastlanmamıştır. Semen örnekleri medikal tedaviden 30 gün önce, tedavi başlangıcında ve bitiminde olmak üzere üç kez alınmış ve bakteriyel enfeksiyon saptanmayan hastalara 25 mg/gün rofecoxib 30 gün boyunca planlanmıştır.

Tedavi öncesinde yapılan Papanicolau boyaması sonra-

sı spermelerde en sık görülen bozukluklar, %45.2 akrozom yokluğu, %49.6 küçük veya yeri değişmiş akrozom, %55.1 malforme nukleus, %63.9 kuyruk patolojileri ve yaklaşık %50 sperm plazma membran hasarı olarak belirlenmiştir. Sperm sayısı tedavi öncesinde 25.1×10^6 iken tedavi sonrası 29×10^6 'ya çıkarken, sırasıyla progresif motilite %23.3 den %46.9'a, normal sperm morfolojisi %19'dan %34.1'e çıkmış; ejakulat miktarı ise 5.6 ml'den 3.6 ml'ye, lökosit sayısı 1.6×10^6 'dan 0.4×10^6 'ya ve son olarak eozin boyaması pozitif sperm sayısı %54.7'den %28.4'e düşmüştür.

Rofecoxib tedavisinin pozitif etkisi ile hastalar IUI ve kontrollü cinsel ilişki gibi yardımcı üreme tekniklerine elverişli hale gelmişler, tedavinin başlamasından 6-8 hafta sonra 28 çiftte IUI uygulanmıştır. Uygulanan toplam 62 IUI girişiminden 7 klinik hamilelik elde edilmiş (her siklustan %11.3 hamilelik) ve diğer 19 çiftte uygulanan kontrollü cinsel ilişkiden 3 klinik hamilelik saptanmıştır (%15.8).

Klinik semptomların olmaması nedeniyle ejakulattaki lökositlerin orijini belli değildir. Genellikle lökositlerin epididim kaynaklı olduğu düşünülmektedir çünkü, vazektomi sonrası ejakulatta nadiren lökosit görülmektedir. Çalışmada, tedavi ile elde edilen klinik hamilelik oranı, infertil genel popülasyonda elde edilen gebelik oranından farklı görülmemiştir. Yine de, anti-inflamatuvar tedavi ile semen kalitesindeki düzelme sonucunda çiftler IUI ve kontrollü cinsel ilişki gibi yardımcı üreme tekniklerine elverişli hale gelmişlerdir çünkü inflamasyon, spermin fertilizasyon yeteneğine zarar vererek hamilelik şansını azaltmaktadır.

Çeviri:

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

Adolesan varikoseli

David A. Diamond

Current Opinions in Urology, 17:263-267, 2007

Adolesan varikoselinin insidansı %15'dir. Grade II ve III varikoselin %6 sıklıkla görülüyor olması, adolesan erkeklerde ve cerrahi olarak düzeltilebilecek olan konjenital anomaliler arasında en sık görüleni olmasına sebep olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar 4 ana konuya yoğunlaşmıştır:

1. Patofizyolojisi: Varikoselin zararlı etkisinin artmış testis ısısına bağlı olduğu yolunda ortak kanı mevcuttur. Bu etkinin artmış kan akımına bağlı olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen, eğer tek başına bu sorumlu olsaydı, daha yüksek grade'li varikosellerin onarımı sonrası, daha düşük grade'lilere oranla fertilité'de daha fazla bir düzelme olması beklenirdi ki, bu klinik olarak gösterilememiştir. Isı şok protein A2 ekspresyonunun, primer hücresel yanıt olarak arttığı gösterilmiş ve yapılan çalışmalar sonrası bu ekspresyon düzeylerinin, termal tolerans için bir moleküler marker görevi yapabileceği öne sürülmüştür. Varikoselede, reaktif oksijenin arttığını, antioksidanların azaldığını, varikoselektomi sonrası ise mitokondriyal respirasyon komponenti ve potent bir antioksidan olan Coenzim Q10 düzeylerinde değişiklikler olduğu ve oksidatif stresin azaldığının göstergesi olan 4-hidroksi-2 nonenal protein ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Varikoselede, sperm fonksiyonu için marker görevi yapabileceği düşünülen DNA fragmentasyonunda artış olduğu ve varikoselektomi sonrası bu DNA denatürasyonunun azaldığı bulunmuştur.

2. Tanı ve cerrahi endikasyonlar: Adolesanlarda, Doppler ultrasonografi (USG) ile yapılan prevelans çalışmasında, sadece fizik muayene ile görülen %15'lik prevalansın çok üzerinde bir prevelans değeri (%42) bulunmuştur. Doppler USG ve venografi ile yapılan bir çalışmada, hastaların %77'sinde nutcracker fenomeninin olduğu gösterilmiştir. Fakat tanı için yapılan doppler USG'nin fizik

muayene'ye ek olarak bilgi verip vermediği, subklinik varikoselin opere edilip edilmemesi gerekliliği tartışmalıdır. Varikoselektomi sonrası semen parametrelerindeki en iyi düzelmenin, pre-operatif spermatik ven çapı 3 mm'yi geçtiğinde ve spermatik venöz reflünün operasyonla düzeltildiği hastalarda olduğu bildirilmiştir. İki testis arasındaki boyut farkının %20'nin üzerinde olması durumunda, normal değerlerin altında total hareketli sperm sayısı olma ihtimalinin %59 olduğu bildirilmiş ve bu boyut farkı olan hastalarda, cerrahinin gerekliliği için yol gösterici olan spermiogram'ın yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Klinik varikosel'i olanların 1. derece yakınlarının %50'sinde de, varikosel grade'i veya bilateral oluşu ile bağımsız olarak, varikosel görüldüğü bildirilmiştir.

3. Cerrahi Teknik: Başarıları kanıtlanmış klasik Ivanissevich ve Palomo tekniklerine yeni teknikler eklenmiştir. Transperitoneal Laparoskopik Palomo tekniğinin başarısı açık cerrahi ile benzerdir (%98-99). Hidrosel gelişme ihtimalinin daha fazla (%12-23) olduğu fakat perioperatif skrotal Isosulphan blue enjeksiyonu kullanılarak lenfatik drenajın gösterilmesiyle, bu oranın %2-3'e kadar düştüğü gösterilmiştir. Subinguinal girişim sırasında mikrocerrahi kullanıldığında, arteriyel ve lenfatik koruma sağlanabildiği ve bunun da hidrosel riskini azalttığı gösterilmiştir. Gubernakuler dallar bağlanmasa da %98'lik başarı oranlarına ulaşılmıştır. Mikroskopik cerrahi ile rekürens ve hidroselin olmadığı, loop büyütme ile %3 rekürens ve hidrosel, büyütme olmadan ise %9 rekürens ve %6 hidrosel görüldüğü retrospektif çalışmayla gösterilmiştir. Subinguinal mikroskopik teknik sırasında arter bağlandığı takdirde, %5 ihtimalle testiküler atrofi gelişebildiği bildirilmiştir.

4. Cerrahi Başarı: Varikoselektomi sonrası %50-90 hastada testis boyutlarında artış görüldüğü bildirilmiştir. Mikroskopik cerrahi kullanılarak yapılan subinguinal ve

yüksek ligasyon sonrası testikuler kan akımında belirgin bir fark görülmediği gösterilmiştir. Ağrı için yapılan varikoselektomi sonrası %61 hastada ağrının tamamen, %22 hastada ise kısmen geçtiği bildirilmiştir.

Sonuç: Adolesan varikoselin patofizyolojisi ve tedavisi hakkında bilgilerimiz yapılan çalışmalarla artmaktadır. Fakat neden sadece bazı varikosellerde testikuler atrofinin geliştiği veya spermatogenezis'in bozulduğu sorusuna

yanıt bulacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Spermatogenezis'e ve fertiliteye olan etkisini açığa çıkaracak çalışmalar, cerrahi için hasta seçimi yönünden de yol gösterici olacaktır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Tulga Eğilmez

**Başkent Üniversitesi Adana Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği**

Neonatal bilateral testis torsiyonu: Acil eksplorasyon için savunma

Maciej Baglaj ve Robert Carachi

The Journal of Urology, Vol. 177, 2296-2299, June 2007

Testis torsiyonu akut cerrahi gerektiren bir acil durumdur. Her yaş grubunda oluşabilirse de neonatal ve adolesan dönemde insidansı pik yapar. Büyük çocuklarda cerrahi yaklaşım herkes tarafından kabul edilen bir tedavi şeklidir. Neonatal torsiyon için ise tek ortak bir yaklaşım söz konusu değildir. Yenidoğanların az bir kısmı bilateral torsiyon ile başvurmaktadır. Nadir olsa da bu durum anorşi ile sonuçlanabilir. Bu tablonun görüldüğü bildirilen hasta sayısı 50'yi geçmemektedir. Bu nedenle klinik ve cerrahi yaklaşım tam oturmamıştır. Bu çalışmada bilateral perinatal torsiyon hakkında yazarın deneyimleri ve veritabanının toplam değerlendirmesi sunulmuştur.

Öncelikle yazarın kliniğinde 1986-2005 tarihleri arasında doğum sonrası ilk 30 gün içinde tanı alan testis torsiyon kayıtları incelenmiş ve 3 adet bilateral testis torsiyonu vakası bulunmuştur. Literatürde mevcut veritabanı araştırıldığında 45 bilateral testis torsiyonu vakası ortaya çıkarılmıştır.

Son 20 yıl içinde yazarın kliniğinde 58 yenidoğan testis torsiyonu nedeniyle tedavi altına alınmıştır. Tüm hastalarda tanı intraoperatif olarak doğrulanmıştır. Tüm olgularda kontralateral testisin inspeksiyonu ve fiksasyonu uygulanmıştır. Bilateral testis torsiyonu 3 hastada gözlenmiştir. Hastaların ikisinde skrotal patoloji postnatal muayene ile

tanı almıştır. Bu hastalar sırasıyla 18, 26 ve 72. saatte acil ameliyata alınmışlardır. Gonadların komplet enfarktüsü 2 hastada görülmüş olup orkiektomi ile tedavi edilmişlerdir. Patoloji ile iskemi gösterilmiştir. 1 hastada ise testis fiks edilmiş ve alınan biyopsi sonucu hemorajik enfarktüs görülmüş ve çok az canlı alana rastlanmıştır. 6 aylık takibinde testislerin atrofik olduğu görülmüştür.

Veritabanındaki 48 hasta (3'ü yazarın kliniğinde tanı almış olan hastalar) incelendiğinde ise bu tablonun prognozunun kötü olduğu görülmüştür. Testiküler akımın gösterilmesi ile ortaya konan cerrahi başarı 96 testisin yalnızca 3'ünde (%3,1) sağlanmıştır. Operasyon zamanı major bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Yazarın kendi serisinde 24 saat sonrasında tedavi altına alınmış olan hastalarda prognozun kötü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle prognoz ne kadar kötü olursa olsun, tanı, olası tedavi ve prognoz değerlendirimi için acil operasyon kuvvetle önerilmektedir.

Çeviri:

Dr. Evren Süer, Uzm. Dr. Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Üroloji AD

Vazektomi düzeltilmesi sonrasındaki hamilelik oranları üzerine anne yaşının etkisi

Edward R. Gerrard, Jr., M.D., Jay I. Sandlow, Robert A. Oster, Ph.D., John R. Burns, M.D., Lyndon C. Box, M.D., and Peter N. Kolettis, M.D.
Fertil Steril 87; 1340-4:2007.

Materyal ve Metod: Temmuz 1995-Mart 2005 arasında 3 ürolog tarafından yapılan mikrocerrahi vazektomi düzeltilmesi sonuçlarını değerlendirdik. Vazovazostomi (VV); GAA 1 kat tekniği veya 2 kat tekniği ile yapıldı. Vazoepididimostomi; 2 kat yöntemi ile end-to-side tekniği ile yapıldı. Semen analizi cerrahiden 4 hafta ve 3 ay sonra, takipte gebelik oluşana dek her 3 ayda bir tekrarlandı. Takipler görüşme, telefon veya mektup yöntemi ile yapıldı. Altı ile 12 aydan daha az izlem süresi olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Gebeliği oluşan ancak semen analizi olmayan hastalar patent vaka olarak kabul edildi. 12 aydan daha az izlem süresi olan hastalar gebelik oluşsa bile gebelik oranları analizden çıkartıldı. 1 yıl takiplerinde gebelik oluşmayan hastalar semen analizleri olmasa bile gebe olmayanlar grubuna dahil edildi.

İstatistiksel Analiz: Hastalar 5 ayrı yaş grubuna kategorize edilerek aralarında karşılaştırma yapıldı. Analiz değişkenleri buna göre saptandı. Tukey test-Fisher exact test bu amaçla kullanıldı.

Sonuçlar: 294 hastanın kriterlere uygun olduğu görüldü. Gruplar, uygulamalarda birbirine benzer yöntemler kullanılan hastalardı. (Vazovazostomi, vazoepididimosto-

mi, obstrüktif interval, kadın faktörü, tekrar prosedürlerin sayısı ve vazal sıvının kalitesi).

Patency oranları sırasıyla %90, %89, %90, %86 ve %83 olarak bulundu. Yaş grupları; 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 ve 40+ idi. Gebelik oranları sırasıyla %67, %52, %57, %54 ve %14 şeklindeydi. 20-24, 25-29, 34-34, 35-39 ve 40+ gebelik oranları kadın partner yaşı 40 ve üzeri olanlarda; 39 ve daha az olanlara oranla oldukça düştü (%14'e %56).

Tartışma: Yapılan çalışmalar gösterdi ki vazektomi sonrası gebelik oranları, kadın partnerler 39 yaş veya daha genç ise daha iyi görünmektedir. Gebelik oranları kadın partner yaşı 40 ve üzerindeyse düşmektedir. Daha yaşlı hastaların gebelik hakkında karar verme aşamasında gebelik oluşma ihtimalinin oranı hakkında bilgilendirilmesi gereklidir. Kadın partner yaşı 40 ve üzeri olan hastalarda erkek yaşının etkisi esas olarak kadın faktörüne bağlıdır. Çünkü yaşlı kadınların partner yaşı da büyük olmaktadır. Esas olarak yüksek erkek yaşının düşük gebelik oranları üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

Çeviri:

Dr. Kubilay Sankaya, Doç. Dr. Ayhan Karabulut
SB. Ankara EA Hastanesi Üroloji Kliniği

Hidroselektomi sırasında gelişen iyatrogenik epididim yaralanmalarının mikrocerrahi teknik ile onarımı

Hopps CV, Goldstein M.
J Urol 2006 ;176:2077-9.

İyatrogenik reproduktif sistem yaralanmaları, hasta infertilite nedeniyle başvurana kadar anlaşılmayabilir. Diğer taraf normal olduğu sürece, tek taraflı yaralanmaların klinik önemi olmayabilir. İyatrogenik vas deferens yaralanması inguinal herniorafi, renal transplantasyon, appendektomi ve spermatoselektomi gibi inguinal, pelvik, abdominal ve skrotal cerrahi girişimler sırasında gelişebilir. Vas yaralanmasının mikrocerrahi teknik ile onarımı sırasıyla %65 ve %39'luk, patens ve gebelik oranları sağlamaktadır. Bu çalışmada hidroselektomi sırasında iyatrogenik epididim ve vas deferens yaralanmasına ikincil gelişen obstruksiyonu tedavisinde mikrocerrahi tekniğin sonuçları incelenmiştir.

Bu çalışmada iatrogenik epididim ve skrotal vas deferens yaralanması olan ve hidroselektomi operasyonu öyküsü olan 8 infertil hasta (4 hasta bilateral yaralanma, 4 hastada unilateral yaralanma) incelenmiştir. Obstrüksiyon gelişmesi ile klinik bulgu arasındaki ortalama süre 16 (6-32) yıl olarak saptanmıştır. Tek taraflı yaralanması olan hastalar diğer tarafta testiküler patoloji olması nedeni ile bilateral yaralanması olan hastalar gibi azospermikti. Hastaların dördüne iki taraflı vazoepididimostomi, ikisine tek taraflı vazoepididimostomi ve diğer ikisine de çapraz vazovazostomi yapılmıştır. Postoperatif semen analizi 6 hastada değerlendirilebilmiştir. Toplam 5 (%83) hastanın

postoperatif semen analizinde sperm görülmüş olup üçünde hareketli, ikisinde de hareketsiz sperm izlenmiştir.

İyatrogenik reproduktif sistem yaralanmaları en sık pediatrik inguinal herniorafi sırasında (%0.8-2) gelişmektedir. İki taraflı yaralanması olanlar ile tek taraflı yaralanması olup diğer tarafta testiküler veya obstrüktif patolojisi olan olgular infertilite sorunu ile karşılaşmaktadırlar. Vas yaralanmalarının mikrocerrahi teknik ile onarımı neticesinde patens oranları %65-86 gebelik oranları da %24-39 arasında değişmektedir. Hidroselektomi ve spermatoselektomi sırasında gelişen epididimal yaralanma oranı sırasıyla %5.6 ve %17.1 olarak bildirilmektedir. Hidrosel kesesinin geniş eksizyonu, özellikle epididim ve tunika vajinalisin birbirine çok yakın olduğu kuyruk bölgesinde, epididimal yaralanmaya neden olabilir. Hidroselektomi sırasında reproduktif sistem yaralanmasına bağlı olarak obstrüksiyon veya infertilite gelişebilir. Mikrocerrahi teknik ile onarım sonrasında ejakülatta sperm elde edilmesi, infertil çiftlere doğal yolla veya yardımcı üreme teknikleri ile gebelik sağlama şansı vermektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Nihat Uluocak

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnsan skrotumunun biyolojisi ve yaşam tarzının etkisi

Richard Ivell

Reproductive Biology and Endocrinology, 5:15-22, 2007

Erkek gonadlarının özelleşmiş bir kese olan skrotumda ve vücut dışında taşınması sadece memelilere ait bir özelliktir. Yetişkin testislerinin geçici süre vücut sıcaklığına maruz kalmasının spermatogeneze ve/veya erkek fertilitesine belirgin zarar verdiği kesindir.

Testiküler ısı artışıyla ilişkili en sık iki patoloji, kriptorşidizm ve varikoseldir. Kriptorşidizm bir veya her iki testisin skrotum içine normal inişini tamamlayamayarak batin içinde veya inguinal kanalda kalmasıdır. Erken çocukluk döneminde testislerin inişinde yetersizlik testiküler fonksiyonları özellikle de sperm üretimini ve fertilitayı olumsuz etkilemektedir. Ayrıca testiküler kanser gelişimiyle de ilişkisi vardır.

Çok sayıda çalışma spermatogenezin ısıya çok hassas olduğunu göstermiştir. Önceleri neonatal ve prepubertal dönemde spermatogenezin çok yavaş olduğu düşünüldü ve cerrahi düzeltme (orşiopeksi) puberte başlangıcından önce herhangi bir yaşta yapıldı. Son çalışmalar bu görüşün yanlış olduğunu ve vücut sıcaklığının spermatogonial kök hücre sayılarını, belirgin şekilde etkilediğini göstermiştir. Orşiopeksinin uygulanma yaşı ile testis biyopsisi sonrası elde edilen germ kök hücre sayıları arasında ters bir orantı vardır. Bu olay hücrel veya moleküler düzeyde net olarak açıklanamamıştır. Bu olayda tamamen testisin uygunsuz ısı ortamında kalması mı, yoksa inmemiş testise neden olan faktörlerin etkisi mi olduğu konusu net değildir.

Varikosel, skrotumda venöz kan damarlarının genişlemesidir ve genellikle kan akımında artışa neden olur. Bunun sonucu oluşan oksidatif stres ve lokal ısı artışı yetersiz spermatogeneze neden olur.

Giyim tarzı ve özellikle dar giysilerin giyilmesinin önemli hale tartışmalıdır. Birkaç çalışmada sedanter meslek sahibi olanların (uzun yol şöförlüğü gibi) skrotumlarının ortalama olarak yüksek ısıya maruz kaldığı ve sonuç ola-

rak sperm üretimlerinin ve fertilité oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir. Oniki hafta boyunca gece uyurken küçük bir cihazla skrotal serinletme yapılan oligospermik hastaların semen kalitelerinin arttığı gösterilmiştir.

Perinatal ve prepubertal dönemdeki yaşam şeklinin üreme üzerine etkisi hakkında bildiklerimiz ise sınırlıdır. Bebek bezinin uzun süre kullanımı, skrotal ısıyı 1 – 2 °C artırmaktadır. Modern bezler plastik kaplı eski bezlere göre ısıyı daha az artırmaktadır. Birkaç yıl boyunca kötü bez kullanımı skrotal ısıyı yüksek tutarak skrotumda geç kalınmış inmemiş testis benzeri etki yaratabilir.

Epididim, spermilerin testisten çıktıktan sonra maturasyonlarını tamamladıkları ve fertilizasyon yeteneği kazandıkları organdır. Epididim epitelyum hücre kültürleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, epididimin en önemli ürünlerinden biri CD 52'nin (major sperm yüzey antijeni) skrotal ısı olan 33 °C'de epididim hücreleri tarafından üretilirken, batin içi sıcaklığı olan 37 °C'de üretiminin tamamen inhibe olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada skrotal ısı artışının sadece testisleri değil, spermilerin depo yeri olan epididimi de etkilediği gösterilmiştir. Skrotal ısı artışının epididimin gelişimi üzerine etkilerini araştıran bir çalışma yoktur.

Sonuç olarak giyim, postür, meslek ve bebek bezi kullanımı gibi faktörler erkek fertilité parametrelerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Yazar, insanın deney hayvanlarından prepubertal dönem uzunluğu, giysi veya bebek bezi kullanımı ve benzeri faktörler açısından farklı olması nedeniyle bu konularda yapılacak çalışmaların zor olacağını ve gelecekte yapılacak araştırmalarla bugünkü bilgilerimizin çürütülebileceğini belirtmektedir.

Çeviri:

Dr. Deniz Abat, Doç. Dr. İ. Atilla Ardoğan

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD

Yüksek çözünürlüklü sonografi ile yetişkin epididim ve vaz deferensinin normal ve varyant görünüşleri

Normal and Variant Appearances of the Adult Epididymis and Vas Deferens on High Resolution Sonography
Thierry Puttemans, Annick Delvigne, Daniel Murillo. *Journal of Clinical Ultrasound* 2006; 34: 385-392.

Epididim, vaz deferens (VD), seminal veziküller ve ejakulatuar kanallar fertilitede kritik rol oynarlar. Epididim maturasyon ve transportta önemli rol alırken, sperm kalitesinin kontrolünde kısmen sorumludur. Epididim, VD veya ejakulatuar kanallardaki tıkanıklık sperm kalitesinde düşmeye ve infertiliteye neden olur. Yüksek çözünürlüklü ultrasonların kullanıma girmesiyle infertil erkeklerin epididim ve VD'lerinin görüntülenmesi genel kabul görmüştür. Bu retrospektif çalışmanın amacı yüksek çözünürlüklü ultrason kullanarak yetişkin epididim ve VD'in sonografik görüntüsü, anatomik pozisyonu ve boyutunu belirlemektir. Ardışık 112 infertil erkeğe skrotal ultrason yapıldı. İnferilitite dışı nedenle müracaat eden ve skrotal ultrason değerlendirilmesi yapılan 84 hasta referans grubu olarak alındı. Bütün muayeneler aynı radyolog tarafından yapıldı. Hasta supin pozisyonunda, penis ve testis kendi doğal pozisyonunda iken görünüm, anatomik pozisyon, epididim ve VD boyutu sırasıyla hesaplandı. Epididim ve VD görünümü ile VD tranvers görüntüsü (arter ve ven) referans grupla karşılaştırıldı. Epididim ve VD anatomik pozisyonu standart longitudinal ve transvers görünümü ile sağlandı. Boyut ise sistemik olarak 4 seviyede belirlendi. Epididim başı (EH) epididim gövdesi (EB) epididimal deferential loop (EDL) olarak adlandırılan epididim kuyruk birleşkesi (ET) ve VD ölçüldü. VD'nin en büyük anteroposterior çapı spermatik kordun inguinal seviyedeki tranvers çapı ölçülerek hesaplandı.

İnfertil grubun %88.4'ünde referans grubun %97.6'sında EH testisin üst polünün üzerinde, EDL ise alt polün altında idi (varyantA). EB testis lateralinde ET ise VD'nin önünde idi. İnfertil grubun %9'unda (3'ü sağ, 6'sı sol), referans grubun %6'sında (1'i sağ, 4'ü sol) EB testis posteriorunda, EDL ters dönmüş ve VD ET'nin anteriorun-

da (varyant B). Varyant A'da VD başlangıçta testis lateralline, EB ve EH'nin posterioruna lokalize idi. İnfertil grubun %11.6'sında (5'i sağ, 8'i sol), referans grubun %2.4'ünde (1'i sağ, 1'i sol) epididim testisle karşılaştırıldığında ters dönmüştü, EH testis alt polünün altında ve EB testis posteriorunda idi. Bu hastalarda VD spermatik kordla birleşmeden önce ikincil bir loop oluşturmaktadır. Kontrol ve referans gruptaki EH, EB, EDL ve VD ölçümleri arasında ve her grubun sağ-sol testis ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Her iki grupta en sık görülen epididim anatomik pozisyonu beklenen anatomik pozisyonudur. Biz akılda tutulması gereken 2 epididim pozisyonu bulduk. Varyant B daha önce literatürde tariflenmiş ve tanısı kolaydır. Longitudinal bakıda EB testis posterioruna lokalizedir. Varyant C'yi infertil grupta daha sık gördük ve epididim longitudinal eksende rotasyonedir, epididim ters dönmüştür ve EH testis alt polünün altındadır. Bu ikinci varyasyon literatürde henüz tanımlanmamıştır. Ultrason ile tanısı zor olan bu varyantta EH testiküler appendiksin varlığı ile ve özellikle küçük hidroselli vakalarda kolayca tanınır. Bu durumun klinik önemi tam bilinmiyor ancak azalmış sperm kalitesinden sorumlu olabilir. Bizim çalışmanın sınırlayıcı yönü referans grubun infertilite öyküsüne göre değil de klinik semptomlara göre seçilmesiydi. Bu nedenle hastaların gerçek fertilitate öyküsü hakkında kesin bilgi alamadık. Sonuç olarak yüksek frekanslı ultrason radyoloğa epididim ve VD hakkında kesin anatomik bilgiler verir.

Çeviri:

Araş. Gör. Nurettin Şahin, Doç. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Çocuklarda testis tümörü: Tek merkez deneyimi

Siam Oottamasathien, John C. Thomas, Mark C. Adams, Romano T. DeMarco, John W. Brock III, and John C. Pope IV
2007 BJU INTERNATIONAL 99,1123–1126

Testiküler ve para testiküler tümörler çocukluk çağında oldukça nadir olarak gözlenmektedir. Yolk Sac tümörünün prepubertal çağda en sık olarak görüldüğü belirtilmiş olsa da birçok güncel yayın benign lezyonların daha sık olduğu yönündedir. Bunların büyük kısmının testis koruyucu yaklaşımla başarılı bir şekilde tedavi edilebilecekleri gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, bu tümörler ile ilgili deneyimlerimiz ışığında her hasta için uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesine yardımcı olacak faktörleri belirlemektir.

Vanderbilt Çocuk Hastanesinde 1998-2005 tarihleri arasında testis tümörü nedeniyle tedavi edilmiş olan çocukların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Yaş, klinik tablo, tanı yöntemleri, tedavi metodu, histopatoloji değerlendirilen parametrelerdir. Birçok hastada AFP ve BHCG, hemen her hastada ise USG ile değerlendirim gerçekleştirilmiştir. Yaş olarak 144 aydan daha büyük olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

11 hasta tüm bu tanımlanan kriterlere uymaktaydı. 7 hasta ağrısız skrotal kitle, 3'ü inguinal herni/hidrosel ve 1'i inmemiş testis ile doktora başvurmuştur. 7 hastada USG uygulanmış olup hepsinde intraparankimal kitle görülmüştür. Tümör markerları 8 hastada görülmüş, 3'ünde AFP'de artma saptanmış, orkiektomi sonrası bu değerler normale inmiştir. 8 hastada çekilmiş toraks, abdomen ve

pelvis CT'lerin yalnızca 1'inde mediastinal adenopati ile yaygın metastatik hastalık tespit edilmiştir. Tüm hastalar radikal inguinal orkiektomi yöntemi ile tedavi edilmiştir. Patoloji sonuçları: 4 teratom, 2 yolk Sac tümörü, 2 epidermoid kist, 1 ekstrarenal nefroblastomatozis ve 2 paratestiküler rabdomyosarkom olarak gelmiştir. Rabdomyosarkom olan hastalara kemoterapi uygulanmıştır. Hiçbir hastada radyoterapi veya RPLND yapılmamıştır. Ortalama takip 20,3 ay olarak belirlenmiştir. 11 hastadan 10'u sağ kalmış olup 1'i rabdomyosarkom metastazı nedeniyle ölmüştür.

Az sayıda hasta olmasına rağmen benign tümörler daha çok olarak gözlenmiş olup teratom bunlardan en sık olanıdır. Malign ve paratestiküler tümörler belirli oranda görüldüğü için başlangıçta radikal inguinal yaklaşım önerilmekte, klinik tablo iyi, frozen kesit analizleri benign lezyon yönünde ise testiküler koruyucu yaklaşım düşünülecek yaklaşımlardan biri olmalıdır.

Çeviri:

Dr. Evren Süer, Uzm. Dr. Berk Burgu,

Doç. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi
Üroloji AD**

Obstrüktif azoospermili erkek hastada transperineal ince iğne aspirasyonu kullanılarak veziküla seminalislerden sperm elde edilmesi

Cerruto MA, Novella G, Antonioli SZ, Zattoni F.
Fertil Steril. 2006;86:1764

İnfertil çiftlerin yaklaşık %5'inde görülen azoospermi, erkek infertilitesinin en ağır şeklidir. Obstrüktif azoospermiye bağlı infertilite tedavisinde intrasitoplazmik sperm injeksiyonunun (ICSI) 1993 yılında uygulamaya girmesi ile birlikte pek çok mikrocerrahi ve aspiratif yöntem spermatozoa elde etmek için geliştirilmiştir. Bununla birlikte azoospermili erkeklerde ICSI işlemi için gerekli olan spermle-ri elde etmede kullanılan spesifik yöntem henüz bulunmamaktadır. Anorgazmi sorunu olan infertil bir erkekte, seminal veziküllerden sperm elde etmek için transrektal yaklaşım kullanılarak gebelik sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmadan hareketle yazarlar azoospermili bir erkek hastada transperineal yol ile ince iğne aspirasyonu yaparak sperm elde edilebileceğini düşünmüşlerdir.

Semen analizinde azoospermi dışında anormallik bulunmayan otuzbir yaşındaki erkek hasta değerlendirilmiştir. Hastanın klinik muayene ile rutin hematolojik ve hormonal incelemeleri normal olarak saptanmıştır. Rektal MR incelemesi, iki taraflı seminal veziküllerde genişleme ile ejakülatuar kanalların proksimaline doğru uzanan 15x8 mm boyutlarında içi sıvı dolu kistik yapı olduğunu gösterdi. Litotomi pozisyonunda, transperineal olarak TRUS eşliğinde, prostat apeksine 22 Fr ince iğne ile %1 mepivakain yapıldı. Ardından 17 Fr koaksiyal iğne (ultrason üzerinde ataşman ile iğnenin bulunduğu kısım) yerleştirildi. Her iki veziküla seminalisten toplam 11 mL ve median kistten de 1 mL sıvı aspire edildi. Aspire edilen sıvıdaki sperm sayısı 100 milyon/mL ve sperm hareketi de %15 olarak saptandı. Elde edilen bu sperm dondurularak yapılacak olan ICSI işlemi için uygun koşullarda saklandı. Orta hat kistinden yapılan sıvı aspirasyonu ise mülleryen kist olduğunu ortaya koydu.

Artifisiyel inseminasyon ile ICSI gibi yöntemlerde kullanılmak üzere testis, vas deferens ve veziküla seminalislerden sperm elde edilmesi için açık cerrahi girişim ve perkütan yaklaşımlar gibi yöntemler bildirilmiştir. Testislerden

sperm elde edilmesinin ICSI işlemi için standart yaklaşım şekli olduğu bildirilse de bu yolla sperm elde edilmesinin lokalize testiküler fibrozis, kanama, enfeksiyon ile genel anestezi gerektirmesi gibi sakıncaları olabilmektedir. Bu yan etkileri en aza indirmek için transrektal yol ile veziküla seminalislere ince iğne aspirasyonu (FNAVS) yöntemi geliştirilmiştir. Sunulan bu çalışmada transrektal FNAVS yöntemi modifiye edilmiştir. Transrektal ya da transperineal FNAVS yönteminin endikasyonları distal ejakülatuar kanal kaynaklı obstrüktif azoospermi ile ejakülasyon bozukluklarını içermektedir. Transrektal FNAVS işleminde rektal kontaminasyon olasılığından dolayı transperineal FNAVS yönteminin daha uygun olduğu görülmektedir. Bundan başka 21 Fr iğne yerine 17 Fr iğne kullanılması ile anlamlı sayıda sperm elde edilmesi için büyük miktarlarda sıvının aspirasyonu mümkün olmaktadır.

Prostat biyopsilerinde koaksiyal iğne kullanılması, geleneksel transperineal yaklaşıma göre hastanın toleransını artırdığı gibi ağrı yakınmasını da azaltmaktadır. Aynı sonuçların koaksiyal iğne kullanılarak FNAVS'de elde edilmesi mümkündür. Düşük ejakülat volümlü infertil hastalarda mülleryen kanal kisti ile ejakülatuar kanal kistinin ayırt edilmesinde TRUS eşliğinde yapılan aspirasyonun incelenmesi önemlidir. Bu çalışmada transperineal yol ile alınan aspirasyon örneğindeki sıvının mülleryen kanal kistine ait olduğu ve 3 ay sonrası semen parametrelerinin düzeldiği görüldü. Koaksiyal iğne kullanılarak transperineal yol ile FNAVS yapmak, sperm elde etmede yeni bir yöntem olarak yardımcı üreme teknikleri içine ilave edilebilir. Dahası, bu teknik, tedavi edilebilir obstrüktif azoospermili hastalarda prostatik mülleryen kistinin tanınmasında güvenle kullanılabilir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Oligozoospermik ve normozoospermik hasta ejakulatlarında VASA geninin farklı ekspresyonları

Xin Guo, Yao Ting Gui, Ai-Fa Tang, Li-Hua Lu, Xin Gao, Zhi-Ming Chai
Asian J Androl 2007; 9(3): 339-44

Spermatogenez, diploid testiküler kök hücrelerinin haploid spermatozoaya dönüşümü ile karakterize bir süreçtir. Bu süreçte meydana gelen bozukluklar infertilite ile sonuçlanır. İnfertiliteye neden olan ana sebepler oligozoospermi, astenoospermi, teratoospermi ve azospermidir. Spermatogenezde rol oynayan moleküler mekanizmalar son yıllarda çözülmeye başlanmıştır ve bu sürecin düzenlenmesinde 2000 civarında gen sorumludur. Bu genlerin çoğu otozomal olup, 30'a yakını ise Y kromozomundadır.

VASA, Dead-Box ailesine ait bir gen olup, ATP bağımlı RNA helikaz tarafından kodlanır. İnsanlarda 5q kromozom üzerinde haritalanmıştır ve ekspresyonu over ve testislerle sınırlıdır. İnsan ejakulatında ekspresyonu ile ilgili herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Bu çalışmada yazarlar, VASA geninin ejakulatta tespit edilmesini ve bu gen ekspresyonunda olabilecek farklılıkların spermatogeneze yansımaları ortaya koymak istemişlerdir.

Pekin Üniversitesi Shenzhen Hastanesi İnfertilite Merkezi'nde normozoospermik ve oligozoospermik hastaların ejakulatlarında çalışma yapılmıştır. Sperm analizi, 1999 WHO kriterleri alınarak yapıldı. Ejakulatta %5'ten fazla ölü spermatozoa bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Yıkama ve santrifüj işlemlerinden sonra matür spermler toplandı ve RNA analizi yapmak için -80 °C'de depolandı.

Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), quantitative RT-PCR (QRT-PCR), immüno fluoresan ve western blotting teknikleri kullanılarak VASA mRNA ve VASA protein araştırması yapıldı. RT -PCR ile ejakulatta VASA mRNA ekspresyonu tespit edildi. Oligozoospermik ve normozoospermik olguların ekspresyonları arasındaki farklılığı ölçmek için QRT-PCR kullanıldı. Oligozoospermik olgularda VASA mRNA ekspresyonu normozoospermiklere göre 5 kat daha düşük düzeyde tespit edildi. VASA proteini belirgin olarak spermatozoanın stoplazmik membranı üzerinde lokalize edildi ve bu oligozoospermiklerde anlamlı derecede düşük bulundu.

Matür spermatozoalarda bulunan kompleks mRNA'lar

motilite, kapasitasyon, akrozomal reaksiyon, fertilizasyon ve embriyo gelişiminde önemli görevler üstlenirler. Bu mRNA'ların orjinlerinin ne olduğu tam olarak tespit edilememiştir. Bazı çalışmalarda, insan matür spermatozoası, spermatogenezden arta kalan transcript kalıntıları olarak tanımlanmışlardır ve spermatogenezin durumu hakkında bilgi verdikleri öne sürülmüştür. VASA da bu süreçte önemli görevler alan genlerden biridir. Önceki çalışmalarda VASA gen ekspresyonu spermatositte gösterilmiş, spermatozoada ise bu mümkün olmamıştır. Bu çalışmada ise, VASA mRNA ekspresyonu, ejakulattaki spermatozoa üzerinde tespit edilmiş, kantitatif olarak miktarı ölçülmüş, normozoospermiklerde oligozoospermiklere göre 5 kat daha fazla oranda bulunduğu ortaya konulmuştur. VASA proteinin, oligozoospermik olgularda stoplazmik membran üzerindeki down regülasyonu Western blotting yöntemi ile gösterilmiştir. Bu bulgularla, VASA'nın infertilitede moleküler bir marker olarak kullanılabileceği önerilmektedir.

VASA, embriyonik kök hücrelerin primordial germ hücrelerine ve spermatogonialara dönüşümünde de önemli roller üstlenmektedir. Bu sebeple; düşük VASA ekspresyonunun, spermatogenik hücre ve sperm üretiminde düşüklükle sonuçlanan, primordial kök hücre ve spermatogoniumda dönüşüm anormalliklerine yol açabileceği, çalışmanın yazarları tarafından vurgulanmaktadır.

Özetle bu çalışmada, insan ejakulat sperminde VASA gen ekspresyonu gösterilmiş ve bu ekspresyonun, infertilitesi olan oligozoospermik hasta grubunda azaldığı ortaya konulmuştur. Bu genin ekspresyonundaki azalmanın, bazı erkek infertilitesindeki spermatogenetik anormalliklerin sorumlusu olabileceği, bu nedenle sperm mRNA analizinin infertilitede moleküler marker olarak kullanılabileceği yazarlar tarafından speküle edilmiştir.

Çeviri:

Yrd. Dr. Bülent Şen, Doç. Dr. Kenan Karademir
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği

Evli erkeklerin semen parametrelerinin örnek-içi değişimi

F. Francavilla, A. Barbonetti, S. Necozone, R. Santucci, G. Cordeschi, B. Macerola and S. Francavilla
international journal of andrology 30 (2007) 174–181., 2007

Semen analizi erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde temel testtir. Ancak semen analizi sonuçları çeşitlilik gösterebilmektedir. Bu amaçla sağlıklı normospermik ve/veya fertil kişilerde belirli cinsel perhiz süresi sonrası semen parametrelerinin “örnekteki değişken katsayısı” (within-subject coefficients of variation (CVw)) incelenmiştir. Keel ve ark yaptığı (2006) çalışmada infertil erkeklerde fertil erkeklere göre CVw daha geniş olduğu rapor edilmiştir. Cinsel perhiz süresinin fertil ve infertil kişilerin semen parametrelerini farklı etkilediği bilinmektedir. Sperm kalitesine mevsimlerin etkisi üzerine Baker ve ark 1991 yılında yaptığı çalışmada kış mevsiminde oligozoospermik erkeklerin sperm hareketliliğinin yaza göre düşük olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada amaç evli infertil erkek hastalarda semen parametrelerindeki örnek içi değişkenliği analiz etmek, cinsel perhiz süresi ve mevsimsel değişikliklerin semen parametrelerinin konu içi değişkenliğini değerlendirmektir.

Çalışma sırasında, toplam 436 erkekten, 2180 ejakülat (her erkekten 5 kez ejakülat) alınmıştır. Cinsel perhiz süresi 2-7 (n=1212) gündür. Intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanan siklus sayısı 253, perhiz süresi en az bir gündür, bu süre ≥ 3 gün ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma 5 yıl süresince yapılmıştır. IUI programına 2 yıl infertilite süresi olan açıklanamayan veya tanısız swim up sonrası hareketli spermi > 1 milyon olan subfertil erkekler dahil edilmiştir. Semen toplanması ve analizi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kılavuzunda belirtilen yöntemlere bağlı kalınarak yapılmıştır. Toplam sperm sayısı: Ejakülat volumu x ml deki sperm sayısı, Toplam ileri hareketli sperm sayısı: Toplam sperm sayısı x ileri hareket yüzdesi.

İstatistiksel analiz, parametrik analizlerde semen parametrelerindeki sayılarını normalize etmek için sayıların kare kökü alınarak kullanılmıştır. Örnek içi değişim katsayısı; Ortalamanın karekökünün ortalamaya bölünmesi ile hesaplanır. Örnek içi standart deviasyon ve tek ortalama ara-

sındaki korelasyon Spearman korelasyon testi ile hesaplanmaktadır. İki yönlü rasgele etkideki sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC), değişken bileşenleri arası total değişken bileşenlerine göre ölçülerek kullanılmaktadır. ICC, her bireydeki kuvvetle tekrarlanan ölçülerin nasıl korele edildiğini hesaplamaktadır. Böylece semen parametrelerindeki örnek içi yoğunluk ölçümü belirlenir. Yüksek ICC değeri örnek içi yüksek dalgalanmayı gösterir. Cinsel perhiz süresi ve mevsime bağlı olarak semen parametreleri varyansın iki yönlü analizi ile değerlendirilmiştir. Ardışık iki günde üretilen ejakülat Wilcoxon eşli ikili test ile karşılaştırılmıştır. Semen parametrelerinin karşılaştırılması Kruskal-Wallis test ile yapılmıştır.

Sonuç

Toplam 436 erkeğin her birinden 5 kez ejakülat alınarak analiz yapılmıştır. Semen parametrelerinde örnek içi standart ortalama $\pm$ standart sapma ve örnek için değişim katsayısı (CVw) belirlenmiştir. Hacim 3.3 ± 0.27 ml örnek için değişim katsayısı (CVw) %27.1, Sperm sayısı $56.7 \pm 42.7 \times 10^6/\text{ml}$ CVw %56.8, ileri hareketli 43.9 ± 34.2 CVw %34.2, hızlı ileri hareketli 22.7 ± 11.1 CVw %59.2 Hareketli sperm sayısı $20.3 \pm 11.9 \times 10^6/\text{ml}$ CVw %67.8, toplam sperm sayısı $129.4 \pm 76.7 \times 10^6/\text{ml}$ CVw %63.4, toplam hareketli sperm sayısı $64.3 \pm 43.5 \times 10^6/\text{ml}$ CVw %73.2. Örnek içi değişim katsayısını aralığı 0.73-0.27 kadardır. Sperm sayısının değişim katsayısı tüm popülasyonda sabit kalma eğilimindedir.

Sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC): Tüm analiz edilen parametrelerde yüksek ICC değerleri görülmüştür (0.78-0.92). Bu da gösteriyor ki örnek içi dalgalanmalar örnekler arası çeşitliliğe göre düşüktür. En yüksek ICC değeri sperm sayısında ICC= 0.92, motil sperm konsantrasyonunda ICC= 0.91 en düşük ise ICC= 0.78 olarak bulunmuştur.

ICC değerleri için iki örnekten beş örneğe kadar azalan gözlem sayısı ile yoğunluğun gittikçe azaldığı görülür. Bu

azalmanın olduğu en yoğun parametreler sperm sayısı ve hareketliliğidir ve üç örneğe karşılık beş örnek analiz edildiğinde sonuçlar anlamlıdır.

Cinsel perhiz süresinin uzunluğunun ve mevsimin etkisi; cinsel perhiz süresinin uzunluğu ile hareketli sperm sayısı etkilenmektedir. İki günlük cinsel perhiz süresi ile sperm sayısı 3-5 gün ve 6-7 günlük perhizle de anlamlı düşük bulunmuştur. Mevsimsel fark ise gözlenmemiştir Sıcak ayların (Temmuz-Eylül) soğuk aylara (Kasım-Mayıs) göre negatif etkisi vardır.

Ardışık iki gündeki ejakülat üretiminin karşılaştırılması; Ejakülat hacmi 1. örnekte (cinsel perhiz süresi ≥ 3) 2.8 (3.3 ± 2.6) ml 2. örnekte (cinsel perhiz süresi 1) ise 2.2 (2.5 ± 1.2) P değeri <0.0001 , Toplam sperm sayısı 1.örnekte 102×10^6 ($197.8 \pm 423.7 \times 10^6$), 2. örnekte 80 (123.5 ± 127.2) $\times 10^6$ $p < 0.0001$ Toplam hareketli sperm sayısı 1. örnekte 55 (124.9 ± 191) $\times 10^6$ 2. örnekte 41 (74.6 ± 88.4) $\times 10^6$ $p < 0.0001$. Cinsel perhiz süresi >3 gün olan 1. örnek ile

bundan 1 gün sonra alınan 2. örnekteki semen hacmi, sperm sayısı ve toplam hareketli sperm sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sonuç çok kısa cinsel perhiz süresi ile semen hacmi ve diğer parametreleri azalabilir fakat oligo ve/veya oligoastenozoospermide semen kalitesinde iyileşme olabilir. Yukarıdaki köklü bulgulara göre (CVw, ICC) özellikle kötü semen kalitesi olduğunda sık ejakülasyonun olumlu etkisi yoktur. Bunun yanında, oligo ve/veya oligoastenozoospermide ovulasyonla eşzamanlı günlük koitlerden vazgeçilmemelidir. Bunun yanında IUI için bir günlük cinsel perhizle semen alınmalı, özellikle birbirini takip eden iki günde çift IUI cesaretlendirilmelidir.

Çeviri:

Uzm. Kim. Gülşen Aktan

İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı Androloji Laboratuvarı

İkiz gebelik yüksek semen kalitesi ile ilişkilidir

Camilla Askund, T.K. Jensen, N. Jorgensen, A. Tabor, L. Sperling ve N.E. Skakkebaek
Human Reproduction 22(3);751-5, 2007

İkiz oranları erkek ve kadının doğurganlığını değiştiren belirleyiciler olabilir. Önceki çalışmalar spontan dizigotik (DZ) gebeliklerin kalıtım, ırk, anne yaşı, vücut kitle indeksi ve doğum sayısı ile etkilendiğini göstermiş, buna karşılık monozigotik (MZ) gebelik etiolojisi açıklanamamıştır. 1960 ve 1970'lerde DZ gebeliklerde yaygın düşüş görülürken MZ gebelikler sabit kalmıştır. 1980'lerden sonra fertilizasyon amaçlı artan ilaç kullanımı ve IVF tekniklerinin kullanımıyla DZ gebeliklerde belirgin bir artış görülmüştür. DZ gebeliklerin doğurganlık ölçütü olarak kullanılabilmesi hipotezi iki çalışmada test edilmiştir. Bunlardan biri gebelik için uzun süre beklemenin ikiz gebelik şansını düşürdüğü; ikincisi subfertil erkekte DZ şansının azalması, düşük semen kalitesine bağlı olabileceğini söyleyen çalışmalardı. Bununla birlikte ikiz babalarında semen çalışmaları halen eksiktir. Bu yüzden çalışmada doğal ikizlerin babalarında semen kalitesi üzerine çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmaya, 37 DZ ve 5 MZ ikiz babası dahil edilmiş ve 349 normal fertil erkek referans grubu olarak incelenmiştir. Tüm katılımcılar için şart Danimarka'da normal ilişkisi sonucu ve infertilite ilacı kullanmadan doğmuş olmalarıydı. Dışlanma kriterleri arasında; önceki infertilite-subfertilite hikayesi, istenmeyen gebelik ve uzamış TTP sayılmıştır. Buna karşın ikiz babası olanlar referans grubu dışında tutulmuştur. İstatistiksel analizde değişkenler semen hacmi, sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, hareketli ve normal morfolojik yapıda sperm sayısı olarak tanımlanmıştır. İkiz babalarının semen kalitesi referans grubu ile karşılaştırılarak değerlendirme yapılmıştır. Önce ortak noktalar değerlendirilmiş, semen örneklerinin ortak noktaları için anne yaşı, parite, baba yaşı incelenmiş, ek olarak motil sperm oranı, ejakulasyonun süresi karşılaştırılmıştır.

Sadece sperm morfolojisi ve motilitesi için önemli olmasına rağmen DZ ve MZ ikiz babalarının semen kalitesi referans gruba göre daha iyi olarak değerlendirilmiştir. TTP öyküsü DZ babalarının 34'ünde MZ babalarının 13'ün-

de belirlenmiştir. DZ babaları MZ babalarından daha yaşlı olarak bulunmuştur (37-34yıl). Düzeltmelerden sonra, referans gruba göre DZ babalarının sperm motilitesi %11,5 MZ babalarının ise %12,5 daha fazla bulunmuştur. Normal morfolojik sperm oranları ise referans gruba göre %3,6 ve %4,6 fazla bulunmuştur. Ayrıca DZ babalarında referans gruba göre farklılık %24,7 daha yüksek sperm konsantrasyonu ve %21,8 daha yüksek sperm sayısı olarak hesaplanırken buna karşılık MZ babalarında bu değerler sırasıyla %17 ve %16,4 daha fazla bulunmuştur.

Çalışma sonucunda DZ babalarının referans gruba göre daha çok normal ve daha çok motil spermlere sahip olduğu görülmüştür. Normal morfolojiye sahip sperm oranı doğurganlığı gösteren en önemli bulgulardandır. DZ babaları ile referans grubu arasında bu oran %3,6 gibi az da olsa Guzik'in çalışmasına göre anlamlı bulunmuş. Unutmayalım ki bu iki grup arasında motilite açısından da fark vardı. Bu ikisi birlikte ele alındığında yüksek semen kalitesi ile ikiz babası olma şansı artıyor gibi görünmektedir. Anne yaşı ve parite DZ gebelik olasılığını etkilemektedir. Bunlar yükseldikçe oran da artmış. Ama semen kalitesini de göz önüne aldığımızda bunların sonucu pek de etkilemediği ortaya çıkmış. Spontan DZ gebelik yüksek doğurganlık işareti olarak görülür ve çift ovulasyonu gösterir bu da fertilizasyon ve gebelikte sonuçlanır (Lazar 1978). Eğer maternal faktörler eşit kabul edilirse o zaman 2 yumurtanın döllenmesi semen kalitesine bağlı olabilir. Beso 2004 yılında anne yaşı ve pariteyi de hesaba katınca artan TTP ile ikiz gebelik şansının azaldığını ortaya koymuştur. Yine Richiardi anne yaşı ve subfertil erkekleri bir arada incelediğinde daha düşük ikiz gebelik şansı olduğunu rapor etmiştir. Bu çalışma ise anne yaşı hesaba katılsa dahi ikiz babalarının semen kalitesinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuş. Sürprizlerden biri de MZ ikiz babalarının referans grubundan daha kaliteli semene sahip olmalarıdır. Genital hastalıkların semen kalitesini etkilemediği be-

lirilmektedir. 1960-1970'li yıllarda ikiz sayısının düşmesi azalan doğurganlığa bağlanmış ama net olarak ortaya konulamamıştır. Bu çalışma ise DZ ikiz oranlarının semen kalitesinden etkilenebileceğini göstermiştir. Sonuçta bu çalışma DZ ikiz oranının toplum doğurganlığının bir göster-

gesi olabileceğini ortaya koymaktadır.

Çeviri:

Dr. Gürkan Çoban, Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Mikrocerrahi vazoepididimostomide farklı 4 tekniğin sonuçlarının ve geç başarısızlıklarının kıyaslanması

From the Department of Urology, and the Center for Male Reproductive Medicine and Microsurgery, Cornell Institute for Reproductive Medicine, Weill Medical College of Cornell University, The New York Weill Cornell Medical Center, and the Center for Biomedical Research, The Population Council, New York, New York
Vol. 174, 651-655, August 2005

Vazektomi Amerika'da çok sık yapılan bir operasyondur ve 20. yy'ın başlarından itibaren vazektomi sonrası geri dönüşü sağlayabilmek için vazovazostomi operasyonları başarıyla uygulanmaktadır. Ancak vazal akımı sağlamak için vazovazostomi her zaman uygulanabilir bir seçenek olamamaktadır. Eğer epididimal bir tıkanıklık söz konusu ise spermin ejakulata taşınımını sağlayabilmek için vazoepididimostomi operasyonunun uygulanması gerekmektedir. Bizim bu çalışmada hedefimiz vazoepididimostomi tekniklerinin etkinliklerinin çeşitli yönlerden kıyaslanmasıdır. Çalışmamızda en çok uygulanan 4 vazoepididimostomi tekniğinin etkinliğini kıyasladık. Bunlar uç uca anastomoz (EE), uç yan anastomoz (ES), trianguler 3 süturlu intusepsiyon (TIVE) ve longitudinal 2 sütürlü intusepsiyon (LIVE) dir.

uygulanmasını takiben dilate olmayan bir epididimis ve sperm veya bol berrak sıvı görüldüyse vazovazostomi uygulandı. Sıvı uygulanmasını takiben eğer kalın dış macunu benzeri vazal sıvı görüldüyse, sperm olmayan sıvı tespit edildiyse ve epididim dilatasyonu tespit edildiyse hastaya vazoepididimostomi uygulandı. Vazoepididimostomi ameliyatları cerrahi teknik, izlem süresi, sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi, gebelik oluşumu ve geç başarısızlık yönünden değerlendirildi. Geç başarısızlık operasyon sonrası ejakulata sağlam sperm dönüşünün olduğunun belirlenmesinden sonra en az iki ardışık sperm analizinde hastanın azoospermik olarak bulunması şeklinde tanımlandı.

Sonuçları tabloda şu şekilde özetleyebiliriz:

Tablo 1.

Gruplar	Hasta sayısı	Postop izlem süresi(ay)	Sağlam sperm dönüşü	Semen analizinde hareketli sperm olan erkek	Spermin ejakulata ortalama dönüş süresi	Gebelik oranı	Ejakulatta sperm kayboluş oranı
LIVE	17	17,2	12/15(80)	10/15(67)	2,9(1-6)	4/9(44)	0/9(0)
TIVE	38	70,8	16/19(84)	13/19(68)	2,8(1-11)	6/13(46)	1/13(7,6)
ES	32	116,7	20/27(74)	10/27(37)	2,8(1-13)	4/10(40)	5/10(50)
EE	66	140,2	30/41(73)	20/41(49)	3,5(1-17)	4/20(20)	6/20(30)
Chi-skoru			0,95	0,2	0,94	0,07	0,04

Ocak 1992-Şubat 2004 arasında tek bir cerrahın belirlenen dört ayrı teknikte yaptığı 153 vazoepididimostomiyi değerlendirdik. Obstruksiyon sebepleri olarak 71 hastada vazektomi (7-41 yıl önce), 68 hastada enfeksiyon, 10 hastada çocukluk çağında geçirilmiş operasyonlara sekonder nedenler tanımlanırken, 4 hastada etyoloji belirlenemedi. Cerrahi öncesi tüm hastalar en az iki ardışık semen analizi neticesinde azoospermik olarak belgelendi. Bütün hastalara skrotal eksplorasyon yapıldı ve cerrahi esnasında salin vazogram uygulanarak sperm var mı diye bakıldı. Sıvı

Geç başarısızlık oranı bakımından intusepsiyon metodları ile diğer iki anastomoz metodu arasında belirgin farklılık vardır. Vazoepididimostomiler sonrasında sperm danitesi ES'de 5,3milyon/cc ile en düşük düzeyde gözlenirken, motilite bakımından da en düşük orana ES cerrahisi sahip bulunmuştur. Cerrahi geçiren erkekler arasında %37 ile ejakulata en az sperm geçiş oranına sahip metod olan ES'nin tanımlanan teknikler arasında en az başarılı olduğunu düşünmekteyiz. Gebelik oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Vazoepididimostomi mikrocerrahisi teknik gelişmelere çok açık bir cerrahi olsa da sonuçlar göstermektedir ki anastomoz performansını kolaylaştıran TIVE ve LIVE metotları EE ve ES ye göre çok daha iyi sonuçlar vermektedir. Bunun nedeni olarak biz anastomoz hattının su geçirmezliği sayesinde sperm granuloma oluşumunun azalmasını görmekteyiz. Sperm granuloma ve enflamasyon riskini azaltarak kanalın açık kalımının arttığına inanmaktayız.

Sonuç olarak TIVE ve LIVE metotlarının EE ve ES'ye göre çok daha etkin olduğu düşüncesine sahibiz. Ancak bununla ilgili daha fazla izlem süresi olan daha kapsamlı çalışmaların yapılması yerinde olacaktır.

Çeviri:

Dr. Ali Furkan Batur, Uzm. Dr. Lütfi Tunç
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Y kromozomu delesyonu olan infertil erkekler için basitleştirilmiş gene özgü tarama

Yen-Ni Teng, Ying-Hung Lin, Yung-Chieh Tsai, Chao-Chin Hsu, Pao-Lin Kuo, and Yung-Ming Lin.
Fertility and Sterility 2007; 87: 1291-1300.

Y kromozomunun uzun kolundaki azospermik faktörlerin (AZF) delesyonu, üzerinde çok çalışılmış ve spermatogenik bozukluğun Klinefelter sendromundan sonraki ikinci en sık genetik faktör olduğu belirlenmiştir. Bu genler Yq11 alt bölgelerinin üst, orta ve alt bölümlerinde sırayla AZFa, AZFb ve AZFc olarak bulunmaktadır. Bunların çeşitli varyasyonları vardır. Ne kadar çok belirteç kullanırsa sensitivite o kadar artar ancak çok fazla belirteç kullanırsa ilgisiz polimorfik varyant bulmaya ve yoğun işgücü ve pahalı çalışmalara neden olur. Y kromozom delesyonu infertil erkeklerde önemli genetik bir defektir ve bunu tespit etmek için basit ve güvenilir testlere ihtiyaç vardır.

Avrupa Androloji Akademisi (EAA) ve Avrupa Moleküler Genetik Kalite Ağı (EMQN) aşağıdakileri içeren basit bir tarama önermiştir. Bunlar altı ardışık etiketlenmiş yerdir. AZFa için sY84 ve sY86, AZFb için sY127 ve AZFc için sY134, sY255'dir. SRY ile ZFY/ZFX kontrol olarak konmuştur. Bu primer testin 3 AZF bölgesindeki delesyonların %95 den fazlasını gösterdiği kabul edilmiştir.

Özetlenen çalışmada STS yerine gene özgü belirteçler kullanılmıştır. Bunun sebebi ise bu belirteçlerin delesyona uğramış genlerin patolojik rolü hakkında daha çok bilgi vermeleridir. Bu belirteçler; USP9Y, DBY, RBM1 ve DAZ'dır. Buna ek olarak SMYC eklenmiştir. Bu beş belirteç paneli infertil erkeklerde ilk tarama olarak değerlendirilmiş ve üç protokol oluşturulmuştur:

PROTOKOL1: USP9Y, DBY, SMYC, RBM1 ve DAZ'dan oluşan 5 gene özgü belirteçten oluşmaktadır.

PROTOKOL2: Protokol 1'i doğrulamak ve delesyonların genişliklerini tanımlamak için kullanılan 14 gene özgü belirteçten oluşmaktadır.

PROTOKOL3: EAA/EQMN tarafından önerilen STSlerden oluşur ve 5-belirteç tarama panelinin performansını karşılaştırmak için kullanılmıştır.

Bu çalışmada Nisan 2001 ve Aralık 2005 arasında oligospermi veya non-obstrüktif azospermili 627 infertil erkek ve fertilitesi kanıtlanmış 212 erkek kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Kontrol grubundaki olgular kromozomal karyotipleri normal ve yardımcı üreme tekniklerini kullanmadan elde ettikleri en az 2 çocukları olan erkeklerdir.

Protokol 1'i kullanarak 41 infertil erkekte Y delesyonu bulundu. Kontrol grubundaki 212 olguda hiç delesyon yoktu. Protokol 2'yi kullanarak yine 41 infertil erkekte Y delesyonu bulundu. Bunlar Protokol 1 ile aynıydı. Protokol 2'yi kullanarak 5 farklı delesyon paterni gözlemlendi. Protokol 3'ü kullanarak AZFa delesyonları (sY84 ve sY86) gösterilememiştir. Protokol 1 ve 2'de AZFa gen delesyonu izole edilen hastalar Protokol 3'de delesyon yok olarak tespit edilmiştir.

Bu seride delesyon frekansı %6.5'dir (41/627). Bu 41 hastanın 3'ü (%7) AZFa, 8'i (%20) AZFb+AZFc ve 30'u (%73) AZFc delesyonudur. Dünya çapındaki Y delesyonlarının insidansı yaklaşık bu çalışma ile aynıdır.

Sonuç olarak bu çalışmadaki PCR protokolleri ile EAA/EQNN protokol çalışmalarının sonuçlarının izole AZFa gen delesyonu dışında uyumlu olduğu gözlemlendi. Bu 5 belirteç çalışma ilk etap tarama paneli olarak oluşturulabilir. Bu protokol işgücünü azaltabilir.

Çeviri:

Araş. Gör. Dr. Mehmet Ali Ergül, Doç. Dr. Oğuz Ekmekçioglu
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnsan spermi apoptozisi, morfoloji ve sperm deformite indeksi arasındaki ilişki

Nabil Aziz, Tamer Said, Uwe Paasch and Ashok Agarwal
Human Reproduction Vol.22, No.5 pp. 1413–1419, 2007

Genetik mekanizma kontrolünde olan apoptosis programlanmış hücre ölümüdür. Olgunlaşmış spermelerde apoptosise bağlı hücre hasarı, ayırıcı belirteç olarak rapor edilmektedir. Aktiflenmiş caspase3, mitokondrial membran potansiyel (MMP) bütünlüğünün azalması, DNA fragmentasyonu, ejakülat sperminin farklı kısımları tarafından salınan apoptosis belirteçleridir. Apoptotik sperm varlığı infertil erkeklerde fertil erkeklere göre daha yüksektir. Bazı çalışmalarda semen parameterlerinin apoptosis ile ilişkili olmadığı belirtilirken bazı çalışmalarda ise apoptotik hücreler ile sperm canlılığı, motilitesi arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmektedir. Ayrıca morfoloji değerlendirilmesinde kullanılan katı kriterlere göre normal morfolojili sperm oranı ile apoptotik sperm hücreleri arasında negatif bir ilişki vardır. Çalışmadaki amaç; ejakülat spermindeki apoptosis ile sperm morfoloji, sperm deformite indeksi (SDI) arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Bu çalışma sırasında semen örnekleri Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) klavuzunda belirtilen kurallara göre yapılmıştır ve bu klavuzda belirtilen normal değerlere sahip donörler üzerinde çalışılmıştır. Semenler çift yoğunluklu gradientten geçirilerek hazırlanmıştır. Kontrol çalışması için bir kısım hazırlanmış spermier ayrılmış diğerleri ise Magnetik hücre sırlaması (MACs) işlemine tabi tutulmuştur. Aktive olmuş caspas seviyesi ve mitokondrial membran potansiyel bütünlüğü (MMP) magnetik hücre sırlaması sonrası anenexin – negatif ve anenexin – pozitif olan gruplarda apoptosis belirteci olarak değerlendirilmiştir. Magnetik hücre sırlaması ile hasarlanmış membranlı spermierin izolasyonu annexin ile bağlanmış mikrobeadler ile spermierin inkübasyonu ile yapılmıştır. Aktive edilen caspase aktivite seviyesi, Fluorescein ile işaretlenmiş caspase inhibitörleri kullanılarak spermde tesbit edilmiştir. Sperm morfolojisi katı kriterlerine göre değerlendirilmiş-

tir. Morfoloji değerlendirme sırasında sperm deformite indeksi ile skorlama yapılmaktadır (SDI) (SDI: Toplam defekt sayısı/ değerlendirilen sperm sayısı) Ayrıca borderline (sınır) defekleri anormal kabul edilmektedir.

Sonuçlar donör olarak elli kişi üzerinde çalışılmıştır.

Apoptotik olmayan sperm fraksiyonlarında;

Aktive olmuş caspase3 seviyesi, kontrol grubu ve apoptotik gruptaki seviyeden düşük bulunmuştur. Bozulmamış membran potansiyeli kontrol ve apoptotik gruba göre yüksek bulunmuştur. Sperm Deformiti indeksi apoptotik grup ve yoğunluk farkı ile ayrılan spermierdekine göre anlamlı olarak düşük olarak bulunmuştur.

Motilite apoptotik gruba göre yüksek olarak bulunmuştur.

Apoptotik olan ve olmayan grupta mitokondrial membran potansiyeli ve sperm caspase aktive yüzdeleri arasında negatif korelasyon vardır. Aktive edilen caspase3 aktiviteli spermier ile normal morfoloji oranı arasında negatif korelasyon vardır. Aktive olan caspase3 aktivitesi ile sperm deformite indeksi, akrozomal defekt oranı, orta parça defekti, sitoplazmik atık, kuyruk defektları arasında pozitif korelasyon vardır. Mitokondrial membran potansiyeli ile normal morfoloji oranı arasında pozitif, sperm deformite indeksi, akrozomal defekt, sitoplazmik atık, orta parça defektları kuyruk defektları arasında negatif korelasyon var. Mitokondrial membran potansiyeli ile sperm motilite oran ve mitokondrial membran potansiyeli arasında pozitif korelasyon aktif caspaslı spermier ve sperm deformite skoru arasında negatif korelasyon vardır.

Çeviri:

Uzm. Kim. Gülşen Aktan

İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı Androloji Laboratuvarı

Prof. Dr. Ahmet Metin



Abant İzzet Baysal Tıp Fakóltesi, Üroloji AD Başkanı

1956 yılında Ankara'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini 1962-1973 yılları arasında TED Ankara Koleji'nde tamamladı. 1979 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nden mezun oldu. Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde ihtisasını tamamlayarak 1984 yılında Üroloji Uzmanı, 1991 yılında Üroloji Doçenti, 2004 yılında Üroloji Profesörü oldu. Uzmanlık sonrası 1984-1985 yıllarında İzmit Askeri Hastanesi, 1985-1988 yıllarında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Nefroüroloji Kliniği, 1988-2003 yıllarında TCDD Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği'nde çalıştı. 1988, 1991, 1993 ve 1996 yıllarında çeşitli sürelerle Londra Üniversitesi Üroloji Kliniği'nde gözlemci olarak bulundu. 2003 yı-

lında Abant İzzet Baysal Üniversitesi'ne geçerek Üroloji Anabilim Dalı Başkanı oldu. 2005 yılında Tıp Fakóltesi Dekanı oldu ve bu görevini iki yıl süreyle sürdürdü. 40'ı yurtdışı olmak üzere 180'in üzerinde yayın ve tebliği, bu yayınlarına SCI kapsamındaki dergilerde yapılmış 75 adet atfı, Ürolojide spesifik konuları soru cevap tarzında işleyen 3 adet basılmış kitabı vardır. Androloji Terimleri Sözlüğü'nün hazırlanmasında da görev almıştır. Üroloji kongrelerinde alınmış 1 adet birincilik, 1 adet üçüncülük ödülü vardır. Androloji, Kadın Ürolojisi ve Rekonstrüktif Üroloji konuları özel ilgi alanıdır. İyi derecede İngilizce bilmektedir. Evli ve iki çocukludur.

İnterstisyel sistit ve kadın cinsel işlev bozukluğu

¹Op. Dr. M. Burak Hoşcan, ¹Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ekinci, ²Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, ²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

İnterstisyel sistit veya ağrılı mesane sendromu ani idrar sıkıştırması, sık idrara çıkma ve/veya pelvik ağrı ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen, mesanenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalığın semptomları bazen oldukça şiddetli olabilmekte ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (1). İnterstisyel sistitli hastaların yaşam kalitesinin kronik böbrek yetmezliği olan hastalardan bile daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2).

Cinsel işlev bozukluğu ise kadınların yaşam kalitesini etkileyen diğer bir klinik tablodur ve geniş çaplı klinik çalışmalarda kadın cinsel işlev bozukluğu görülme sıklığının genel popülasyonda %43'e vardığı görülmektedir (3). Son yıllarda kadın cinsel fonksiyonları üzerine yapılan araştırmaların artmasıyla, büyük oranda kadınlarda görülen bir hastalık olan interstisyel sistitin cinsel işlev bozuklukları ile birlikte olabileceğini düşündüren veriler ortaya çıkmaktadır. Bu derlemede amacımız, kadınların yaşam kalitesini oldukça etkileyen ve bugüne kadar tam anlaşılmayan iki klinik tablo olan interstisyel sistit ve cinsel işlev bozukluğu ilişkisinin şimdiye kadar yayınlanmış çalışmalar ışığında gözden geçirilmesidir.

İnterstisyel sistit, nadir görülen bir hastalık olarak bilinmesine karşın gerçekte, tanı konulandan çok daha yüksek oranlarda görülmektedir. Hastalar teşhis edilmeden önce birçok doktor tarafından görülmekte ve uzun süre bu hastalıkla birlikte yaşamaktadır (2). İnterstisyel sistit çoğunlukla kadınlarda görülmektedir. Pek çok çalışmada erkeklerle oranla kadınlarda on kat daha sık olduğu bildirilmiştir (4-6). Genellikle 40 yaş civarında görülmekle beraber, hastaların %25'i 30 yaşının altında olup, hatta çocuklarda da görülebilmektedir (5,7). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise interstisyel sistit prevalansının 100,000 kadında 197, erkekte ise 100,000 de 41 olduğu bildirilmiştir (8). İnterstisyel sistit, bir asırdan uzun bir süredir bilinen bir hastalık olmasına rağmen etyolojisi ve tedavisi ile ilgili

li henüz yeterli gelişme sağlandığı söylenemez. Hanash ve Pool'un 1969 yılında, "Hastalığın sebebi bilinmemektedir, teşhisi oldukça zordur, tedavisi geçici ve palyatiftir" şeklinde yaptıkları tespitler günümüzde de geçerliliğini korumaktadır (9). İnterstisyel sistitin etyopatogenezi hakkında çok sayıda teori öne sürülmüştür. Muhtemel sebepler arasında; enfeksiyon, otoimmünite, disfonksiyonel mesane epiteli, mast hücre infiltrasyonu ve nörojenik mekanizmalar yer almaktadır. Ancak hiçbirinin kesin olarak rol oynadığı gösterilememiştir. Bunlardan mast hücre aktivasyonunun patogeneze önemli rolü olduğu düşünülmektedir (10-12).

Uluslararası Kontinans Derneğine göre; üriner enfeksiyon veya başka patoloji olmadan, mesane dolumuyla ilişkili suprapubik ağrının eşlik ettiği gündüz ve gece artmış idrar yapma sıklığı ağrılı mesane sendromu olarak adlandırılmakta, ancak hastalığın tanısında patognomonik bir bulgu veya test bulunmamaktadır (13). Tablo 1 ve 2'de interstisyel sistitte tanı esnasında hastalarda bulunan klinik semptomlar, fizik bulgular ve sıklıkları görülmektedir (14). İnterstisyel sistitin tanısı ve tedavisi ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, hastalığın teşhisi tamamiyle hekimin uyanık ve şüpheli olmasına bağlıdır (15). Genellikle interstisyel sistitin tanısı hastalığın semp-

Tablo 1. Tanı esnasındaki klinik semptomlar (14)

Semptom	Hasta (%)
acil idrar hissi	57-98
gündüz idrar sıklığı	84-97
ağrı	66-94
noktüri	44-90
dizüri/ağrılı idrar	71-98
suprapubik ağrı	39-71
perineal ağrı	25-56
mesanede spazm hissi	50-74
pubik basınç hissi	60-71
disparoni	46-80
depresyon	55-67
aşırı hematüri	14-33

Tablo 2. Tanı esnasındaki fiziksel bulgular (14)

Fizik bulgu (%)	Hasta
Mesane boynu hassasiyeti	19-96
Disforik ruh hali	51
Suprapubik hassasiyet	32-50
Levator ani duyarlılığı	37
Servikal hareket duyarlılığı	21
Posterior vajinal duvar hassasiyeti	12
Rektal hassasiyet	10
Kostovertebral açısı hassasiyeti	7
Atrofik vajinit	5
Vulvodinia	3

tomatolojisine yol açabilecek olan diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle konmaktadır. Hastaların %90'ı kadın ve semptomların başlangıcı 30-50 yaşlar arasındadır. İnterstisyel sistit hastaları sürekli olarak sık aralıklarla idrar yapmaktan ve ani idrar yapma hissinden şikayet etmektedirler. Mesane doldurulduğunda artan suprapubik ağrı ve boşaltıldığında geçen pelvik rahatsızlık hissi vardır. Noktürü, genellikle hastaların hepsinde görülmektedir. Cinsel temas esnasında ağrı duyulması hastalığın diğer semptomları arasında sayılabilir. Genelde interstisyel sistit hastaları doğru teşhis konuluncaya kadar 3-7 yıl süre ile bu rahatsızlıkları çekmektedirler (16,17).

Bazı çalışmalarda mesane kaynaklı pelvik ağrının, pelvisin herhangi bir yerinde hissedildiği ve menstruasyon ve cinsel ilişki gibi durumlardan etkilendiği bildirilmiştir (4,18,19). İnterstisyel sistitte bilinen klasik semptomların dışında bazı hastalar pelvik ağrı ve cinsel ilişkiyle ilgili ağrı gibi, şikayetler nedeniyle sıklıkla endometriosis, vulvar vestibülit veya vulvodinia gibi yanlış jinekolojik tanılar alabilmektedir (18,20). Son zamanda yapılmış bazı çalışmalarda pelvik ağrı şikayeti olan jinekolojik hastaların %38-81'inde interstisyel sistit olabileceği bildirilmiştir (21,22). Ağrılı cinsel ilişkinin interstisyel sistitle birlikteliğini gösteren bazı çalışmalar (8,23,24) bulunmakla birlikte, interstisyel sistitli kadınlardaki cinsel fonksiyonları araştıran az sayıda yayınlanmış çalışma mevcuttur (25). Ottem ve ark. kadın cinsel işlev bozukluğu indeksi (FSFI) kullanarak yaptıkları çalışmada, interstisyel sistitli kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda seksüel ağrı ve disfonksiyon görüldüğünü bildirmiştir (Tablo 3) (25). İnterstisyel sistitle ilişkili disparoni, ilk tanımlanmasından 50 yıldan fazla süre geçmesine rağmen giderek artan oranda görülmektedir (4,18,26). Daha önceden endometriosis veya kronik pelvik ağrı tanısı almış hastalarda interstisyel sistit

Tablo 3. Kadın cinsel işlev bozukluğu indeksi (FSFI) skorları (25)

Domain	İ. sistitli hastalar	Kontrol grubu	P değeri
istek	3.1±1.5	4.1±1.2	0.004
uyarılma	3.4±1.9	5.1±1.4	0.0002
lubrikasyon	3.7±2.1	5.2±1.3	0.003
orgazm	3.5±2.0	5.1±1.3	0.0008
doyum	3.6±1.9	4.8±1.4	0.006
ağrı	2.9±1.9	5.6±1.3	<0.0001

görülme sıklığı yüksektir (21). Pelvik ağrı şikayetleri ve interstisyel sistit olan hastalara jinekolojik teşhisler konabilmektedir (18,20,24).

Veriler yeni tanı almış interstisyel sistitli hastaların çoğunda cinsel birleşme ile ilişkili ağrı olduğunu göstermektedir (25). Ayrıca, bu hastalarda, kontrol grubuyla kıyaslandığında kadın cinsel işlev bozukluğunun tüm alanlarında düşük skorlar vardır (25). Benzer bulgular internet ortamında yapılan bir çalışmada da ortaya konmuştur (27). Önceki çalışmada kadın cinsel işlev bozukluğunun tüm alanlarının interstisyel sistitli hastaları genel olarak etkilediği gösterilmiştir (25). Klinisyenler hastalarda işeme öyküsünü dikkatli bir şekilde almalı ve kadın cinsel işlev bozukluğunun sebebi olarak mesane kökenli ağrı veya interstisyel sistit olasılığını da göz önünde bulundurmalıdır.

Kadınlarda cinsel işlevi değerlendirmek için pek çok sorgulama formu mevcuttur (28). Bunlardan sadece FSFI ve Golombek Rust Inventory of Sexual Satisfaction ağrı durumlarını ölçmektedir. FSFI çok iyi çalışılmıştır ve FSFI ağrı skorları menstrüel sıklusa bağlı hormonal değişimlerden de etkilenmemektedir (29).

Disparoni interstisyel sistitli hastalar arasında sık rastlanan bir şikayettir (4,18,20,24,26). Mesane kökenli pelvik ağrı (interstisyel sistit) sıklıkla jinekolojik bir durum olarak yanlış teşhis edilmektedir (21). FSFI araştırma ve klinik pratik için çok faydalı bir araçtır ve disparoniyi nicelik olarak ölçebilmektedir. FSFI interstisyel sistitli hastaların takibinde, interstisyel sistit tedavisinin cinsel işlevleri iyileştirip iyileştirmedığının saptanmasında da kullanılabilir.

İnterstisyel sistit daha önceden düşünüldüğünden daha sık görülen bir durumdur. Teşhis anındaki en sık semptomlar gündüz sık işeme, acil işeme isteği, ağrı ve noktüridir. Ancak ilk anda tüm semptomlar aynı anda bulunmayabilir. Ağrı büyük oranda değişkendir ve aralıklı, sürekli veya tetiklenen tarzda olabilir. İşeme ve cinsel ilişkiyle ilişkili ağrı ve menstruasyon öncesi ağrı alevlenmeleri etkilenen kadınların %75'inde vardır. İnterstisyel sistit ilerleme

eğilimindedir, hastalar zaman geçtikçe semptomların şiddeti ve sayısında artış bildirmektedirler. Bazı hastalar ağrıdan ziyade basınç hissiyle başvurabilir. Genellikle önceden konmuş yanlış tanıları tekrarlayan bakteriyel sistit, vulvar vestibülit, endometriozis, vajinit, aşırı aktif mesane ve uretral sendromu içermektedir.

İnterstisyel sistitte kadın cinsel işlev bozukluğu üzerine çok az çalışma olsa da bu hasta grubunda cinsel işlev bozukluğunun da azımsanamayacak düzeyde olduğu ortadadır. İnterstisyel sistitli hastalar ilk tanı anında cinsel iş-

lev bozukluğu şikayetleriyle de başvurabilmektedirler. Bu hastalarda işeme öyküsü dikkatli bir şekilde alınmalıdır. Klinisyenler interstisyel sistiti dispareninin olası bir nedeni olarak akıllarında bulundurmamalıdır. Cinsel işlev bozukluğu ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda interstisyel sistit de düşünülmemelidir. Aynı şekilde interstisyel sistit tanısı konan kadın hastalarda da azımsanamayacak düzeydeki cinsel işlev bozukluğu göz önünde tutulmalı ve uygun şekilde tedavi edilmeye çalışılmalıdır. Bu konuda da daha ileri çalışmalara olan ihtiyaç ortadadır.

Kaynaklar:

1. Koziol JA. Epidemiology of Interstitial cystitis. *Urol, Clin North Am*, 1994; 21:7-20
2. Held PJ, Hanno PM, Wein AJ, Pauly MV, Chan MA: Epidemiology of Interstitial cystitis, in Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ (Eds). *Interstitial Cystitis*, NewYork, Springer-Verlag, 1990:29-48
3. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281(6):537-44
4. Hand JR: Interstitial cystitis: report of 223 cases (204 women and 19 men) *J Urol* 1949;61:291-310
5. Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, et al: The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *J Urol* 1993;149:465-469
6. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, et al.: Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology* 1997;49 (suppl 5A):64-75
7. Schuster GA: Interstitial cystitis as a cause of voiding dysfunction in children [abstract]. *J Urol* 2001;165 (suppl):66
8. Clemens JQ, Meenan RT, O'Keefe Rosetti MC, et al.: Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol* 2005;173:98 -102
9. Sonny L. Johansson, Kumiko Ogawa; Magnus Fall, The Pathology of Interstitial cystitis, In: *Interstitial Cystitis*, Edited by Grannum R. Sant, Chapter 18, 1997; 143-151
10. Aldenborg F, Fall M, Enerback L, Mast cells and interstitial cystitis, in Hanno PM, Staskin DR, Wein AJ (eds): *Interstitial Cystitis*. London, Springer-Verlag, 1990; 95-106
11. Holm-Betzen M, Nordling J, Hald T: Etiology: etiologic and pathogenetic theories in interstitial cystitis, in Hanno Pm, Staskin DR, Krane RJ and Wein AJ (eds): *Interstitial Cystitis*. London, Springer-Verlag, 1990; 63-77
12. Sant GR Theoharides TC: The role of mast cell in Interstitial Cystitis. *Urol, Clin North Am*, 1994; 21; 41-53
13. Nickel JC: Interstitial cystitis: the paradigm shifts: international consultations on interstitial cystitis. *Rev Urol* 2004;6:200 -202
14. Teichman JMN, and Parsons CL: Contemporary clinical presentation of interstitial cystitis. *Urology* 2007; 69 (suppl 4A):41-47
15. Denise A. Nigro and Alan J.Wein: Interstitial Cystitis: Clinical and Endoscopic Features In: *Interstitial Cystitis*, Edited by Grannum R. Sant, Chapter 17, 1997; 137-142
16. Leach GE, Raz S. Interstitial Cystitis. In: *Female Urology*, Philadelphia. WB saunders, 1983; 351-356
17. Messing EM, Stamey TA. Early diagnosis, pathology and treatment. *Urology*, 1978; 12;381-392
18. Ottem DP, and Teichman JMH: What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology* 2005;66:494-499
19. Parsons CL: Interstitial cystitis: clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. *Neurourol Urodyn* 1990;9:241-250
20. Stanford EJ, Koziol J, and Feng A: The prevalence of interstitial cystitis, endometriosis, adhesions, and vulvar pain in women with chronic pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12: 43-49
21. Clemens JL, Arya LA, and Myers DL: Diagnosing interstitial cystitis in women with chronic pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;100:337-341
22. Parsons CL, and Tatsis V: Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology* 2004;64:866-870
23. Rosenberg MT, and Hazzard M: Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: a population based study in the primary care office. *J Urol* 2005; 174: 2231-2234
24. Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, et al: The prevalence of interstitial cystitis in gynecologic patients with pelvic pain, as detected intravesical potassium sensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1395-1400
25. Ottem DP, Carr LK, Perks AE, Lee P and Teichman JMH: Interstitial cystitis and female sexual dysfunction. *Urology* 2007;69: 608-610
26. Clemens JQ, Meenan RT, O'Keefe Rosetti MC, et al: Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. *J Urol* 2005;174: 576-580
27. Zaslau S, Riggs D, Jackson B, et al: Update of the characterization of female sexual dysfunction in patients with interstitial cystitis 1000 respondents (abstract). *J Urol* 2005; 173(suppl): 83
28. Meston CM, and Derogatis LR: Validated instruments for assessing female sexual function. *J Sex Marital Therapy* 2002; 28(suppl): 155-164
29. Nappi RE, Abbiati I, Luisi S, et al: Serum allopregnanolone levels relate to FSFI score during the menstrual cycle. *J Sex Marital Ther* 2003; 29(suppl): 95-102

Kombine oral kontraseptif kullanan ve kullanmayan, hipoaktif cinsel işlev bozukluğu olan kadınlarda androjenlerin karşılaştırılması

Warnock JK, Clayton A, Croft H, Segraves R, Biggs FC
J Sex Med 2006;3:878-882

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşları 18 ile 59 arasında değişen kadınların yaklaşık %30'u sekse karşı isteksizlikten yakınmaktadır. Hipoaktif cinsel işlev bozukluğu (HCİB)'nde olmazsa olmaz özellik; cinsel fantezilerin ve cinsel aktivite için isteğin olmamasıdır. Doktor, HCİB teşhisi koyarken bunun antidepresan veya kemoterapetik ajanlar gibi ilaçların yan etkilerine mi yoksa hormonal veya metabolik anormallikler gibi tıbbi durumlara mı bağlı olduğunu belirlemelidir. Tekrarlamayan ve strese neden olmayan kısa süreli veya geçici problemler HCİB olarak kabul edilmemelidir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde aktif cinsel hayatı olan her 4 kadından biri, hormonal kontraseptif kullanmaktadır. Oral kontraseptif (OKS) kullanan kadınların %5-%13'ünde cinsel istekte azalma olduğu rapor edilmiştir. Coenan yaptığı bir çalışmada OKS kullanan kadınlarda; serbest testosteron, androstenedion ve dehidroepiandrosteron-sulfat da dahil olmak üzere androjen seviyelerinin düştüğünü tespit etmiştir.

Buna göre yazarlar OKS'in kadınlarda serbest testosteron seviyesini düşürerek libido azalmasına neden olabileceğini düşünmektedir. Öne sürülen hipoteze göre, HCİB olan kadınlar arasında OKS kullananlarda, kullanmayanlara göre daha düşük androjen seviyeleri mevcuttur.

Çalışmada, hastalar menopoz öncesi 22-50 yaş arasındaki HCİB olan kadınlar arasından seçilmiş. Hastaların tümünün yakınmalarının başlamasından önce yeterli cinsel istek, ilgi ve işlevleri mevcutmuş. Çalışmaya alınma kriteri olarak katılımcıların en az 6 ay boyunca stabil tek eşli ve heteroseksüel ilişkilerinin olması koşulu aranmış. Olgular, cinsel istek üzerinde etkisi olabilecek herhangi bir tıbbi veya psikiyatrik bozukluk açısından taramadan geçirilmiş-

ler. Aynı zamanda cinsel işlev bozukluğu ile ilgili olabilecek ilaçlar açısından da sorgulanmışlar. HCİB için, DSM-IV tanı kriterlerine uygun olan hastaların tümünde Beck depresyon ve anksiyete skorlarının her ikisi de 10'un altındaymış.

Toplam 106 hasta OKS kullananlar (n=43) ve kullanmayanlar (N=63) olarak 2 gruba bölünmüş. Bu iki grup arasında serbest, total testosteron ve seks hormon bağlayan globülin (SHBG) değerleri karşılaştırılmış. Tüm analizler adet döngüsünün 20 ile 24. günleri arasında sabah saat 8 ile 11 arasında yapılmış.

Bu çalışmanın sonucunda, OKS kullanan menopoz öncesi HCİB olan kadınlarda, kullanmayanlara göre daha düşük androjen seviyeleri olduğu görülmüş (Serbest ve total testosteron). Aynı zamanda SHBG'de OKS kullanan grupta kullanmayanlara göre anlamlı derecede yükselmiş.

Yazarlar araştırmanın tartışma bölümünde OKS'e bağlı olarak kronik SHBG yükselişinin, cinsel, metabolik veya zihinsel sağlık üzerine etkilerini tartışmışlar. Anekdotik delillere göre, bazı hastalarda HCİB'u olan kadınların OKS kullanımını bırakmasından 3 ay sonra cinsel isteğine tekrar kavuşabileceği ileri sürülmüş. Araştırmacılar sonuç olarak, HCİB başlangıcında OKS'lerin etkisinin olup olmadığı hakkında karar verebilmek için daha detaylı ve özellikle randomize ve kontrollü çalışmalara gerek duyulduğunu, bu çalışmaların, androjen ve SHBG'nin, bazal laboratuvar değerleri üzerinde OKS'lerin etkisi hakkında belirleyici olabileceğini ifade etmişlerdir.

Çeviri:

Yrd. Doç Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Ercan Malkoç
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Servisi

Menopoza geçiş sırasında hormonlar ve cinsellik

Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Mogul M.
Obstet Gynecol 2007;109:831–40

Bu çalışmanın amacı reproduktif hormonal dinamiklerle cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi incelemek ve aynı zamanda menopoza yaklaşmakta olan kadınlarda cinsel işlev bozukluğu için diğer risk faktörlerini ortaya koymaktır. Birincil hipotez, serbest testosteron dalgalanması en alt %25'lik dilimdeki kadınlarla karşılaştırıldığında dalgalanmanın üst %25'lik dilimde olan kadınlar arasında cinsel işlev skorlarının daha düşük olacağıdır. Bu hipotezi test etmek için, 3 yıllık bir dönem boyunca serbest testosteronu da içeren reproduktif hormonlar ve cinsel fonksiyon ölçülmüştür.

Penn Ovarian Aging çalışmasındaki kadınlar 3 yıl yıllık aralıklarla erken foliküler hormon ölçümleri (östradiol, folikül stimüle edici hormon, luteinizan hormon, seks hormon bağlayıcı globulin, dehidroepiandrosteron sülfat, toplam testosteron), antropometrik ölçümler ve kadın cinsel fonksiyon indeksi (FSFI)'ni de içeren geniş anketlerle değerlendirildiler. Çalışmaya alınma kriterleri; 35-47 yaş, menstrüel siklusların önceki 3 ayda normal aralıkta (22-35 gün) olması, sağlam bir uterus ve en azından bir over olması idi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise; hormonal kontrasepsiyon ve hormon replasman tedavilerini de içeren hormonal veya psikotrop ilaçların kullanımı, histerektomi, hamilelik veya emzirme, over fonksiyonlarını etkilediği bilinen ciddi sağlık problemleri (ör. Diyabet, karaciğer hastalığı, meme veya endometrium kanseri) ve son yılda alkol veya madde kullanımı idi. Tek değişkenli analizler, hormonlar, menopozal durum ve cinsel işlev arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için gerçekleştirildi. Cinsel işlev üzerine hormonların etkisini incelemek üzere de çok değişkenli doğrusal ve lojistik regresyon analizleri ya-

pıldı.

Çok değişkenli analiz cinsel işlev bozukluğunun ilerleyen menopozla arttığını ortaya koydu. Premenopozal kadınlarla kıyaslandığında postmenopozal kadınlarda cinsel işlev bozukluğuyla yüzleşme 2.3 kat daha fazlaydı (odds ratio 2.3, %95 güven aralığı [CI] 1.3– 4.1). Düşük dehidroepiandrosteron sülfat serum konsantrasyonları azalmış cinsel işlevle ilişkiliydi (odds ratio 1.59, 95% CI 1.19 –2.14). Cinsel işlev bozukluğuyla ilişkili ek risk faktörleri; cinsel partner yokluğu (11.2, 95% CI 6.9 –18.1), yüksek anksiyete (3.8, 95% CI 1.6 –9.2), evde birlikte yaşayan 18 yaş altında çocuk olmasını (1.6, 95% CI 1.1–5.5) içermektedir. İslanma, orgazm ve ağrı menopozun olumsuz yönünde etkilediği cinselliğin spesifik yönleriydi.

Cinsellik tüm erkek ve kadınların genel iyi olma halini etkileyen sağlığın önemli bir yönüdür. Bu çalışma menopozal geçiş sırasında cinsel işlev bozukluğunun artmakta olduğunu doğrulamaktadır. Düşük dehidroepiandrosteron sülfat, cinsel partner yokluğu, anksiyete ve evde beraber yaşayan 18 yaş altında çocuk olması gibi faktörlerin menopozal geçiş sırasında kadınlarda azalmış cinsel fonksiyonla ilişkili olduğunu bu çalışma göstermektedir. Bu çalışma etkili tedavileri geliştirmek için cinsel işlev bozukluğunun fizyolojik temelini daha iyi anlamaya yönelik daha ileri uzunlamasına çalışmalar düzenlemeye olan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Çeviri:

Op. Dr. M. Burak Hoşcan

Başkent Üniversitesi Üroloji AD, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi

Kadınlarda aşırı aktif mesane ve seksüel aktivite arasındaki ilişki

Patel AS, O'Leary ML, Stein RJ, et al.

International Braz J Urol Vol. 32 (1): 77-87, 2006

Seksüel disfonksiyonun kadınlarda erkeklerden daha fazla (sırasıyla %43'e karşı %31) görüldüğüne dair tahminler rapor edilmesine rağmen, kadın seksüel disfonksiyonu (FSD) için daha az tedavi seçenekleri mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre FSD istek, uyarılma, orgazm ve ağrı (disparoni ve vajinismus) şeklinde sınıflandırılır. FSD oluşumunda fizyolojik, iyatrojenik ve psikolojik faktörler rol alır. Fizyolojik ve iyatrojenik faktörler abdominal cerrahi (örn: histerektomi), menapoz, sigara, spinal kord yaralanması ve bazı tedavileri (örn: doğum kontrol hapları, antipsikotikler, antihipertansifler, antidepresanlar, vb.) içermektedir. Psikolojik faktörler anksiyete, depresyon, negatif vücut algılaması, fiziksel veya duygusal istismar ve stresi içerir.

Aşırı aktif mesane semptomları üriner aciliyet, sık idrara çıkma ve urge üriner inkontinans semptomlarını içerir. Aşırı aktif mesane kişinin çalışma, seyahat etme, uyuma, egzersiz yapma, sosyalleşme ve yakın ilişkiler içine girmesini negatif yönde etkileyerek yaşam kalitesini düşürür. Mesane kontrolü ve seksüel fonksiyon ortak nörolojik yollardan oluştuğu için seksüel disfonksiyonu öngören mesane disfonksiyonu, demografik ve medikal hikaye değişkenlerinin yaygınlığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada seksüel disfonksiyon olasılığının mesane semptomlarına bağlı yüksek düzeyde sıklıkla ilişkili olduğu varsayılmıştır. Çalışmada aşırı aktif mesane tanısı konmuş 78 kadın sağlık durumları, mesane fonksiyonları ve seksüel fonksiyonları ile ilişkili anket doldurmuştur. Anketlerden elde edilen veriler derlenmiştir ve seksüel disfonksiyon belirleyicilerini belirlemek için multivariate logistik regresyon analizi uygulanmıştır.

Örneklerin %60'ında rahatsızlık verici mesane semptomları görülmüştür. Yüzde altmış örnek son ay içinde

seksüel olarak aktif olduklarını belirtmiştir. Çalışmadaki kadınlarda hem aşırı aktif mesane hemde FSD görülse de, bu iki rahatsızlık arasında istatistiksel olarak belirgin birliktelik bulunamamıştır. Örneklerin %40'ı abdominal/genital bölgelerinde rahatsızlık verici ağrı hissetmelerine rağmen bu durum seksüel disfonksiyon için belirgin bir belirteç olarak bulunmamıştır. Seksüel uyarılma, orgazm ve seksüel hazda güçlük sırasıyla kadınların %24, %27 ve %27'sinde gözlenmiştir. Seksüel partner durumu seksüel uyarılma, orgazm ve seksüel hazda en iyi belirleyici olarak bulunmuştur. Seksüel partneri olmayan kadınlar olanlara göre seksüel uyarılmada yaklaşık 22 kat daha fazla güçlük çekmişlerdir. Çalışmanın kısıtlayıcı yönlerinden biri örneklerin seksüel partnersiz olma sebeplerinin ortaya konamamasıdır. Menopoz durumu uyarılma ve seksüel haz için önemli bir belirleyici olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmada postmenopozal kadınlar premenopozal kadınlara göre yaklaşık 5 kat fazla "haz vermeyen" seksüel aktivite rapor etmişlerdir.

Çalışmanın amacı aşırı aktif mesaneli örneklerde cinsel sağlık durumunu ortaya koymaktır. Kadınların çoğunluğu aşırı aktif mesaneye bağlı semptomları can sıkıcı bulmaktadır. Fakat bu semptomların derecesi FSD açısından belirleyici olmamıştır. Bunun yanında, menopoz ve partner durumu örneklerde FSD açısından en önemli belirleyiciler olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, doktora başvuran kadınlarda FSD açısından menopozdaki ve seksüel partneri olmayan kadınlara özel dikkat gösterilmesi gerekmektedir.

Çeviri:

Op. Dr. Taylan Oksay

Eğirdir K.E.H.T.R. Hastanesi

Pelvik taban transvajinal elektriksel stimülasyonu ile tedavi edilen idrar kaçırmaları olan kadınlarda cinsel fonksiyon

Pace G, Paradiso GG, Vicentini C.

J Sex Med. 2006 Oct 11; [Epub ahead of print]

İdrar kaçırmalarının görülme sıklığı kadınlarda yaklaşık %20 olup 60 yaşın üzerindeki kadınlarda bu oran %35'e kadar çıkar. İdrar kaçırmalarının konservatif tedavisinde fiziksel, davranışsal, farmakolojik ve hormon replasman tedavileri kullanılabilir. Fiziksel tedaviler arasında pelvik taban egzersizleri, biyofidbek ve elektriksel stimülasyon konservatif tedavinin başlıca dayanaklarıdır.

Transvajinal elektriksel stimülasyon (TES) daha sonra gerekebilecek cerrahi tedavileri zorlaştırmayan bir tedavi metodudur. TES yaklaşık 40 yıl önce tanımlanmış konservatif bir tedavi yöntemidir. Randomize klinik çalışmalar TES'in strese bağlı idrar kaçırmada 50 Hz, sıkışmaya bağlı idrar kaçırmada 10-20 Hz kullanılması gerekliliğini savunmaktadır. Tedavi ile ilgili herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Bazı çalışmalar tedavi sonrası idrar yapma sıklığı ve noktüride belirgin azalma ile birlikte %43 kontinans bildirmişlerdir. Bu çalışmalara dayanarak TES, üriner inkontinans konservatif tedavi olarak önerilebilir. TES'in ayrıca kadın seksüel disfonksiyonunda da kullanılması önerilmektedir fakat kütatif etkisi araştırılmalıdır.

TES üretra etrafındaki sfinkterik mekanizmanın etkinliğini artırabilir ve pelvik taban kaslarını kuvvetlendirerek pelvik organları destekler. Pelvik taban kaslarının elektriksel stimülasyonu para ve peri üretral çizgili kaslarda refleks kontraksiyonla birlikte detrüsör kasında refleks inhibisyona sebep olur.

Mayıs 2002- Eylül 2005 tarihleri arasında ortalama yaşları 57 (44-63), seksüel yönden aktif ve idrar kaçırmaya şikayeti olan 37 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya grade 1 veya daha az sistoseli ve semptomatik ve ürodinamik olarak tanı konmuş idrar kaçırmaları (sıkışma, stres veya mikst) olan hastalar alınmıştır. Tüm hastalara ürojenekolojik muayene, idrar tahlili, ürodinami yapılmıştır. Uygulanan TES'e bağlı pelvik taban kası fonksiyonu ve dayanıklılığında meydana gelen değişimler, dijital vajinal palpasyon ile değerlendirilmiştir. Elektriksel stimülasyon 3 ay boyunca haftada 2 kez 15-30 dakika uygulanmıştır. Stres idrar kaçırmaları olanlara 50 Hz, sıkışma idrar kaçırmaları olan-

lara 20 Hz, mikst üriner idrar kaçırmaları olanlara ise 15 Hz elektriksel stimülasyon uygulanmıştır.

İşeme günlüğü ve Female Sexual Function Index (FSFI) her hastaya tedaviye başlamadan önce ve tedavi bitiminde doldurulmuştur.

Ürodinamik çalışmalara göre 37 hastanın 12 (%33)'sinde stres, 16 (%43)'sında sıkışma ve 9 (%24)'unda karışık tip idrar kaçırmaları saptanmıştır. FSFI'de 23 (%62) hastada kadın cinsel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Bu 23 hastanın 8'inde stres, 10'unda sıkışma ve 5'inde karışık tip idrar kaçırmaları bildirilmiştir. Stres idrar kaçırmaları olan hastaların 6'sında seksüel ağrı bozukluğu, 1'inde hipoaktif seksüel istek bozukluğu ve 1'inde de orgazm bozukluğu saptanmıştır. Üç hastada idrar kaçırmaları penetrasyon sırasında, 2 hastada ise orgazm sırasında oluşuyormuş. Sıkışma idrar kaçırmaları olanların 6'sında orgazm bozukluğu, 2'sinde seksüel ağrı yakınması ve 2 hastada da hipoaktif seksüel istek bozukluğu saptanmıştır. Üç hasta orgazm sırasında, 1 hasta da penetrasyon sırasında inkontinans tarif etmiştir. Karışık tip inkontinans grubunda 3 hastada seksüel ağrı yakınması ve 1 hastada seksüel istek bozukluğu saptanmıştır.

TES uygulanmasından 3 ay sonra doldurulan işeme günlüklerinde; toplam işeme sayısında, gece işeme sayılarında, sıkışma epizodlarının sayısında ve özellikle üriner idrar kaçırmaları ve günlük kullanılan ped sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. FSFI anketinde 3 ay sonunda seksüel disfonksiyon gösteren hastaların seksüel fonksiyonlarında iyileşme saptanmıştır. Hastalarda TES uygulandıktan sonra istatistiksel olarak cinsel istekte artma, lubrikasyonda artma, seksüel memnuniyette artma ve seksüel ağrıda azalma saptanmıştır. Sonuç olarak transvajinal elektriksel stimülasyon hafif-orta idrar kaçırmaları olan kadınların semptomatik tedavisinde seçilmiş olgular da pratik bir yöntem olabilir.

Çeviri:

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

Cinsel taciz öyküsü olan kadınların cinsel yaşamları ve cinsellikle ilgili planları

Meston CM, Rellini AH, Heiman JR. Women's history of sexual abuse, their sexuality, and sexual self-schemas. *J Consult Clin Psychol.* 2006;74(2):229-36

Bu çalışmanın amacı yaşamın erken dönemlerinde istenmeyen cinsel deneyimleri olan kadınlar ile böyle olumsuz deneyimleri olmayan kadınların yetişkinlik dönemindeki cinsel yaşamlarında bir fark olup olmadığını ve eğer varsa bu farkın olumsuz cinsel deneyimle ilişkisini araştırmaktır.

Çocukluk döneminde cinsel taciz (CSA) öyküsü olan 48 kadın çalışma grubu olarak, böyle bir öyküsü olmayan 71 kadın ise kontrol grubu olarak alındı. Kadınların yaş dağılımı 20-40, ortalaması 28 yılı. Katılımcılar cinsel ve psikolojik fonksiyonları ile cinsel planları hakkında Sexual Functioning Questionnaire, Sexual Self-Schema Scala, Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory ve Sexual Abuse Questionnaire formları ile sorgulandı. CSA öyküsü olan kadınlar olmayanlara göre daha az romantik ve tutkulu idiler; cinsel planları ve tutkuları arasında ters bir ilişki vardı ve cinsel uyarılma sürecinde tiksinti, korku ve anksiyete gibi olumsuz cinsel etkilenmeleri daha fazla

gösterdiler. İlave olarak, bu grupta depresyon belirgin derecede yüksek rapor edildi. CSA ve negatif cinsel etkilenme arasındaki ilişki depresyon ve anksiyete semptomlarından bağımsızdı. Cinsel istek, uyarılma ve orgazm ile CSA öyküsünün olup olmaması arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak CSA varlığında depresyon ve anksiyeteden bağımsız olarak olumsuz cinsel etkilenmenin var olduğu ve bu durumun CSA öyküsü olan kadınlar arasında nadir bir durum olmadığı belirlenmiştir. CSA öyküsü olan kadınlarda belirlenen olumsuz cinsel etkilenme, cinsel aktivitenin onlara geçmişteki olumsuz cinsel deneyimlerini hatırlatması ve bu nedenle cinsel tutku ve romantizm bakımından daha az yetenekli olmaları ile açıklanabilir.

Çeviri:

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnsan vajinasında sinir yoğunluğu anatomik dağılımının prospektif olarak incelenmesi

Pauls R, et al. Prospective study examining the anatomic distribution of nerve density in the human vagina. *J Sex Med* 2006;3:979-987.

Kadın vajinası, taktıl uyarılma ile orgazma imkân verebilecek şekilde yeterli bir sinirsel donanıma sahiptir. Ancak insan vajinasında sinir dağılımını konu alan az sayıda anatomik çalışma vardır. Bu çalışmada hem vajinal sinirlerin anatomik dağılımı incelenecek hem de bu dağılımın kişinin demografik özellikleri ve seksüel fonksiyonları arasında bir ilişkinin olup olmadığı değerlendirilecektir.

Genital organ prolapsusu nedeniyle vajinal cerrahi planlanan, heteroseksüel aktif ilişkisi olan, yaş ortalaması 50 (± 12.8) yıl, 10'u premenopozal ve normal siklusa sahip diğerleri ise postmenopozal dönemde toplam 21 hasta çalışmaya alındı. Diyabet ve nörolojik patolojileri olanlar çalışmaya alınmadı. Preoperatif demografik özellikler kaydedildi ve FSFI ile seksüel skora yapıldı. Planlanan cerrahi sırasında proksimal ve distal olacak şekilde ön ve arka vajinal duvardan, apeks ve serviksten (hasta başına toplam 6 olmak üzere) tam kat duvar biyopsileri alındı. Toplam 110 doku örneği elde edildi. Dokular standart histopatolojik işlemlerden geçirilip hematoksilin-eosin ile ve immünohistokimyasal işlemlerden geçirilip S100 protein immünperoksidaz ile hazırlandı. Her bir örnek için, bir büyük büyütme alanında, büyük, küçük ve toplam sinir sayıları hesaplandı.

Sinir dağılımının, apeks ve serviks de dahil olmak üzere vajinal duvar boyunca düzenli dağılım gösterdiği ve sinir dokusunun her hangi bir alanda yoğunlaşmadığı belirlendi. Epitelde sinir gözlenmedi. Yüzeyel ve derin (büyük sinirler çoğunlukla bu bölgede) submukozal tabakada ise dengeli bir sinirsel dağılım belirlendi. Yaş, vajinal maturasyon indeksi, organ sarkması derecesi, vajinal doğum sayısı ve/veya histerektomi öyküsü gibi çeşitli demografik fak-

törler ile vajinal sinir dağılımı arasında herhangi bir ilişki belirlenemedi. Öte yandan, FSFI alan (istek, uyarılma v.b.) ve toplam skorları ile vajinal sinir yoğunluğu arasında da herhangi bir korelasyon belirlenemedi. Hastalar, kadın cinsel işlev bozukluğu olan (FSFI'ye göre grubun %57'si) ve olmayan diye gruplandırıldığında da toplam veya spesifik sinir dağılımları bakımından fark belirlenemedi.

İstatistiksel anlamlı olmasa da apeksde sinir yoğunluğu azlığının, proksimal kısmın ürogenital sinüsden, apeksin ise müller kanalından gelişmiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Beklentilerin aksine vajen ön duvarında artmış bir sinir yoğunluğu belirlenemedi. Ancak bu çalışmada düzeninde, bu bölgeden tek bir biyopsi alınmış olması dikkate alındığında, vajen ön duvarında G noktası gibi erojen bölgelerin olmadığını söylemek mümkün değildir. Yine bu çalışmada, önceki bir çok çalışmanın aksine, hastaların östrojenizasyon düzeyi ve histerektomi geçirmiş olması vajinal sinir dağılımı üzerine etkili bulunmadı. Çalışmanın sorunlu noktalarından biri de hastaların tümünün herhangi bir düzeyde genital organ sarkmasına sahip olması idi. Bununla birlikte sarkma şiddeti ile sinir dağılımı arasında bir ilişki bulunamadı. Bu çalışmanın sonuçlarından biri de, tek başına sinir dağılımından yola çıkarak cinsel fonksiyonların iyi olduğunu veya cinsel işlev bozukluğunun var olduğunu söylemenin olası olmadığı; genital sinir yoğunluğunun, son derece kompleks bir olay olan cinsel işlev ile ilgili bir çok faktörden birisi olduğudur.

Çeviri:

Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kadın cinsel işlev bozukluğu ve spinal kord yaralanması sonrası hormonal durum

Lombardi G, et al. J Androl. 2007 May 9; [Epub ahead of print]

Kadınlarda cinsel işlev bozuklukları (FSD) yaşla ilişkili, progressif ve %30-50 gibi oldukça yüksek prevalansa sahip bir durumdur. Pek çok endojen hormon (17 beta östrodiol, testosteron, progesteron, prolaktin gibi) kadında cinsel işlevleri etkileyebilmektedir. Endokrin bozuklukların yol açtığı cinsel şikayetler arasında; cinsel arzu ve istekte azalma, cinsel ilişki sırasında ağrı, azalmış seksüel cevap, orgazma ulaşmada zorluk ve genital duyuda azalma sayılabilir.

Spinal kord yaralanması (SCI) endokrin sistem üzerine çeşitli yollardan etki etmektedir. Aslında seksüel disfonksiyon SCI sonrası sık görülen bir şikayettir. Ayrıca bu hastaların çoğu reproduktif dönemdeki genç hastalardır. Ancak kadınlardaki cinsel işlev bozuklukları spinal kord yaralanmalı erkeklerle oranla çok daha az araştırılmıştır. Günümüzde kadın cinsel işlev bozukluklarıyla ilgili birçok terapötik çözüm bulunmaktadır. Östrojen replasmanının SCI'lı kadınlarda nonnörolojik kadınlara göre daha fazla yarar sağlaması muhtemeldir. Ancak bu hastalardaki cinsel işlev bozukluğunda hormonal tedavi endikasyonları henüz araştırılmamış bir alandır. Doğaldır ki, SCI'lı kadınlardaki cinsel işlev bozukluğu sadece hormonal değişikliklere yada tıbbi hastalıklara bağlı değildir. Aynı zamanda psikolojik ve fizyolojik faktörler de bu durumda rol oynamaktadır. Örneğin vücut imajının kötülüğü, partnerin kadının uyarılmasını sağlamada yeterli rol üstlenmemesi de olaya etki etmektedir.

Araştırmacılar bu çalışmada; fertil çağıdaki SCI'lı kadınların kanlarındaki seksüel hormon değişikliklerini ve sonrasında da hormonal durum ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçlamışlar. Çalışmaya SCI'lı, 18-48 yaş arası ve son dört haftada en az bir kez cinsel ilişkiye girebilmiş kadınlar alınmış. Cinsel işlevleri değerlendirmede Female Sexual Function Index (FSFI) sorgulama formu kullanılmış. Birinci vizitte tüm kadınlar aynı doktor tarafından görüşmeye alınarak SCI öncesi ve sonrası cinsel işlevleri sorgulanmış. Tüm hastalar FSFI formunu doldurmuş ve cinsel işlev bozukluğu olanları olma-

yanlardan ayırtetmede 26,55 skoru cut off değer olarak alınmış. Hastalara menstrüel sikluslarının 3. gününde hormonal değerlendirme yapılmış. Kanda FSH, LH, prolaktin, progesteron, östrodiol, kortizol, SHBG, serbest T3, T4, TSH, DHEA-S, serbest ve total testosteron ve androstenedion düzeylerine bakılmış. Progesteron düzeylerine siklusun 20-21. günü tekrar bakılmış. Üç ay sonra hastalar tekrar vizit 1 deki değerlendirmeye alınmış, FSFI formu doldurulmuş ve hormon düzeylerine bakılmış.

48 hastadan 9'u (%18,7) çeşitli nedenlerle çalışmadan çıkarılmış, 39 (%79,8) kadın çalışmayı tamamlamış. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; ortalama yaş 33,5 (21-46), ortalama spinal kord hastalık süresi 6,3 (1-17) yıldır. FSFI formu değerlendirildiğinde 1. ve 2. vizitler arasında önemli bir fark saptanmamıştı. Hormonal durumlarda 6 hasta hariç, diğerlerinde değişiklik saptanmamıştı. Anormal hormonal değişiklik gösteren 6 hastanın 5'inde en az bir cinsel işlev bozukluğu belirlenmişti. Ancak seksüel disfonksiyonu olan ve olmayan bireylerde hormonal düzeyler açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştı.

SCI'lı kadınlarda cinsel işlevlerle ilgili şikayetler yüksek oranda görülmesine rağmen, bugüne kadar literatürde bu hastalardaki hormonal değişikliklerle ilgili oldukça az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada SCI olan kadınların %63,3'ünde cinsel işlev bozukluğu saptanırken, hormonal anormalliklerin eşlik ettiği hastaların oranı %21,7 olup hormonal durum ve cinsel işlev bozukluğu arasında önemli bir korelasyon gösterilememiştir. Bu sonuçlara göre bu hastalarda cinsel işlevleri değerlendirmede seksüel hormon düzeylerine bakılması ilk basamak değerlendirme için uygun görülmemektedir. Klinisyen öncelikle, bu hastalarda cinsel ilişkiyi zorlaştıran üriner ve fekal inkontinans, alt ekstremité spastisitesi, nöropatik ağrı ve otonomik disrefleksi gibi fiziksel rahatsızlıkları gidermeye çalışmalı, aynı zamanda psikolojik faktörlerin fiziksel faktörlerden daha fazla etki edebileceğini de gözönünde bulun-

durmalıdır. Bu nedenle bu hastalar multidisipliner seksüel rehabilitasyon programına alınmalıdır. Ayrıca bu konuda gelecekte, hormonların nörolojik iyileşmeye etkilerinin araştırılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Op. Dr. Mehmet Ekinci

Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü

Orta yaş kadınlarda cinsel aktivitenin hormonlarla ilişkisi

Gallicchio L., Schilling C., Tomic D., Miller S.R., Zacur H. And Flaws J.A., *Climacteric* 2007;10:132-142

Menopoz dönemine giren kadınlarda cinsel aktivitenin azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Fakat menopoz sonrası cinsel yaşamla hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çok azdır. Cinsel yaşamın hormonlar yanı sıra, günlük yaşamdan, genel sağlıktan ve ruhsal durumdan etkilenebileceği de göz önüne alınırsa bunların cinsel aktiviteyle ilişkisinin araştırılması faydalı olacaktır. Bu çalışmanın amacı da orta yaş kadınlarda cinsel fonksiyonlar ile hormon düzeyleri ve hastaların genel özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Daha önce yapılmış çalışmalarda serbest testosteronun kadınlarda libido artışına sebep olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra östradiol seviyeleriyle ilişkisini gösteren, hatta hormon seviyeleriyle hiçbir ilişkisinin bulunmadığını da gösteren çalışmalar vardır.

Bu amaçla 45-54 yaş arası 441 kadından oluşturulan popülasyonla çalışmaya başlanmıştır. Katılımcıların tüm vücut öyküleri, ilaç kullanımları, sigara-alkol kullanım alışkanlıkları, kişisel özellikleri, adet ve doğum öyküleri, kan basınçları kaydedilmiş, özellikle sabah alınan kan tetkikleriyle hormon düzeyleri de ölçülmüştür. Tüm testler uygulandıktan sonra katılımcılara cinsel aktivitelerini sorgulayan sorgu formları doldurulmuştur (Melbörn orta yaş kadın sağlığı projesinin kişisel deneyim sorgulama formunun kısaltılmış versiyonu). 'Katılımcılara cinsel yaşamınızdan ne kadar tatmin oluyorsunuz?' sorusu sorulmuş, cevap seçenekleri de 'çok tatminkâr', 'oldukça tatminkâr', 'biraz tatminsiz' ve 'çok tatminsiz' olmuştur. Bundan başka ayrıca 'cinsel aktivite sıklığınızdan memnun musunuz?' sorusu yönlendirilmiş ve cevap seçenekleri de 'daha sık olmasını isterdim', daha seyrek olmasını isterdim' ve 'sıklığı yeterli ve tatminkâr' olarak belirlenmiştir. Menapoz semptomları, depresyon semptomları, genel alışkanlıkları vs. da gruplanarak skorlanmıştır.

Katılımcıların %24,5'i vaginal kuruluştan %56,2'si sıcak basmalarından şikayetçi olmuştur. Bu oranlar menopoz dönemindeki kadınlarda daha yüksek oranlarda gözlenmiştir. Katılımcıların %13,4'ü cinsel aktivitelerinin biraz veya çok tatminsiz olduğunu söylemişlerdir. Cinsel aktivitelerinin daha sık olmasını isteyenlerin oranı %35,4 olurken %6,1 daha seyrek cinsel aktivitede bulunmak istediğini belirtmiştir. Bunun yanı sıra cinsel aktiviteden genel olarak duyulan tatminle cinsel aktivite sıklığından duyulan tatmin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p>0,001$). Androjenlerle ve östrojenlerle cinsel aktiviteden duyulan tatmin ve cinsel aktivite sıklığı arasında ilişki olmadığı tespit edilirken, total ve serbest testosteron ile cinsel ilişki sıklığından duyulan tatmin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca, genel sağlık problemi olan, depresyon skoru yüksek olan, vajinal kuruluk ve sıcak basmaları şikayeti olan katılımcıların cinsel aktiviteden duydukları tatmin skoru düşük olmuştur. Yaş, menopoz durumu, evli olup olmama, ırk, eğitim düzeyi, hipertansiyon, sigara ve/veya alkol kullanım alışkanlıkları, vücut kitle indeksi ve fiziksel aktivite durumu ile cinsel aktiviteler ve duyulan tatmin arasında ilişki tespit edilememiştir.

Sonuç olarak kadınlarda östrojen olmasa da testosteronun daha sık cinsel aktivite arzulanmasında etkili olduğu görülmüştür. Perimenopozal kadınlarda libidonun azalması eksojen verilebilecek androjenlerle artırılabilir fakat bundan önce hastaların genel sağlık parametreleri ve psikolojik değerlendirmeleri de gözardı edilmemelidir.

Çeviri:

Uzm. Dr. M. Ahmet Tunçkiran

Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü

Soya alımının artmasıyla ilişkili persistan seksüel uyarılma sendromu

Amsterdam A, Abu-Rustum N, Carter J, Krychman M. Persistent sexual Arousal Syndrome Associated with Increased Soy Intake. *J Sex Med* 2005; 2: 338-340

Persistan seksüel uyarılma sendromu (PSAS), genital stimülasyon ve/veya seksüel arzu olmaksızın spontan, persistan ve yoğun seksüel uyarılma olarak tanımlanmıştır. Nadir bir yakınmadır. Ancak hastaların sosyal fonksiyonları ve günlük yaşamlarını olumsuz bir şekilde etkilemektedir. Pelvik bölgede güçlü bir basınç artışı oluşur ve hastalar self-stimülasyonla bu basıncı azaltmaya ihtiyaç duyarlar. Orgazm olduktan sonra bile semptomlarda sıklıkla azalma olmaz. Bu durum seksüel istek artışı gibi değildir. PSAS'lı hastada aşırı pelvik zonklama ve seksüel istek olmaksızın basınç artışı olur.

Olgu:

44 yaşında bayan hasta, 9 gebelik, 5 doğum yapmış. Hasta 5-6 ay önce başlayan polimenore, hipermenore ve dismenore şikayetleriyle başvurdu. Uterusun sağ tarafında en büyüğü 9 cm olan leimyomatöz lezyonlar (3 yıldır stabil) belirlendi. Hasta oral kontraseptif veya başka bir hormonal tedavi almıyordu. 5-6 aydır artan pelvik konjesyon ve genital organlarda basınç artışı, buna bağlı olarak günde yaklaşık 15 kez self stimülayonla orgazma ihtiyaç duyma rapor edildi. Hastada belirgin stres vardı çünkü self-stimülasyon onun profesyonel ve eğitsel sorumluluğunu etkiliyordu. Genitoüriner şikayetleri yoktu. Hastanın rutin diyet alımı sorgulandığında hemen yalnızca soya temelli diyet aldığı ve bu durumun semptomların başlamasından yaklaşık 1 ay önce başlamış olduğu belirlendi. Abdominal ve pelvik fizik muayene sonucunda fibroid bir uterus ve servikste bulunan önceki konizasyon alanına ait skar do-

kuşu görüldü. Vulva, vajina ve rektuma ait Pap smearlar anlamsız, LH ve FSH normal sınırlar içindeydi.

Tedavide diyet modifikasyonları ve destek tedavileri uygulandı. Hasta, seksüel fonksiyonları da etkileyebileceğinden dolayı uterustaki leimyomatoz değişiklikler için medikal veya cerrahi tedavileri reddetti. 3 aylık takipte soya alımının sınırlanmasıyla ve günde iki kere seksüel aktiviteyle pelvik zonklama ve genişlemenin rahatladığı görüldü. Buna ek olarak dismenore, hipermenore ve polimenore gibi menstrual şikayetlerin tümü çözüldü.

PSAS'lı hastalar, utanma ve suçluluk duyguları nedeniyle, tıbbi yardım aranmasına direnç gösterirler. Henüz tedaviler arzu edilen düzeyde değildir. Bazı davranış tedavileri ile başarılı seksüel yanıtlar rapor edilmiştir. Gelecekte farmakolojik tedavi oral kontraseptifler, antiandrojenler, antidepresanlar, anksiyolitikler, anestezi jeller ve bunların kombinasyonlarını içerir. Günümüzde, etyolojinin ortaya konmamış olmasından dolayı, henüz herhangi bir küratif ajan bulunmamaktadır.

Bu olgu, diyet değişimiyle başarılı tedavi edilen ilk PSAS'lı olgudur. Hormonal ya da diyete bağlı faktörler bu hastalığın nedeni olarak önceleri gösterilememiştir ancak diyetten fitoöstrojenlerin azaltılmasıyla bu hastada başarılı olunmuştur. Bu ilginç seksüel sendromun nedenini ortaya koyabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Uzm. Dr. Bülent Sabri Keser

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Klimakterik yıllarda seksüalite

S. Palacios, A.C. Tobar, C. Menendez.

Maturitas The European Menopause Journal 43 Suppl. 1 (2002) S69-77

Mundial Sağlık Örgütü cinsel sağlık ve üreme sağlığını, sadece üreme sistemi organlarına ilişkin hastalıkların olmaması değil, kadın/erkeğin güvenli ve doyurucu bir cinsel yaşamdan zevk alma kapasitesini de içeren fiziksel, mental ve sosyal iyilik durumu olarak tanımlamıştır.

Menopoz, yaşlanan kadının cinselliğini etkileyen anatomik, fizyolojik ve psikolojik değişikliklerin olduğu bir dönemdir. Dünya nüfusunun yaşam süresi uzadığı için, yaşlıların yaşamdan zevk almalarını sağlamak ve yaşam kalitesini geliştirmek büyük bir sorumluluktur. Cinsel fonksiyon sağlık ve iyiliğin önemli bir göstergesidir. Doktorlar çeşitli semptomların bütüncül yaklaşımla tedavileri hakkında bilgi vererek hastayı rahatlatmalıdırlar. Yaşlanma kadın ve erkekte farklıdır. Hormonal değişikliklerle menopoza geçiş kadında daha kısa zamanda gelişirken erkekte ise hormonal değişiklikler daha uzun sürede yavaş yavaş ortaya çıkar. Çoğu kültürlerde inanılan cinsel aktif kadın ve erkeklerin yaşlanma ile cinsel ilgilerinde azalma olduğu görüşü son çalışmalarda reddedilmektedir. Orta yaş kadında cinsel değişiklikler olduğunda, bunun yaşlanmaya mı yoksa menopoza mı bağlı olduğunun belirlenmesi önemlidir.

Yaşlanma ile ovaryan ve adrenal androjen üretimi azalır. Postmenopozal kadında dolaşımdaki testosteron seviyesi genç kadındaki seviyesine göre %70 azalmaktadır. Aksine ileri yaştaki erkeklerde düşüş daha azdır, kadındaki testosteron seviyesinden önemli ölçüde fazladır. Doğal menopoza geçişte hormon seviyeleri inip çıkabilir. Postmenopozal dönemde dolaşımdaki primer östrojen düşürdür. Ovaryan sentezin azalması ve periferik değişimin artması sonucu östron/östradiol oranı artar.

Düşük testosteron düzeyi libidoda azalma, genel olarak cinsel istekte azalma, cinsel fantezi yokluğu, cinsel uyarılma duyarlılığında azalma, orgazm kapasitesinde azalma, mutluluk hissi ve yaşam enerjisinde azalma ve kas tonusunda kayba neden olabilir.

Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Survey analizlerine gö-

re, cinsel disfonksiyon prevalansı kadınlarda (%43) erkeklerden (%31) daha yüksektir. Kadınlarda cinsel istekte değişiklik ve disparoni, erkeklerde ise erektil disfonksiyon en sık görülen şikayetlerdir. Yaşlanma cinsel fonksiyonun kalitesini oldukça etkiler.

Cinsel problemlerin tanı ve tedavisinde, öykü alma çok önemli yer tutar. Sağlık profesyonelleri ve hastalar, cinsel konuları konuşurken anksiyete ve rahatsızlık duyabilirler. Postmenopozal kadının en büyük şikayeti libido azalmasıdır ve bu sorun nedeniyle sağlık yardımı aranmaktadır. Sağlık profesyonelleri değerlendirme, eğitim, danışmanlık ve tedavide önemli rol oynar.

Östrojen ve testosteron üretiminin düşüşüyle hormonal geçişin klinik olarak etkileri olur, böylece yaşamın bu dönemine kadının uyum sağlaması gerekir. Östrojen seviyesinin düşmesi ile vaginada, pubik bölgede, labia majörlerde, bartholin bezlerinde atrofi ve vagina sekresyonunda azalma olur. Cinsel cevap döngüsünün, uyarılma ve plato fazının süresi uzar, orgazm kapasitesi korunur. Testosteron, kadın cinselliğinin önemli bir komponentidir ve dolaşımdaki değişen seviyesi menopoz sonrası psikolojik ve cinsel değişikliklerde önemli rol oynar. Kadını etkileyen ağırlıklı şikayet, cinsel isteğin azalmasıdır. Hastalık ve ilaçlar, nöroendokrin ve vasküler sistem üzerine ayrı ayrı etkileri ile cinsel disfonksiyona neden olmaktadır. Meme kanseri kadının beden imajını, miyokard infarktüsü cinsel aktiviteden korkma ve seyrinde değişim gibi durumlara yol açmaktadır. Tip II diyabette lubrikasyonda, ve cinsel aktivitede azalma görülür. Üriner inkontinans ve histerektomi de cinselliği etkiler.

Tedavide, seksüalite konusunda eğitim ve cinsel aktiviteyi engelleyen problemlerin veya belirtilerin tıbbi yönetimi yer alır. Yaşlanma ve menopozu olumlu görmek, sağlıklı yaşam tarzı, stresi azaltma toplumsal girişimler olup kişisel bakımın bir parçasıdır. Östrojen tedavisi disparoniye bağlı vaginal kurulukta vaginal hücreleri, PH ve kan

akımını yenilediği için çok yararlıdır. Östrojen/androjen tedavisi libidoyu arttırır ve orgazm, koitus sıklığı, fanteziler, uyanma ve cinsel istekte artışa neden olur. Testosteron tedavisinin yüzde kılınma artışı, kilo alma, akne, memelerde geçici hassasiyet, tepe kılınma kayıp, ciltte isilik ve seste derinleşme yan etkileridir. Tibolon cinsiyet hormonu bağlanan globulin seviyesini (SHBG) azaltır ve serbest testosteron seviyesi oldukça artar, böylece adrenal androjen üretimi uyanılır. Tibolonun postmenopozal kadınlarda cinsel fonksiyonu iyiye götürdüğü söylenebilir. HRT’de testosteron kullanımının önemli bir rolü olduğu

belirtilmektedir. Bununla birlikte androjenlerin yaşlılarda kullanımı deneme aşamasındadır. Klimakterik yıllarda cinselliği etkileyen tedavilerin gerekliliği ve etkileri tartışılmaktadır. Menopozal androjen replasman tedavisinin, düşük cinsel aktivite/libidodan şikayet eden ve HRT kullanmakta olan kadınlarda dikkatli bir dozda kullanılması uygun görülmektedir.

Çeviri:

**Araş. Gör. Dr. Ergül Aslan, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji
İ.Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu**

Cinsel aktivite ve alt üriner sistem semptomları

Moller LA, Lose G. Sexual activity and lower urinary tract symptoms. *Int. Urogynecol J.* 2005, 17: 18-21.

Alt üriner sistem semptomlarının kadının fiziksel, sosyal ve cinsel yaşamı üzerinde büyük etkisi vardır. Alt üriner sistem semptomlarının cinsel aktiviteyi etkilemesi de söz konusudur. Ayrıca cinsel aktivite de alt üriner sistem semptomlarının ortaya çıkmasında etkili olabilir. Çalışmanın amacı; bir yıl içinde orta yaş kadın popülasyonunda alt üriner sistem semptomlarının cinsel fonksiyonu ne derecede etkilediğini ya da cinsel fonksiyonun alt üriner sistem semptomlarını ne ölçüde etkilediğini belirlemektir.

Danimarka Sicil / Kayıt Sisteminden randomizasyon yapılarak yaşları 40–60 arasında olan 4000 kadına anket formu gönderildi. Bristol Alt Üriner Sistem Semptomlarına İlişkin Kadın Sorgulama formunu (Bristol Female Questionnaire on lower urinary tract symptoms-BFLUTS) cevaplayan 2860 kadına bir yıl sonra benzer anket formu tekrarlandı. İkinci anket formunu da tamamlayan 2284 kadın çalışma kapsamına alındı.

İlk anket formunu dolduran kadınlar arasında 158 kadının cinsel ilişkisi yoktu. Bir yıl sonra bunların 49'unun cinsel ilişkisinin halen olmadığı belirlendi. 2126 kadının 2046'sı çalışma süresi içinde cinsel yönden aktifti. Alt üriner sistem semptomları olan kadınlar, alt üriner sistem semptomları olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında urge inkontinansı olan kadınlarda cinsel aktivitede bulunmama

oranının 3,7 kez daha fazla olduğu bulundu. Alt üriner sistem semptomları olan kadın grubunda cinsel yönden inaktif olanların sayısı istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde 6 kez daha fazla olduğu saptandı. Cinsel yönden inaktif olan kadınlarda, cinsel aktivitesi devam eden kadınlar ile karşılaştırıldığında bu kadınlarda urge inkontinans gibi alt üriner sistem semptomlarının daha fazla olduğu görüldü. Cinsel ilişkiye devam eden kadınlarda cinsel inaktivitesi devam eden kadınlar ile karşılaştırıldığında, urge inkontinans prevalansında azalma olan kadın oranının 2,3 kat daha fazla olduğu bulundu. Ancak bu ilişki anlamlı bulunmadı. Cinsel yönden inaktif olma durumu ile alt üriner sistem semptomlarının ortaya çıkması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmada, bulgular cinsel aktivite ve alt üriner sistem semptomları arasında yakın bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Ancak cinsel aktivitenin alt üriner sistem semptomlarının ortaya çıkmasına neden olduğu yönündeki hipotez doğrulanmamıştır.

Çeviri:

Dr. Gülay Yıldırım, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji
İ.Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu
Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşirelik AD