

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

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

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ Prof. Dr. Ramazan Aşçı

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU Prof. Dr. Selahittin Çayan

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ Prof. Dr. Barış Altay

YÖNETMEN YARDIMCILARI Doç. Dr. Cüneyt Adayener Uzm. Dr. Memduh Aydın

YÖNETİM KURULU

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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

YÖNETMEN YARDIMCILARI

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER
Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞÇI

Doç. Dr. Ali ATAN

Doç. Dr. Önder CANGÜVEN

Doç. Dr. Murat ÇAKAN

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Doç. Dr. Serkan DEVECİ

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Doç. Dr. Fikret ERDEMİR

Prof. Dr. Haluk EROL

Prof. Dr. Ahmet Adil ESEN

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Doç. Dr. Muammer KENDİRCİ

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Prof. Dr. Ahmet METİN

Prof. Dr. Yaşar ÖZGÖK

Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU

Doç. Dr. Ahmet SOYLU

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Prof. Dr. Tahir TURAN

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

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

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, Ankara

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit

Acıbadem Maslak Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kayseri

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı Başkanı, Aydın

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

İstanbul Cerrahi Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD, Ankara

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Malatya Park Hospital Üroloji Kliniği, Malatya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Üroloji Kliniği, Ankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Uzm. Kimyager Gülşen AKTAN

Prof. Dr. Barış ALTAY

Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Prof. Dr. Erkut ATTAR

Prof. Dr. Kaan AYDOS

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Doç. Dr. Sadık GÖRÜR

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

Doç. Dr. Ayhan KARABULUT

Doç. Dr. A. Kenan KARADEMİR

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

Doç. Dr. Lütfi TUNÇ

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

Prof. Dr. Talat YURDAKUL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Laboratuvarı, İstanbul

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana

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

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

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bolu

Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Ankara

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

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

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Konya

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Bülent ALICI
Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN
Doç. Dr. Sezgin GÜVEL
Yrd. Doç. Dr. Esat KORGALI
Prof. Dr. Ercan YENİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul
Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, İstanbul
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Adana
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sivas
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Prof. Dr. Hediye ARSLAN
Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN
Prof. Dr. Sevim BUZLU
Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN
Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ
Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ
Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK
Yrd. Doç. Dr. Şeyda ÖZCAN
Prof. Dr. Rukiye PINAR BÖLÜKTAŞ
Öğr. Gör. Dr. Hicran YILDIZ

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

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

Bakixanov.23 Azerbaycan Tiib Universiteteti Baku-370022, Azerbaycan
Azerbaycan Merkezi Klinik Hastanesi Üroloji Kliniği, Azerbaycan
Taşkent Diploma Sonrası Eğitim Enstitüsü - Taşkent Üroloji Merkezi, Özbekistan
State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan
Lefkoşa Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği - Cengiz Topel Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji - Androloji Kliniği, İstanbul

BİR PORTRE

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Yayıncı Cumhuriyet Cad. 48/3B Tel. : (0212) 240 28 20
Yerküre Tanıtım ve Pegasus Evi, Elmadağ Faks: (0212) 241 68 20
Yayıncılık Hizmetleri A.Ş. Taksim 34367 İstanbul www.yerkure.com.tr

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

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

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

Değerli Meslektaşlarım,

Milano'da 1-4 Aralık 2011 tarihleri arasında gerçekleştirilen 14. ESSM Kongresi'nde Türk Androlojisi panelist, oturum başkanlığı, moderatör gibi toplam yedi akademik görev ile temsil edilmiştir. Bu düzlemdeki katkılarından dolayı TAD onursal başkanı Dr. Ateş Kadıoğlu'na özellikle teşekkür ederim. Kongre sırasında yapılan olağan genel kurulda 2008-2011 döneminde ESSM yönetim kurulu üyesi olarak görev yapan Dr. Mustafa Usta'nın yerine TAD genel sekreteri Dr. Selahittin Çayan yönetim kurulu üyeliğine seçildi. Kongreye Türkiye'den katılan ve seçimlerde destek veren tüm meslektaşlarımıza teşekkür ederiz.

Sağlık Bakanlığı'nın bir ay ara ile çıkardığı iki adet kanun hükmünde kararname ile çalışma biçimimiz ve şartlarımız tümüyle değişti. Devlet ve eğitim hastanelerinde uygulanan performansa göre ücretlendirme biçimi bu yılbaşından itibaren tıp fakültelerinde de uygulanmaya başlandı. Tam süre çalışma adı altında hekimlere tek bir yerde çalışma zorunluluğu getirildi. Muayenehanesinde veya özel sağlık kuruluşlarında kısmi süre ile çalışan öğretim üyelerinin tıp fakültelerinde sağlık hizmeti vermesi yasaklandı. Bir gecede klinik şeflikleri ve şef yardımcılığı kadroları kaldırıldı. Hastane birliklerinin kurulmasına olanak sağlandı. Ayrıca ülkemizde yabancı kökenli hekimlerin çalışmasına izin verildi. Özel ve kamu hastanelerinde hekim ve sağlık çalışanlarının ücretlerinin eşitlenmesi yolu açıldı. Ocak 2012 tarihinden itibaren genel sağlık sigortası primlerine göre sağlık hizmetinden yararlanmak olanaklı olacaktır. Tüm bu düzenlemeler sağlıkta yeni bir iş piyasası oluşturmanın önünü açmaktadır. Güvenceli iş, ihtiyaçlarımızı karşılayacak ve emekliliğimize yansıtacak ücret, toplum ve hasta yararına nitelikli mesleki uygulamaların yer aldığı bir sağlık ortamında nitelikli tıp ve uzmanlık eğitimi isteğimizi bir kez daha yineliyorum.

Bu sağlık ortamında geçinebilmek için daha çok hasta bakmak, tıbbi girişim ve ameliyat yapmak durumunda bırakılmış olmamıza rağmen, şu anda elinizde olan derginin hazırlanmasına zaman ayıran akademik kadromuza ve editörlerimize çok teşekkür ediyorum. Tüm zorluklara rağmen nitelikli sağlık hizmeti üretmek için mesleki ve akademik gelişmemizi sürdürmeliyiz.

Türk Androloji Derneği Yönetim Kurulu olarak yeni yılınızı kutlar, sağlıklı ve esenlikli bir yıl geçirmenizi dileriz.

Prof. Dr. Ramazan Aşçı

Bölüm Editörleri.....	II
Yazım Kuralları.....	IV
Sunuş	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Androjen deprivasyon tedavisi alan prostat kanserli hastalarda yaşam kalitesi nasıl düzeltilir? <i>Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Yrd. Doç. Dr. Hasan Soydan, Uzm. Dr. Ercan Malkoç</i>	245
Benign prostat hiperplazisi tedavisinde fitoterapi <i>Dr. Selçuk Erdem, Prof. Dr. Selahittin Çayan, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu</i>	250
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Penil eğriliğin cerrahi tedavisi sonrası duysal değişiklikler <i>Çeviri: Doç. Dr. Murat Çakan</i>	255
Rakai, Uganda'da erkek sünneti ile ilgili randomize çalışmada sünnetli erkeklerin eşlerindeki cinsel tatmin <i>Çeviri: Arşt. Gör. Dr. Doğan Durmazer, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Demirtaş</i>	256
Endotelial nitrik oksit sentaz g894t gen polimorfizm ve erektil disfonksiyon şikayeti arasındaki ilişkinin analizine ait bir popülasyon-tabanlı araştırma <i>Çeviri: Doç. Dr. Murat Çakan</i>	257
Erektil disfonksiyon tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i) ve fiziksel aktivite: Bir randomize klinik çalışmanın sonuçları <i>Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Doç. Dr. Mete Kilciler</i>	258
Tadalafilin erektil disfonksiyonun eşlik ettiği veya eşlik etmediği benign prostat hiperplazisine bağlı oluşan alt üriner sistem septomlarına etkisi <i>Çeviri: Dr. Cemil Aydın, Doç. Dr. Murat Çakan</i>	259
Monoseptomatik enürezis ile yaşam boyu olan erken ejakülasyon arasındaki ilişki <i>Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yrd. Doç. Dr. Doğan Atılğan</i>	260
Radikal prostatektomi sonrası vakum ereksiyon cihazının erken kullanımı ile uzun dönem potens sağlanımı <i>Çeviri: Dr. Serkan Karamazak, Prof. Dr. Barış Altay</i>	261
Pentoksifilin postprostatektomi erektil disfonksiyon rat modelinde erektil işlevlerin geriye dönüşünü arttırmaktadır <i>Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir</i>	263
Hipospadias cerrahisi öncesi androjen stimülasyonu, postoperatif dönemde yara iyileşmesi ile ilgili komplikasyonlarını arttırıyor mu? Bir ön değerlendirme <i>Çeviri: Dr. Adil Güçal Güçlü</i>	265
Obes erkeklerde vücut ağırlığı ile östradiol düzeyleri arasındaki ilişkiyi bir aromataz polimorfizmi modüle etmektedir <i>Çeviri: Prof. Dr. İsa Özbey</i>	266
Sildenafil ratlarda bilateral kavernoza sinir rezeksiyonu sonrası korporal düz kası korumakta ve ekstrasellüler matriks ve doku büyüme faktörü gen ekspresyonlarını modüle ederek fibrozisi iyileştirmektedir <i>Çeviri: Uzm. Dr. Bilal Eryıldırım</i>	267
Hipertansiyon, yaşlanma ve antihipertansif tedavinin pudental arter morfolojisi üzerine etkileri <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli, Prof. Dr. Uğur Kuyumcuoğlu</i>	268
Mesane/kloakal ekstrofisinin antenatal tanısı: Zorluklar ve olası çözümler <i>Çeviri: Dr. Erdem Öztürk</i>	269
Distal hipospadias için prepisyum koruyucu ve geleneksel Mathieu üretroplastisinin karşılaştırılması <i>Çeviri: Dr. Murat Mermerkaya</i>	271
Pediyatrik hastalarda testiküler mikrolithiasisin insidental bulgularının değerlendirilmesi <i>Çeviri: Dr. Erdem Öztürk</i>	272
ERKEK ÜREME SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Spinal kord travmalı erkeklerde üreme sağlığı <i>Uzm. Dr. Ali Akkoç, Prof. Dr. Ahmet Metin</i>	273
"Gen"den sonra bir de "mem" çıktı!.. <i>Prof. Dr. Kaan Aydos</i>	279

Güncel Makale Özeti	
Sağlıklı ve hastalıklı erkek üreme sisteminde 14-3-3 beta	
Çeviri: Dr. Bilbaşar Yıldız, Prof. Dr. Barış Altay.....	287
Non obstrüktif azospermide sperm elde etme öngörüsünde yapay nöral ağ (ANN) kullanımı: İyi yan diagnostik marker leptin	
Çeviri: Dr. Özay Demiray, Prof. Dr. Barış Altay.....	289
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	290
KONGRE TAKVİMİ	291
Kanser hastalarında sitotoksik tedavi öncesi ve sonrası sperm DNA bütünlüğü	
Çeviri: Uzm. Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan.....	292
Seminal plazmada en fazla bulunan sitokin: Büyüme/farklılaşma faktör 15	
Çeviri: Uzm. Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan.....	294
Kistik fibrozis genetik düzenleyicilerinin konjenital bilateral vaz deferens yokluğuyla ilişkisi	
Çeviri: Dr. Gözde Yeşil Şensoy.....	295
Fertil ve subfertil erkeklerde apoptotik gen ekspresyon potansiyeli	
Çeviri: Araş. Gör. Dr. Türker Çavuşoğlu.....	296
Antisperm antikorları IVF ve ICSI sonrası gebelik oranları ile ilişkili değildir; sistematik gözden geçirme ve meta analiz	
Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli.....	297
İnsan-dışı prepubertal ve postpubertal primatlarda radyasyon sonrası testis iyileşmesi otolog germ hücresi transplantasyonu ile hızlandırılabilir	
Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli.....	298
İki infertilite grubunda imprinte loküsteki sperm DNA metilasyon kalıplarındaki değişiklikler	
Çeviri: Doç. Dr. Ayhan Karabulut.....	299
Oligozoospermide sperm transkriptom profillemesi	
Çeviri: Dr. Bilge Özsait, Prof. Dr. Nihan Erginel-Ünaltuna.....	301
Bildiri Özeti	
Erkek infertilitesi ile ilişkili doğumsal ürogenital anomalilerin tanısındaki gelişmeler	
Özetleyen: Uzm. Dr. Yılmaz Aslan.....	302
Nonobstrüktif azospermide dna tamir kusuru	
Özetleyen: Uzm. Dr. Yılmaz Aslan.....	303
BİR PORTRE	
Dr. Memduh Aydın.....	304
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Cinsel sağlığa yönelik hemşirelik yaklaşım modelleri	
Öğr. Gör. Ferhan Açıkgöz.....	305
Diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğu	
Dr. Cevper Ersöz, Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir Tepeler, Yrd. Doç. Dr. Tolga Akman, Doç. Dr. Abdullah Armağan.....	308
Güncel Makale Özeti	
Kuzey Amerikalı bayan tıp öğrencilerinde cinsel işlev ve depresif semptomlar	
Çeviri: Dr. Sezgin Okçelik, Doç. Dr. Cüneyt Adayener.....	311
Kentde yaşayan düşük gelir statüsündeki kadınlarda cinsel işlev bozukluğu	
Çeviri: Dr. Cevper Ersöz, Doç. Dr. Abdullah Armağan.....	313
Rektal cerrahi sonrası cinsel ve üriner fonksiyon: Ortalama 8.5 yıl takip; prospektif karşılaştırmalı çalışma	
Çeviri: Hande Cengiz, Yrd. Doç. Dr. İkbâl Çavdar, Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün.....	314
Fibromiyaljili kadın ve erkeklerde cinsel fonksiyon:	
Çeviri: Dr. M. Remzi Erdem, Doç. Dr. Abdullah Armağan.....	316
Metabolik sendromu olan ve olmayan postmenapozal kadınlarda seksüel disfonksiyon	
Çeviri: Dr. İsmail Başbüyük, Doç. Dr. Abdullah Armağan.....	317

Androjen deprivasyon tedavisi alan prostat kanserli hastalarda yaşam kalitesi nasıl düzeltilir?

Doç. Dr. Cüneyt Adayener¹, Yrd. Doç. Dr. Hasan Soydan¹, Uzm. Dr. Ercan Malkoç²

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği, ²Çorlu Asker Hastanesi Üroloji Kliniği

Prostat kanserinin androjen bağımlı olduğunun keşfi üzerinden neredeyse 70 yıl geçti. Huggins ve Hodges bu buluşları sayesinde tarihte hak ettikleri yeri tıp alanında nobel ödülünü alarak elde ettiler. Hastalıkla ilk başlarda östrojen preparatları ile mücadele edilirken, 1985 yılında FDA (Food and Drug Administration: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı alan luteinizan hormon serbestleştirici hormon (LHRH) analogları tedavide yerini aldı. Kuzey Amerika'da 2006 yılı bilgisine göre 600 000 prostat kanser tanılı erkeğin androjen deprivasyon tedavisi (ADT) aldığı bildirilmektedir (1). ADT ile serum testosteron seviyesi kastre seviyelere indirilerek tümörün androjen bağımlı büyüme ve sağ kalımının sonlandırılması amaçlanır. Her ne kadar bir kemoterapi rejimi olmasa da bu şekilde uygulanan hormonoterapi esnasında hastalarda ortaya çıkabilen yan etkiler bazı yazarlar tarafından ADT sendromu olarak adlandırılır (2).

ADT'nin hastalarda gözlenebilen yan etkileri jinekoma, kilo alma, kas kitlesinde ve vücut kılınmasında azalma, testiküler atrofi, peniste küçülme, cinsel işlev bozukluğu gibi beden kompozisyonundaki değişiklikler, sıcak basması, yorgunluk, duyu dalgalanmaları ve bilişsel işlevlerde bozulma gibi duygulanım ve hafıza değişiklikleri, belirgin olarak artmış osteoporotik kemik kırığı riski, anemi, artmış kalp hastalığı riski gibi hayatı tehdit edebilen yan etkiler olabilir.

Beden kompozisyonundaki değişiklikler

Kısaca meme dokusunda artma olarak da açıklanabilen jinekoma, mastodinia ile birlikte veya tek başına olabilir. Antiandrojenlerin alımı ve testosteronun periferde estradiole dönüşümü sonrasında ortaya çıkabilen jinekoma, dietilstilbestrol (DES) gibi östrojenik ajanların kullanıldığı yıllarda %40 olguda görülürken yakın zamanda ise 150 mg/gün bicalutamide kullanılan olguların %66.3'ünde

ortaya çıkabilmektedir. Bu olgularda %72.7 oranında mastodinia da görülebilmektedir. Mastodinia tedavisinde bir östrojen reseptör antagonisti olan tamoxifen kullanılabilir veya profilaktik olarak meme dokusuna radyoterapi uygulanabilir. Dirençli olgularda ise liposuction veya subkutan mastektomi denenebilir (3,4). Ancak hastaların çoğu tedavi edici yöntemlerden ziyade sosyal izolasyona yol açabilen bandaj ile kamuflej yolunu seçmektedirler.

ADT'nin bir diğer yan etkisi kilo almadır. Bir yıl süre ile ADT alan prostat kanserli olgularda %1.8 ile %3.8 oranında kas kitlesinde azalma ve %9.4 ile %23.8 oranlarında yağ kitlesinde artış saptanabilmektedir (5). Kırk olgunun 48 hafta boyunca ADT aldığı bir başka çalışmada ise olguların tedavi başlangıcına göre %2.4 oranında kilo aldığı, yağ miktarının %9.4 arttığı, kas miktarının %2.7 azaldığı, kolesterol artışının %9, trigliserid artışının ise %26.5 olduğu görülmüştür. Yazarlar tedavinin sık görülen bir diğer yan etkisi olan yorgunluk nedeniyle sedanter yaşamı da dahil ettiklerinde kardiyovasküler hastalık riskinin kaçınılmaz olarak artacağını ifade etmişlerdir (6). ADT altındaki bu olgularda kardiyovasküler sistem riskini azaltmak için düzenli egzersiz yapıldığında kilo artışı ve yorgunluğun azaldığı ve yaşam kalitesi skorlarının ise arttığı bilinmektedir (7).

Cinsel işlev bozukluğu

ADT ile hastalarda zamanla penis uzunlukları ve hacminin azaldığı, gece ereksiyonlarının sayısı ve yoğunluğunda ve testislerin hacminde de azalmalar olduğu bilinmektedir (8). Bundan ötesi abdominal yağlanma artışı ile penisin görünmesi zorlaşmakta, oturarak idrar yapma alışkanlığı ile maskülenite erozyona uğramakta ve cinsel kimlik bunalımı gelişebilmektedir (9).

Penil değişikliklerin önlenmesi ve etkili penil rehabilitasyon (daha iyi doku oksijenizasyonu ve elastin / fib-

rinojen oranı için) amacıyla intrakavernozal enjeksiyonlar, vakum cihazı ve her ne kadar düşük testosteron (T) seviyelerinde etkisi azalsa da günlük PDE5 inhibitörleri kullanılabilir (10).

Androjen deprivasyon tedavisindeki olguların %85'inde erektil disfonksiyon (ED) görülür. Olguların düşük libidoları nedeniyle ED kaygılarının az olduğu düşünülse de hastaların yarısından fazlası libido kaybının tedavisi ile ilgilenmektedirler (11). Ereksiyon halindeki bir penis partner için olduğu kadar hastanın özgüven ve benlik saygısı için de oldukça önemlidir (12). Buna rağmen ADT alan prostat kanserli hastalardan ED için bir şekilde tedavi görenlerin %50'si 1 yıl içerisinde herhangi bir nedenle tedavilerini bırakmaktadır (13).

Cinsel işlev bozukluğu sadece ED ve libido azalması olarak değil ejakülasyon bozuklukları şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Bir çok hipogonad hastada olduğu gibi ADT altındaki olgular, gecikmiş orgazm veya hiç orgazm olamamaktan yakınabilirler (14). Birçok olguda zaman içerisinde ejakülat hacmi gittikçe azalır ve kaybolur. Her ne kadar ileri yaşları nedeniyle infertilite açısından endişe duymasalar da hastaların bu yan etki nedeniyle bilgilendirilmiş olmaları gereklidir.

Duygulanım bozuklukları

ADT alan prostat kanserli hastalarda emosyonel değişiklik, kızgınlık ve iritabilite artışı sık görülen yan etkilerdendir (15). Özellikle cinsel ve fiziksel güçte azalma ile birlikte hastaların bir çoğu umutsuzluk ve cesaretsiz olduklarını ifade etmektedirler. Verbal ve görsel hafıza problemlerinin sıkça yaşandığı rapor edilse de bu konu ile ilgili çelişkili sonuçları olan çalışmalar da mevcuttur (16,17). Duygu durum bozukluklarından hastaları en rahatsız eden yorgunluktur (18,19). Yorgunluk ve uykusuzluğun birbirleri ile yakın ilişkili oldukları ve partner üzerine en olumsuz etkisi olan yan etkinin uykusuzluk olduğu belirtilmektedir (20,21).

Sıcak basmaları

ADT altındaki hastalarda en sık görülen (olguların %50-80'inde) yan etkilerden olan sıcak basması, hastalar tarafından genellikle ortam ve sıcaklık değişikliklerinde ani bir terleme sonrası bedenün üst kısmında sıcaklık hissi

olarak tarif edilmektedir (22). Etiyolojisi çok da belli olmayan sıcak basmalarının hipotalamik adrenerjik konsantrasyonda artış veya beta endorfin seviyelerindeki değişiklikler sonucunda olabileceği belirtilmektedir (23). Her ne kadar sıklık ve yoğunluğu zamanla azalsa da bazı olgularda tüm tedavi boyunca aynı yoğunlukta devam edebilir. Tedavi talep eden hastalarda bir progestin olan megestrol acetate (20-40 mg/gün) kullanıldığında olguların %85'i olumlu cevap vermektedir. Ancak bu tedavi ile oluşabilecek yan etkileri (titreme %54, kilo alma %12, karpal tünel sendromu benzeri ağrı %4 olguda) iyi takip etmek gerekmektedir (24). Bu amaçla kullanılan bir diğer preparat dietilstilbestroldür (DES). Günde 0.25 mg kullanıldığında olguların %70'inde cevap almak mümkündür. ADT'nin bir diğer ciddi yan etkisi olan osteoporozda olan olumlu etkisi bir avantaj olsa da DES'in kardiyovasküler sistem üzerine olan olumsuz etkilerine dikkat edilmelidir. DES tedavisindeki hastalara günlük aspirin almaları ve sigara kullanımını bırakmaları öğütlenmelidir (25). Haftada iki kez 0.05 mg transdermal östrojen kullanılan hastaların %83'ünde iyileşme olduğu belirtilmiş ancak hastaların bir kısmında mastodinia geliştiği ifade edilmiştir (26). Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunmaması nedeniyle kullanılmayan ancak Avrupa'da ürologlar tarafından sık kullanılan cyproterone acetate günde 50 mg alındığında olguların %80'inde olumlu etkisi olmaktadır. Yine bu amaçla serotonin geri alım inhibitörleri (venlafaxin 37.5 mg/gün veya paroksetin 20 mg/gün) kullanıldığında %50 olguda cevap alınmaktadır (27,28). Literatürde 10 haftalık akupunktur tedavisi ile %70 olguda iyileşme olduğunu belirten bir çalışma mevcut olup bu tedavi pratik uygulamada kendine yer bulmamıştır (29). Fitoestrogenik etkisi nedeniyle soya kullanıldığında ise plasebo grubundan daha yüksek oranda cevap alındığı ifade edilmiştir (30).

Hayatı tehdit eden yan etkiler

Anemi

ADT alan olgularda gözlemlenen anemi normositer normokromiktir ve geri dönüşümlüdür. Hastaların %90'ında tedavi başladıktan 1 ay kadar kısa bir süre sonra başlayan anemide Hgb değerleri %10 oranında azalmaktadır (31). Etiyolojisi kesin olarak belirli olmasa da diğer tüm olgularda olduğu gibi "tümörün kemik iliği üzerine

etkisi” tezi aneminin metastatik olmayan prostat kanserli olgularda da görülebilmesi nedeniyle doğru değildir. Serumda azalan testosteronun eritroid prekürsörlerinin olmaması ve olguların rekombinant Human Erythropoietin tedavisine yanıt vermesi aneminin azalmış testosteron nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir.

Osteoporoz

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri normal olan hastaların 4 yıl ADT ile artmış kemik “turnover” ile osteopeni seviyesine gerilediği bildirilmiştir (32). Prostat kanseri tanısı konan hastaların yarısından fazlasının zaten ADT öncesi düşük KMY ölçümlerine sahip olduğu düşünüldüğünde bu durum daha da önem kazanmaktadır (33). ADT ne kadar uzun sürerse kırık riskinin o kadar fazla olacağı rapor edilmiştir. Beş yıl boyunca ADT alan hastaların %19.4’ünde kemik kırığı (kontrol grubunda %12.6 oranında) oluşmakta, bu süre 10 yıl olduğunda kemik kırığı olan hastaların oranı %40 olmaktadır (kontrol grubunda %19) (34). Osteoporoz ile mücadelede ilk tedbirler, hayatı tehdit eden bu yan etkinin oluşabileceğinin farkında olmak, yaşam şekli değişiklikleri, sigara kullanımını bırakmak, içki ve kafeinden uzak durmak ve düzenli egzersiz yapmaktır. Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek bu olumsuz süreçte olumlu etki yaparlar. Bu amaçla kullanılan zoledronate, alendronate ve pamidronattan daha potenttir ve hormona dirençli kemik metastazlı prostat kanserli hastalarda kırık riskini azalttığı gibi, metastatik olmayan olgularda da kemik kaybını engeller (35,36). Ancak ortamda düşük seviyede kalsiyum ve D vitamini olduğunda bifosfonatların etkisiz olduğu akılda tutulmalı ve hastalara günde 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini verilmelidir. Bifosfonat tedavisinin bazı hastalarda ateş, anemi, bulantı, kabızlık, ösefajit ve mandibula osteonekrozu yapabileceği unutulmamalıdır. Uygulama öncesinde böbrek işlevlerinin kontrolünün yapılması şiddetle önerilse de hızlı ve düşük hacimli solüsyonlarla bile verilmesinin böbrek işlevlerini olumsuz etkilemediği ve 8 mg verildiğinde de böbrek işlevlerinde bozulma olmadığı belirtilmiştir (37).

Aralıklı ADT

ADT’nin yan etkileri ile mücadelede alternatiflerden biri de aralıklı androjen deprivasyon tedavisidir. Hayvan

çalışmalarında hormona dirençli duruma geçişi geciktirmesine rağmen insanlarda doğrulanmamıştır (38,39). Aralıklı ADT’nin sürekli ADT’ye göre yaşam kalitesi skorları açısından bariz bir üstünlüğü vardır. Tedavisiz dönemlerde, cinsel işlevlerin daha iyi olduğu, hastaların kendilerini daha iyi hissettikleri ve sıcak basmaları sayısının ve KMY kayıplarının daha az olduğu rapor edilmiştir (40,41) Aralıklı ADT ile ilgili yapılmış en geniş serilerden biri olan çalışma Güney Avrupa Üroonkoloji grubu tarafından yapılmış ve çok yakın bir zamanda sonuçlanmıştır. Çalışmada 3 ay ADT sonrası PSA’ları 4’ün altına düşmüş olan 766 prostat kanserli hasta aralıklı ve sürekli ADT gruplarına randomizasyon sonrası 51 ay boyunca takip edilmişlerdir. İki grup arasında PSA progresyon zamanları ve genel sağkalım oranları farklı değildir. Randomizasyon sonrası 15. aydaki kontrolde aralıklı ADT grubundaki hastaların diğer gruptan belirgin olarak daha yüksek oranda (%28’e karşı %10) cinsel aktif oldukları belirtilmiş olmasına rağmen yaşam kalitesi skorları iki grup arasında benzer bulunmuştur (42).

Antiandrojen monoterapi

Metastatik olmayan ileri evre prostat kanserli hastaların antiandrojen monoterapisi ile LHRH analogu veya bilateral orşiektomi ile tedavisine göre genel sağ kalım süreleri açısından farklı olmadığı rapor edilmiştir. Testosteron seviyelerinin normal olması nedeniyle hastaların cinselliğe olan ilgilerinin ve fiziksel güçlerinin belirgin olarak daha iyi olduğu ve sıcak basması ve osteoporoz gibi yan etkilerinin olmadığı ifade edilmiştir (43).

Geç ADT

Lokal ileri ve asemptomatik metastatik olgularda semptomların ortaya çıkmasına kadar beklemek ve androjen deprivasyon tedavisine mümkün olduğunca geç başlamak da bir alternatiftir. Her ne kadar karşılaştırma yapmak için homojen grupların bulunması zor olsa da geniş serili çalışmaları derleyen raporlara göre geç başlanan ADT ile tanı konulduğunda başlanan tedavi grupları arasında toplam sağ kalım sürelerinin farklı olmadığı ve geç başlanan grubun maliyet açısından çok daha ekonomik olduğu raporlanmıştır (44). Ancak yüksek riskli hastalarda erken tedavinin gerekliliği konusunda tartışma yoktur.

Sonuç

Her ne kadar bir kemoterapi olmasa da prostat kanserli hastalarda uygulanan hormonoterapinin yan etkileri küçüm-senmemelidir. Hayatı tehdit eden anemi ve osteoporoz gibi yan etkilerinin olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Hastaların

yaşam kalitesini yükseltmek için diğer etkileri ile mücadele edilmeli, hastalara egzersiz, diyet ve vitamin takviyesi gibi basit yöntemler ile büyük faydalar sağlanabileceği anlatılmalıdır.

Androjen deprivasyon tedavisinin yan etkilerinin farkında olunması ve tedavi öncesi hastanın bu açıdan değerlendirilmesi tedavinin ilk adımını oluşturur.

Kaynaklar:

1. Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: New concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:247-54.
2. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:465-71.
3. Serels S, Melman A. Tamoxifen as treatment for gynecomastia and mastodynia resulting from hormonal deprivation. *J Urol*. 1998 Apr;159(4):1309
4. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology*. 2003 Feb;61(2 Suppl 1):32-8.
5. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R, Reimondo G, Mari M, Ardisson P, De Luca S, Fasolis G, Fontana D, Rossetti SR, Angeli A; Gruppo Onco Urologico Piemontese (G.O.U.P.), Rete Oncologica Piemontese. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2361-7.
6. Higano CS, Ellis W, Russell K, et al. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996;48: 800-4.
7. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1653-9.
8. Marumo K, Baba S, Murai M. Erectile function and nocturnal penile tumescence in patients with prostate c cancer undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *Int J Urol*. 1999 Jan;6(1):19-23.
9. Navon L, Morag A. Liminality as biographical disruption: unclassifiability following hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Soc Sci Med*. 2004 Jun;58(11):2337-47.
10. Briganti A, Salonia A, Gallina A, Chun FK, Karakiewicz PI, Graefen M, Huland H, Rigatti P, Montorsi F. Management of erectile dysfunction after radical prostatectomy in 2007. *World J Urol*. 2007 Apr;25(2):143-8.
11. Segraves RT. Management of hypoactive sexual desire disorder. *Adv Psychosom Med*. 2008;29:23-32.
12. Wassersug R. On the invisibility of the emasculated (guest editorial). *Anthropol Today* 2010;26:1-3.
13. Matthew AG, Goldman A, Trachtenberg J, Robinson J, Horsburgh S, Currie K, Ritvo P. Sexual dysfunction after radical prostatectomy: Prevalence, treatments, restricted use of treatments and distress. *J Urol* 2005;174:2105-10.
14. Corona G, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, Bandini E, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *J Sex Med* 2008;5:1991-18.
15. Ng C, Kristjanson LJ, Medigovich K. Hormone ablation for the treatment of prostate cancer: The lived experience. *Urol Nurs* 2006;26:204-12.
16. Salminen EK, Portin RI, Koskinen A, Helenius H, Nurmi M. Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:7575-82.
17. Jim HS, Small BJ, Patterson S, Salup R, Jacobsen PB. Cognitive impairment in men treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer: A controlled comparison. *Support Care Cancer* 2010;18:21-7.
18. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000;163:1743-6.
19. Oliffe J. Embodied masculinity and androgen deprivation therapy. *Social Health Illn* 2006;28:410-32.
20. Fillion L, Gélinas C, Simard S, Savard J, Gagnon P. Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nurs* 2003;26:143-54.
21. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1250-61
22. Moyad MA. Complementary/alternative therapies for reducing hot flashes in prostate cancer patients: reevaluating the existing indirect data from studies of breast cancer and postmenopausal women. *Urology*. 2002 Apr;59(4 Suppl 1):20-33.
23. Yuzurihara M, Ikarashi Y, Noguchi M, Kase Y, Takeda S, Aburada M. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats. *Urology*. 2003 Nov;62(5):947-51
24. Loprinzi CL, Michalak JL, Quella SK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994;331:347-52.
25. Miller JJ, Ahmann FR. Treatment of castration induced menopausal symptoms with low dose diethylstilbestrol in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1992;40:499-502.
26. Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, et al. Transdermal estrogen in the treatment of hot flashes in men with prostate cancer. *Urol* 2000;55:97-101.
27. Loprinzi CL, Pisansky TM, Fonseca R, et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivor. *J Clin Oncol* 1998;16:2377-81
28. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, et al. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999;162:98-102.
29. Hammar M, Grisk J, Grimes O, et al. Accupuncture treatment of vasomotor symptoms in men with prostatic carcinoma: a pilot study. *JUrol* 1999;161:853-6.
30. Albertazzi P, Parsini F, Bonaccorsi G, et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1998;91:6-11.
31. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol*. 1997 Jun;79(6):933-41
32. Wei JT, Gross M, Jaffe CA, Gravlin K, Lahaie M, Faerber GJ, Cooney KA. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology*. 1999 Oct;54(4):607-11
33. Conde FA, Sarna L, Oka RK, Vredevoe DL, Rettig MB, Aronson WJ. Age, body mass index, and serum prostate-specific antigen correlate with bone loss in men with prostate cancer not receiving androgen deprivation therapy. *Urology*. 2004 Aug;64(2):335-40
34. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jan 13;352(2):154-64
35. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate Zometa (zoledronic acid) decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002;20(Suppl 2):45-54
36. Smith MR, Eastham JA, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-12

37. Body JJ. Dosing regimens and main adverse events of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2001;4(Suppl 1):49–53.
38. Akakura K, Bruchosvsky N, Goldberg SL, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993;71:2782–90.
39. Sato N, Gleave ME, Bruchosvsky N, et al. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen independent regulation of prostate specific antigen gene in the LNCaP prostate tumor model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;58:139–46
40. Grossfeld GD, Small EJ, Lubeck DP, et al. Androgen deprivation therapy for patients with clinically localized (stages T1 to T3) prostate cancer and for patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2001;58:56–64.
41. Jiang PY 2002 Jiang PY, Higano S. the dynamics of bone mineral density during intermittent androgen suppression in prostate cancer patients without bone metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; (abstract 789)
42. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1269–77
43. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaiary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000;164: 1979–82.
44. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 Nov;92(21):1731–9.

Benign prostat hiperplazisi tedavisinde fitoterapi

Dr. Selçuk Erdem¹, Prof. Dr. Selahittin Çayan², Prof. Dr. Ateş Kadioğlu¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı Androloji Bilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Fitoterapi; bitkilerin kök, tohum, polen, kabuk ya da meyve ekstraktlarının tedavi amacıyla kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile karakterize olan Benign Prostat Hiperplazi (BPH) tedavisinde de fitoterapik ajanlar kullanılabilir. Literatürde kanıt düzeyi yüksek çalışmaların yeterli olmaması ve fitoterapik ajanların etken maddelerinin ve farmakolojik etki mekanizmalarının tanımlanmamasına rağmen BPH'da destek tedavi olarak kullanımı kabul edilmektedir. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında da fitoterapi BPH tedavisinde destek tedavi olarak tanımlanmıştır (1,2). Ayrıca, EAU 2010-LUTS kılavuzunda Hypoxis rooperi, Pygeum africanum, Secale cereale, Serenoa repens ve Urtica dioica fitoterapik tedavi ajanları olarak listelenmiştir.

Benign Prostat Hiperplazisi – Patofizyoloji

Benign Prostat Hiperplazisi, histopatolojik olarak prostat stroma/epitel oranının yaşla birlikte artış göstermesi olarak tanımlanmaktadır (3). Bu artıştan hormonal olarak sorumlu olan androjenler, etkilerini büyüme faktörleri aracılığıyla göstermektedir (4). Kramer ve ark.ları, bu noktada androjenlerle birlikte bir inflamasyon sürecinin de etkili olduğunu bildirmiştir (5). Aynı çalışmada söz konusu durumun kronik bir inflamasyona sekonder mi oluştuğu; yoksa prostat dokusundan kaynaklanan bir oto-antijen ya da bakteri, virüs gibi bir mikroorganizmaya ait antijenin başlattığı immun bir reaksiyon mu olduğunun tam olarak bilinmediği vurgulanmıştır. Bununla birlikte, PSA'nın timus toleransından kaçan epitoplalarının ya da prostat sekresyonlarının otoantijen olarak rol oynadığının daha çok kabul gören bir hipotez olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca, başlangıçta ortamda Th1 (Yardımcı T1 lenfositler) hücrelerinin, hiperplastik dönemde ise Th0 ve Th2 hücrelerinin artışının, romatoid artrit ve otoimmün tiroidit fizyopatolojisi ile benzerlik

göstermesinin de BPH'nın otoimmün bir hastalık olabileceği hipotezini güçlendirdiği savunulmuştur.

Bu inflamatuvar süreçte immun sistemdeki değişikliğe bakılacak olursa, makrofajların, T ve B lenfositlerin prostat dokusunda artmış olduğu ve normal prostat dokusuna göre 28 kat fazla bulunan T lenfositlerin en fazla artan immun sistem hücresi olduğu bildirilmiştir (5). Bunlar arasından da kronik inflamasyonla uyumlu olan CD4+ T lenfositler en çok artan alt gruptur. T lenfositler, prostat stromasındaki proliferasyonu bazı sitokinler aracılığıyla yapmaktadır. Hiperplastik dönemde prostatta tanımlanan sitokinlerden İnterlökin 2 (IL-2), İnterlökin 7 (IL-7) ve İnterferon γ (INF- γ) stromal proliferasyondan; İnterlökin 15 (IL-15) T lenfositlerin infiltrasyonundan ve İnterlökin 17 (IL-17) diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımından sorumlu gösterilmiştir (5). İnterlökin 17'nin proliferasyonunu indüklediği en önemli sitokinlerden İnterlökin 6 (IL-6) normal prostat dokusundan 9 kat fazla salınarak otokrin büyüme faktörü olarak rol oynarken, 26 kat fazla salınan İnterlökin 8 (IL-8) ise Fibroblast Growth Factor 2 (FGF-2) üzerinden parakrin büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır.

Literatürde lokal büyüme faktörlerinin etkilerinin BPH patofizyolojisindeki etkilerini araştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Hiperplastik süreçte kollajen ve proteoglikan gibi ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin artışında rol oynayan başlıca büyüme faktörleri Transforming Growth Factor β (TGF- β), Fibroblast Growth Factor (FGF) ailesi, Epidermal Growth Factor (EGF) ve İnsülin like Growth Factor (IGF) olarak bildirilmiştir (6). Androjen uyarısı ile EGF ve IGF epitelyal proliferasyondan, FGF ailesi (FGF 2 ve FGF 7) ve TGF- β stromal proliferasyondan sorumlu gösterilerken; TGF- β 1'in aynı zamanda epitelyal proliferasyonu inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir (7,8). Story ve ark.ları, 9 alt tipi bulunan FGF ailesinden FGF 1, 2, 3, 5 ve 7 alt tiplerini insan prostatında tanımlamıştır (4). Bu alt tiplerden özellikle FGF 2 stromal prolifere-

rasyonda; FGF 7 ise epitelyal proliferasyonda esas büyüme faktörü olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, TGF- β 1'in stromal dokudaki bağımsız proliferatif etkisinin yanında, FGF 2 ve FGF 7 salınımını inhibe ederek bu etkinin tam tersi yönünde davrandığını ifade edilmiştir. Bu etkiye ilişkin olarak Cross ve ark.larının BPH hücre kültüründe yaptığı çalışmada FGF 2'nin indüklediği stromal proliferasyonun TGF- β 1 tarafından bloke edildiği gösterilmiştir (6).

Yukarıda belirtilen patofizyolojik mekanizmalar temelinde, BPH tedavisinde fitoterapik ajanların kullanımı mevcut literatür bilgisi ışığında tartışılacaktır.

Madersbacher ve ark.ları, fitoterapik ajanların aktif komponentlerinin fitosterol, β -sitosterol, yağ asitleri ve lektin olduğunu bildirirken BPH tedavisindeki olumlu sonuçlarının hangi etki mekanizması ile gerçekleştiğinin henüz kesin olarak bilinmediğini ifade etmişlerdir. Bununla birlikte anti-inflamatuar etki, Aromataz enzim inhibisyonu, detrusor kas fonksiyonlarında gelişme, alfa adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu, 5 alfa redüktaz inhibisyonu, antiandrojen/östrojen ortamın artırılması, büyüme faktörlerinin inhibisyonu ya da serbest oksien süpürücü etki gibi BPH'nın geniş patofizyolojisinin neredeyse her bir basamağında farklı bir fitoterapik ajanın etki gösterdiğini bildirmişlerdir (9).

Bu noktadan hareketle BPH tedavisinde kullanılan bazı fitoterapik ajanlar muhtemel etki mekanizmaları ile irdelecektir.

Hypoxis rooperi

Üretildiği coğrafyada 'Afrika Yıldız Bitkisi' ya da 'Afrika Patatesi' olarak da adlandırılan Hipoxis rooperi, köklerinden ayrıştırılan β -sitosterol ile BPH tedavisinde kullanılmaktadır. Berges ve ark.larının 1995 yılında yayınladığı prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada; günlük 20 mg Hipoxis rooperi ekstresi kullanan (n=91) BPH hastalarında 6 aylık takip sonunda Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), modifiye Boyarsky skoru ve postmiksiyonel rezidü (PMR) plasebo verilen (n=91) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş gösterirken maksimum işeme hızı (Qmax) da istatistiksel olarak artış göstermiştir (p<0.01). Bununla birlikte, iki grup arasında prostat hacmi (PV) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (10). Başka bir prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada Klippel ve ark.

ları, Hipoxis rooperi kullanan hastaların (n=89) altı aylık takip sonunda IPSS ve PMR parametrelerindeki ortalama azalma ile Qmax'taki ortalama artışın plasebo grubuna (n=89) göre istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu bildirmişlerdir (11).

Bu klinik çalışmaların dışında Hipoxis rooperi ile yapılan bir deneysel araştırmada Kassen ve ark.ları, transuretral rezeksiyon (TUR) ile elde edilen prostat dokularından izole edilen primer hücre kültürlerinde kolesterol verilen, Hipoxis rooperi kökünden üretilen β -sitosterol verilen ve hiçbir ajan verilmeyen (kontrol) 3 ayrı grup oluşturularak patofizyolojide epitelyal proliferasyonun inhibisyonundan sorumlu stromal Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) ekspresyonunu ve stromal proliferasyonu inhibe eden Protein Kinaz C-alfa (PKC- α)'nın translokasyonunu (membranoz PKC- α 'nın sitozolik forma dönüşümü) bu 3 grupta karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. Sonuç olarak, Hipoxis rooperi verilen grupta, TGF- β 1 ekspresyonunun ve sitozolik PKC- α konsantrasyonunun kontrole göre artmış olduğunu (p<0.05); bu şekilde Hipoxis rooperi'nin BPH'nın hem stromal hem de epitelyal proliferasyonunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Secale cereale

Türkiye'de de yaygın üretimi olan folklorik ismi 'Çavdar' olan Secale cereale tohumlarından üretilen ekstratlar, BPH tedavisinde destekleyici olarak kullanılmaktadır. Secale cereale ile yapılan çalışmaların bir meta-analizinde, modifiye Boyarsky skorunun (p=0.012) ve nokturinin (p<0.001) plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüş gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte, yine plasebo ile karşılaştırıldığında Qmax (p=0.045) ve PMR (p=0.079) değerlerinde istatistiksel bir fark gösterilmemiştir. Bu meta-analizde yazarlar, Secale cereale'nin BPH'nın subjektif parametrelerinde olumlu sonuçlara sahip olduğunu ifade ederken; objektif bulgular üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir (12). Sıçanlarda non-bakteriyel prostatit (kastrasyon+17 β Estradiol) oluşturularak hazırlanan deneysel bir çalışmada, Secale cereale'nin Cernitin T60 (suda çözünen) ve Cernitin GBX (yağda çözünen) şeklinde iki alt fraksiyonuna ayrıştırılarak bu deneysel prostatit modelindeki etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak, GBX fraksiyonunun lipooksijenaz ve siklo-oksijenaz inhibisyonu ile anti-inflamatuar etki gösterdiği,

T60 fraksiyonunun apoptozisi indükleyerek stromal büyümeyi inhibe ettiği saptanmıştır. Bununla birlikte, iki alt fraksiyonun da prostat hacmi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yazarlar, Secale cereale'nin prostatit zemininde geliştiği kabul edilen BPH'da bu iki alt fraksiyonu üzerinden subjektif şikayetleri azaltabileceğini ancak objektif bulgularda etkili olamayacağını ifade etmiştir (13). Prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada Wagenlehner ve ark.ları, kronik prostatitli hastalarda Secale cereale'nin etkilerini 12 haftalık bir takip süresi ile araştırmıştır. Bu çalışmada, kronik prostatit semptom indeksinin (CPSI) toplam ($p=0.0003$), ağrı ($p=0.0009$) ve yaşam kalitesi ($p=0.0005$) skorlarında ve IPSS'de ($p=0.041$) Secale cereale verilen grupta ($n=51$) plasebo verilen gruba ($n=60$) göre anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir (14). MacDonald ve ark.ları, derleme çalışmalarında Secale cereale'nin nokturi ve IPSS üzerine plasebo ve karşılaştırılan diğer ajanlardan (Pygeum africanum ve bir aminoasit karışımı [l-glutamik asit, l-alanin ve aminoasetik asit içeren]) daha üstün olduğunu ancak Qmax, PMR ve prostat hacmi üzerine farklı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (15).

Pygeum africanum

Ekstresi 'Afrika Eriği Ağacı' kabuğundan elde edilen Pygeum africanum ile yapılan çok merkezli klinik bir çalışmada Breza ve ark.ları, Pygeum africanum tedavisi verilen 85 BPH hastasının 2 aylık takibi sonunda IPSS, yaşam kalitesi skoru ve nokturi parametrelerinde başlangıca göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düşüş ($p<0.001$) saptarken; ajanın Qmax, PMR ve prostat hacmine etki etmediğini bildirmişlerdir (16). Bir başka çalışmada Pygeum africanumun iki farklı kullanım şekli (50mg x 2 doz ve 100mg x tek doz) 10 aylık bir takip süresi ile karşılaştırılmış; sonuç olarak iki farklı kullanım şeklinin IPSS ve yaşam kalitesi skorunda düşüş; Qmax'ta artış gösterdiği ve ikisi arasında istatistiksel bir fark olmadığı gösterilmiştir (17).

Literatürde Pygeum africanum ile yapılan deneysel çalışmalar da bulunmaktadır. Yablonsky ve ark.ları sıçanlarda yaptıkları çalışmada Pygeum africanum'un Epidermal Growth Factor (EGF) inhibisyonu ile prostatik epitelyal proliferasyonu; PKC- α ve FGF-2 inhibisyonu ile stromal proliferasyonu engellediğini göstermişlerdir (18). Boulbès ve ark.ları, insan prostat hücre kültürü ile yaptıkları çalışmalarında Pygeum africanum ekstresinin prostatik fibro-

last ve myofibroblast proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (19). Açık prostatektomi ile elde edilen insan prostat dokularından üretilen primer hücre kültürü ile yapılan çalışmada Quiles ve ark.ları, Pygeum africanum'un fibroblast ve myofibroblastlar üzerinde anti-proliferatif ve apoptotik etkili olduğunu, bu etkiden TGF- β 1 down-regülasyon ve FGF-2 inhibisyon mekanizmalarının sorumlu olduğunu göstermişlerdir (20).

Serenoa repens / Saw palmetto

Serenoa repens (Saw palmetto), BPH'da kullanılan fitoterapik ajanlar içinden en bilineni ve en yaygın kullanıma sahip olanıdır. Yaklaşık yüz farklı ekstresi olan bu bitkinin yetmiş yakın ekstresi Amerika Birleşik Devletleri'nde elde edilmektedir. Bu nedenle folklorik olarak daha çok 'Amerikan Cüce Palmiye Ağacı' olarak isimlendirilmektedir. Serenoa repens'in en çok çalışılan ekstresi 'n-hexan liposterol' dür (9). Buck, BPH patofizyolojisinin farklı basamaklarına etki ettiğini bildirdiği yayında bu etkileri; anti-androjenik (5- α redüktaz inhibisyonu), anti-inflamatuar (siklooksijenaz ve lipoksijenaz inhibisyonu) ve anti-proliferatif/apoptotik (FGF inhibisyonu) olmak üzere 3 gruba ayırırken bunlar arasından esas etkinin anti-androjenik etki olduğunu bildirmiştir (21). Prospektif, randomize, çift kör çalışmalarında Carraro ve ark.ları, 6 aylık takip sonunda Serenoa repens ile Finasterid'in (5- α redüktaz inhibisyonu) Qmax'ta artış, IPSS ve yaşam kalite skorunda düşüş sağladığı ve bu etkiler açısından ikisi arasında farklılık olmadığını; bununla birlikte finasteridin PSA'yı ve prostat hacmini düşürdüğünü ancak Serenoa repens'in böyle bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (22). Diğer bir prospektif, randomize, çift kör çalışmada Serenoa repens bir alfa-blokör olan Tamsulosin ile karşılaştırılmış 12 aylık takip sonunda IPSS düşüşü ve Qmax artışı açısından iki ajan arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada, hem Serenoa repensin hem de Tamsulosinin prostat hacmi ya da PSA üzerine bir etkisi saptanmamıştır (23).

Urtica dioica

Isırganotu olarak da bilinen Urtica dioica'nın köklerinden elde edilen ekstreler, BPH tedavisinde kullanılmaktadır. Prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada Safarinejad, 18 aylık takip sonunda Urtica dioi-

ca kullanan grupta (n=305) IPSS ($p=0.002$), Qmax ($p<0.05$), PMR ($p<0.05$) ve prostat volumunun ($p<0.001$) plasebo kullanan gruba (n=315) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını göstermiştir (24). Chrubasik ve ark.ları, testosteronun sex hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanmasını azaltarak, aromataz enzim inhibisyonu ile, 5- α redüktaz enzimini inhibe ederek (anti-androjen) ve lökosit elastaz enzim inhibisyonu (anti-inflamatuar) ile *Urtica dioica*'nın etki ettiğini bildirmişlerdir (25).

Selenyum

Selenyum (Se), anti-oksidan ve anti-inflamatuar etkili bir esansiyel elementtir. Aktif bölgesinde selenyum içeren glutatyon peroksidaz ve tioredoksin redüktaz enzimleri vücuttaki en önemli anti-oksidan enzim sistemleridir. Ayrıca, selenyumun apoptotik ve immunmodulator özellikleri de bildirilmiştir (26). Muecke ve ark.ları, transrektal ultrasonografi eşliğinde alınan prostat biopsi sonucu prostat kanseri (PCa) bildirilen 24 hasta, BPH bildirilen 22 hasta ve aynı yaş grubundaki 21 sağlıklı kontrolü kan Se düzeyi bakımından karşılaştırmış; PCa ($p<0.01$) ile BPH ($p<0.01$) grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, biopsi spesimenlerinde de Se düzeyinin araştırıldığı bu çalışmada BPH dokusundaki Se düzeyinin artmış olduğu ($p<0.03$) saptanmıştır. Bu sonuçlarla, BPH hastalarında Se düzeyinin kandaki düşük miktarı bu hastalarda replasman gereksinimi işaret eden prostat dokusundaki Se artışı anti-oksidan sistemin

normalden daha fazla aktive olduğunun bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (27). Sampson ve ark.ları, BPH'de fibroblastların myofibroblastlara dönüştüğü stromal artış sırasında Glutatyon Peroksidaz 3 (GP3) ve Tioredoksin Redüktaz 1 (TXRND1) anti-oksidan enzimlerinin down-regüle olduğunu göstermiş; Selenyum desteği ile GP3 ve TXRND1 enzimlerinin ekspresyonunda ve aktivitesinde artış olduğunu bildirmişlerdir (28). Bonvissuto ve ark.ları, yaptıkları deneysel çalışmalarında in vitro proinflatuar periton mafrofağlarında in vivo hiperplazik sıçan prostatında inflammatuar markerları (Siklooksijenaz, Lipooksijenaz, Tümör Nekroz Faktör α -TNF α , Nitrik Oksit-NO, Prostaglandin E2, Lökotrien B4 ve Malondialdehit) araştırmıştır. Hem in vitro hem de in vivo koşullarda Likopen verilen, bir fitoterapötik olan *Serenoa repens* verilen, Selenyum verilen ve bu üçünün kombinasyonunun verildiği grupları kontrol grubu ile karşılaştırmış ve bu üç ajanın da tek başına verildiği gruplarda anti-inflamatuar etkili olduğunu; kombinasyon grubunda ise bu anti-inflamatuar etkinin daha güçlü olduğunu göstermişlerdir (29).

Bu bulgularla Selenyumun daha çok anti-oksidan özelliğinin BPH'nin inflammatuar basamaklarında rol alarak tedavide etkin olduğu belirtilebilir.

Sonuç olarak, bu derlemede yukarıda belirtilen ve EAU 2010-LUTS kılavuzunda listelenmiş 5 ayrı fitoterapik ajanın BPH patofizyolojisinin farklı basamaklarındaki etkili olduğu ve esansiyel bir element olan Se'nin güçlü anti-oksidan etkisinin BPH tedavisindeki etkinliği güncel literatür ışığında gösterilmiştir.

Kaynaklar:

1. AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia-2009
2. EAU Guidelines on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS-2010
3. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol.* 1992 May;147(5):1293-7.
4. Story MT. Regulation of prostate growth by fibroblast growth factors. *World J Urol.* 1995;13(5):297-305.
5. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007 May;51(5):1202-16.
6. Cross NA, Reid SV, Harvey AJ, Jokonya N, Eaton CL. Opposing actions of TGFbeta1 and FGF2 on growth, differentiation and extracellular matrix accumulation in prostatic stromal cells. *Growth Factors.* 2006 Dec;24(4):233-41.
7. Steiner MS. Review of peptide growth factors in benign prostatic hyperplasia and urological malignancy. *J Urol.* 1995 Apr;153(4):1085-96.
8. Descazeaud A, Weinbreck N, Robert G, Vacherot F, Abbou CC, Labrousse F, Allory Y, Rubin MA, de la Taille A. Transforming growth factor β -receptor II protein expression in benign prostatic hyperplasia is associated with prostate volume and inflammation. *BJU Int.* 2011 Jul;108(2 Pt 2):E23-8.
9. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol.* 2008 Jan;18(1):16-20.
10. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. *Lancet.* 1995 Jun 17;345(8964):1529-32.
11. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group. *Br J Urol.* 1997 Sep;80(3):427-32.
12. Wilt TJ, Macdonald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. WITHDRAWN: Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5):CD001042.
13. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *Prostate.* 2001 Oct 1;49(2):122-31.
14. Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Brähler E, Weidner W. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol.* 2009 Sep;56(3):544-51.

15. MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2000 May;85(7):836-41.
16. Breza J, Dzurmy O, Borowka A, Hanus T, Petrik R, Blane G, Chadha-Boreham H. Efficacy and acceptability of tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin.* 1998;14(3):127-39.
17. Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparison of once and twice daily dosage forms of Pygeum africanum extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind study, with long-term open label extension. *Urology.* 1999 Sep;54(3):473-8.
18. Yablonsky F, Nicolas V, Riffaud JP, Bellamy F. Antiproliferative effect of Pygeum africanum extract on rat prostatic fibroblasts. *J Urol.* 1997 Jun;157(6):2381-7.
19. Boulbès D, Soustelle L, Costa P, Haddoum M, Bali JP, Hollande F, Magous R. Pygeum africanum extract inhibits proliferation of human cultured prostatic fibroblasts and myofibroblasts. *BJU Int.* 2006 Nov;98(5):1106-13.
20. Quiles MT, Arbós MA, Fraga A, de Torres IM, Reventós J, Morote J. Antiproliferative and apoptotic effects of the herbal agent Pygeum africanum on cultured prostate stromal cells from patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Prostate.* 2010 Jul 1;70(10):1044-53.
21. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1792-9.
22. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, Da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, Kalinteris A, Marencaq J, Perier A, Perrin P. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate.* 1996 Oct;29(4):231-40; discussion 241-2.
23. Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP, Schulman CC. Evaluation of the clinical benefit of permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMAL study subset analysis. *Eur Urol.* 2004 Jun;45(6):773-9; discussion 779-80.
24. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother.* 2005;5(4):1-11.
25. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine.* 2007 Aug;14(7-8):568-79.
26. Gianduzzo TR, Holmes EG, Tinggi U, Shahin M, Mactaggart P, Nicol D. Prostatic and peripheral blood selenium levels after oral supplementation. *J Urol.* 2003 Sep;170(3):870-3.
27. Muecke R, Klotz T, Giedl J, Buentzel J, Kundt G, Kisters K, Prott FJ, Micke O. Whole blood selenium levels (WBSL) in patients with prostate cancer (PC), benign prostatic hyperplasia (BPH) and healthy male inhabitants (HMI) and prostatic tissue selenium levels (PTSL) in patients with PC and BPH. *Acta Oncol.* 2009;48(3):452-6.
28. Sampson N, Koziel R, Zenzmaier C, Bubendorf L, Plas E, Jansen-Dürr P, Berger P. ROS signaling by NOX4 drives fibroblast-to-myofibroblast differentiation in the diseased prostatic stroma. *Mol Endocrinol.* 2011 Mar;25(3):503-15.
29. Bonvissuto G, Minutoli L, Morgia G, Bitto A, Polito F, Irrera N, Marini H, Squadrito F, Altavilla D. Effect of *Serenoa repens*, lycopene, and selenium on proinflammatory phenotype activation: an in vitro and in vivo comparison study. *Urology.* 2011 Jan;77(1):248.e9-16.

Penil eğriliğin cerrahi tedavisi sonrası duysal değişiklikler

Rajmil O, Arrus J, Fernandez M, Sarquella J, Ruiz-Castane E, Blasco A
IJIR, 21:366-371,2009-12-02

Penil eğriliğin cerrahi tedavi sonuçları iyi olmasına rağmen ameliyat sonrası duysal değişiklikler üzerinde tam olarak durulmamıştır. Peyronie hastalığı veya doğumsal eğriliğin cerrahi tedavisinde deri, tunika albugenia, dartos ve buck fasiyasının diseksiyonu ve rezeksiyonu vardır. Ayrıca diğer tarafa plikasyon, araya greft konması ve plak inceltme gibi işlemler de yapılabilmektedir. Bütün bu işlemlerin penil duyuyu etkileyecek bir sinir hasarı veya nörotripsi yapma riski vardır. Bazı hastalara yapılan sirkumsizyon da penil duyumda değişikliklere neden olabilir. Peniste ana afferent sinir dorsal sinirdir. Ağrı, ısı, pozisyon ve dokunma-basınç duyuları bu sinirdeki miyelinize geniş A-β ve küçük az miyelinli/myelinsiz A-δ/C lifler ile iletilir. Termal somatosensorial test küçük sinir liflerinin değerlendirilmesini sağlar. Bu testte sıcak, soğuk ve vibrasyon uyarı eşiklerine bakılarak periferik sinir hasarı/hastalığı tanısı konulabilir. Bu çalışmada seksüel olarak aktif ve penil eğrilik dışında bir şikayeti bulunmayan erkeklerde eğriliğin cerrahi olarak düzeltilmesinden sonrası penil duydaki değişimler incelendi.

Bu çalışmaya 18 yaştan büyük, doğumsal veya peyronie hastalığına bağlı penil eğriliği mevcut, seksüel açıdan aktif ve genel sağlık problemi olmayan hastalar alındı. Hastaların hepsinin erkesiyonları normal ve penil eğrilikleri cinsel ilişkide probleme neden olacak derecede idi. Bilinen bir medikal/psikiyatrik hastalığı mevcut, önceden pelvik cerrahi veya radyoterapi geçirmiş, ereksiyon problemi olan veya bu nedenle ilaç alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Peyronie hastalarının 18 aydan uzun hastalık hikayesi olan ve 6 aydan uzun süredir deformitesi stabil olanlar çalışmaya alındı. Hastalar yaş grubuna göre <35, 35-60 ve >60 olarak 3 gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar dorsal ve ventral cerrahi geçirenler olarak 2 ayrı grupta incelendi. Hastalara modifiye Nesbit yöntemi uygulandı. Bu yöntemde doku eksiz edilmeden, bir veya daha fazla elips çizildikten sonra ortadaki tunika invajine edilip kenarlar karşılıklı olarak dikildi. Dorsal yaklaşımlarda nörovasküler bundle minimal seviyede diseke

edildi. Ameliyatlarda absorbe olabilen dikişler kullanıldı. Tüm hastalara sirkumsizyon yapıldı. Hastalar ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 3. ayda değerlendirildi. Penil duyarlılığın değerlendirmesinde glans cilt derisi, ventral penil shaft ve el parmak iç yüzeyi (kontrol) kullanıldı.

Yukarıdaki kriterlere uygun toplam 32 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 54.94 yıl idi. Hastalardan 7'sine dorsal ve 25'ine ventral cerrahi yapıldı. Yaşlı grupta glans bölgesinde, orta yaş grubunda ventral penil shaftta soğuga duyarlılıkta azalma saptandı. Her iki grupta glans bölgesinde, orta yaş grubunda ayrıca ventral penil shaftta sığa duyarlılık eşliğinde önemli bir artış vardı. Genç ve orta yaş grubunda glans derisinde vibrasyon eşliğinde azalma saptandı. Ventral ve dorsal cerrahi yaklaşımlar arasında ise bir fark saptanmadı. Genel olarak hastalarda cerrahi sonrası penil duyarlılığında bir azalma vardı. Ancak hastaların hiçbiri ameliyat sonrası 3. aydaki bu değişikliklerden rahatsız değildi.

Çalışma sonuçlarımıza göre penil eğrilik ameliyatları sonrası peniste ısı ve vibrasyon eşiklerinde hastalar için önemsiz değişimler olmaktadır. Ayrıca teorik olarak dorsal cerrahide daha çok duysal hasar beklenirken bu çalışmada bir fark saptanmamıştır. Bunun nedeni dorsal cerrahi geçiren hasta sayısının ventral gruba göre daha az olması veya cerrahin dorsal yaklaşımı daha dikkatlice yapması olabilir. Ayrıca penil anatomisinin hastadan hastaya farklı olduğunun da hatırlanması gerekir. Sirkumsizyonun penil duyum üzerine olan etkisi ise tartışmalıdır. Bu çalışmada hasta sayısı az ve yaş dağılımı geniştir. Ayrıca yaşlanma ile beraber mukoza ve ciltteki sinir uçları azaldığı da bilinmektedir. Bu nedenlerle çok sayıda hasta içeren ve uzun dönem takipli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Rakai, Uganda'da erkek sünneti ile ilgili randomize çalışmada sünnetli erkeklerin eşlerindeki cinsel tatmin

Kigozi G, Lukabwe I, Kagaayi J, Wawer M.J., Nantume B., Kigozi G., et al
BJU International 2009;104: 1698–1701

Uganda, Kenya ve Güney Amerika'da yapılan 3 randomize kontrollü çalışma, erkek sünnetinin HIV-negatif erkeklerin HIV'e yakalanma oranlarını %50-%60 azalttığını ve erkeklerin cinsel fonksiyonları veya tatmini üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, sünnet uygulanan erkeklerin kadınlarda cinsel tatmini azaltacağına dair spekülasyonlar mevcuttur.

Rakai, Uganda'da eşlerine, HIV'den korunmak için sünnet girişiminin uygulandığı bir çalışmaya katılan kadınlarda, sünnet öncesi ve sonrası kendileri tarafından bildirilen cinsel tatmin incelenmiştir.

Bu çalışmada HIV-negatif ve HIV-pozitif sünnetsiz erkekler ve 15-49 yaş arası eşler onayları alınarak dahil edilmiştir. Erkeklerden acil sünnet girişimi (çalışma kolu) veya 24 ay geciktirilen sünnet girişimi (kontrol kolu) gruplarına rastgele ayrılmıştır. Tüm cerrahi girişimler sleeve (manşon) girişimi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Aynı cinsiyetten bir anketör tarafından eşine sünnet uygulanmış 616 kadına bir anket formu kullanılarak sorgulama yapılmıştır. Sünnet öncesinde ve sonrasında eş ile cinsel ilişkide bulunmuş olan 455 kadın analizlere dahil edilmiştir. Sosyodemografik veriler ve eşinin sünnetinden önce ve sonra cinsel tatmin ile ilgili kişinin kendisi tarafından bildirilen veriler toplanmıştır. Cinsel tatmin, eğer kadın, eş sünnet olduktan sonra cinsel açıdan daha az tatmin olduğunu bildirmiş ise "daha düşük tatmin", hiçbir değişiklik bildirmemiş ise "tatminde değişiklik yok" ve kadın cinsel açıdan daha fazla tatmin olmuş ise "daha fazla tatmin" olarak sınıflanmıştır.

Hastalara güvenli seks eğitimi verilmiş, kondom önerilmiş, ücretsiz HIV danışmanlığı ve testleri sağlanmış, cinsel fonksiyon veya tatmin ile ilgili herhangi bir sorun bildiren kadınların danışmanlık ve gerektiğinde ilgili uzmana sevk de içeren bir program sunulup erkek sünneti öncesinde ve sonrasında kadınlar tarafından bildirilen cinsel tatmin değişiklikleri incelenmiştir.

Eşinin sünnet edilmesinden sonra cinsel tatmininin azaldığını bildiren kadınların oranı sadece %2,9 (13/+55) olarak bulunmuştur. Toplamda kadınların %57'si (255/455) cinsel tatminde değişim olmadığını bildirirken, %39,8'i (177/455) eşinin sünneti sonrası cinsel tatminde artış olduğunu bildirmiştir. Eşlerine uygulanan sünnet öncesinde ve sonrasında kadınlar tarafından bildirilen cinsel tatminler arasında yaş, din ve eğitim ile ilişkili olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Kadınlar tatmin olamama ile ilgili birden çok neden belirtmiştir. En yaygın nedenler kadında ve erkekte, cinsel arzusunun azalması, erkekte ereksiyon oluşmaması ve ereksiyonun sürdürülmesinde güçlük olarak belirtilmiştir. Cinsel tatminde azalma bildirmeyen erkek eşlerin hiçbirinde sünnet sonrası cerrahi ile ilişkili orta veya şiddetli düzeyde olumsuz olay bildirilmemiştir.

177 kadın cinsel tatminde artış olduğunu belirtmişlerdir. En sık neden olarak %28,8 (51) ile daha iyi penis hijyeni, %25,4 (44) ile erkek eş açısından daha sık orgazm, %24,9 (44) erkek eşin daha fazla seks talep etmesi, %14,7 (26) ile erkeğin ereksiyonu sürdürmekte daha az güçlük yaşaması ve %11,3 (20) ile kadında orgazmın daha sık sağlanabilmesi olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada kadınların %3'ü cinsel tatminde azalma bildirirken %39,8'i eşlerinin sünneti sonrası cinsel tatminlerinde artış olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak kadınların %97'sinden fazlası eşlerinin sünnetinden sonra cinsel tatminlerinde değişiklik olmadığı veya artış olduğunu bildirmiştir. Bu bulgu erkek sünnetinin kadında cinsel tatmini azaltacağı korkusuna yanıt niteliğindedir.

Çeviri:

Arşt. Gör. Dr. Doğan Durmazer,

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Demirtaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Endotelial nitrik oksit sentaz g894t gen polimorfizm ve erektil disfonksiyon şikayeti arasındaki ilişkinin analizine ait bir popülasyon-tabanlı araştırma

Andersen MI, Guindalini C, Santos-Silva R, Bittencourt LR, Tufik S
J Sex Med 2010;7:1229-1236

Erektil disfonksiyon (ED) kişinin yaşam kalitesini ciddi bir şekilde bozan yaygın bir rahatsızlıktır. Birçok vasküler, nörolojik ve endokrinolojik hastalık ED'ye neden olabilmekle beraber etken mekanizmalar net değildir. Son yıllarda tek-nükleotid polimorfizminin (SNPs) ED'ye neden olduğu belirtilmektedir. Birçok hastalıkta ereksiyon fizyolojisinde önemli rol oynayan NOS salınım veya aktivitesindeki azalma sonucu ED gelişebilmektedir. Endotelial nitrik oksit sentetazı kodlayan gen (eNOS) ED araştırmalarında hedef bir genidir. eNOS genine ait exon 7'e ait lokalize polimorfizmde (G894T) proteinin 298. pozisyonunda glutamatın yerine aspartat geçmektedir. Bu genin patolojileri ED dışında diabetes mellitus (DM), kardiovasküler hastalık (KVH) ve sleep-apne ile de ilişkilidir. Ayrıca eNOS T allel taşıyıcılarının G allel taşıyıcılarına göre daha fazla ED riski taşıdıkları da bilinmektedir. Bazı çalışmalarda ise bu genin polimorfizmi ile ED arasında bir ilişki bulunmadığı belirtilmektedir.

Brezilyalı erkeklerde G894T gen polimorfizmi ve erektil disfonksiyon şikayeti arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak amacıyla planlanan bu çalışmaya toplam 449 erkek alındı. Hastaların seksüel durumunun ortaya konulması için 8 soru soruldu. Uluslararası Eretil Fonksiyon Sorgulama Formu (IIEF-5) klinik çalışmalar için dizayn edildiği ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun olmadığından ereksiyon durumu "National Institutes of Health Consensus Development Panel on Impotence (1993)" tarafından tavsiye edilen tek soru ile değerlendirildi. Obstrüktif sleep-apne için apne-hipoksi indeksinin ≥ 5 olması kıstas olarak alındı. eNOS gen polimorfizmi standart PCR ile değerlendirildi.

Hastaların %17.6'sında (n:79) ED şikayeti saptandı. Ortalama yaş ED'lilerde 52.7 yıl iken olmayanlarda 38.1 yıl idi ($p<0.0001$). Tekyönlü analizlerde ED'si olanlarda DM, hipertansiyon sıklığı, uyku-apne şiddeti, yaş, vücut-kitle indeksi (BMI) yüksek ve testosteron düşük idi ($p<0.05$). Sigara, alkol ve dislipidemi ile ED arasında ise bir ilişki bulunmadı. eNOS gen polimorfizmi ile ED riski arasında bir ilişki saptanmadı. Ayrıca, allelik dağılım açısından (GG, GT, TT) her iki grup benzerdi ve ED ile bu allelik gruplar arasında da bir ilişki yoktu (OR:1.05; %95 CI 0.69-1.60). Diğer yandan DM, alkol, sigara, HT, hiperlipidemi ve total testosteron ile eNOS G894T genotipi arasında bir ilişki de yoktu. Bu durum yaş, DM, HT, BMI, AHI ve total testosteron açısından tabakalanma yapıldığında da değişmedi. Çoklu regresyon analizlerinde yaş ED ile ilişkili tek bağımsız faktör olarak saptandı (OR:1.09; %95 CI 1.06-1.11; $P<0.0001$). Ancak yaşı 50'nin altında olanlarda DM ED için bağımsız bir risk faktörü idi. Ayrıca ırklara göre çalışma sonuçları açısından bir farklılık belirlenmedi.

Bu çalışma Brezilya'lı erkeklerde eNOS gen polimorfizmi ile ED riski arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Çalışma eNOS gen polimorfizminin bu popülasyonda ED gelişmesinde major bir rolü olmadığını göstermekle beraber minör bir etki bulunabilme ihtimali hariç bulunmaktadır. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Erektile disfonksiyon tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5İ) ve fiziksel aktivite: Bir randomize klinik çalışmanın sonuçları

Giuseppe M, Salim S, Antonio M.
J Sex Med. 2010;7:2201–2208.

Fiziksel aktivitenin (FA) kardiyovasküler hastalıkları önlemede önemli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca birçok epidemiyolojik çalışmada düzenli egzersizin erektil fonksiyonu sağlamada yararlı olduğu belirtilmiştir. Sunulan bu çalışmanın amacı ED tedavisinde PDE5İ kullanımı ile birlikte yapılan fiziksel aktivitenin tedavi edici rolünün ya da tedaviye katkısının olup olmadığının değerlendirilmesidir ve araştırmacılara göre bu konuda daha önce yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır.

Bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra 2007 ve 2008 yılları arasında yaşları 40-60 yıl arasında değişen ve herhangi bir derecede ED yakınması olup fiziksel aktivitesi yetersiz olan (haftada 2 saatten az) toplam 55 erkek olgu öykü, fizik muayene, kan şekeri, HDL, LDL, VLDL ve total testosteron düzeylerinin değerlendirilmesi sonucu çalışmaya alınmışlardır. Çalışmaya ED'ye neden olabilecek radikal pelvik cerrahi operasyon geçirenler, spinal travma ya da hipogonadizmi olan olgular ile PDE5İ'lerine cevapsız olgular ya da tedavi sırasında yapılması önerilen fiziksel aktiviteyi kabul etmeyen olgular dahil edilmemişlerdir. Katılımcılar sadece PDE5İ alanlar (grup A) ile PDE5İ alıp aynı zamanda fiziksel aktivite yapanlar (haftada 3 saatin üzerinde en az 3 ay) (grup B) olacak şekilde iki gruba randomize edilmişlerdir. Fiziksel aktiviteler Amerikan Spor Akademisi önerilerine göre uygulanmıştır. Erektile disfonksiyon, Uluslararası Erektile Fonksiyon Değerlendirme İndeksi (IIEF) formu ile değerlendirilmiştir. Buna göre IIEF skoru 17-25 arasında olanlar hafif derecede, 11-16 arasında olanlar orta derecede, 11 altında olanlar şiddetli derecede ED olarak kabul edilirlerken skorun 26-30 arası olması ereksiyonun normal olması olarak kabul edilmiştir. Vücut kitle indeksi, sigara içimi ve kolesterol yüksekliği her iki grupta benzer iken hipertansiyon A grubunda diabetes mellitus ise B grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptanmıştır. Her iki gruptaki ortalama haftalık fiziksel aktivite istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde 0.31 saat ve 0.35 saat olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ortalama IIEF skorları grup A'da 15.5±4.18 olarak saptanırken grup B'de 15.8±4.19 olarak saptanmıştır

(p>0.05). Bundan başka hafif, orta ve ağır derecede ED oranları grup A'da %42.9, %39.3 ve %16.4 olarak saptanırken bu oranlar grup B'de sırası ile %44.1, %40.7 ve %14.8 olarak saptanmıştır (p>0.05). Çalışmaya alınan olguların %30.9'u sildenafil, %40'ı tadalafil ve geri kalan %29.1'i de vardenafil kullanmışlardır. Çalışmanın sonundaki verilere göre ortalama IIEF skoru grup A'da 24.7±2.62 ve grup B'de de 26.7±2.18 olarak saptanmış olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Yine çalışmanın sonunda hafif ED'si olanların oranı ile ereksiyonu normal olanların oranı grup A'da sırası ile %60.7 ve %39.3 olarak belirtilirken bu oranlar grup B'de sırası ile %22.2 ve %77.8 olarak belirtilmektedir (p<0.05). Bu anlamlı verilere karşın aylık ortalama cinsel ilişki sıklığı ve kan testosteron düzeylerindeki değişimin iki grubun karşılaştırılması sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik oluşturmadığı görülmüştür. Buna karşın total testosteron seviyelerinin tedavi öncesi değerlere göre tedavi sonrası grup B'de anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.

Sunulan bu çalışmanın tartışma kısmında araştırmacılar fiziksel aktivitenin kesin olmamakla birlikte olasılıkla endotel kaynaklı nitrik oksit ve penil siklik guanozin monofosfat seviyelerini artırarak ereksiyonu olumlu olarak etkilediklerini belirtmektedirler. Ayrıca endotelial progenitor hücreler aracılığı ile lipid profili, karbonhidrat metabolizması ve fibrinojen seviyesi değişiklik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda da bu durumlar gösterilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada fiziksel aktivite ile beraber PDE5İ kullanımının sadece PDE5İ kullanan gruplara göre ED'yi düzeltmede daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Buna göre fiziksel aktivitenin ED'de sadece önleyici değil aynı zamanda diğer farmakolojik ajanlarla birlikte küratif amaçla da kullanılabileceği görülmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Fikret Erdemir¹, Doç. Dr. Mete Kilciler²

¹**Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

²**Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji AD**

Tadalafilin erektil disfonksiyonun eşlik ettiği veya eşlik etmediği benign prostat hiperplazisine bağlı oluşan alt üriner sistem semptomlarına etkisi

Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG, Watts SD, Elion-Mboussa A, Viktrup L. *Urology*,75 (6):1452-57, 2010

Erektil Disfonksiyon (ED) ve Benign Prostat Hiperplazi'sine bağlı gelişen alt üriner sistem semptomları (BPH/AÜSS) orta-ileri yaş grubunda sık görülen ve yaşam kalitesini bozan önemli komorbiditelerdir. Her iki patolojinin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Bu iki patolojinin yaştan-bağımsız olarak birlikteliği ve AÜSS şiddeti ile ED insidansı arasındaki ilişki daha önceden ortaya konmuştur. Bu birlikteliği açıklamaya yönelik çeşitli kompleks mekanizmalar öne sürülmüştür. BPH-AÜSS'li hastaların tedavisinde PDE-5 inhibitörleri potansiyel bir rol oynayabilirler. Tadalafil yanlanma zamanı uzun ve ED tedavisi için günlük tedavisi onaylanmış tek PDE-5 inhibitörüdür. BPH/AÜSS'si mevcut erkeklerin tedavisindeki yeri ise araştırılmaktadır. Yapılan 12 haftalık bir çalışmada BPH/AÜSS'si mevcut 1058 hastada günde 1 kez Tadalafil kullanımının plaseboya göre yaşam kalitesi, ED ve AÜSS'de anlamlı iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir.

Bu randomize, plasebo kontrollü, çift-kör ve doz ayarlı çalışmada ED'nun eşlik ettiği ya da eşlik etmediği orta-ağır BPH/AÜSS'i mevcut hastalarda günlük tadalafil tedavisinin güvenliğini ve etkinliği araştırıldı. Bu amaçla Ağustos 2006 - Ekim 2007 tarihleri arasında 10 ülkedeki 92 merkezden 1056 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 4 hafta boyunca günde bir kez plasebo veya tadalafil 2.5, 5, 10 ve 20 mg verilmek üzere gruplara randomize edildi. Her 4 haftada bir kez IPSS, yaşam kalitesi, BPH etki indeksi ile

hastalar değerlendirildi.

Hastaların %68'inde ED mevcuttu. ED'li ve ED'siz hastaların vücut-kitle indeksi, IPSS skorları, yaşam kalitesi, BPH Etki İndeksi, daha önce BPH/AÜSS için kullanmış oldukları ilaçlar gibi özellikleri benzerdi. Ancak ED'li hastalar daha yaşlı, HT, hiperlipidemi, DM, ASKH gibi komorbiditeler ve bunlardan dolayı ilaç kullanımı daha fazla idi. Tadalafil tedavisi alan gruplarda plaseboya göre IPSS, yaşam kalitesi ve BPH Etki İndeksi'nde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptandı. ED'li ve ED'siz hasta grubundaki tedavi sonuçları verilen dozlara bağlı olmaksızın benzer bulundu. Yine ED'si mevcut hastalardaki tedavi sonuçları ED şiddetine ve tadalafil dozuna bağımlı değildi. Hastalar tadalafil'i iyi tolere ettiler.

Bu çalışmada BPH/AÜSS'si mevcut hastada tadalafilin ED'nin varlığına bağlı olmaksızın AÜSS'da azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Yaşlanan erkekte BPH/AÜSS ve ED'nin yüksek sıklıkta bir arada bulunduğu göz önüne alınırsa günlük PDE-5 inhibitörü kullanımı ED'ü mevcut veya mevcut olmayan BPH/AÜSS'li erkeklerde yeni bir tedavi alternatifi olarak gözükmektedir.

Çeviri:

Dr. Cemil Aydın, Doç. Dr. Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH 2. Üroloji Kliniği

Monosemptomatik enürezis ile yaşam boyu olan erken ejakülasyon arasındaki ilişki

Gökçe A, Ekmekcioğlu O.
J Sex Med. 2010;7:2868-72.

Erken ejakülasyon erkek cinsel sorunları içerisinde en sık görüleni olarak kabul edilmektedir. Prevalansı %9-31 arasında olup erektil disfonksiyondan daha fazladır ve anksiyeteye neden olması, partnerle ilişkilerin bozulması, özgüven kaybı, stres, korku ve cinsel ilişkiden kaçma gibi nedenlere bağlı olarak erkeklerin yaşam şeklini bozmaktadır. Erken ejakülasyon seksüel matürasyonun başlangıcından itibaren var olan yaşam boyu erken ejakülasyon ile sonradan ortaya çıkan erken ejakülasyon şeklinde olabilmektedir.

Enürezis, en az 5 yaş ve üzeri çocuklarda yatariken olan intermittant idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda enürezisin alt üriner sistem yakınmaları ve mesane disfonksiyonu öyküsü olmadan bulunmasına monosemptomatik enürezis (ME) ismi verilmektedir. Monosemptomatik enürezisin gerçek oranı bilinmemekle birlikte 5 yaşındaki çocuklarda %15 kadar olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı yaşam boyu erken ejakülasyonu olan olgulardaki monosemptomatik enürezis prevalansını saptamak ve her iki durumun ilişkisini değerlendirmektir.

Aralık 2008 ve Kasım 2009 tarihleri arasında yaşam boyu erken ejakülasyon yakınması olan 51 olgu benzer yaş grubundaki kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Olguların cinsel ilişkilerinin yarısından fazlasında bir dakikanın altında olan ejakülasyon süreleri erken ejakülasyon olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubundaki olguların yaşları 24 ile 48 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 32.2 ± 6.2 yıl olarak görülürken kontrol grubundaki olguların ortalama yaşı 31.2 ± 6.1 yıl olarak görülmektedir. İki grup arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Çalışmaya alınan 51 olgunun 19 (%37.2)'unda ME öyküsü bulunmaktaydı. Bu 19 olgu içerisinde 5 (%26.3) olguda şiddetli, 6 (%31.6) olguda orta ve 8 (%42.1) olguda da sık olmayan enürezis bulunmaktaydı. Kontrol grubunda bulunan ve daha önce yaşam boyu erken ejakülasyon öyküsü olmayan 106 olgunun 16 (%15.1)'sında ME

öyküsü olduğu anlaşılmaktadır. Bu 16 olgunun 3 (%18.7)'ünde şiddetli, 5 (%31.2)'inde orta derecede ve 8 (%50)'inde de sık olmayan enürezis olduğu saptanmıştır. ME prevalansı (%37.2) yaşam boyu erken ejakülasyonu olan olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır.

Normal bir ejakülasyon santral, spinal ve periferik sinir sisteminin normal işleyişi durumunda sempatik, parasempatik ve somatik sinir yapılarının sıkı koordinasyonunu gerektirmektedir. Deneysel çalışmalar serotoninin [(5 hidroksitriptamin (5-HT)] ejakülasyonda inhibitör rol oynadığını göstermiştir. 5-HT'in doğrudan üreteral peristaltizmi inhibe etmesine ilave olarak spinal kord seviyesinde 5-HT3 üzerinden etkiyerek spinal refleksler aracılığı ile işemeyi inhibe edebildiği belirtilmektedir.

Her ne kadar erken ejakülasyon ve enürezisin 5-HT'nin ilerisinde pek çok nöropeptid ve nörotransmitterleri içeren multifaktöriyel etiyojiye sahip olduğu bilirse de bu çalışmadaki araştırmacılar 5-HT ile ilişkili olmak üzere enürezis ile yaşam boyu erken ejakülasyonun ilişkili olabileceğini ileri sürmektedirler. Santral sinir sisteminde inhibitör sinyal işleyişindeki bozukluğun bu olgularda erken ejakülasyon ve işeme bozukluklarının etiyojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Buna göre sunulan çalışmada yaşam boyu erken ejakülasyonu olan olgularda %37.2 olan ME prevalansı kontrol kolunda %15.1 olarak saptanmıştır.

Çalışmalarda erken ejakülasyon tedavisinde kullanılan serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) sinapslarda 5-HT birikimine neden olarak ejakülasyonu inhibe ettiği ve buradan hareketle aynı ortak mekanizma dolayısı ile enüretik hastalarda SSRI'ların 5-HT birikimine neden olmasından dolayı tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yrd. Doç. Dr. Doğan Atılğan
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Radikal prostatektomi sonrası vakum ereksiyon cihazının erken kullanımı ile uzun dönem potens sağlanması

Raina R., Pahlajani G., Agarwal A., Jones S., Zippe C.
BJU Int 106, (11); 2010, 1719-1722

Prostat kanseri 50 yaş üzeri erkeklerde en yaygın görülen kanser ve 2. en yaygın kanserden ölüm nedenidir. Radikal prostatektomi (RP) organa sınırlı prostat kanseri için standart tedavidir. Erektile disfonksiyon (ED) RP sonrası yaygın yan etkilerden biridir. RP sonrası bildirilen tüm inkontinans oranları <%5 iken, potens oranları %11-86 arasında değişmektedir. Bu da erkek ve partnerleri için büyük bir yaşam kalitesi sorunu haline getirmektedir. Bu çalışmada amaç, radikal prostatektomi sonrası vakum ereksiyon cihazının (VED) erken kullanımı ile uzun dönem potens sağlanımını ve cinsel inaktifliğin nedenlerini değerlendirmektir.

Erektojenik ajanlarla RP sonrası erken müdahale ile kan akışını artırmak önemli odak noktası olmuştur. Penil rehabilitasyonun bu konsepti çeşitli tedavi yöntemleri ile desteklenmiştir. Oral fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-5i), intrakavernozal enjeksiyonlar (ICI), intraüretral alprostadil (MUSE) ve vakum ereksiyon cihazı bu tedavileri içermektedir. Korpus kavernozaumlara gelen düzenli ve oksijenli kan akışını sağlayarak düz kasların yapısını korumak ve sinir koruyucu RP (NSRP) sonrası nöropraksi dönemini izleyen korpuslar üzerindeki fibrotik değişiklikleri engellemek penil rehabilitasyon mekanizmalarının temelini oluşturur.

Bu çalışmada Cleveland Klinik'te yapılan RP sonrası cinsel aktif 141 hasta incelemeye alınmıştır. Yaş, ırk, PSA seviyesi, ameliyat öncesi Gleason skoru ve klinik evre durumu değişkenleri içermektedir. Tüm hastalar evre T1-T3 olup sadece 2 tane lenf nodu pozitifliği olan hasta çalışmaya alınmıştır. Ortalama yaş 65.08 (6.68) ve takip süresi 6.4 (1.5) yıldır. Adjuvan hormonal tedavi ve radyoterapi alan hastalar ayrıca çalışmaya dahil edilmiştir. RP sonrası 1. yılda bilgiler değerlendirilmiştir. Bir yıl cinsel aktif kalan hastalar 5 yıl ve üzeri takip sonrası tekrar değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya alınan 141 cinsel aktif hastanın RP sonrası 1 yılda 113'ü (%80) cinsel aktif, 28'i (%20) cinsel olarak

inaktif olduğu izlenmiştir. İnkontinans 15 hastada (%53), sekse karşı ilgi kaybı 10 hastada (%36) ve libido kaybı 3 hastada (%11) cinsel inaktifliğin sebepleri olarak saptanmıştır. Yapılan incelemede 113 hastanın dördünde (%3.5) cinsel ilişki için doğal ereksiyonlar izlenmiştir. Toplam 55 (%48.7) hasta VED, 26 hasta (%23) intraüretral alprostadil (MUSE), 19 hasta (%16.8) intrakavernozal enjeksiyon ve 9 hasta sildenafil sitrat kullanmıştır. Toplam 113 cinsel aktif hastanın 1 yılda 50'sinde (%44) spontan ereksiyonlar geri dönmüştür. Bu hastaların hepsi de VED, intrakavernozal enjeksiyon ve MUSE gibi non-oral standart tedavileri kullanmıştır. Toplam 50 hastanın %60'ı erken dönemde VED'i kullanmıştır. Beş yılda, 70/113 (%62) hasta cinsel aktif kalmıştır. Ayrıca 70 hastanın 50'sinde (%71) yardımsız olarak cinsel birleşme için yeterli doğal ereksiyonlar oluşmuştur. Toplam 6 hasta (%9) hala sildenafil, 7 hasta sildenafil ile VED kombine terapiyi kullanmaya devam etmiştir. VED, ICI ve MUSE ile erken penil rehabilitasyon alan neredeyse tüm hastalar cinsel olarak aktif kalmıştır. Bu hastaların %60'ı erken profilaksi olarak VED kullanmıştır.

RP sonrası 1. yılda penil rehabilitasyon için oral tedaviler gözardı edilemez. Ancak oral terapi maliyetleri göz önüne alındığında tedaviyi bırakma oranları yükselmiştir. Beş yıl içinde doğal ereksiyona sahip olan hastalar, erken dönemde penil rehabilitasyon için non-oral tedaviyi seçen hastalar olmuştur ve bunların %60'ı VED'i uzun dönem tedavi olarak tercih etmiştir. VED'ler ilaç içermeyen ve sınırlı yan etkilere sahip cihazlardır. Bazı durumlarda önemli ve birinci seçenek olarak iyi bir tedavi olmaktadır. PDE-5'i ile karşılaştırıldığında en sık ikinci seçenek olmasına rağmen nörojenik, psikiyatrik ve arteriyel sorunları olan hasta grubunda yarar açısından birincil tedavi olarak kullanılmaktadır. Çalışmalar VED'nin RP ve radyoterapi sonrası penil rehabilitasyon için kullanılmasını önermektedir.

Sonuç olarak VED çeşitli hasta grubunda değerli ve efektif birincil tedavi seçeneği olmaktadır. Yakın zaman

içerisinde RP ve radyoterapi sonrası penil rehabilitasyon için PDE5i ile kombine terapi olarak kullanımında rolü genişletilmektedir. Ayrıca penil implant cerrahisi ve graft ile onarımlı Peyronie hastalığı öncesinde adjuvant terapi olarak da rolü artmaktadır. Yüksek etkinlik oranları, kullanımının kolay oluşu ile kombine edilebilmesi, non invaziv

olması ve uygun maliyetli oluşu nedeniyle ED için seçilmiş bir ön basamak tedavi olarak kabul edilmelidir.

Çeviri:

Dr. Serkan Karamazak, Prof. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Pentoksifilin postprostatektomi erektil disfonksiyon rat modelinde erektil işlevlerin geriye dönüşünü arttırmaktadır

Albersen M, Fandel TM, Zhang H, Banie L, Lin G, Ridder DD, Lin CS, Lue TF.
BJU Int. European Urology. 2011;59:286–296

Anatomik bilgi ve teknolojiye gelişmelere rağmen erektil disfonksiyon radikal prostatektomi sonrası hala en sık görülen komplikasyon olarak kalmaktadır. Bu olgularda, potensi korumak için yapılan araştırmalarda kavernoza sinir cerrahisi sonrası uygulanan nöroimmünofilin ligandlar, nörotropinler ve stem hücrelerinin nörorejenerasyonu arttırdıkları gösterilmiştir. Eretil işlevi korumak için diğer yaklaşımlar antifibrotik ve antiapoptotik yolları hedef alarak fibrozisin giderilmesi ve düz kas kaybının önlenmesidir. Pek çok klinik durumda kullanılan pentoksifilin selektif olmayan fosfodiesteraz inhibitörü olup aynı zamanda sitokin inhibitör özellikleri de bulunmaktadır.

Pentoksifilin Tümör Nekroz Faktör (TNF) ve Transforming Growth Faktör (TGF) gibi pek çok sitokin yolunu düzenlemektedir ki sözkonusu bu yollar kavernoza sinir hasarı sonrası olan primer sinir dejenerasyonu ile penil fibrozis ve düz kas hücresi apoptozisi gibi ikincil durumlarda görev almaktadır. Bu yüzden pentoksifilin radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon için ilginç bir aday olabileceği vurgulanmaktadır. Sunulan bu çalışmanın amacı kavernoza sinir hasarı oluşturulan rat modelinde kronik pentoksifilin uygulamasının erektil fonksiyon, sinir rejenerasyonu, düz kas hücresi kaybı ve korporal fibrozis üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışmada 12 haftalık Sprague-Dawley cinsi 50 rat kullanılmıştır. İlk 10 rat sham grubunu oluştururken geriye kalan toplam 40 rat'a iki taraflı sinir hasarı oluşturulduktan sonra her bir grupta 10 adet rat olacak şekilde kontrol grubu, günlük 25 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg pentoksifilin verilenler olmak üzere gruplara randomize edilmişlerdir. Pentoksifilin tedavisi 28 gün sürdürülmüştür. Çalışma sonunda intrakavernoza basınçlar ile immünofloresan ve histokimyasal olarak dokular değerlendirilmiştir. Bundan başka major pelvik ganglion kültürleri incelenmiştir. Pentoksifilin ile tedavi edilen tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla kısmi ancak anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Grup-

ların kendi içinde yapılan değerlendirmelerde ise 25 mg ve 100 mg pentoksifilin verilen gruplar arasında anlamlı fark saptanırken 50 mg verilen grubun diğer gruplarla arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Gruplar arasında ortalama arteriyel basınçlarda fark olmadığı saptanmıştır. Histolojik olarak kavernoza sinir hasarının dorsal penil sinirdeki nNOS içeriğini azalttığı ortaya konulmuştur. Pentoksifilin tedavisi sonrası nNOS seviyelerinin kontrol ve sham grubuna göre 50 mg ve 100 mg dozlarda tedavi verilen gruplarda anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Pentoksifilin tedavisinin kontrol ve sham grubunda aksonal şişme ve aksonal vakualizasyon ile kendini gösteren nöronal morfolojik bozulmayı anlamlı olarak koruduğu gösterilmiştir. Bundan başka sadece 50 mg ve 100 mg pentoksifilin verilen gruplarda kontrol grubuna göre düz kas kaybının daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tüm tedavi gruplarında kontrol grubu ile kıyaslandığında kollajen depozisyonunun daha az olduğu saptanmıştır. Pentoksifilin direkt nörotrofik etkisini göstermek için alınan majör pelvik ganglionların incelenmesi ile nörorejenerasyonun arttığı gösterilmiştir. Toplam 48 saatlik doku kültürü sonrası pentoksifilin verilen gruba göre pentoksifilin verilenlerde nörit büyümesinin anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Pentoksifilin pek çok ülkede tedavi amacı ile aralıklı klaudikasyon, nöropati, felç ve değişik fibrotik durumlarda kullanılmaktadır. Ayrıca ürolojide Peyronie hastalığında tunika albugineada TGF- β ilişkili kollajen depozisyonu ve fibrozisi önlediği için kullanımı kabul görmektedir. Dahası pentoksifilin sildenafil ile birlikte verilmesinin arteriyel ED tedavisinde sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir. Pentoksifilin FK506 gibi nörorejenerasyonda görev alan immünomodülatörler ile benzer riskleri taşımaması önemli bir avantajdır. Klinik olarak piyasalarda kolay bulunabilirliği ve oral alınması ile düşük yan etki profili ED rehabilitasyonunda önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu ajan ayrıca uzun süreli kullanımda dahi oldukça güvenli bir pro-

file sahiptir. Sunulan bu çalışmada da günlük pentoksifilin kullanımının kavernoza sinir hasarı sonrası erektil fonksiyonlar üzerine olumlu etki ettiği gösterilmiştir. Pentoksifilin immünmodülatör etkilerine ilave olarak spesifik olmayan fosfodiesteraz inhibitörü olarak hücre içi siklik adenzin monofosfatı (cAMP) arttırdığı gözlenmiştir. cAMP artmasının nörotrofik olduğu gösterildiği için pentoksifilin olasılıkla indirekt nörotrofik etki de göstermektedir. Burada, kavernoza sinir hasarı sonrası ereksiyonun azalması ya da olmamasının hipoksiye bağlı olarak TGF- β 'nın korpus kavernoza da artışına ve bu da fibrozis artışı ve düz kas hücresi kaybına neden olduğundan pentoksifilin verilmesinin TGF- β 'yı inhibe ederek korpus kavernoza da kolajen depozisyonu ve apoptozisi azalttığı hipotezi ortaya konulabilir. Benzer etkilerin fosfodiesterazların kullanılması ile de elde edildiği anlaşılmaktadır. Buna göre pentoksi-

filinin hem TGF- β 'yı inhibe ederek hem de selektif olmayan fosfodiesteraz inhibisyonu benzeri etki gösterdiği düşünülebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada kavernoza sinir hasarı oluşturulan ratlarda günlük oral olarak verilen pentoksifilin erektil fonksiyonu restore ettiği gösterilmiştir. Bu düzelmeye altta yatan neden ile ilgili olarak sinir rejenerasyonunun artırılması ile korpus kavernoza da erektil dokunun mikroyapısının korunması önemli görünmektedir. Yakın gelecekte radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon çalışmalarında pentoksifilin klinik kullanım için değerli olabileceği belirtilmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Hipospadias cerrahisi öncesi androjen stimülasyonu, postoperatif dönemde yara iyileşmesi ile ilgili komplikasyonlarını arttırıyor mu? Bir ön değerlendirme

Gorduza D.B., Gay C.L., Silva M.E., Deme'de D., Hameury F, Berthiller J. et al
Journal of Pediatric Urology (2011) 7, 158-161

Bazı yeni çalışmalar androjenlerin cilt iyileşme süreci üzerine negatif etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bu da hipospadias cerrahisi öncesi preoperatif hormon stimülasyonunun potansiyel yan etkilerinin sorgulanmaya başlamasına neden olmuştur.

On yıllık bir sürede (1997-2007) 300 ciddi hipospadias olgusu opere edilmiştir. Hastalardan 203 tanesi aynı cerrah tarafından opere edilmiş ve 133'üne onlay üretroplasti, 25'ine bukkal greft üretroplasti, 26'sına da Koyanagi operasyonu uygulanmıştır. 133 onlay üretroplasti uygulanan hastadan 30 tanesine preoperatif androjen stimülasyonu verilmiştir. Preoperatif stimülasyon yapılan hastalarda küçük penis (<25mm), penis ventral dokusunda hipoplazi ya da eşlik eden inmemiş testis bulunduğu belirtilmiştir. İki ana tedavi yöntemi kullanılmıştır: β insan koryonik gonadotropini (β hCG) ve sistemik testosteron (Androtardyl®). β hCG, 21/30 hastada, 1500 IU x 6 doz olarak 12 gün boyunca gün aşırı 1 intramusküler enjeksiyon olarak verilmiştir. 25 hastaya sistemik testosteron tedavisi (Androtardyl®), 100 mg/m² doz 2-6 intramusküler enjeksiyonda (ayda 1 enjeksiyon) olarak verilmiştir. Testosteron enjeksiyonu sayısı genital tüberkül üzerindeki klinik etkiye bakılarak değerlendirilmiş ve penil uzunluk 35 mm üzerinde olduğunda pozitif olarak kabul edilmiştir. 16 hastaya hem β hCG hem de sistemik testosteron tedavisi verilmiştir.

Onlay üretroplasti yapılan olguların 10-97 aylık takip süresince (ortalama: 41ay, ortanca: 34ay) toplam komplikasyon oranı %27,7 (25/126 hasta) olarak bulunmuştur. İyileşme bozukluğu ile ilgili komplikasyonlar (fistül ve açılma) %20,6 oranında (26/126 hasta) görülmüştür. Androjen tedavisi alan ve almayan hastalardaki iyileşme komplikasyonları sırasıyla %30 (9/30 hasta) ve %17,7 (17/96 hasta) olarak bulunmuştur (p=0,23). Cerrahi öncesi 3 aydan uzun süre androjen tedavisi alan hastalarda fistül/açılma oranı %21,7, 3 aydan az süre tedavi alan hastalarda %57 olarak tespit edilmiştir (p=0,15). Cerrahi öncesi 3 aydan

uzun süre β hCG alan hastalardaki fistül/açılma oranı %17,8, 3 aydan az tedavi alanlarda %60 olarak bulunmuştur (p=0,11). Cerrahi öncesi 3 aydan uzun süre sistemik testosteron uygulanan hastalarda fistül/açılma oranı %26,3; 3 aydan az süre tedavi alan hastalarda %50 olarak bulunmuştur (p=0,34).

Androjen stimülasyonu hipospadias cerrahisi öncesi penis küçükse, penis boyutunu büyütmek ve kan akımını artırarak iyileşme sürecini hızlandırmak için sıkça kullanılmaktadır. Ancak tedavi protokolü üzerinde henüz bir görüş birliği yoktur. Androjen stimülasyonunun pubik kıl lanma artışı, artmış ereksiyonlar, artmış intraoperatif kanama riski ve çocuğun ruh halinde değişim gibi yan etkileri bulunmaktadır. Uzun dönem tedavi sonrası gelişebilecek kanser ve eritrositöz riski endişe uyandırmaktadır. Androjenlerin kemik matürasyonunu hızlandırdığı ve erişkin dönemde kısa boy riski yarattığı bilinmektedir. Çalışmamızda preoperatif androjen stimülasyonu tedavisi alan hastalarda komplikasyonlar daha sık görülmüştür. Preoperatif androjen stimülasyonu alan hastaların daha ciddi anatomik bozuklukları olduğundan komplikasyon açısından daha riskli olarak düşünülebilir. Bu tedaviyi 3 aydan kısa süre alanların iyileşme sürecindeki komplikasyonlarının daha sık görülmesi çarpıcı olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İstatistiksel anlamlılık için serideki hasta sayısı az olsa da iyileşme sürecinde androjenlerin doku ile ilişkisi dermatologlar tarafından bildirilmiştir ve hipospadias cerrahisi ile ilgilenenler bu bilgilere dikkat etmelidirler. Bu nedenle spesifik olgularda penil stimülasyonunun optimal protokolü için ileri prospektif araştırmalar gereklidir.

Çeviri:

Dr. Adil Güçal Güçlü

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

Obez erkeklerde vücut ağırlığı ile östradiol düzeyleri arasındaki ilişkiyi bir aromataz polimorfizmi modüle etmektedir

Hammoud A, Carrell DT, Meikle AW, Xin Y, Hunt SC, Adams TD, Gibson M. *Fertil Steril*, 2010 Oct;94(5):1734-8

Erkeklerde periferik yağ dokusunda testosteron (T), aromataz enzimi aracılığı ile östradiol (E₂)'e dönüştüğünden dolayı, vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça, E₂ düzeyi de artmaktadır. Bu dönüşüm CYP19 geni aracılığı ile olmaktadır. Aromataz polimorfizmi, erkeklerde osteoporoz ve prostat kanseri insidansını etkilemektedir. Bugüne kadar en çok çalışılan aromataz polimorfizmi, CYP19 geninin 4. intronunda bulunan tetranükleotid TTTA tekrarları (TTTA) olmuştur. Bu tür polimorfizmin obez erkeklerde üreme hormonları üzerine olan etkisi ile ilgili bilgiler çelişkilidir ve bu erkeklerde kilo kaybının serum E₂ değeri üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada, TTTA aromataz polimorfizminin varyantları ile üreme hormonları arasındaki ilişki, ileri derecede obez ve bu tür polimorfizmi olan bir grup erkekte vücut ağırlığındaki değişiklikler ile üreme hormonları arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya VKİ'leri ≥ 35 kg/m² olan 206 erkek dahil edilmiştir (67'si daha önce gastrik bypass ameliyatı geçirmiş, 139'u kontrol grubu). Hasta ve kontrol grupları çalışma başlangıcında ve 2 yıl sonra değerlendirilmiştir. Başlangıçta ve kontrolde kan örnekleri alınarak hormonal çalışma ve DNA analizleri yapılmıştır. İkinci yılın sonundaki kontrolde toplam 125 erkek (24 cerrahi grubu, 101 kontrol grubu) değerlendirilmiştir. VKİ hesaplaması dışında bütün erkeklerde serum total T, SHBG, serbest T, FSH, LH, E₂, Leptin, Adiponektin, Glikolize hemoglobin, insülin, Glikoz ve CRP gibi hormon ve moleküllerin serum düzeyleri çalışılmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan tüm erkeklerin DNA analizlerinde TTTA tekrarlarının polimorfizmi değerlendirilerek, tekrar sayısına göre genotipik olarak üç alt grupta (7-7, 7-X ve X-X) incelenmiştir. ANOVA testi ile serum hormon değerleri ile bu üç genotipik polimorfizm

arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Hastaların ortalama yaşları 46 ± 10.82 yıl, ortalama VKİ'leri 47.1 ± 8.46 kg/m² olarak bildirilmiştir. Başlangıç değerlendirmesinde, %28.2 "7-7", % 18.1 "7-X" ve %53.7 hastada "X-X" polimorfizmi saptanmıştır. Univariante analizde, TTTA sayısı ile plazma E₂ düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmaz iken, hastalar vücut ağırlıklarına göre gruplara ayrıştırıldığında, VKİ ile serum E₂ düzeyleri arasındaki korelasyonun fazla TTTA tekrarları olan erkeklerde daha belirgin hale geldiği saptanmıştır. Benzer şekilde yalnızca TTTA tekrar sayısı yüksek olan erkeklerde kilo kaybı ile E₂ düzeyleri azalmıştır. "7-7", "7-X" ve "X-X" genotiplerindeki ortalama serum E₂ düzeyleri sırasıyla, 0.98 ± 0.30 , 1.03 ± 0.34 ve 1.06 ± 0.39 pg/mL olarak bildirilmiştir. İki yılın sonunda kilo kaybı olan cerrahi grubunun yalnızca TTTA tekrarları fazla olanlarında E₂ düzeylerinde azalma saptanırken, TTTA tekrarları az olan grupta kilo kaybına rağmen, serum E₂ düzeylerinde önemli derecede azalma saptanmamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada obez erkeklerde serum E₂ düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişkinin yalnızca kilo artışı ile ilişkili olmadığı, bu ilişkinin aromataz polimorfizmi ile yakın ilişkili olduğu, TTTA tekrarlarının sayısı ile E₂ düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu gösterilmiş bulunmaktadır. Ancak bu polimorfizmin normal kilolu ve hafif obez erkeklerde nasıl etkili olduğu konusunun bu çalışmadan anlaşılamayacağı belirtilerek, bu grup erkeklerde başka çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır.

Çeviri:

Prof. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sildenafil ratlarda bilateral kavernoza sinir rezeksiyonu sonrası korporal düz kası korumakta ve ekstrasellüler matriks ve doku büyüme faktörü gen ekspresyonlarını modüle ederek fibrozisi iyileştirmektedir

Sirad F, Hlaing S, Kovanez I, Artaza JN, Garcia LA, Rajfer J, Ferrini MG.
J Sex Med. 2011;8:1048-1060

Radikal prostatektomiye bağlı erektil disfonksiyon intraoperatif kavernoza sinir hasarına bağlı oluşan sık bir komplikasyondur. Kavernoza sinir hasarı düz kas apoptozisinin yanı sıra korporal dokuda fibroze yol açmaktadır. Bu durum da kavernoza veno-oklüziv disfonksiyona neden olur. Sinir yaralanmasına bağlı oluşacak hasarı önlemek apoptozisi azaltarak ya da proliferasyonunu koruyarak mümkün olabilir. Korporal dokudaki histolojik değişiklikler sinir yaralanmasını takiben hemen başlar, bundan dolayı korporal düz kas canlılığını koruyacak tedavilerin hasardan sonra mümkün olan en kısa sürede başlatılması önerilir. PDE5 inhibitörlerinin radikal prostatektomi sonrası korpora kavernoza hasarını önlemede oynadığı rol konusunda tartışmalar hala devam etmektedir.

Uzun dönem PDE5 inhibitörleri ile tedavinin ratlarda korporal düz kası koruduğu ve normalde bilateral kavernoza sinir rezeksiyonundan sonra görülen fibrotik dejenerasyonu iyileştirdiği daha önce gösterilmiştir. Ancak bu ilaçların korpora kavernoza koruyucu mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmanın temel amacı bilateral kavernoza sinir rezeksiyonunun penisdeki fibrozis ve korporal düz kas üzerinde neden olduğu gen ekspresyonu profilindeki değişiklikleri saptamak ve sildenafilin bilateral kavernoza sinir rezeksiyonu sonrası rat penis dokusundaki düz kas korunmasını indükleyici ve fibrozisi iyileştirici etkisini belirlemek ve bu etkinin hangi moleküler mekanizmalar yoluyla ortaya çıktığını saptamaktır.

Bu çalışmada 5 aylık erkek fisher ratları randomize olarak 3 gruba ayrılmıştır. (1.Grup; yalancı operasyon yapılan ratlar, 2. Grup; bilateral kavernoza sinir rezeksiyonu uygulanan ratlar, 3.Grup; bilateral kavernoza sinir rezeksiyonu yapılan ve hemen sonrasında sildenafil tedavisi başlanan ratlar). Cerrahi sonrası 3. Gruptaki ratların içme suyuna 20 mg/kg/BW olacak şekilde sildenafil konuldu. Ratlar cerrahi sonrası 3. günde (kısa dönem tedavi) ve 45. günde (uzun dönem tedavi) sakrifiye edildi (N=8, her grupta).

Penil shaft ve prostattan izole edilmiş total RNA, gerçek zamanlı PCR kullanılarak reverse transkripsiyon ve anjiojeneze tabi tutuldu. Epiregulin (EREG) ve konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) gibi genlerin protein ekspresyonundaki değişiklikler Western blot ve immunohistokimyasal olarak doğrulandı.

Bilateral kavernoza sinir rezeksiyonu sonrası; EREG, "platelet-derived growth factor" (PDGF), metalloproteinaz 3 ve 9 gibi ekstrasellüler matriks regülatörleri, endotelial büyüme faktörleri gibi düz kas büyüme faktörleri ile ilgili genlerin ekspresyonunda azalma ile birlikte CTGF ve transforming growth faktör beta 2 gibi profibrotik genlerde upregülasyon saptandı. Sildenafil tedavisi ise endotelial ve düz kas büyüme faktörlerini upregüle ve profibrotik faktörleri downregüle ederek bu süreci geri çevirdi. Sildenafil tedavisi bilateral kavernoza sinir rezeksiyonu yapılan ratların prostatlarında EREG, PDGF ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ekspresyonlarını ise etkilemedi.

Sonuç olarak kavernoza sinir hasarı korporal dokudaki düz kas koruyucu genlerin downregülasyonuna ve fibrozis ile ilişkili genlerin ise aktivasyonuna yol açmaktadır. Hem kısa dönem hem de uzun dönem devamlı sildenafil kullanımı bu bozulmuş gen ekspresyon profilini tersine çevirmektedir. Bu sonuç sildenafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin radikal prostatektomi sonrası korporal düz kas hasarı ve fibrozisin önlenmesinde uygun tedavi olacağı düşüncesini desteklemektedir. Ayrıca PDE5 inhibitörleri, fibrozisin önlenmesinin ve yeni damar oluşmasının arzu edildiği nöropati veya nöronal yaralanmayı takiben ortaya çıkan miyopatik hastalıklarda alternatif bir tedavi seçeneğini oluşturabilir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Bilal Eryıldırım

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

1. Üroloji Kliniği

Hipertansiyon, yaşlanma ve antihipertansif tedavinin pudental arter morfolojisi üzerine etkileri

Hannan J.L., Blaser M.C., Pang J.J., Adams S.M., Pang S.C., Adams M.A.
J Sex Med 2011;8:1027-1038

Yaşlanma ve hipertansiyon, erektil disfonksiyon (ED) ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Arteriyel yetmezlik, hipertansiyon ile ilişkili ED de primer faktör gibi görünmektedir. Morfolojik ve fonksiyonel incelemeler, penil vasküler direncin bu kritik kontrolöründe, benzer çaptaki mezenter arterlerin lümenleri ile kıyaslandığında anormal bir medial tabaka kalınlaşması olduğunu göstermektedir. Yaşla birlikte pudental arterlerde çapraz kesitlerde (CSA) duvar kalınlığının ve ekstrasellüler matriksin (ECM) arttığı, endoteliuma bağlı relaksasyonda bozulma olduğu gözlemlenmektedir. Penil vasküler direncin kontrolünde, pudental arterlerin dominansı nedeni ile bu damarlardaki patolojik değişiklikler yaşlanan hipertansif hastalardaki ED gelişimi açısından kritik role sahip olabilir.

Bu çalışmada hipertansiyonun yaşla ilişkili etkisi ve tedavisinin erektil disfonksiyon ve pudental arter yapısı üzerine etkilerini genç ve yaşlı spontan hipertansif ratlar (SHR) üzerinde incelenmiştir.

15 ve 77 haftalık SHR ve Wistar Kyoto (WKR) ratlarının erektil yanıtları apomorfine (80 mg/kg) kullanılarak gözlemlendi. Sakrifiye edilmeleri esnasında perfüzyon fikse edilerek aorta, renal, mezenterik ve internal pudental arterler morfolojik olarak ışık ve elektron mikroskobu ile değerlendirildi. 15 haftalık ayrı bir SHR grubunda, enalapril ve hidroklorotiazid ile tedavi (30 mg/kg/gün 2 hafta süreyle) ve 2 haftalık tedavisiz izlemi takiben aynı damarlar morfolojik olarak değerlendirildi. Arteriyel basınçlar radiotelemetri kullanılarak belirlendi.

Çalışmada ölçülen temel sonuçlar; erektil disfonksiyon, damar morfolojisi (lümen çapı, duvar kalınlığı, enine kesit alanı, ekstrasellüler matriks (ECM)) ve arteriyel basınç.

Erektil yanıtlar genç SHR ve WKR'da benzerdi (1.7 ± 0.80 vs 1.4 ± 0.85). Ancak yaşlı SHR'da belirgin düşüş vardı (0.3 ± 0.49). SHR'da vasküler yaşlanma çarpıcı şekilde pudental yeniden biçimlenme ile ilişkili gibi

görünmekte olup, neointimal proliferasyon ve internal elastik laminanın bozulması ile karakterize idi. Bu yeniden biçimlenmede medial tabakanın kalınlaşması (35 ± 6.0 mm vs. 81 ± 3.5 mm, $P < 0.01$), lümen çapında azalma (282 ± 6.3 mm vs. 250 ± 12.4 mm, $P < 0.05$) ve ECM'de artış (10 ± 2.0 mm² vs. 26 ± 10.6 mm², $P < 0.001$) izlenmekte idi. Yaşlı pudental arterlerde intimayı sınırlayan ve neointimalda yeralan anlamlı olarak daha fazla sayıda yuvarlak sentetik düz kas hücresi vardı. Antihipertansif tedavi genç SHR pudental arterlerinde duvar/lümen çapı oranını azalttı (-%17). Enalapril ve hidroklorotiazid ile iki haftalık tedavi sonrası ortalama kan basıncında belirgin azalma izlendi (-%47 vs tedavi öncesi ve kontrol grubu) ve tedavi kesildikten sonra kan basıncında azalmadaki devamlılık devam etti (-%21 vs tedavi öncesi ve kontrol grubu).

Vasküler yaşlanma ED'li SHR'da özgün bir şekilde internal pudental arterdeki yeniden biçimlenme ile ilişkilidir. Pudental damarlarda hipertansiyonun etkisi genç SHR'daki yapısal değişikliklerle açıkça kanıtlanmıştır. Yaşlanma çarpıcı intimal değişiklikler ve duvar lümen oranındaki belirgin azalmada görüleceği gibi hipertansif fenotipi şiddetlendirmektedir. Genç SHR'da antihipertansif tedavi bu anormal morfolojinin gelişimini geriletebilmektedir. Yaşlı hipertansif hayvanların pudental arterlerinde antihipertansif tedavinin karşılaştırılabilir faydalı 'remodelling' sürecini indüklemesini belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Pudental arterlerdeki patolojik vasküler değişikliklere neden olan intimal formasyon gibi mekanizmaların anlaşılması hem hipertansiyon hem ED için tedavi geliştirme stratejilerini kolaylaştıracaktır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli, Prof. Dr. Uğur Kuyumcuoğlu
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Mesane/kloakal ekstrofisinin antenatal tanısı: Zorluklar ve olası çözümler

Goyal A., Fishwick J., Hurrell R., Cervellione R.M., Dickson A.P.
Journal of Pediatric Urology (2011) Article in press

İngiltere’de tüm gebeler 20. gebelik haftasında major konjenital anomaliler açısından taranırlar. Mesane ekstrofisinin tanısında mesanenin yokluğu, umbilikal kordun aşağı başlangıçlı oluşu ve kemik pelvis anomalileri şüpheli uyandırıcıdır. 1995 yılında Gearhart ve arkadaşları tarafından mesane ekstrofisinin tanımı antenatal ultrasonografi ile yapılmasıyla birlikte mesane ekstrofileri ve kloakal ekstrofileri antenatal olarak tanı alabilmektedir. Bu çalışmada mesane ekstrofisi veya kloakal ekstrofi tanısı almış hastalardaki tanıdaki önemli noktaları belirlemek ve bu işlemin zorluklarını tanımlamak amaçlanmıştır.

Prospektif olarak mesane ekstrofli antenatal tanı alan hastalar ve canlı doğumlar incelenmiş, antenatal ultrasonografi takipleri ve doğum sonrası durumları kaydedilmiştir.

2003 yılında 40 mesane ekstrofli/kloakal ekstrofli hasta tespit edilmiştir ve bunların 10’u antenatal tanı almıştır. Postnatal tanı alan hastaların 5’inin antenatal USG’leri incelendiğinde şüpheli bulgular olduğu saptanmıştır. İki hastada mesanenin gelişmediğinin saptandığı, 1 hastada ise mesane lokalizasyonunda kistik bir yapının saptandığı görülmüştür. Kloakal ekstrofli doğan 2 hastada antenatal takiplerinde eksomfalos ve spinal anomaliler saptandığı fakat kesin tanının korele bulguların olmaması nedeniyle koyulamadığı görülmüştür.

Aynı zamanda antenatal takiplerde mesane ekstrofisi/kloakal ekstrofi şüphesi olan 14 hasta değerlendirilmiştir. Bu ailelerin 11’i gebeliği devam ettirirken 3’ü gebeliği sonlandırmak istediğini belirtmiştir. Bu 11 gebeliğin 9’unda bebeklerde mesane ekstrofisi, birinde kloakal ekstrofi, diğer hastada ise gastroşizis saptanmıştır.

Mesane ekstrofisi/kloakal ekstrofi birçok major cerrahi girişim gerektiren ciddi anomalilerdir. Hastaların kontinans, renal fonksiyon bozukluğu ve genital görünümünde sorun olabilir. Mesane ekstrofisi 40000 canlı doğumda bir görülürken kloakal ekstrofi 250000 canlı doğumda bir görülür.

Yüksek çözünürlüklü ultrasonograflerin kullanımıyla birlikte mesane ekstrofisi ve kloakal ekstrofileri gebeliğin 15. haftasında tanınabilir hale gelmiştir. Fetal mesanenin yapılan ultrasonografide görülememesi en önemli bulgulardan biridir. Gearhart ve arkadaşları umbilikal kordun aşağı yerleşimi, geniş ramus pubis, küçük genitelya ve abdominal kitlenin mesane ekstrofisinin tanınmasında anahtar noktalar olduğunu belirtmişlerdir.

Anomalilerin saptanması ve tanının kesinliği

Bu seride mesane ekstrofisi ve kloakal ekstrofisi bulunan 40 hastanın yalnızca %25’ine antenatal USG ile tanı konabildiği tespit edilmiştir. Mesane ekstrofisi/kloakal ekstrofi tanısı tarama sırasındaki bebeğin pozisyonuna, oligohidramnios varlığına ve annenin hareketleri nedeniyle konulamayabilir. Abdomenin aşağısında görülen bir urakal kist mesane ile karıştırılabilir ve bu çalışmada bir hastada bu durum görülmüştür. Kloakal ekstrofiye mesane yokluğunun yanında birçok farklı anomalite de eşlik ettiği için tanınması daha kolaydır.

Bebeğin cinsiyeti

Üriner inkontinans prevelansı her iki cinsiyette de benzer iken erkek çocuklar penil anatomisinin düzeltilmesi amacıyla daha fazla cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaktadır. Bazı ailelerde gebeliğin sonlandırılması kararında bebeğin cinsiyetinin etkin bir rol oynadığı görülmüştür.

Prognoz ve gebeliğin sonlandırılması hakkında bilgilendirme

Aileler konusunda uzman kişiler tarafından bilgilendirildiğinde gebeliğin sonlandırılması oranlarının %31’den %21’e gerilediği görülmüştür. Bu sonuçlar ışığında uzman

olmayan kişiler tarafından yapılan bilgilendirmeler hastaların kararlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Ailelerin tanının yanlış olabileceği konusunda bilgilendirmek çok önemlidir.

Yapılan antenatal USG incelemelerde mesane ekstrofi-si/kloakal ekstrofi açısından şüpheli bir bulgu saptanması durumunda ultrasonografi fetal ultrasonografi konusunda ki uzmanlar tarafından detaylandırılmalıdır.

Antenatal tanı konan mesane ekstrofisi/kloakal ekstrofi

durumlarında gebeliklerin üçte biri ailelerin isteği doğrultusunda sonlandırılmaktadır. Antenatal olarak ekstrofi tanısı koymak güvenilir değildir ve aile bu konuda bilgilendirilmelidir. MRI tarama ve karyotip analizi yardımcı ek bilgiler sağlayabilir.

Çeviri:

Dr. Erdem Öztürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Distal hipospadias için prepisyum koruyucu ve geleneksel Mathieu üretroplastisinin karşılaştırılması

ElGanainy E.O., Hameed D.A., Abdelsalam Y.M., Abdelaziz M.A.
Journal of Pediatric Urology (2011) Article in press

Distal penil hipospadias günlük üroloji pratiğinde sık görülen bir anomalidir. Onarım için farklı teknikler tanımlanmıştır. Kordisi olmayan, subkoronal ile mid-shaft arasında yerleşim gösteren mealarda flip-flap (Mathieu) tekniği, mükemmel bir yöntemdir. Bu teknikte distal darlıklar nadir (%1) görülmektedir ve fistül oranları değişkendir (%2-21). Bu çalışmanın amacı distal hipospadiasın Mathieu tekniğiyle onarımında prepisyumun korunmasının ameliyat süresi ve üretroplasti sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesidir. Assiut Üniversitesi Hastanesinde, 2006-2009 yılları arasında yapılan prospektif randomize karşılaştırmalı çalışmaya, distal penil veya koronal hipospadiası olan 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 31'inde koronal, 169'unda distal penil hipopadias tespit edilmiştir. 100 hastaya prepisyum koruyucu Mathieu üretroplastisi (Grup I, n=100), 100 hastaya ise geleneksel sirkümsizyonla birlikte Mathieu üretroplastisi (Grup II, n=100) yapılmıştır. Tüm hastalara 7 gün boyunca profilaktik antibiyotik verilmiştir. Tüm hastalara genel ve kaudal epidural anestezi birlikte uygulanmıştır. Hastalar ameliyat sonrası 2. haftada, 1. ve 3. ayda takip edilmişler ve 153 hasta takibi tamamlamıştır. İlk grupta ortalama ameliyat süresi 64,5 dakika olmuş, ikinci grupta ise 121,7 dakika olmuştur ($p<0,001$). İntraoperatif komplikasyon görülmemiştir. Silikon kateterler ameliyat sonrası 5. Günde çıkarılmış ve hastalar ertesi gün taburcu edilmiştir. Grup 1'deki tüm hastalarda ameliyat sonrasında prepisyumda ödem izlenmiştir. Ödem ameliyat sonrası 2. haftada çözülmüştür. Grup1'e dahil olan 78 hastada (%90,7), grup II'de ise 60 hastada (%89,5) komplikasyon izlenmiştir. Grup 1'deki 7 hastada, grup II'deki 6 hastada üretroplastide fistül gelişmiştir ($p=0,967$). Fistüller operasyondan en az 3 ay sonra kapatılmış ve iki grup arasında başarı

açısından anlamlı fark görülmemiştir. Distal hipospadias için kullanılacak tamir tekniği basit, kolay ve tatminkar kozmetik ve fonksiyonel sonuçları olan, komplikasyonu az olan bir teknik olmalıdır. Bu çalışmada biz, hipospadias onarımı sırasında prepisyumun korunması fikrini savunmaktayız. Gerekçemiz, iki yönlüdür. İlki, sürenin anlamlı derecede kısa olması ve işlemin daha basit olmasıdır. İkincisi ise teorik olarak daha güvenli bir sonuç elde edilmesi ve fistül ya da ayrılma durumunda elimizde kullanılabilecek doku kalmasıdır. Dartosun ikinci tabaka olarak kullanılmamasının getirdiği kısıtlamanın ise, fistül oranının artması olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bu çalışmada fistül açısından iki teknik arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tekniğimizin ikinci bir kısıtlaması da, hasta konforunu bir miktar bozan ve ebeveynlerde endişeye yol açan ameliyat sonrasında prepisyumda ödem görülmesidir. Ancak bu ödem 2 hafta içinde kaybolmaktadır. Mathieu prosedürü sırasında prepisyumun korunması, komplikasyon oranında artışa neden olmayan daha kısa ve basit bir işlemdir. Su sızdırmayan, iskemik olmayan, üst üste gelmeyen sütür hatları, ameliyat sonrasında fistül gelişimini önlemek için ikinci tabaka olarak dartos kullanılması gerekliliğini azaltabilir. Kullanılmamış olan prepisyum fistül ve ayrılma gibi komplikasyonlarda kullanılabilir. Daha değerli bilgilere ulaşmak için geniş hasta grupları ve dahil etme kriterleriyle farklı üretroplastide teknikleri kullanılarak daha uzun takip süresi olan daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Çeviri:

Dr. Murat Mermerkaya

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

Pediyatrik hastalarda testiküler mikrolithiasisin insidental bulgularının değerlendirilmesi

Chiang L.W., Yap T.L., Asiri M.M., Ong C.C.P., Low Y. A.S. Jacobsen
Journal of Pediatric Urology (2011) Article in Press

Testiküler mikrolithiasis lokalize veya yaygın intratestiküler kalsifikasyon odakları ile karakterize nadir görülen bir patolojidir. Ultrasonografik olarak testiküler parankimin içinde küçük gölgelenmesi olmayan yaygın hiperekojen odaklar olarak izlenir. Pediyatrik yaş grubunda ultrasonografinin kullanımını yaygınlaşması ile testiküler mikrolithiasis insidansı da artmıştır. Çocuklarda insidans %1,1-4,2 iken erişkinlerde ki insidans %2-5,6'dır. Erişkinlerde eş zamanlı testiküler germ hücreli tümör görülme riski %40'lardadır. Bu bilgi testiküler mikrolithiasisin potansiyel malign bir lezyon olabileceğini göstermektedir.

Testiküler mikrolithiasis etyolojisi, doğal seyri halen net değildir. Bu nedenle farklı yazarlar farklı takip ve görüntüleme yöntemlerini önermektedirler. İngiliz literatüründeki çalışmalar ise kısıtlıdır.

Bu çalışmada skrotal USG'de tümör tanısı alan hastaları retrospektif olarak taranmıştır ve pediyatrik hastalarda testiküler mikrolithiasis gelişimini açıklayabilmek için literatür araştırması yapılmıştır.

2002 Ocak-2007 Ekim arası 563 çocuğun 644 ultrasonografi sonucu incelenmiştir. Hasta dosyaları retrospektif olarak demografik bilgi, ultrasonografi endikasyonları, önceki medikal hikayesi ve görüntüleme çalışmaları sonuçları için taranmıştır.

Hastaların 27'si Çin'li (%87,1), 3'ü Hindistan'lı (%9,6) ve 1'i Malezya'lı olarak tespit edilmiştir. Tanı anındaki yaş aralığı 4,7 ile 14,8 arasında tespit edilmiştir. Hastaların 2'si 6 yaş altında iken 20'si 6-12 yaş arasında ve 9'u 12 yaşından büyük olarak tespit edilmiştir. İki hastaya inmemiş atrofik testis nedeniyle tek taraflı orşiopeksi uygulanmıştır. Bu hastaların birinde tek taraflı testiküler atrofi orşiopeksi-yi takiben gelişmiştir. Toplamda 59 testis tetkik edilmiştir.

Değerlendirilen 31 hastanın 23'ünde bilateral testiküler mikrolithiasis saptanmıştır ve iki testisi de değerlendirilen 5 hastanın tek taraflı testiküler mikrolithiasisi olduğu görülmüştür. Diğer 3 hasta ise önceki cerrahi veya trofik testis nedeniyle bilateral testiküler değerlendirme yapıla-

mayan grupta yer almıştır. Testiküler mikrolithiasis tanımlı hastaların 12'sinde (%39) kriptorşidizm tespit edilmiştir. İki hastaya intraabdominal atrofi nedeni ile tek taraflı orşioektomi yapılmıştır. Diğer hastaların hepsine orşiopeksi yapılmıştır. Bu grup içinde 4 hastada tek taraflı testiküler mikrolithiasis saptanırken geri kalan 8'inde bilateral testiküler mikrolithiasis saptanmıştır.

Ortalama takip süresi 39,6 aydır (0-128,6). Dört hastada testiküler mikrolithiasis takiplerinde kendiliğinden yok olmuştur. Tanı konulması ile testiküler mikrolithiasisin kaybolması arasında ortalama geçen süre 27 ay olarak bulunmuştur.

Pediyatrik yaş grubunda yüksek çözünürlüklü USG'lerin kullanımı ile birlikte testiküler mikrolithiasis saptama oranları artmıştır.

Bu çalışmadaki kısa takip süreleri içerisinde hiçbir hastada tümör saptanmamıştır. Fakat erişkin yaş grubunda testiküler mikrolithiasis arasında ilişki birçok yazar tarafından vurgulanmıştır. Bu hastalardaki testiküler tümör riski %40-45'tir. Bunun yanı sıra birçok çalışmada da insidental olarak saptanan mikrolithiasisin testiküler malignite riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Testiküler mikrolithiasisin saptandığı erişkin yaş grubundaki hastalarda testiküler kanser riski düşüktür bu nedenle tarama programları mad-di açıdan uygun değildir.

Sonuç olarak yapılan çalışmada asemptomatik popülasyondaki testiküler mikrolithiasis prevalansının kriptorşidizimli hastalarla benzer olduğu görülmüştür. Testiküler mikrolithiasisli hastalarda testiküler malignite riskinin arttığı düşünülmektedir. Bunların yanı sıra hastaların bazılarında spontan gerileme görülmüştür. Hasta ve hasta yakınlarına bu konu hakkında detaylı olarak bilgi verilmeli ve hastalara kendilerini muayene etmeleri öğretilmelidir. Hastalar uzun süreli USG takiplerine alınmalıdırlar.

Çeviri:

Dr. Erdem Öztürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Spinal kord travmalı erkeklerde üreme sağlığı

Uzm. Dr. Ali Akkoç¹, Prof. Dr. Ahmet Metin²

¹Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, ²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Spinal kord travmaları (SKT) çoğunlukla insan üreme sağlığının en aktif olduğu genç yaş grubunda gözlenir. Yaralanmaların %52.2'si 16-30 yaş arasında, %8.6'sı 60 yaş üstünde olup en sık 19 yaş grubunda gözlenir. Amerika'da insidansı 40/1.000.000 olup, bunların %80.9'unu erkekler oluşturmaktadır (1). Ülkemizde trafik kazaları (%48.8), yüksekten düşmeler (%36.5), bıçaklanmalar (%3.3), ateşli silah yaralanmaları (%1.9) ve su vurgunları (%1.2) etyolojik nedenler olarak bildirilmiştir (2). En sık gözlenen defekt inkomplet tetraplejidir. (1).

SKT sonrası çoğu erkekte erektil disfonksiyon (ED), ejakülatuar disfonksiyon ve semen anormallikleriyle karakterize ciddi fertilitate problemleri gözlenir (3). SKT sonrası 2 yılda erkeklerin %85'i erektil fonksiyonlarını kazanabilmektedir (4). Ancak bu ereksiyonlar daima arzu edilen zamanda olmayabilir ve süreklilik göstermeyebilir. Bu hastalarda başarılı ilişki oranları %5-75 aralığındadır (5). Hastaların yaklaşık %10'unda cinsel ilişki ya da masturbasyon ile ejakülasyon gerçekleşmektedir (6). WHO kriterlerine göre hastaların %7.5'i normal, %10'u azospermik ve kalan kısmında bozulmuş sperm kalitesine sahiptir (7). Hastaların %10'u tıbbi yardım almadan baba olabilmektedir (8).

Eretil disfonksiyon ve tedavisi

Ereksiyon, fizyolojik yönü ele alındığında klinik olarak üçe ayrılır; refleksojenik, psikojenik ve noktural ereksiyon. Ereksiyon kalitesindeki değişiklikler lezyonun düzeyi ve hasarın genişliğiyle direkt ilişkili olup refleks ve psikojenik bileşeni vardır (9). Refleks bileşen genital organların dokunularak uyarılmasıyla indüklenir. Psikojenik bileşen ise görsel-işitsel uyarı ya da fanteziler ile indüklenir. Beyinden gelen uyarılar spinal ereksiyon merkezini (T11-L2 ve S2-S4) etkileyerek erektil süreci başlatır. Refleks aktivasyon merkezi (parasempatik merkez) spinal kordun S2-S4 düzeyindedir. Bu merkez ereksiyonun asıl düzenleyicisi

olup korpus kavernozumda arteriyovenöz şantların açılması ve vazodilatasyon aracılığıyla ereksiyon elde edilir (6). İmpulslar spinal ereksiyon merkezine ulaşınca bir kısmı duysal algılama için üst sistemlere ulaşırken bir kısmı da otonomik çekirdeği uyararak buradan kavernoze sinirler yoluyla peniste ereksiyon meydana getirir. Bu tip ereksiyon üst spinal kord yaralanmalarında korunmuştur. Sürekli taktik stimülasyon olmadan refleksojenik ereksiyonların devamını sağlamak zordur (10,11).

Psikojenik ereksiyonlar, sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Hipotalamus ve limbik sistem tarafından iletilen serebral impulslardan orjin alır. Duysal-görsel ve fanteziler sonucunda oluşan santral impulslar korteksten başlayıp torakolomber sempatik sistem, sakral parasempatik sistem ve buradan da penise taşınarak ereksiyona neden olur. Komplet sakral kord lezyonu olanların pek azında bu tip ereksiyon korunmuştur (11,12).

Cinsel fonksiyondan sorumlu spinal merkezler yerleşimine göre T10 ve üzeri, T11-L2 arası (sempatik merkez), sakral (parasempatik merkez) olmak üzere 3 grup altında incelenir.

T10 ve üzeri: Komplet lezyonlarda genital organların lokal stimülasyonuna cevap alınabilir. Fakat psikojenik refleks cevabı alınmaz. İnkomplet lezyonlarda refleks ereksiyonun sağlam kalacağı ve psikojenik ereksiyonun nörolojik hasarın nerede olduğu ile ilişkili olarak mümkün olabileceği beklenir (13). Ayrıca psikojenik ereksiyonun olup olmaması spinal kordun lateral kolonunun bütünlüğüne bağlı olabilir (14).

T11-L2 arası: Bu hastalarda hem genital stimülasyon ile hemde psikojenik stimülasyon ile ereksiyon beklenir. Bu gruptaki erkeklerin tamamında belli tipte nonspesifik bir ereksiyon gözlenebilir (15).

Sakral yol lezyonu: Sakral spinal segmentleri etkileyen komplet alt motor nöron (AMN) hasarlı hastalarda psikojenik ereksiyonun başlama kabiliyeti; sempatik genital veri girişi ve torakolomber spinal kordun bütünlüğüne bağlı

korunacaktır. Bors ve Comarr sakral segmentleri etkileyen alt motor nöron hasarlı hastaların %26'sında psikojenik ereksiyonun gerçekleşebildiğini bildirmişlerdir. Ancak bu hastaların hiçbirinde refleks ereksiyon gözlenmemiştir (16). İnkomples AMN hasarlı hastalara bakıldığında psikojenik ereksiyonları başarma oranı teorik olarak torakolomber kordun bütünlüğüne bağlıdır. Refleks ereksiyon başarma oranı ise değişik derecelerde azalmış olacaktır. Bu hastaların %67 ile %95'inde bir tip ereksiyonun var olacağı bildirilmektedir (17). Lezyonun seviyesine ve komplet olup olmamasına bağlı olarak bu hastaların çoğunda bir yıl içinde bir çeşit ereksiyon gerçekleşir. Spinal şok döneminde ereksiyon görülmez. Bu dönemde seksüel fonksiyonun gelecekteki durumunu tahmin etmekte mümkün değildir (11). Lezyon seviyesi yükseldikçe ereksiyon gerçekleştirme ve sürdürme şansı artar. S2-S4 komplet lezyonlarda ereksiyon genellikle kaybolur. Ancak sempatik yol sağlam kalmışsa psikojenik ereksiyon görülebilir (18).

SKT'li hastalarda ED tedavisi için farmakolojik ve non-farmakolojik farklı tedavi seçenekleri kullanılabilir.

a) Oral Farmakoterapotikler

Bu amaçla ilk akla gelen ilaç grubu PDE5 inhibitörleridir. 1998'de Derry ve ark. SKT'li hastaların oluşturduğu bir grupta oral sildenafil sitratın etkinlik ve güvenilirlik çalışmasında 12 hastanın 9'unda ED'de düzelme olduğunu ve hiçbir hastada tedaviyi bırakacak derecede ciddi bir yan etkinin olmadığını rapor etmişlerdir (19). Başarı oranları %75-94 arasında değişmektedir (20,21). Sildenafilde gözlenen yan etkiler genel popülasyondakinden farklı olmayıp %10-42 aralığındadır. Baş ağrısı (%17) ve yüzde kızarıklık en sık gözlenen yan etkilerdir (21).

Vardenafil ve tadalafille yapılan çalışmalarda, SKT'li hastalarda sağlıklı popülasyonda kullanılan aynı dozlarda, sildenafille benzer şekilde ED'de anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir (20,22-25).

Ayrıca yeni nesil PDE5 inhibitörlerinden olan mirodenafil ile yapılan bir hayvan çalışmasında SKT'li tavşanlarda mirodenafilin sodyum nitropurusitin indüklediği penil ereksiyonları artırdığı rapor edilmiştir (26).

PDE5 inhibitörlerinin T6 ve üzeri SKT'li erkeklerde otonomik disrefleksi yapabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Otonomik disrefleksi gelişimini önlemek için tedavi öncesinde mutlaka mesanenin boşalması sağlanmalıdır (27-29).

Karşılaştırmalı çalışmalar PDE5 inhibitörlerinin hasta

memnuniyeti ve maliyet etkinlik açısından en iyi tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir (30,31).

b) İntrakavernozal Enjeksiyon (İKE)

Papaverinin İKE'si 1982'de tanımlanmıştır ve bu süre zarfında birçok ajandan söz edilmiş olup prostaglandin E1 (PGE1-alprostadil) bu konuda en güncel ve FDA onay almış tek ajandır (32,33). SKT'li hastalarda İKE başarı oranları %80'lerin üzerinde olup, yan etki olarak %2'ye varan oranlarda priapizm vakaları bildirilmiştir (34,35). Priapizm riski nedeniyle tedaviye öncelikle düşük dozlarda başlanmalıdır (Papaverin 7.5mg ya da PGE1 2µg.) (36). Bu yan etkilere yönelik midodrinin oral formu gelecek vaat etmektedir (37). Papaverin ve fentolaminden oluşan ikili karışım veya papaverin, fentolamin ve PGE1'den oluşan üçlü karışım düşük dozlarda kullanılarak sinerjik etkiyle, priapizm ve fibrozis insidansı belirgin bir düzeye çıkmadan, tek ajan tedavisine göre etkinlik/maliyet oranı yüksek ve tatminkar ereksiyonların sağlandığı ispatlanmıştır (38). Fibrozis gelişirse tedaviye 3-4 ay ara verilmesi tavsiye edilmektedir (39). İKE'ler el fonksiyonları zayıf olan hastaların bir kısmı için sorun teşkil etmekte ve hasta partnerinin yardımına ihtiyaç duyabilmektedir.

c) İntraüretral Uygulamalar

Bu amaçla intraüretral PGE1 (alprostadil, MUSE) kullanılmaktadır. İntrakavernozal enjeksiyonla karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalar daha az ereksiyon ve daha az memnuniyet tariflemişlerdir. Ayrıca venöz konstrüktör band kullanılmadığında geçici hipotansif epizot gözlenmiştir (40). Diğer olası yan etkiler üretrada yanma hissi, peniste ağrı ve üretral kanama şeklindedir.

d) Vakum Konstrüksiyon Cihazları (VKC)

Vakumlu ereksiyon cihazlarının kullanımı peniste sertlik oluşturmak için en az invaziv olan yöntemlerden birisidir ve ucuz bir tedavi şeklidir. Vakumla negatif basınç etkisiyle penis içine kan çekilerek ereksiyon yaratılır ve ereksiyon sağlandıktan sonra devam ettirebilmek için penis tabanına sıkıştırıcı bir halka yerleştirilir. Sıkıştırıcı bandın yerinde kalabileceği maksimum süre 30 dakikadır. Çünkü penis cildinde nekroz gelişmesi ve kavernoze cisimlerde harabiyet olması, sonuçta da kalıcı penil deformite gelişme potansiyeli vardır. Aynı zamanda sıkıştırıcı band semenin üretral olarak ilerleyişini de engelleyebilir. VKC ile oluşan ereksiyonda penis biraz siyanotik olup, partner tarafın-

dan soğuk hissedilebilir (41).

Denil ve ark. SKT'li hastalarda 6 aylık bir periyotta yaptıkları çalışmada VKC kullanımından 3 ay sonra hastaların %94'ünde, 6 ay sonra ise %71'inde yeterli ereksiyon gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. En çok şikayetçi olunan durum ise ilişki süresince rijiditenin erken kaybıydı (42).

SKT'li 60 erkeğin dahil olduğu bir çalışmada sildenafil sitrat (n=20), İKE (n=20) ve VKC (n=20) kullanımı karşılaştırılmış ve sildenafil sitrat ya da İKE kullanan hastaların %90'ı, VKC kullanan hastaların %70'i ereksiyon kalitesinde iyileşme rapor etmişlerdir (31).

VKC kullanımı el fonksiyonu yetersiz olan bazı hastalar için sorun teşkil etmekte ve bu hastalar partnerinin yardımına ihtiyaç duyabilmektedir.

e) Penil Protez İmplantasyonu

Penil protez implantasyonu tedavide çoğu kez son seçenektir ve diğer tedavi alternatifleri başarısız olduğunda gündeme gelir. Protezler her hastanın durumuna ve ihtiyacına göre farklı materyal ve modelde, geniş bir yelpazededir. Bükülebilir-şişirilebilir ve tek parçalı-çok parçalı protezlerin mevcut avantaj ve dezavantajları SKT'li hastalar içinde geçerlidir. SKT'li hastalarda penil protez uygulamaları ayrıca, kondom kateterin stabilizasyonu ile üriner inkontinansın yönetiminde yardımcı olur. Penil protez uygulamaları ile ED'ye yönelik olguların %60-80'inde, üriner inkontinansa yönelik ise olguların %90'ında tatminkar sonuçlar rapor edilmiştir (43). Ancak enfeksiyon, doku bütünlüğünün bozulması ve protezin dışı migrasyonu gibi protez komplikasyonları, SKT'li hastalarda normal popülasyondan daha sık gözlenmektedir. Geç doku erozyonu, doku kaybı ya da protezin çıkması gibi komplikasyonlar SKT'li hastaların %10-25'inde rapor edilmiştir (44,45). Bu olası komplikasyonlar şişirilebilir protezlerde daha az gözlenmekte olup 28 hastalık bir seride üç parçalı şişirilebilir protez ile hiç perforasyon gözlenmemiştir (43,44,46,47). Yine de yüksek komplikasyon oranları ve alternatif tedavi seçeneklerinin çeşitliliği nedeniyle, sadece ereksiyon amacıyla penil protez implantasyonu artık pek önerilmemektedir.

f) Diğer Tedavi Alternatifleri

Transdermal nitrogliserin: Yapılan bir çalışmada intrakavernozal papaverin ile yeterli cevap alınan 17 hastaya transdermal nitrogliserin uygulanmış ve 5 hastada vajnal penetrasyon için yeterli ereksiyon, 7 hastada ise kısmi

ereksiyon olduğu rapor edilmiştir (48). Transdermal nitrogliserin SKT'li bazı hastalarda iyi bir seçenek olabilir ancak eş zamanlı PDE5 inhibitörü kullanımından kaçınılmalıdır.

Minoksidil: Arteryal düz kaslarda direkt gevşetici etkisi olan bir alfa adrenerjik antagonisttir. SKT'li bir hasta grubunda glans penise aerosol sprey formu uygulanmış ve etkisinin minimal olduğundan bahsedilmiştir (49).

Topikal papaverin ve prostaglandin E1: Penis, skrotum ve perineye uygulanan topikal formlarının kısmen de olsa faydalı etkilerinden bahsedilmiştir (50,51).

Apomorfine: Dopaminerjik bir agonist olan apomorfine ilgili yapılmış bir çalışmada, apomorfine dilaltı yolla alımı sonrasında SKT'li 22 hastanın sadece 2'sinde tatminkar bir ereksiyon sağlanabilmiştir (52).

Ejakülatuar Disfonksiyon, Tedavisi ve Sperm Elde Edilmesi

SKT'li hastalarda infertilitenin ana faktörlerinden biri ejakülatuar disfonksiyondur. SKT'li hastaların çoğu anejakülatuardır ve sperm elde edilmesi için bazı yardımcı yöntemlere ihtiyaç duyarlar (53). Bu hasta grubunda ejakülatuar disfonksiyonun çözümü için kolinesteraz inhibitörlerinin subkutan veya intratekal uygulamaları, rektal elektroejakülasyon ve penil vibratuar stimülasyon gibi farklı yöntemler uygulanmaktadır (54).

a) Kolinesteraz İnhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörlerinin intratekal kullanımı ilk olarak 1946'da Guttmann tarafından tanımlanmış ancak terleme, paroksizmal kan basıncı değişiklikleri, flushing ve hatta malign hipertansiyon ve beyin kanamasına bağlı ölüm gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı terk edilmiştir (55). Subkutan uygulamada ise intratekal uygulamadaki otonomik yan etkiler daha az gözlenir. Ancak yine de tedavide pek tercih edilmez.

b) Penil Vibratuar Stimülasyon (PVS)

PVS ilk olarak 1965'te Sobrero ve ark. tarafından bir grup non-SKT'li erkek için tanımlanmıştır (56). Takip eden yıllarda Brindley 81 SKT'li hastanın 48'inde yeterli ejakülasyon rapor etmiştir (57). Literatürde PVS ile ejakülasyon oranları oldukça farklılık göstermektedir.

PVS'de amaç ejakülatuar refleksin aktivasyonudur. Bu nedenle intakt ejakülatuar refleksi olan erkeklerde daha

etkilidir. Başarı oranları T10 ve üzeri lezyonu olanlarda %88, T11 ve aşağı lezyonu olanlarda ise %15'tir (8). Prosedür; vibratör 2-3 dakika veya antegrad ejakülasyon olunca ya kadar glans penise uygulanır. Ejakülasyon olmazsa uygulamaya 1-2 dakika ara verilir ve sonra tekrar uygulanır. Bu basamaklar 10 dakika kadar tekrarlanır. Hastaların yaklaşık %90'ında 2 dakika içerisinde cevap alınır (58). Cevap alınmayan hastalarda iki vibratörün kullanımı, PVS'ye ilave olarak abdominal elektriksel stimülasyonun kullanımı, PVS öncesinde PDE5 inhibitörleri ya da midodrinin oral kullanımı gibi ilave metodlar uygulanabilir (59-61). Çalışmalarda en yüksek ejakülasyon oranları (%96), vibratörün amplitüdü 2.5mm ve frekansı 100Hz olduğunda gözlenmiştir.

Dikkat edilmesi gereken bir nokta PVS'nin otonomik disrefleksiye provoke edebileceğidir. Otonomik disrefleksi riski olan hastalarda işlem öncesi dilati 20 mg. nifedipin veya 25 mg. kaptopril ile önlem alınabilir (62).

c) Elektroejakülasyon (EEJ)

SKT'li hastalarda EEJ ilk olarak 1948'de Home ve ark. tarafından başarılı bir şekilde uygulanmıştır (63). Teknik olarak; lateral dekübit pozisyonunda, rektumda prostat ve seminal vezikül komşuluğuna yerleştirilen bir prob ve bu probdan 2-5 V'lik artışlarla verilen elektrik akımını içerir. Ejekülasyon elde etmek için kullanılan voltaj ve akım değerleri sırasıyla 5-25V ve 100-600mA'dir (64,65). Çoğunlukla 15-35 arası stimulus semen elde etmek için yeterlidir (66). İşlem öncesi mesane retrograd ejakülasyon için hazırlanmalıdır (mesanenin boşaltılması, alkalizasyonu, medium ile instilasyonu, vs.) (67,68). İşlem sonrası mesane, retrograd ejakülataın temini için tekrar kateterize edilir. Komplet SKT'li hastalarda işlem anestezisiz gerçekleştirilebilir. Duyu hissi korunan hastalarda sedasyon, spinal ya da genel anestezi gerekebilir (69). Komplikasyonları nadir olup rektal hasar, termal hasar, otonomik disrefleksidir. Tekniğin başarı oranları %95 düzeyindedir (8).

d) Prostat Masajı

Prostat masajı SKT'li hastalarda sperm temininde başarılı bir yöntemdir ancak PVS ya da EEJ ile elde edilenden daha az miktarda sperm elde edilir. Bu nedenle sperm elde etme yöntemleri algoritması içinde yeri net değildir. Ancak PVS ya da EEJ temininde güçlük varsa, PVS uygulamasında başarısızlık varsa ve EEJ uygulamasında anestezi ile ilgili problem varsa denenebilir (69).

e) Cerrahi Yöntemlerle Sperm Elde Etme

Yardımcı ejakülasyon yöntemleri başarısız olduğunda ve yardımcı üreme teknikleri için yeterli miktar ya da kalitede sperm elde edilemediğinde cerrahi yöntemlerle sperm elde edilmesi gündeme gelir. İnvaziv olan bu prosedürler uygulanmadan önce obstruktif, nonobstruktif durumlar değerlendirilmelidir (6). Testiküler sperm ekstraksiyonu, testiküler sperm aspirasyonu, mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu, perkütan epididimal sperm aspirasyonu ve vas deferensten sperm aspirasyonu bu amaçla uygulanan cerrahi yöntemlerdir. Cerrahi yöntemler nispeten kolay uygulanabilir olmasına rağmen ilk etapta etkin bir cerrahi dışı yöntem tercih edilmelidir (70).

Cerrahi yöntemlerle ya da diğer yöntemlerle elde edilen spermeler yardımcı üreme tekniklerinde kullanılır. SKT'li erkekleri içeren seçilmiş çiftlerde intrauterin inseminasyon veya intravajinal inseminasyon ile hamilelik oranları makul düzeydedir (8).

SKT'li Hastalarda Semen Özellikleri

SKT'li hastalarda ED ve ejakülatuar disfonksiyona ek olarak bozulmuş semen kaliteside infertiliteye katkıda bulunur. SKT'li hastalarda çoğu zaman sperm sayısı normalden, motilite ve canlılık düşük gözlenir (3). Bununla birlikte artmış sperm frajilitesi ve nekrospermide gözlenebilen diğer anormalliklerdir (36). Semendeki bu değişikliklerden artmış skrotal ısı, ejakülasyon sıklığının azalmış olması, mesane boşaltılması ile ilgili problemler, hormonal değişiklikler, anormal aksesuar gland fonksiyonu, lökospermi, üriner sistem enfeksiyonu ve sperm motilitesini düzenleyen seminal plazmadaki faktörlerdeki anormalliklerin sorumlu olabileceğinden bahsedilmiştir (71-76). Buna karşılık SKT'li bir grup ve kontrol grubunu içeren bir çalışmada gruplar arasında skrotal ısı farkı gözlenmemiştir (77). Başka bir çalışmada ise düzenli ejakülasyonun düşük sperm motilitesini düzeltmediği gözlenmiştir (78,79). Yani SKT'li hastalarda semen anormalliklerinin nedenleri hala çelişkilidir.

Gebelik ise, normal popülasyonda olduğu gibi, elde edilen spermelerin intravajinal inseminasyonu ya da intrauterin inseminasyon ve invitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu gibi yardımcı üreme yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilir.

Kaynaklar:

- Brackett NL, Lynne CM, Ibrahim E, Ohl DA, Sønksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nat Rev Urol.* 2010; 7: 162-172.
- Karacan D, Koyuncu H, Pekel O, Sumbuloğlu G, Kimap M, Dursun H, Kalkan A, Ceniz A, Yalcinkılıç A, Unalan H. 1. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: A nationwide epidemiological study. *Spinal Cord.* 2000; 38: 697-701.
- Patki P, Woodhouse J, Hamid R, Craggs M, Shah J. Effects of spinal cord injury on semen parameters. *J Spinal Cord Med.* 2008; 31: 27-32.
- Tsuji I, Nakajima F, Morimoto J, Nounaka Y. The sexual function in patients with spinal cord injury. *Urol Int.* 1961; 12: 270-280.
- Biering-Sørensen F, Sønksen J. Penile erection in men with spinal cord or cauda equina lesions. *Semin Neurol.* 1992; 12(2): 98-105.
- Biering-Sørensen F, Sønksen J. Sexual function in spinal cord lesioned men. *Spinal Cord.* 2001; 39(9): 455-470.
- Iremashvili VV, Brackett NL, Ibrahim E, Aballa TC, Lynne CM. A minority of men with spinal cord injury have normal semen quality. Can we learn from them? A case-control study. *Urology.* 2010; 76(2): 347-351.
- Kafetsoulis A, Brackett NL, Ibrahim E, Attia GR, Lynne CM. Current trends in the treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Fertil Steril.* 2006; 86(4): 781-789.
- Linsenmeyer TA. Sexual function and infertility following spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2000; 11(1): 141-156.
- Şükrü Gündüz, Kamil Yazıcıoğlu. Nörorehabilitasyon. Bursa, Nobel Tıp kitabevleri, 2000; 309-330.
- Smith EM, Bodner DR. Sexual dysfunction after spinal cord injury. *Urol Clin North Am.* 1993; 20(3): 535-542.
- Courtois FJ, Charvier KF, Leriche A, Raymond DP. Sexual function in spinal cord injury men. I. Assessing sexual capability. *Paraplegia.* 1993; 31(12): 771-784.
- Sipski ML. Seksüalite ve Özürlülük. In : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (ed) De Lisa JA. 4.baskı 2005 (Türkçe çeviri 2007: pp 1583-1603)
- Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* 1995; 75(1): 191-236.
- Comarr AE, Vigue M. Sexual counseling among male and female patients with spinal cord and/or cauda equina injury. Part II. Results of interview and neurological examinations of females. *Am J Phys Med.* 1978; 57(5): 215-227.
- Bors E, Comarr AE. Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. *Urol Surv.* 1960; 110: 191-221.
- Geiger RC. Neurophysiology of sexual response in spinal cord injury. *Ann J.* 1980; 5(6): 16-19.
- Ducharme S, Gill KM, Biener-Bergmen S, Fertitta LC. Sexual functioning: Medical and psychological aspect in rehabilitation (In De Lisa JA). Philadelphia, JB Lippincott, 1993; 763-781.
- Derry FA, Dinsmore WW, Fraser M, Gardner BP, Glass CA, Maytom MC, Smith MD. Efficacy and safety of oral sildenafil (Viagra) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology.* 1998; 51(6): 1629-1633.
- Padma-Nathan H, Giuliano F. Oral drug therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2001; 28(2): 321-334.
- Derry F, Hultling C, Seftel AD, Sipski ML. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urology.* 2002; 60 (Suppl 2): 49-57.
- Giuliano F, Sanchez-Ramos A, Löchner-Ernst D, Del Popolo G, Cruz N, Leriche A, Lombardi G, Reichert S, Dahl P, Elion-Mboussa A, Casariego J. Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction following spinal cord injury. *Arch Neurol.* 2007; 64(11): 1584-1592.
- Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, Montorsi F, Kim ED, Finkbeiner AE, Pommerville PJ, Colopy MW, Wilkins HJ, Wachs BH. Efficacy and safety of vardenafil in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology.* 2006; 66(2): 210-216.
- Ramos AS, Samsó JV. Specific aspects of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Int J Impot Res.* 2004; 16 (Suppl 2): 42-45.
- Del Popolo G, Li Marzi V, Mondaini N, Lombardi G. Time/duration effectiveness of sildenafil versus tadalafil in the treatment of erectile dysfunction in male spinal cord-injured patients. *Spinal Cord.* 2004; 42(11): 643-648.
- Akkoç A, Metin A. Erektıl disfonksiyon tedavisinde yeni nesil fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri. *Androloji Bülteni.* 2011; 44: 4-7.
- Guttman L, Whitteridge D. Effects of bladder distension on autonomic mechanisms after spinal cord injuries. *Brain.* 1947; 70: 361-404.
- Karlsson AK. Autonomic dysreflexia. *Spinal Cord.* 1999; 37: 383-391.
- Green BG, Martin S. Clinical assessment of sildenafil in the treatment of neurogenic male sexual dysfunction: After the hype. *NeuroRehabilitation.* 2000; 15(2): 101-105.
- Mittmann N, Craven BC, Gordon M, MacMillan DH, Hassouna M, Raynard W, Kaiser A, Lanctôt LK, Tarride JE. Erectile dysfunction in spinal cord injury: a cost-utility analysis. *J Rehabil Med.* 2005; 37(6): 358-364.
- Moemen MN, Fahmy I, AbdelAal M, Kamel I, Mansour M, Arafa MM. Erectile dysfunction in spinal cord-injured men: different treatment options. *Int J Impot Res.* 2008; 20(2): 181-187.
- Schurch B, Kuhn W. Erectile dysfunction of male spinal cord injury patients. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1990; 79(38): 1085-1088.
- Lebib Ben Achour S, Laffont I, Boyer F, Boiteau F, Dizien O. Intracavernous injections in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injured patients: experience with 36 patients. *Ann Readapt Med Phys.* 2001; 44(1): 35-40.
- Conejero Sugañes J, Muñoz Villellas A, Sarrías Lorenz F, Ramírez Garcera L. Prostaglandin treatment in neurological patients with erectile dysfunction. *Arch Esp Urol.* 2002; 55(1): 63-68.
- Tang SF, Chu NK, Wong MK. Intracavernous injection of prostaglandin E1 in spinal cord injured patients with erectile dysfunction. A preliminary report. *Paraplegia.* 1995; 33(12): 731-733.
- Utida C, Truzzi JC, Bruschini H, Simonetti R, Cedenho AP, Srougi M, Ortiz V. Male infertility in spinal cord trauma. *Int Braz J Urol.* 2005; 31(4): 375-383.
- Soler JM, Previnaire JG, Mieuisset R, Plante P. Oral midodrine for prostaglandin e1 induced priapism in spinal cord injured patients. *J Urol.* 2009; 182(3): 1096-1100.
- Chao R, Clowers DE. Experience with intracavernosal tri-mixture for the management of neurogenic erectile dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994; 75(3): 276-278.
- Monga M, Bernie J, Rajasekaran M. Male infertility and erectile dysfunction in spinal cord injury: a review. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999; 80(10): 1331-1339.
- Bodner DR, Haas CA, Krueger B, Seftel AD. Intraurethral alprostadil for treatment of erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *Urology.* 1999; 53(1): 199-202.
- Witherington R. Vacuum constriction device for management of erectile impotence. *J Urol.* 1989; 141(2): 320-322.
- Denil J, Ohl DA, Smythe C. Vacuum erection device in spinal cord injured men: patient and partner satisfaction. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996; 77(8): 750-753.
- Kimoto Y, Iwatsubo E. Penile prostheses for the management of the neuroathic bladder and sexual dysfunction in spinal cord injury patients: long term follow up. *Paraplegia.* 1994; 32(5): 336-339.
- Dietzen CJ, Lloyd LK. Complications of intracavernous injections and penile prostheses in spinal cord injured men. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992; 73(7): 652-655.
- Kabalin JN, Kessler R. Infectious complications of penile prosthesis surgery. *J Urol.* 1988; 139(5): 953-955.
- Zermann DH, Kutzenberger J, Sauerwein D, Schubert J, Loeffler U. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term followup. *J Urol.* 2006; 175: 1041-1044
- Wilson SK, Delk JR 2nd. Inflatable penile implant infection: predisposing factors and treatment suggestions. *J Urol.* 1995; 153: 659-661.
- Sønksen J, Biering-Sørensen F. Transcutaneous nitroglycerin in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injured. *Paraplegia.* 1992; 30(8): 554-557.
- Chancellor MB, Rivas DA, Panzer DE, Freedman MK, Staas WE Jr. Prospective comparison of topical minoxidil to vacuum constriction device and intracorporeal papaverine injection in treatment of erectile dysfunction due to spinal cord injury. *Urology.* 1994; 43(3): 365-369.
- Kim ED, el-Rashidy R, McVary KT. Papaverine topical gel for treatment of erectile dysfunction. *J Urol.* 1995; 153(2): 361-365.
- Kim ED, McVary KT. Topical prostaglandin-E1 for the treatment of erectile dysfunction. *J Urol.* 1995; 153(6): 1828-1830.
- Strebel RT, Reitz A, Tenti G, Curt A, Hauri D, Schurch B. Apomorphine sublingual as primary or secondary treatment for erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *BJU Int.* 2004; 93(1): 100-104.

53. Brown DJ, Hill ST, Baker HW. Male fertility and sexual function after spinal cord injury. *Prog Brain Res.* 2006; 152: 427-439.
54. Sønksen J, Biering-Sørensen F. Fertility in men with spinal cord or cauda equina lesions. *Semin Neurol.* 1992; 12(2): 106-114.
55. Guttmann L, Walsh JJ. Prostigmin assessment test of fertility in spinal man. *Paraplegia.* 1971; 9(1): 39-51.
56. Sobrero AJ, Stearns HE, Blair JH. Technic for the induction of ejaculation in humans. *Fertil Steril.* 1965; 16(6): 765-767.
57. Brindley GS. The fertility of men with spinal injuries. *Paraplegia.* 1984; 22(6): 337-348.
58. Brackett NL, Ferrell SM, Aballa TC, Amador MJ, Padron OF, Sonksen J, Lynne CM. An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. *J Urol.* 1998; 159(6): 1931-1934.
59. Lombardi G, Macchiarella A, Ceconi F, Del Popolo G. Ten-year follow-up of sildenafil use in spinal cord-injured patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009; 6(12): 3449-3457.
60. Brackett NL, Kafetsoulis A, Ibrahim E, Aballa TC, Lynne CM. Application of 2 vibrators salvages ejaculatory failures to 1 vibrator during penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. *J Urol.* 2007; 177(2): 660-663.
61. Kafetsoulis A, Ibrahim E, Aballa TC, Goetz LL, Lynne CM, Brackett NL. Abdominal electrical stimulation rescues failures to penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury: a report of two cases. *Urology.* 2006; 68(1): 204.
62. Esmail Z, Shalansky KF, Sunderji R, Anton H, Chambers K, Fish W. Evaluation of captopril for the management of hypertension in autonomic dysreflexia: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83(5): 604-608.
63. Horne HW, Paull DP, Munro D. Fertility studies in the human male with traumatic injuries of the spinal cord and cauda equina. *N Engl J Med.* 1948; 239(25): 959-961.
64. Brindley GS. Electroejaculation: its technique, neurological implications and uses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981; 44(1): 9-18.
65. Ohl DA, Bennett CJ, McCabe M, Menge AC, McGuire EJ. Predictors of success in electroejaculation of spinal cord injured men. *J Urol.* 1989; 142(6): 1483-1486.
66. Halstead LS, VerVoort S, Seager SW. Rectal probe electrostimulation in the treatment of anejaculatory spinal cord injured men. *Paraplegia.* 1987; 25(2): 120-129.
67. Brackett NL, Padron OF, Lynne CM. Semen quality of spinal cord injured men is better when obtained by vibratory stimulation versus electroejaculation. *J Urol.* 1997; 157(1): 151-157.
68. Ohl DA, Sønksen J, Menge AC, McCabe M, Keller LM. Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: sperm quality and patient preference. *J Urol.* 1997; 157(6): 2147-2149.
69. Ohl DA, Wolf LJ, Menge AC, Christman GM, Hurd WW, Ansbacher R, Smith YR, Randolph JF Jr. Electroejaculation and assisted reproductive technologies in the treatment of anejaculatory infertility. *Fertil Steril.* 2001; 76(6): 1249-1255.
70. Linsenmeyer TA, Perlash I. Infertility in men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1991; 72(10): 747-754.
71. Wang YH, Huang TS, Lin MC, Yeh CS, Lien IN. Scrotal temperature in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil.* 1993; 72(1): 6-9.
72. Siösteen A, Forssman L, Steen Y, Sullivan L, Wickström I. Quality of semen after repeated ejaculation treatment in spinal cord injury men. *Paraplegia.* 1990; 28(2): 96-104.
73. Rutkowski SB, Middleton JW, Truman G, Hagen DL, Ryan JP. The influence of bladder management on fertility in spinal cord injured males. *Paraplegia.* 1995; 33(5): 263-266.
74. Morton A. Endocrine profiles and semen quality in spinal cord injured men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 59(4): 534-535.
75. Ohl DA, Denil J, Fitzgerald-Shelton K, McCabe M, McGuire EJ, Menge AC, Randolph JF. Fertility of spinal cord injured males: effect of genitourinary infection and bladder management on results of electroejaculation. *J Am Paraplegia Soc.* 1992; 15(2): 53-59.
76. Lynne CM, Aballa TC, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ferrell SM, Brackett NL. Serum and semen prostate specific antigen concentrations are different in young spinal cord injured men compared to normal controls. *J Urol.* 1999; 162(1): 89-91.
77. Brackett NL, Lynne CM, Weizman MS, Bloch WE, Padron OF. Scrotal and oral temperatures are not related to semen quality of serum gonadotropin levels in spinal cord-injured men. *J Androl.* 1994; 15(6): 614-619.
78. Hamid R, Patki P, Bywater H, Shah PJ, Craggs MD. Effects of repeated ejaculations on semen characteristics following spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2006; 44(6): 369-373.
79. Sønksen J, Ohl DA, Giwerzman A, Biering-Sørensen F, Skakkebaek NE, Kristensen JK. Effect of repeated ejaculation on semen quality in spinal cord injured men. *J Urol.* 1999; 161(4): 1163-1165.

"Gen"den sonra bir de "mem" çıktı!..

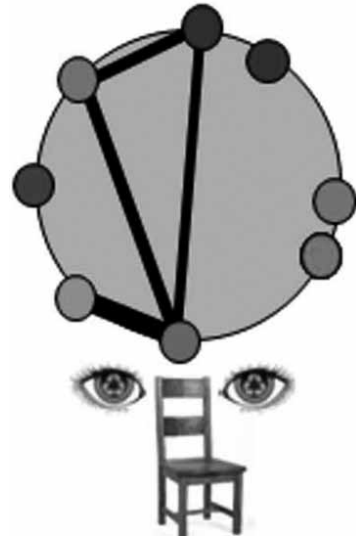
Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi



Çocuk, bir sperm ile bir yumurtanın kaçınılmaz birliklerinin ürünüdür. Bedeninin ve dürtülerinin temel yapı taşlarını anne ve babasının genlerinden alır. Genleri, kaç tane parmağı, ayağı, burnu olacağını ya da kemiklerinin uzunluğu, saç rengi, göz şekli gibi yapısal kısmen de duygusal özelliklerini belirler. Ama sakız çiğnerken balon yapamaz! Eğer çocuk hayatında hiç sakız görmese, ne çiğnendiğini bilir ne de nasıl balon yapılacağını. "Sakızdan balon yapma geni" diye bir gen henüz tanımlanmamıştır. O halde nasıl oluyor da bu davranışı öğreniyoruz? Daha da ilginç, Amerika'dan Asya'ya, Eskimolardan Afrika kabilelerine kadar dünyanın her köşesindeki çocuklar sakızdan aynı şekilde balon yapabilmekteler. Fazla değil, daha M.S. 50 yılında eski Yunanlılar, sakız ağaçlarından elde ettikleri ve "mastiche" adını verdikleri maddeyi sakız diye çiğnemeye başlamışlardı. 2 bin yıldan az bir süre içinde nasıl oldu da dünyada sakızdan balon yapmayı bilmeyen çocuk

kalmadı? Cep telefonu icat edileli ise daha 40 yıl olmadı, ama hepimiz SMS yazmada birer usta olduk. Bir davranış kalıbı 40 yılda nasıl olur da hiç yadırgamadan benimsediğimiz parçamız haline alır? Henüz üzerinden bir nesil bile geçmemişken, SMS yazma genleri kalıtımla yayılmış olmaz. Bu durumda akla, sosyo-kültürel davranış kalıplarının genlerimiz dışında da yayılımını sağlayan alternatif bir yol olması gerektiği fikri geliyor. İşte bu kalıtım yolu "MEM"lerdir, bizi genlerin esaretinden kurtaran minicik birimler.

"MEM" kelimesinin Vikipedi Dijital Ansiklopedisinde tanımı; kültürel ileti birimi şeklinde yapılır. Yani, dedelerimizden ebeveynlerimize, onlardan da bize kalan kültürel ya da sosyal değerlerimizi taşıyan yönetmelikler. Aynen DNA'larımız tarafından nesilden nesile taşınan genlerimiz gibi, MEM'ler de nesilden nesile taşınırlar. İyi de, DNA'yı mikroskop altında görebiliriz, acaba MEM'leri de görmek mümkün mü? Evet, belki mikroskop altında değil ama birkaç ay önce İngiltere'de Surrey Üniversitesi'nden Adam McNamara'nın santral sinir sistemi (SSS) içinde gösterdiği



Şekil 1: Bir sandalye gördüğümüz zaman bunun ne anlama geldiğini bilmenin SSS'deki haritası.

MEM haritalarını görebiliriz (Şekil 1). Artık duyduğumuz bir hikâyenin ya da gördüğümüz bir resmin bizde harekete neden olduğu anatomik-biyokimyasal birimleri bilebiliyoruz. İlginç, bu birimleri başkalarına da aktarabilmekteyiz.

Örneğin, televizyonların meşhur programı Yetenek Sizsiniz'in geçen seneki en sık katılımı Michael Jackson dansı olmuş. Bu dansın yaratıcısı Michael Jackson. Yani, 80'li yıllarda önce ilk kez O yapmış, o zamana kadar da



böyle bir dans modeli yoktu. Bir kişi başlattı, ama dansın yayınlanan klipini gören, diyelim 1000 kişi bu figürleri hafızasına alıp, taklit etti. Bu bin kişinin gittiği diskolarda, başkaları da onlardan bu dansı gördü ve beyinlerine kopyaladı. Böylelikle dansı bilenlerin sayısı yüz binlere ulaşmış oldu. Sinema, televizyon, radyo, kulüpler ya da konserler yoluyla günümüzde Michael Jackson dansını yapan milyonlarca kişi var. Yaklaşık

20 yıl içerisinde milyonlarca kişiye yayılan bir fenomen! İnsanda ortaya çıkan hiç bir mutasyon 20 yıl gibi kısa sürede milyonlarca kişiye yayılamaz, hatta tek bir kişiye bile geçemez. Bunun için nesillerce beklemek gerekir. Dişi daha uzun olan atlarda, otlara bağlı dejenerasyon da az olur. Bu nedenle tarihsel dönemlerin bir yerinde dişi daha uzun yapan genler ortaya çıktı. Böyle bir genin ortaya çıkıp, dişte bir milimetre uzama yapması içinse en az 1 milyon yıl beklemek gerekti (Futuyama 2008). Bir tarafta dans figürünün 20 yılda milyonlarca kişiye yayılması, diğer yanda milimetrik bir uzama için milyonlarca yıl beklenmesi! Diş uzaması genetik geçişle sağlanır, oysa dans figürünün yayılması sadece taklit ile olur. Şimdi düşünelim, hangisi daha avantajlı; gen mi, taklit mi? Tabii ki taklit! Taklitle alıp-verilen ise, işte konunun başında bahsettiğimiz MEM'lerdir. O halde soruyu şöyle soralım; gen mi daha hızlı hareket ediyor MEM'ler mi? Yanıt açık: MEM'ler! Sakın kontrolümüz genlerde değil de, MEM'lerin elinde olmasın?!

MEM kavramı ilk olarak Oxford'da Zoolog olan Richard Dawkins'in The Selfish Gene (Gen Bencildir) 1976 basımı

kitabında karşımıza çıktı (2001). DNA'mızı özel yapan faktörün kendini eşleyebilmesi olduğuna dikkat çeken Dawkins, evrende başka eşleyicilerin olabileceğini de düşünmekte. Bu anlamda, bizim gezegenimizde de son zamanlarda yeni bir tür eşleyicinin ortaya çıkmış olabileceğini iddia ederek, bunun ilksel kültür çorbası içinde çalkalanıp sürüklendiğini savunmakta. Bu; eşleyici özelliğe sahip bir taklit birimidir. Bir bakıma "kültürel ileti birimi" olarak da tanımlanabileceğini savunur. Yunanca "Mimeme" kelimesi ile adlandırdığı bu eşleyicilere daha sonra tek heceli "gen" sözcüğüne benzemesi nedeniyle "MEM" adını vermiştir.

Ezgiler, fikirler, sloganlar, moda, mimari, MEM örnekleridir. Tıpkı genlerin sperm ya da yumurtalar yoluyla bir bedenden diğerine atlayarak gen havuzunda çoğalmaları gibi, MEM'ler de, geniş anlamda taklit denebilecek bir süreç yoluyla, bir beyinden diğerine zıplayarak kendilerini çoğaltırlar. Örnekleme gerekirse; bir bilim insanı güzel bir düşünce duyduğunda ya da okuduğunda bunu arkadaşlarına ve öğrencilerine aktarır. Yazılarında ve derslerinde bundan söz eder. Bu düşünce tutulursa, beyinden beyine yayılarak kendini çoğalttığı söylenebilir. MEM'ler virüslerin konakçı hücrenin genlerini kullanması gibi, canlı yapılar olarak gözümüzde canlandırılabilir. Birisinin aklına üretken bir fikir girerse, bu fikir beyini konakçı gibi kullanır ve konakçının anlattığı diğer arkadaşlarının beyinlerine yayılır. Böylelikle birken iki tane olur, yani kendini eşlemiştir. Konakçı ise, bu fikir için bir taşıyıcı haline gelmiştir. İşte, burada bahsedilen "fikir", bir MEM'dir.

Bütün geleneklerimiz ve seromonilerimiz, MEM'ler olarak günümüze kadar ulaşmışlardır. MEM'ler insan beyininde, kitaplarda, sakız çiğnemede, telefon ile SMS atmada ya da icatlarda depolanır. Her geçen gün yaşamımıza daha da nüfuz ederler. Başkalarını taklit ederek öğrendiğimiz her şey bir MEM'dir. Nasıl ki genlerdeki mutasyonlar eşeyli üreyle aktarılırlar, MEM'ler de taklit etme yoluyla aktarılır. Diyelim bir hikâye duyduk ve çok beğenerek, başka bir arkadaşımıza aktardık. İşte bu işlem; taklit etmedir. Aslında her zaman hikâyeyi bize anlatıldığı orijinal haliyle taklit etmeyiz. Ufak tefek bazı değişiklikler ya da ilaveler katarak anlatırız. Taklit ettiğimiz ve başkalarına aktardığımız bu hikâye bir MEM'dir. Genlerin mutasyona uğrayarak değişmeleri gibi MEM'ler de aktarılırken ilave ya da eksilmelerle değişime uğrar. Bu değişim tutarsa, yani başkaları tarafından beğenilirse, başkaları da bunu diğeri

insanlara anlatırlar. Böylelikle o hikâye, MEM'i aynen genler gibi mutasyona uğrayarak aktarılmış olur.

MEM'in ne olduğu 1999 yılında Susan Blackmore tarafından daha da açıldı. "Mem Makinesi" adlı kitabında (2011); bildiğimiz tüm kelimelerin, hikâyelerin, başkalarından kopyaladığımız beceri ve alışkanlıklar ile severek oynadığımız oyunların birer MEM olduklarını ileri sürer. Arabayı yolun solundan sürüyorsa, patates kızartmasıyla birlikte kola içiyorsa, kırmızı etin yanında kırmızı şarap, balığın yanında ise beyaz şarap tercih ediliyorsa, bu davranışları MEM'lerin kendilerini çoğaltarak yaymalarına borçluyuz. Doğum günlerinde söylediğimiz "İyi ki Doğdun" ezgisi nereden geldi, biliyor musunuz? Hayır, ama milyonlarca kişi bunu biliyor. Nerede "İyi ki Doğdun" cümlesini görsek, hemen beynimizde bir şeyler uyarılır ve bu ezgi dilimize dolar. Bu 3 kelime bir MEM'dir.

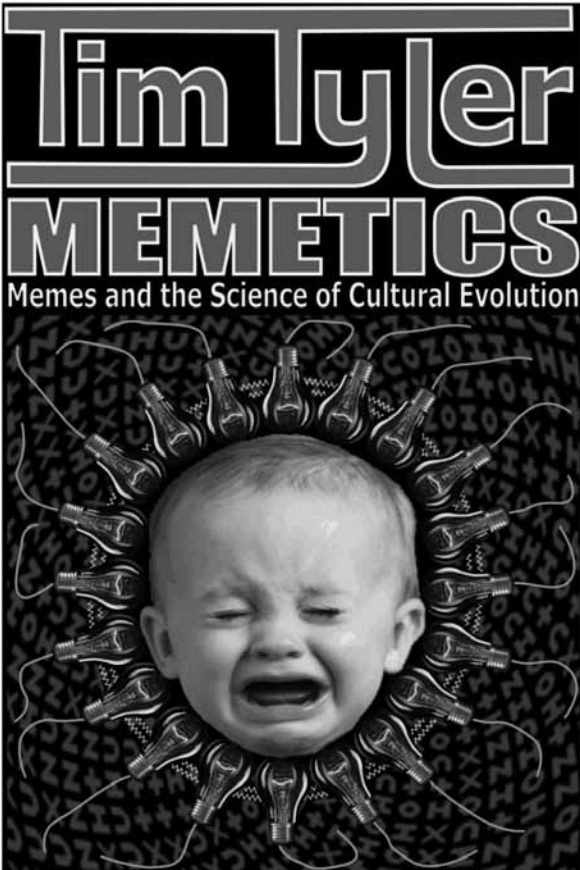
MEM'ler son derece bencildir. Umursamaz şekilde etrafa yayılmaktan başka bir amaçları yoktur. Bize yararı

olsun ya da olmasın, kendilerinin kopyalarını etrafa yayarak çoğalmayı isterler. Bu yayılmayı en iyi sağlayacak ortam ise, insan beynidir. Beyin, MEM'leri içinde biriktirir ve hoşlanırsa konuşma, tavır, ima gibi yollarla başkalarına yayar. Burada önemli olan, o MEM'in taklit edilip, yayılmasının istenmesidir. Bunun anlamı, başarılı MEM'lerin yayılma şansı olacaktır (Şekil 2). Diyelim bize bir oyun tarif edildi. Ama biz bu oyunu sevmedik. Dolayısıyla başkalarına da anlatılmayacaktır. Şimdi o MEM başarısız olmuştur ve yok olmaya mahkûmdur. Satranç çok başarılı olduğu için, satranç MEM'leri yıllar boyunca ayakta kalmıştır. Demek ki sadece başarılı MEM'ler kendilerini kopyalayarak yayılırlarken, başarısız olanlar bunu yapamamalarıyla yok olur. Bize üstünlük sağlayacağını düşünerek başarılı bulduğumuz MEM'ler beyinde yeni nöral sinapslar ortaya çıkararak depolandıkça, beynin hacmi de artar.

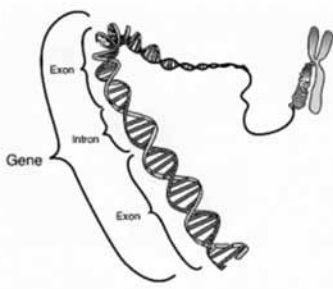
MEM'ler GEN'lere benzer

Gen'ler eşleyicidir, yani kendilerinin bir kopyasını yaparak yayılırlar. Kopyalama işlevini hücre içinde gerçekleştirirler. Yayılmaları hücrelerin çoğalmasıyla olur. MEM'ler de eşleyicidir. Beyinde yerleşirler. Ama yayılmaları taklit yoluyla olur. Zaten bir şeyin eşleyici olması için 3 özelliğe sahip olması gerekir: değişime uğrayabilmeli, seçilmeli ve kalıtılmalı. Diyelim seçilmiyorsa, ömürleri de kısa olur. Bir bestecinin yaptığı beste, sadece kâğıt üzerinde kalırsa, yıllarca rafta bekler ama kimse tarafından bilinmez. Bunların yaşamkalımı sınırlıdır. Bir gün kâğıtlar yıpranıp, okunmaz hale gelince yok olup, giderler. Oysa Beethoven'in 9. senfonisi yıllardır dilimizde. Sokaklarda ısıklı çalınmakla bile, yayılmaya devam edecek. Aslında tüm senfoni MEM olarak değerlendirilemez. Çünkü sadece ilk notaları bile, tüm senfoniye hatırlatmaya yeter. İşte, Beethoven'in 9. senfonisinin MEM'i, ilk birkaç notadan ibarettir. Sadece DO notası, senfoniye çağrıştırmaz. En az belli bir sayıda nota olmalı ki, çağrıştırsın. Bu en az sayıdaki eşik değer nota sayısı, bir MEM'dir. Aynen telomer geni gibi. Sadece T (Timidin) nükleotidi bir şey ifade etmez. Ama TTAGGG şeklinde 6 nükleotid yan yana geldiklerinde, telomer olarak anlam kazanır (Starr 2006).

Gen; bir kromozomun belli bir kısmını oluşturan nükleotid dizisidir. Diğer bir ifadeyle, ebeveynlerden çocuklarına geçen belirli bir karakteristiği taşıyan en küçük biyolojik birim. Bu nedenle de geni kromozomun bir parçası olarak



Şekil 2: Tim Tyler, çevremizde yer alan tüm kültürel objeleri spermelere benzetir. Beynimizi ise, sınırlı depolama kapasitesine sahip yumurtaya. Spermelerin yumurta çevresinde birikmeleri ve içine girmek için birbirleriyle yarışmaları gibi, ancak çok ilginç çeken objelere ait bilgilerin beynimize girebileceğini ileri sürer. İşte bu sayede entelektüel zekamız bu günkü gelişimine ulaşabildi.



tanımlarız. Bir başı bir de sonu vardır. Arasında ise belli sayıda nukleotidler bulunur. Nukleotidler bir protein sentezlerler. Bu protein de, örneğin gözün kahverengi olmasını sağ-

lar. İşte, göze kahverengini veren bu nukleotid dizisi bir gendir. Eğer bu nukleotid dizisini daha da ufak parçalara ayırırsak, artık göze renk verme özelliğini kaybederiz. O halde geni; BAŞLA ve SON simgeleri arasında yer alan ve bir protein dizisi için şifre oluşturan nukleotid harfleri dizisi olarak da tanımlayabiliriz (Klug & Cummings 2003). Bir birim MEM de buna benzer: daha fazla parçalarsak, o davranış anlamını kaybeder. Yukarıdaki senfoninin notalarını parçalara ayırınca, anlamını kaybetmesi gibi.

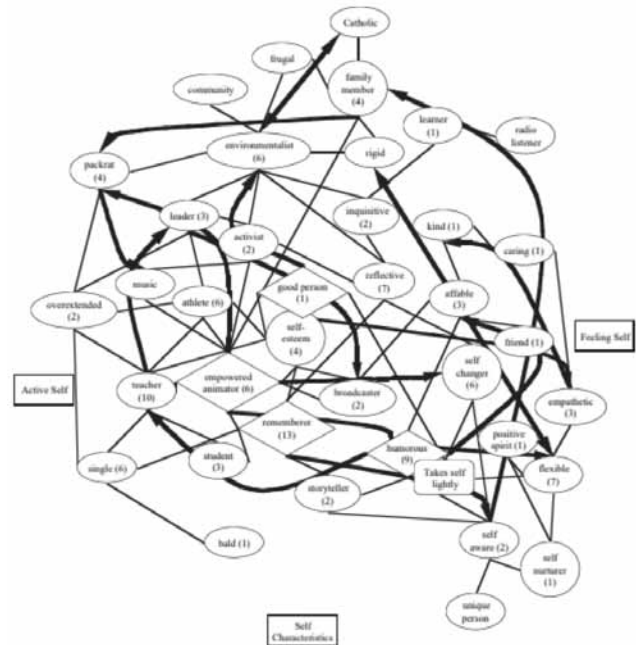
Kıscası genler, proteinleri yapan yönetmeliklerdir; vücut hücrelerinde saklanırlar ve üreme yoluyla aktarırlar. MEM'ler, davranışları gerçekleştiren yönetmeliklerdir; beyinde ya da diğer objelerde saklanırlar ve taklit etme yoluyla aktarırlar. MEM'ler de genler de eşleyicidir. Genler DNA molekülünde kodlanmış yönetmeliklerdir; MEM'ler insan beyinde ya da kitaplar, resimler, binalar, uçaklar gibi yapay maddelerin içine katılmış yönetmelikler. Ne kadar da birbirlerine benziyorlar, değil mi? Demek ki bildiğimiz tek eşleyici gen değil, MEM'ler de var.

Sorun şu; bu MEM denilen davranış yönetmelikleri tamamen soyut bir kavram mı? Yoksa elle tutulur, gözle görülür bir cismi var mı? Yakın zamana kadar soyut bir kavram olarak biliniyordu. Ama....

MEM'ler sadece insana özgü değildir. Diğer bazı canlılarda da vardır. Örneğin kuşlar. Aslında kuşların ötme yetileri son derece kısıtlıdır. Yuvadaki yavru kuş önceleri sadece ebeveynlerini gözler. Aylarca onların ötüşlerini dinler ve taklit etmeye çalışır. Zamanla bunu beyine kaydeder ve yeri gelince hatırlayıp taklit eder. Yani, hiç bilmediği bir davranışı taklit ederek öğrenir. Oysa şempanzeler, diğer arkadaşlarından gördükleri şekilde bir çomağı termit yuvasına sokarak avcılık yapabilir. Ama bu, kuşların ötmeyi öğrenmelerinden farklı bir şeydir. Şempanzeler zaten çomak tutmayı biliyordu. Sadece nereye sokacaklarını öğrenmişlerdir. Kuşlar ise daha başında ötme işlevini ebeveynlerinden öğrenmekte. Şempanzelerinki bir "sosyal öğrenme" ya da "bireysel öğrenme" iken, kuşlarınki ger-

çek taklittir. Bir başka örnek de İngiltere'deki, baştankara denilen küçük bahçe kuşları. 1921 yılında, bu kuşların süt şişelerinin kapaklarını gagalayarak açmaya başladıkları görüldü (Blackmore 2011). Diğer kuşlar da bunu görüp taklit etmeye başladılar. Hareket, İngiltere'nin değişik bölgelerinde de yayıldı. Buradaki taklit, gerçek bir taklit olmaz, çünkü bu kuşlar zaten gagalamayı biliyordu. Sadece nereyi gagalayacaklarını öğrendiler. Yani bir davranışı taklit etmiyorlar, sadece bildikleri bir davranışı farklı bir alanda uygulamış oluyorlar. Bu hareket bir MEM aktarımı olmaz. Aynen; esnemek, gülmek, öksürmek, ağlamak gibi. Gülen birini görsek, içimizden bizim de gülesimiz gelir. Oysa burada gülme davranışını ilk kez görüp, taklit etmiyoruz. Çünkü gülme davranışını zaten biliyoruz. Dolayısıyla bu insani davranışlar MEM sayılmaz. MEM olması için, bilmediğimiz bir davranışı görüp, taklit etmeliyiz. Daha net olarak söylemek gerekirse; yeni bir davranışın birini kopya ederek öğrenilmesi, gerçek taklittir. Ötme işlevi de tamamen baştan sona taklit edilerek öğrenilmiş bir davranıştır. Benzer şekilde, daha önce hiç bilmeyen birisi için saklambaç oyunu da bir MEMETİK davranış aktarımıdır.

James Gleick, objelerin kendisinin MEM olmadığını, işlevlerinin MEM olduğunu belirtir. Objeye sadece MEM için



Beynimiz giren yeni bir MEM birimi, beyinde depolanmış diğer MEM'lerle ilişki içindedir. Bu ilişki sonucunda kazandığı yeni görünümüyle değişikliğe uğrayarak, mimikler, kelimeler ya da hareketler şeklinde dışarıya çıkarlar. Aynen genlerin hücre bölünmesi sırasında crossing-over ile değişime uğrayarak farklı proteinler yapmaları gibi.

bir taşıyıcıdır. Aynen tren vagonu gibi. Tren vagonu bir demir yığınıdır. MEM olamaz. Ama bunun yük taşıması bir bilgi verir ve bu nedenle de MEM olarak kabul edilir. MEM, bilgidir. Bir tel de sadece MEM taşıyıcısıdır. Eğer teli eğip bükerek şekil verirsek, o zaman bu şekil verme davranışı bir MEM olur, çünkü şekil verme bilgisini içermeye başlar. Belki bunu, bilgiyi taşıyan elektromanyetik dalga olarak da kabul edebiliriz. İşte o zaman, MEM'leri, aynen genler gibi somutlaştırabiliriz.

MEM konusunda henüz kesin bir tanımlama getirilemedi. Beethoven, bir müzik parçasını aklında geliştirerek konserde çalar. Eğer siz bunu dinler ve beyninize kaydederek yeniden çalarsanız, Beethoven'den duyduğunuz notalar MEM olmuştur. Ya da annenizin yaptığı bir yemeği görüp, siz de yapmaya kalkışsanız bu bir MEM'dir. Oysa Beethoven notaları kâğıda dökse ve siz bunları kâğıttan okusanız, artık bu notalar MEM olmaktan çıkar, çünkü aktarılmamış, sizde kapalı kalmışlardır. Ama daha sonra piyanonun başına geçip de çalarsanız, sizin beyninizdeki bilgiler MEM özelliği kazanmış olur. Aynen genler gibi. Genler bilgi depolarıdır. Ama ürettikleri proteinler artık gen değil, son ürün olmuştur. Tıpkı kâğıda dökülmüş notalar gibi. Dolayısıyla, bir MEM'in de fenotipi vardır. Beyindeki düşünce yönergeleri MEM ise, bunu genotip olarak kabul edelim, buna uygun yaptığımız davranışlar da bu MEM'lerin fenotipi olur. Beethoven'in beynindeki MEM genotipleri, kâğıda MEM fenotipleri olarak dökülür.

Dawkins (2001), ezgiler, fikirler, sloganlar, moda, alet yapımı gibi şeyleri MEM olarak kabul eder. Zarif bir ayak-kabı modeli, bir MEM'dir. Bunu görüp, diğer üreticiler kopyalayabilirler. Beyinden beyine, beyinden kitaba, beyinden bilgisayara, bilgisayardan bilgisayara aktarılabilirler. Dawkins'e göre eşyalar MEM taşıyabilir, yeter ki beyinde fiziksel olarak fark edilen değişiklikler yapabilsinler. Dennett (Blackmore 2011) ise MEM'leri sadece aktarılan fikirler olarak kabul eder. Yani, beyinde depolanan haliyle fikirler MEM'dir, eşyanın üzerindeyken değil. Delius (Blackmore 2011) ise MEM'i, sinirsel hafıza ağındaki etkinleştirilmiş olsun ya da olmasın "sinaps kümeleri" şeklinde kabul eder, yani MEM'ler sadece beyindedir. Grant (1990) ve Lynch (1991) de kitap veya binaları MEM olarak kabul etmeyip, sadece insan aklına yerleşmiş olan bilgi biçimi şeklinde tanımlar. Susan Blackmore (2011) ise son noktayı koyup, MEM'i hem düşünceler, hem beyin yapıları hem de beyin ürettiği davranışlar ile bunların kitaplar-

da, solfejlerde veya haritalardaki biçimleri olarak kabul eder, ama MEM olabilmesi için bu bilgilerin taklit ile kopyalanması gereklidir diye de ekler.

MEM parçacıkları

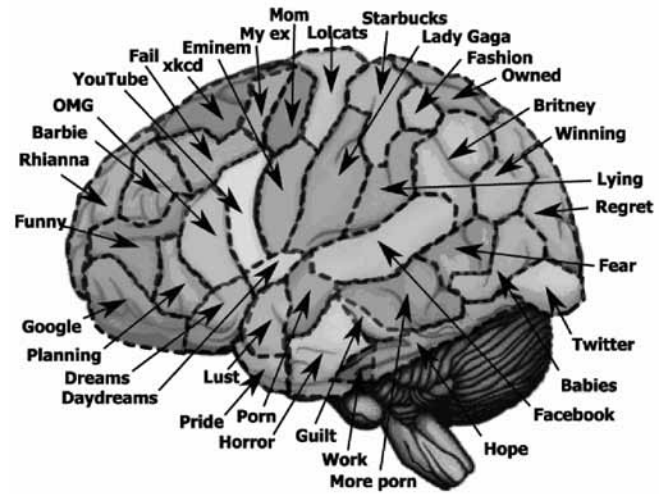
Bu noktada araştırmacılar artık MEM'in maddesel yönüne bakmaya başladılar. MEM'ler, insan kültürünün gelişmesinde en önemli belki de tek itici güç olarak kabul edilmekte (Donald 1993). Biyolojik gücün yanında, kültürel bir birim olarak görev yapmakta. Kelimelerde, cümlelerde, mimiklerde, eşyalarda gömülmüş şifrelerdir. Bu şifreleri taşıyan fikirlerin taklit edilmesiyle, beyinden beyine kopyalanırlar, yani kendilerini eşlerler. Dokunulamayan, sınırları olmayan, uçucu konseptlerdir. Fikirleri kopyalamanın fiziksel temelleri, beyinde "ayna nöronların" keşfedilmesiyle biraz aydınlanmış oldu (Gallese 1996). Ayna nöronlar, taklit etmeye yarayan beyin bölgeleriydi. Doğal olarak da içlerinde aracı ileti maddeleri bulunmaktaydı. Ayna nöronlar sayesinde biz kendimizi başkalarının yerine koyabilmekteyiz. İşte, memetik kavramının desteklenmesinde, davranışların tanınması ve tekrarlanmasını sağlayan nöronların biyolojik yönden anlaşılması rol oyandı. Dolayısıyla, her ne kadar MEM'ler soyut olmakla birlikte, bunların izlerini santral sinir sistemindeki sinir ağlarında ölçebilmekteyiz. Sonuç olarak biz, modern nöro-görüntüleme yöntemleriyle, hissettiklerimizi, öğrendiklerimizi, hatırladıklarımızı, taklit ettiklerimizi, kısacası MEM'leri kantitatif değerlerle artık ölçebiliyoruz.

Fiziksel dünyamızda genleri görmesek bile, hayalimizde anlayabiliriz. Dört tane harften ibaret gen şifreleri, peşisıra dizilerek kromozomumuzu oluştururlar. Ne işe yaradıklarını da gayet açık biçimde tanımlamışızdır. Oysa genlerin işlevi konusunda hayal ettiklerimizle, gerçekler hiç de açık değildir. Genler organizmaların biyolojik makinelerini çalıştırır. Bir BAŞLA, bir de SON kısımları vardır. Aradaki genler de protein üretirler. Ama o genin yaptığını düşündüğümüz iş, sadece o gen parçasına ait olmaz. Başka genlerin uyaıcı ya da inhibe edici etkilerini de hesaba katmalıyız. Ya da ürettikleri RNA'ların, hatta proteinlerin daha sonra kesilme, eklenme, değiştirilme gibi bir takım işlemlere uğradıklarını biliyoruz. Son ürünleri olan proteinler, ayrıca ortamda bulunan diğer moleküllerden de etkilenerek farklı fonksiyonlarda bulunabilirler. Örneğin, yaklaşık 25 bin proteinimizin aralarında yaptığı 650 bin etkileşimin

sadece %0,3'ünden haberdarız (Stumpuf 2008). Evet, biz şimdi genlerin çoğalmalarını fiziksel dünyamızda ölçebiliyoruz ama bu noktaya gelmeden önce fenotipe bakarak gen diye bir kavramın olması gerektiğini söylemiştik. Yani daha geni bilmeden önce, soyut anlamda kafamızda yaratmıştık. Aynen bu gün soyut dünyamızda yarattığımız MEM'ler gibi!..

İnsan, taklit edebilir. Bir hareketi gördüğümüzde ya da taklit ettiğimizde beynimizde harekete geçen nöronları saptayabiliyoruz. Ayna nöron dediğimiz bu nöronlar ventral-premotor bölgede ve pariyetal bölgede lokalizedirler. Bir hareketi gören maymunlarda, kendi motor sinir sistemlerinin bu bölgeleri bir kuklanın ipleri gibi harekete geçer (Umilta 2001). Dolayısıyla motor sistemimizin gelişmesi, karşılıklı iletişim kurmamızda ve karşımızdakini anlamamızda son derece önemli bir rol üstlenmiştir. Örneğin ventral-premotor alanı (Brodmann) içeren fronto-pariyetal sinir ağı, kompleks el hareketlerinde önemlidir. Konuşma alanı olan Broca da bu bölgede yer alır. Karşısındakinin bir hareketini gören ya da duyan birinde buna karşılık gelen motor alanlar, henüz görünür fiziksel bir hareket ortaya çıkarmadan önce uyarılır. Bir bakıma, aynen ayna gibi, karşısındakinin hareketlerini taklit eder. İşte, "ayna motor sistemi" dediğimiz bu sinir ağı, kültür ve sosyal davranışlarımızın gelişmesinde rol alan "MİMETİK" becerilerimizin biyolojik motor sistemleri olarak çalışırlar (Donald 1993). Buna dayanarak da, beyin, dil ve kültürün gelişmesinde genlerden sonra MEM'lerin en önemli itici güç olduğu ortaya atılmıştır (Dawkins 2001, Blackmoore 2011).

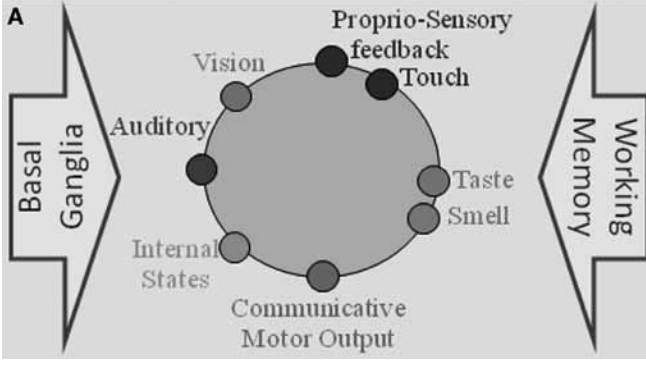
En iyi taklit edenler, en fazla beceriye de sahip olmuş ve neticede daha fazla üreme fırsatı bulmuşlardır. Böylelikle, kendilerinin "taklit etme" genleri de çocukları vasıtasıyla toplumda daha fazla yayılmıştır. Toplumda taklit etme becerisi yüksek çocuklar da daha fazla evlenme fırsatı yakalayarak, genlerini daha fazla kişiye aktarmışlardır. Neticede, bugünkü becerikli, akıllı, daha büyük beyine sahip insanlar ortaya çıkmış oldu. Süslenme, dans etme, şarkı söyleme, müzik yapma, avlanma gibi beceriler taklitle insandan insana aktarılan davranışlardan bazılarıdır. En önemlisi de dilin gelişmesi oldu. Dil geliştiği zaman, sosyal iletişimi kolaylaştıran insan beyin aktivitelerinin çoğalarak yayılması için de yeni bir ortam gelişmiş oldu. MEM'ler, bu yayılımın araçları olarak tanımlanmıştır. MEM'ler de genler gibi çoğalırlar, değişikliğe uğrarlar ve doğal seçilime tabiidirler. MEM'lerden zengin bir çevre



Susan Blackmore'ye göre (2011), çevremizdeki objelerden gelen ve Google, Starbucks, Lady Gaga gibi bizim anlamlı bulduğumuz sinyaller beynimizde yerleşerek, beyin hacmini binlerce yıl içerisinde artırmış, neticede de bugünkü büyüklüğüne erdirmiştir. Anlamlı bulduğumuz bu sinyallere MEM denmekte.

içinde yaşayan canlılar arasındaki etkileşimin en can alıcı noktasında beyin yer alır. İnsanın değişen çevresine uyum sağlamasında, iyi ya da kötü şeyleri olsun, taklit ederek öğrenme kapasitesi çok etkili bir güçtür.

1975 yılında antropolog Cloak, kültürel kazanımların, "kültür zerrecikleri" ya da "kültür yönetmelikleri" olarak adlandırdığı parçacıklar vasıtasıyla gerçekleştiğini ileri sürmüştü. İnsanın beyindeki yönetmeliklere "i-kültür", bu yönetmeliklerin ürettiği davranış, teknoloji ve sosyal organizasyonu ise "m-kültür" olarak ayırır. m-kültürün, i-kültürün yayılması için çalıştığını da ifade eder. Neticede, bizlerin, "kültür yönetmeliklerinin kölesi" olduğumuzu savunur. Daha sonra MEM kavramının gündeme girmesiyle birlikte, beyinde ikamet eden "kültür yönetmelikleri" kavramının yerini MEM aldı (Dawkins 2001). McNamara 2011'de işi biraz daha ileri götürerek, santral sinir sistemimizde depolanmış MEM'ler için i-MEM, beyin dışına nakledilenler için de e-MEM deyimlerini yerleştirdi. Kanunlar, teknoloji, basılı kaynaklar gibi konular e-MEM'in içinde yer alır. i-MEM, beyin içinde MEM'e spesifik bir dizi nöral ağ şebekesi oluşturarak, motor aktiviteler yoluyla e-MEM dediğimiz davranış kalıplarının (yönetmelik parçacıklarının) diğer beyinlere ya da dış dünyadaki depolara (kitap, moda, tasarım, senfoni gibi) yayılmasını sağlar. Dolayısıyla kesin olan, MEM'lerin sadece sezgisel şeyler olmayıp, motor aktiviteler içinde yer aldığıdır. Yani, ele tutulur, gözle görülür ölçümler yapılabilecek yapı taşları vardır.



Şekil 3: McNAmara'ya göre beyindeki i-MEM sisteminin şeması. Merkezde duyarlarımızdan gelen sezgiler bulunur. Bazal ganglionlar ve hafıza da burayla ilişkilidir.

i-MEM'ler, duyuyla edindiğimiz algılardır ki bu algıları ölçüm cihazlarıyla gözlemleyebilmekteyiz. Bunlar daha sonra beynin motor birimlerine taşınırlar. Bu birimler de, algıladıkları MEM'leri çoğaltıp mimikler, hareketler, sözcükler şeklinde yeni e-MEM'ler olarak dış dünyaya verirler. Diğer bir ifadeyle, beyinin belirli bölgeleri dışarıdan gelen e-MEM'leri algılayarak i-MEM'leri oluşturur ve daha sonra bunlar motor beyin bölgeleri içinde çoğalıp (eşlenip) yeni e-MEM'ler şeklinde dışarı yayılırlar. i-MEM'ler duyuyla algılayan maddeler değildir, bu duyuvarın beyinde oluşturduğu bir nöral ağdır.

i-MEM'lere ait nöral ağ beyinin kortikal ve limbik bölgelerinde yerleşir. Bazal ganglionlara ait öğrenme işi ya da hafıza da buna dahildir. İlişki içinde olduğu motor komponenti ise ayna nöronlar içinde yer alır. Ama "sandalye" gördüğümüz zaman bunun "oturma" eylemi şekline nerede dönüştüğü, henüz bilinmemekte. Burada kompleks sinir bağlantıları rol alıyor olmalı. Bu günkü bilgilerimiz, primer kortikal görme alanında "oturma" eylemini kodlayan tek bir spesifik bölgenin bulunmadığı şeklinde (Şekil 3).

i-MEM'lerin, davranışlar oluşturarak diğer beyinlere aktarılması gerekir. Yani en önemli gereksinimleri, davranış oluşturacak motor birimlerdir. Çünkü gülme, bağırma, konuşma, el mimikleri gibi tüm davranışların oluşabilmesi için, kas hareketi gerekir. Diğer yandan, i-MEM'ler davranış kalıplarını doğuştan depolamış değildirler, önce "öğrenilmeleri" gerekir. Dolayısıyla, i-MEM'leri kopyalayacak olan makine (yani beyin), bu duyuvaral girdileri olabildiğince hızlı biçimde motor hareketlere dönüştürecek birimlere iletebilmelidir. Yani, sezgileri algılayan beyin kısımlarının motor ünitelerle sağlam bağlantıları oluşmuş olmalıdır. En başta gelen motor üniteler ağız ve el kaslarını idare eden ventral-premotor kortekstir. Demek ki yeni i-MEM'lerin

öğrenildiği en önemli bölge de beyinin ventral-premotor korteksi olmalı. Konuşma merkezi Broca da buraya aittir.

MEM görüntüleme yöntemleri

Tek tek i-MEM'leri, beyin aktivitelerini ölçerek gözlemleyebiliriz. Yani, Beethoven'ın 9. senfonisini duyduğumuzda beynimizin neresi çalışıyor, artık biliyoruz. Beyin görüntüleme yöntemleri içinde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, fMRI, başta gelir. Bu sayede, davranışlarımız sırasında farklı beyin bölgelerinin aktivitelerini kantitatif olarak ölçebiliriz. Ölçümlerdeki değişikliklere bakarak da, MEM'lerin kopyalanma süreçleri hakkında fikir ediniyoruz. Diğer bir ifadeyle, "sandalye"nin nerede "oturma" fikrine dönüştüğünü anlayabileceğiz. Örneğin 1993'de Friston, bir grup deneye videodaki sesleri ve mimikleri taklit ettirdi. Böylelikle beyinde bir MEM oluşturarak, bunu motor aktivite şeklinde yaymaları sağlanmış oldu. Bu sırada beyin üzerinden öğrenme ve motor aktivite ile ilgili alanların elektrik aktiviteleri kaydedildi. Motor aktiviteler, bu MEM'in kopyalandığının göstergesidir. Neticede, görme alanı ile ayna nöronların (motor alan içinde olduğunu hatırlayın); konuşma alanı ile ayna nöronların ve yine ayna nöronlar ile hafıza bölgesinin eş zamanlı aktive oldukları belirlendi. Yazarlar sonuçta; algılama ve bunları olduğu gibi motor aktiviteye dönüştürme işlevini gören nöronların bir ağ sistemi oluşturduklarını kanıtlayarak, taklit işinin morfolojik bir alt yapısı olduğunu, bunun da MEM'e karşılık geldiğini ve görüntülenebileceğini ileri sürdüler. Böylelikle, sürecin moleküler, nöral ve sistemik komponentleri olduğunu da göstermiş oldular.

Bütün bu çalışmalar, karşılaştığımız objelere ait davranışları algılayıp, taklit ettiğimizi ortaya koymakta. Ama her obje MEM değildir. Eğer bir anlam ifade ediyorsa, o obje MEM'dir. Çünkü MEM olabilmesi için bunun öğrenilmesi ve sonra da aynen taklit edilmesi gerekir. Bir anlamı yoksa, öğrenilemez ve doğal olarak da taklit edilemez. Demek ki anlamlı sinyaller oluşturan, öğrenilen ve taklit edilen objeler MEM'dir. Reklamlar, kullandığımız kelimeler, inançlar, hepsi MEM'dir.

Sonuç

Tüm davranışlarımız, değişen çevreye uyum sağlayan genlerin seçimidir. Zaten, içinde bulunduğumuz şartlara

uyum sağladığımız için, varız. Vücudumuz, çevreden gelen sinyallere en iyi cevabı verecek motor davranışlarda bulunur. Bu davranışları oluşturan protein yapısındaki aracı moleküller, hiç kuşkusuz atalarımızdan miras aldığımız genlerimizin ürünü. Bizler ne protein sentezini değiştirebiliriz, ne de reseptörlerin cevaplarını. cAMP miktarını istediği şekilde ayarlayan bir canlı bilmiyoruz. Eğer davranış yönergelerine MEM diyorsak, bu durumda MEM'lerin de genetik kontrol altında olması gerekir. Ama şimdilik bunu bir kenara bırakmak istiyorum. Çünkü elimizdeki verilere bakarsak, MEM kavramı bizi genlerimizin esaretinden bir miktar kurtarmaya yardımcı olabilir. Genler, saf dürtülerle bizi yönetmeye çalışırlar. Bunun acımasız sonuçlarını zaman zaman deneyimliyoruz. Makam hırsı, servet kavgaları, liderlik çatışmaları gibi. Oysa MEM'ler bize bilinçli öngörümüzün de olduğunu hatırlatmakta. Genlerimiz geleceğimizi görmezler. Değişen çevre koşullarında en fazla başarılı olacak çocuklar vermemiz için bizi yönlendirirler. En hızlı bilgisayarları keşfedecek, telefonda en hızlı mesaj yazabilecek, sınavda en yüksek notu alabilecek, sosyal grubun lideri olabilecek, çok kazanacak çocuklar

yetişmesi için uğraşır. Bunlar hiç kuşkusuz tercih edilebilir. Ama doğanın zarafetini, sakinliğini, huzurunu, güzelliğini de unutturur. Gün batımını, kapalı bir salonda bir saat konuşma hırsının çok gerilerine atar.

Artık şunu kabul etmeliyiz; genler bir kez beynimizi geliştirdikten, yani alt-yapıyı oluşturduktan sonra, artık MEM'ler devreye girmekte. İşte, bize düşen görev iyi MEM'ler üretmemiz. Çalışmalar bunun hayal olmadığını, milyonlarca yıldır işlediğini ama bizim yeni yeni farkına vardığımızı ortaya koymakta. Dürüst davranış MEM'lerini ne kadar çok kopyalayabilirsek, çocuklarımız da içinde buldukları ortamda alabilecekleri daha fazla dürüst davranış MEM'leriyle karşılaşacaklardır. Genlerimizin doğal seçim mekanizmaları, daha fazla tercih edildiği için bu MEM'leri hiç tereddüt etmeden benimseyecektir. O halde daha fazla vakit kaybetmeden, en güzel MEM'lerimizi yaymaya başlayalım. En azından önce aile içinde, daha sonra da çalışma ortamımızda buna başlayalım. Genetik kalıtım gibi nesiller sonra değil, birkaç yıl içerisinde değişimi görebileceğiz. Çünkü elimizde sadece GEN değil, artık MEM var, gizemli MEM'ler!...

Basılı Kaynaklar:

1. Blackmore S. *Mem Makinesi. Alfa, İstanbul, 2011.*
2. Cloak F. *Is a cultural ethology possible? Human Ecology, 3, 1975.*
3. Dawkins R. *Gen Bencildir. TÜBİTAK, Ankara, 2001.*
4. Donald M. *Precis of origins of the modern mind and associated commentary. Behav. Brain Sci. 16, 1993.*
5. Friston K, Frith C, Liddle P, Frackowiak R. *Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. J. Cereb. Blood Flow Metab. 13, 1993.*
6. Futuyama DJ. *Evrin. Çev. ed. Kence A, Bozcuk AN. Palme, Ankara, 2008.*
7. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. *Action recognition in the premotor cortex. Brain 119, 1996.*
8. Gleick J. <http://gizmodo.com/5768566/the-evolution-of-the-meme>

9. Grant G. <http://pespmc1.vub.ac.be/memes.html>, 1990.
10. Klug WS, Cummings MR. *Genetik. 2. baskı, çev. ed. Öner C. Palme, Ankara, 2003.*
11. Lynch A. *Thought contagion as austral evolution. J Ideas. 2, 1991.*
12. McNamara A. *Evolutionary Neuroscience. 3, 2011.*
13. Star C, Taggart R. *Biology. Thomson Co. USA, 2006.*
14. Stumpf M, Thorne T, de Silva E, Stewart R, An H, Lappe M, Wiuf C. *Estimating the size of the human interactome. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105, 2008.*
15. Umiltà M, Kohler E, Gallese V, Fogassi L, Fadiga L, Keysers C, Rizzolatti G. *I know what you are doing. A neurophysiological study. Neuron 31, 2001.*

Elektronik Kaynaklar:

1. <http://disturblog.com/faydali-bilgiler/sakiz-cigneme-ve-hafiza-iliskisi.html>
2. <http://www.forumdas.net/masaustu-resimleri/michael-jackson-wallpaper-38632/>
3. <http://on-memetics.blogspot.com/2011/02/tim-tyler-memetics-3rd-prototype-book.html>

4. <http://www.ygoy.com/index.php/memetics-%E2%80%93-the-concept-of-memes/>
5. <http://metameme.org/wp-content/uploads/2011/10/self-map.png>
6. <http://on-memetics.blogspot.com/2011/06/big-brains-as-meme-nests.html>

Sağlıklı ve hastalıklı erkek üreme sisteminde 14-3-3 beta

Graf M., Brobeil A., Sturm K., Steger K., Wimmer M.
Human Reproduction, Vol.26(1), 59-66, 2011

14-3-3 proteinleri ilk olarak beyinde tespit edilmiş olup tirozin ve triptofan hidroksilaz düzenlenmesinde ve nörotransmitterlerin sentezi ile ilişkilidir. Memelilerde 14-3-3 protein ailesinin yedi isotipinin (yani beta, epsilon, zeta, eta, teta, gamma ve sigma) ekspresyonu bildirilmiştir. 14-3-3 proteinleri homodimers ve heterodimerler oluşturma yeteneğine ve fosfatazlar, kinazlar ve transmembran reseptörleri içeren geniş bir protein yelpazesini bağlayabilme yeteneğine sahiptir. 14-3-3 protein ailesinin isotipleri hücreler arası haberleşme, sinyal iletimi, hücre içi trafik, hücre döngüsü kontrolü, transkripsiyon ve hücre iskeleti yapısı gibi birçok hücreler arası süreçlere katıldığı bilinmektedir ve tumorigenesis dahil olmak üzere çeşitli hastalıklardan sorumlu tutulmuştur. Bu çalışmada insan, sıçan ve farelerin sağlıklı testis dokusunda ve bunun yanı sıra Sertoli-cell-only (SCO) sendromu, intratubuler germ hücreli neoplazi (IGCN) ve klasik seminom dokularında 14-3-3 beta izoformunun ekspresyonunu inceledik. Tümör oluşumu süreci veya diğer testiküler hastalıklar gibi testislerdeki hücreler arası süreçlerin disfonksiyonu infertiliteye yol açabilir.

İnsan, sıçan ve farelerin sağlıklı ve hastalıklı testis örnekleri immunohistokimyasal olarak incelendi. PCR için, insan testis hücre lizatları kullanıldı. İnsan ve sıçanların sağlıklı testisleri immunoblot analiz edildi. Duolink Proximity Ligation Assay (PLA) ve Co-Immunoprecipitation (Co-IP) insan, sıçan ve fare testislerinde 14-3-3 beta ve vimentin arasındaki etkileşimi araştırmak için gerçekleştirildi. Bu çalışmada, insan, sıçan ve fare sağlıklı testis dokusu yanı sıra SCO sendromu, IGCN ve klasik seminomda 14-3-3 beta izoformunun ekspresyonunu gösterildi.

Sağlıklı insan, sıçan ve fare testislerinde 14-3-3 beta; İnsan, sıçan ve fare testis dokusunda 14-3-3 beta protein ekstraktları immunoblotting deneyleri ile 28 Kda molekül ağırlığında olan tek bir bant olarak tespit edildi. 14-3-3 beta mRNA ekspresyonları RT-PCR deneyleri ile insan tes-

tis örneklerinde immunohistokimyasal yöntemlerle incelendi. Sertoli hücre çekirdeklerinde yüksek 14-3-3 beta antijeni ile reaksiyon belirlenmiş, ancak çekirdekte hiçbir 14-3-3 boyanması izlenmemiştir. Pozitif Sertoli hücreleri yanında, 14-3-3 beta bazı Leydig hücrelerinde tespit edilebilir, burada ağırlıklı olarak çekirdekle sınırlıdır. Dahası, 14-3-3 beta protein interstisyel bağ dokusunda tespit edildi.

SCO sendromunda 14-3-3 beta; SCO'da Sertoli hücrelerinde 14-3-3 beta protein ekspresyonu immunohistokimyasal saptandı. Boyanma ağırlıklı olarak çekirdek ile sınırlı kalmıştır. Oysa ki sitoplazma daha az boyanmıştır. Özellikle testiküler stroma, endotel hücreleri içeren kan damarları ve fibrositler 14-3-3 beta ekspresyon eder. Diğer tüm Leydig hücreleri 14-3-3 için beta antijen negatif iken SCO sendromunda Leydig hücrelerinde bir alt küme ağırlıklı olarak çekirdekle sınırlı kalarak zayıf 14-3-3 beta immun boyanmıştır.

IGCN ve Seminomda 14-3-3 beta; İnsan IGCN ve seminom örnekleri 14-3-3 beta antijen boyanmıştır. IGCN tümör hücrelerinde yoğun bir 14-3-3 beta immünreaktivitesi izlendi. Hem çekirdek hem sitoplazma 14-3-3 beta protein içermektedir fakat çekirdek daha fazla 14-3-3 beta protein boyanmıştır. Benzer 14-3-3 beta ekspresyonu Sertoli hücrelerinde de gözlemlendi. Seminomda malign dönüşümlü tümör hücrelerinde 14-3-3 beta takibi olabilir. 14-3-3 beta için immünreaksiyon daha az sitoplazmada olmakla birlikte çekirdek ile sınırlı kalmıştır. Ayrıca hem IGCN hem de klasik seminomda fibrosit, kan damarının endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde 14-3-3 beta immün olarak gösterildi.

Bu çalışmada, 14-3-3 beta izoformu üzerinde duruldu, 14-3-3 beta ve vimentinin doğrudan etkileşimini gösterildi. Burada, 14-3-3 beta uzamış fosfovimentin ve çeşitli sinyal yollarının koordinatörü gibi hareket edebilir. Buna ek olarak, tubulin sağlıklı testislerde 14-3-3 beta'nın daha ile-

ri etkileşimi olduğu izlendi. Bu sonuçlar testis hücrelerinin transkripsiyonel aktivasyonunda 14-3-3 beta rolünü gösterebilir. Ek olarak 14-3-3 beta ve vimentin lokalizasyonu sağlıklı seminifer epitel Sertoli hücreleri perinükleer bölgesinde gözlemlendi. Testislerde 14-3-3 beta izoformunun başka ortak bağlayıcısı tubulin, Sertoli hücrelerinin şeklini koruyarak hücre organellerinin taşınması ve spermatogenezin düzenlenmesinde mikrotübüller olarak hareket edebilir. Bu süreç içerisinde 14-3-3 beta rolünü belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir.

nezin düzenlenmesinde mikrotübüller olarak hareket edebilir. Bu süreç içerisinde 14-3-3 beta rolünü belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir.

Çeviri:

Dr. Bilbaşar Yıldız, Prof. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Non obstrüktif azospermide sperm elde etme öngörüsünde yapay nöral ağ (ANN) kullanımı: İyi yan diagnostik marker leptin

Human Reproduction Vol.26 No.2 pp294-298 2011

İlk kez 1992'de ICSI tanımıyla birlikte TESE, MESA, PESA ve diğer cerrahi prosedürler sperm eldesinde önemli seçenekler sunmuştur. Ancak komplikasyonlar bu girişimler için emosyonel ve finansal sıkıntılar doğurmuştur. Bu sıkıntıları önlemek adına testis hacimleri, FSH, inhibin-B gibi non invazif prediktif değerler tanımlanmaya çalışılmıştır. Leptin 167 aminoasitlik bir protein olup obezite geni tarafından sentezlenmektedir. Leptinin spermatogenez, gonadotropin kontrolü, gonadal hormon sekresyonu, ve spermatozoid matürasyonunda etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.

Mevcut çalışmada, Mayıs 2004-Temmuz 2010 arasında NOA nedeniyle TESE yapılan hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların klinik hikaye, fizik muayene, BMI, semen analizi, hormon profili, skrotal dopler ultrason, genetik test ve TESE kayıtları alınmıştır. AZFa ve AZFb mikrodelesyonları olan, akut parotite bağlı azospermi ve hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar çalışma (training) ve test grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Toplam 12 parametre (1-ortalama testis hacmi, 2-semen hacmi, seminal pH, seminal alfa-glukozidaz ve fruktoz, 3-FSH, LH, total testosteron, prolaktin, estradiol, 4- serum ve seminal leptin) ANN sistemine girilmiştir. Üç ANN grubu oluşturulmuştur: ANN1:1+2+3+4; ANN2: 1+2+3; ANN3:1+2+4. TESE sonuçları altın standart olarak kabul edilmiş ve çıktı olarak 1 değeri spermatozoa var -1 değeri yok olarak alınmıştır.

Çalışma grubunda sperm negatif ve sperm pozitif gruplar arasında FSH ($p=0.02$) ve seminal leptin ($p=0.04$) düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmiştir. Test grubunda ise sadece ortalama testis hacimleri ($p=0.04$) sperm nega-

tif grupta anlamlı düşük izlenmiştir. Toplam 280 hastanın 110'unda sperm bulunmuştur (%39.3). Çalışma grubunda %38.8 test grubunda %39.7 sperm eldesi izlenmiştir. ROC analizinde ANN1 grubunun tüm gruplardan ve FSH ve LH tan daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Tek başına FSH'ın tek başına leptinden daha başarılı olduğu görülmesine rağmen ANN1'in ANN2'ye göre daha başarılı olduğu ve ANN3'ün tek başına FSH'tan daha başarılı olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada ilk defa NOA hastalarda sperm bulma öngörüsünde leptininin iyi bir asistan marker olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda leptinin ve leptin reseptörlerinin sertoli-cell-only sendromlu hastalarda fazla olduğu belirlenmiştir. Yine leptinin spermatogenez basamaklarında spermatozoidten spermatid oluşumunda rolü olduğu gösterilmiştir. Leptin seviyeleri vücut yağ kompozisyonu ile ilişkilidir ve bu ilişki tüm genital trakt için geçerlidir. Kandaki düşük miktardaki leptininin bile kan- testis bariyerini geçebildiği ve seminal leptini arttırdığı bilinmektedir. Leptinin diğer klasik belirteçler ile kombine kullanımının NOA hastalarda TESE ile sperm eldesini öngörmede anlamlı önemi olduğu görülmüştür. ANN sisteminin prediktif metod olarak kullanımında önemi görülmüştür. Ancak hasta sayısının azlığı ANN gerçek başarısını göstermesini engellemiştir. Leptinin spermatogenez üzerine etkisi hali hazırda gösterilebilmiş değildir.

Çeviri:

Dr. Özyay Demiray, Prof. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, “Erkek İnfertilitesi” ve “Erkek Genital Sistemi Sorunları” ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.08.2011-15.11.2011 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların Türk Androloji Derneği sekreterliğine yayını künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Alarslan D, Sarandol A, Cengiz C, Develioglu OH. Androgens and sexual dysfunction in naturally and surgically menopausal women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37: 1027-34.
2. Atis G, Dalkılınc A, Altuntas Y, Atis A, Gurbuz C, Ofluoglu Y, Cil E, Caskurlu T. Hyperthyroidism: a risk factor for female sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2011; 8: 2327-33.
3. Ciftci O, Beytur A, Cakir O, Gurbuz N, Vardi N. Comparison of reproductive toxicity caused by cisplatin and novel platinum-N-heterocyclic carbene complex in male rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011; 109: 328-33.
4. Ciftci O, Beytur A, Vardi N, Ozdemir I. Evaluation of reproductive toxicity in male rats treated with novel synthesized ruthenium(II) and gold(I)-NHC complexes. *Drug Dev Ind Pharm.* 2011 Aug 26. [Epub ahead of print]
5. Coştur P, Filiz S, Gonca S, Culha M, Güleçen T, Solakoğlu S, Canberk Y, Çalışkan E. Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the azoospermic human testis. *Andrologia.* 2011 Nov 3. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01245.x. [Epub ahead of print]
6. Coyan K, Başpınar N, Bucak MN, Akalın PP. Effects of cysteine and ergothioneine on post-thawed Merino ram sperm and biochemical parameters. *Cryobiology.* 2011; 63: 1-6.
7. Dişsiz M, Oskay UY. Evaluation of sexual functions in Turkish alcohol-dependent males. *J Sex Med.* 2011; 8: 3181-7.
8. Erkekoglu P, Zeybek ND, Giray B, Asan E, Arnaud J, Hincal F. Reproductive toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate in selenium-supplemented and selenium-deficient rats. *Drug Chem Toxicol.* 2011; 34: 379-89.
9. Faydacı G, Kuyumcuoglu U, Eryildirim B, Aktas A, Tarhan F, Tuncer M. Effectiveness of doxazosin on erectile dysfunction in patients with lower urinary tract symptoms. *Int Urol Nephrol.* 2011; 43: 619-24.
10. Gokkaya CS, Aktas BK, Toprak U, Yahsi S, Bulut S, Ozden C, Memis A. Is there a concordance between carotid and penile cavernosal artery intima-media thickness in patients with erectile dysfunction? *Int J Impot Res.* 2011 Sep 22. doi: 10.1038/ijir.2011.46. [Epub ahead of print]
11. Göçmez SS, Utkan T, Gacar N, Sarioglu Y. Chronic administration of fluoxetine impairs neurogenic and endothelium-dependent relaxation of the rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 2011; 670: 224-8.
12. Gulum M, Yeni E, Kocuyigit A, Taskin A, Savas M, Ciftci H, Altunkol A. Sperm DNA damage and seminal oxidative status after shock-wave lithotripsy for distal ureteral stones. *Fertil Steril.* 2011; 96: 1087-90.
13. Gürtin ZB. Banning reproductive travel: Turkey's ART legislation and third-party assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2011; 23: 555-64.
14. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Canguven O, Aydin M, Akbulut F, Kucukdurmaz F. Factors affecting the degree of penile deformity in Peyronie disease: an analysis of 1001 patients. *J Androl.* 2011; 32: 502-8.
15. Kanter M, Aktas C, Erbogla M. Heat stress decreases testicular germ cell proliferation and increases apoptosis in short term: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Toxicol Ind Health.* 2011 Nov 14. [Epub ahead of print]
16. Kaynar M, Kilic O, Yurdakul T. On-demand Tramadol Hydrochloride Use in Premature Ejaculation Treatment. *Urology.* 2011 Nov 15. [Epub ahead of print]
17. Keskin U, Coksuer H, Gungor S, Ercan CM, Karasahin KE, Baser I. Differences in prevalence of sexual dysfunction between primary and secondary infertile women. *Fertil Steril.* 2011; 96: 1213-7.
18. Koyuncu H, Serefoglu EC, Yencilek E, Atalay H, Akbas NB, Sarica K. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. *Int J Impot Res.* 2011; 23: 257-61.
19. Kurdoglu Z, Usul Soyoral Y, Tasdemir M, Kurdoglu M. Evaluation of the relationship between endogenous gonadotropins and female sexual function and psychological status in predialysis and hemodialysis patients. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Aug 9. [Epub ahead of print]
20. Ozdemir E, Keleştemur N, Kaplan M. *Trichomonas vaginalis* as a rare cause of male factor infertility at a hospital in East Anatolia. *Andrologia.* 2011; 43: 283-5.
21. Ozkorumak E, Karkucak M, Civil F, Tiryaki A, Ozden G. Sexual function in male patients with ankylosing spondylitis. *Int J Impot Res.* 2011; 23: 262-7.
22. Penbegul N, Bez Y, Atar M, Bozkurt Y, Sancaktutar AA, Soylemez H, Ozen S. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. *Int J Impot Res.* 2011 Sep 15. doi: 10.1038/ijir.2011.42. [Epub ahead of print]
23. Tanriverdi O, Unubol M, Taskin F, Meydan N, Sargin G, Guney E, Barutca S. Imatinib-associated bilateral gynecomastia and unilateral testicular hydrocele in male patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor: a literature review. *J Oncol Pharm Pract.* 2011 Oct 18. [Epub ahead of print]
24. Tarhan F, Faydacı G, Gül AE, Kuyumcuoglu U, Eryildirim B. Oxytocin immunoreactivity in the corpus cavernosum of patients with erectile dysfunction. *Urol Int.* 2011; 87: 225-9.
25. Taşkın EA, Berker B, Ozmen B, Sönmezer M, Atabekoğlu C. Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in the evaluation of the uterine cavity in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril.* 2011; 96: 349-352.e2.
26. Vicdan K, Akarsu C, Vicdan A, Sözen E, Buluç B, Biberoglu K, Ozoğul C. Birth of a healthy boy using fresh testicular sperm in a patient with Klinefelter syndrome combined with Kartagener syndrome. *Fertil Steril.* 2011; 96: 577-9.
27. Yamaner F, Atmaca H, Bayraktaroglu T, Aydin M, Aydemir S. Gonadal function in male mountain bikers. *J Strength Cond Res.* 2011; 25: 2311-5.
28. Yurci A, Yucesoy M, Unluhizarci K, Torun E, Gursoy S, Baskol M, Guven K, Ozbakir O. Effects of testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011 Nov 8. [Epub ahead of print]

1-4 Aralık 2011, Milano, İtalya	14 th Congress of European Society of Sexual Medicine	www.essm.org
4-8 Şubat 2012, Davos, İsviçre	European Urology Forum 2012	www.uroweb.org
19-22 Şubat 2012, Kudüs, İsrail	2012 ISSWSH Annual Meeting	www.isswh.org
24-28 Şubat 2012, Paris, Fransa	27 th Annual EAU Congress	www.eauparis2012.org
21-24 Mart 2012, Tuscon, ABD	37 th Annual Conference of the American Society of Andrology	www.andrologysociety.org
28-31 Mart 2012, Atina, Yunanistan	9 th European Congress on Menopause and Andropause	www2.kenes.com/emas/pages/home.aspx
30 Mart 2 Nisan 2012, Montreal, Kanada	37 th Annual Conference of the American Society of Andrology	www.andrologysociety.org
20-21 Nisan 2012, Bükreş, Romanya	7. Avrasya Androloji Zirvesi	www.androloji.org.tr
21-24 Nisan 2012, Yokohama, Japonya	100 th Annual Meeting of the Japanese Urological Association	www.urol.or.jp
21-24 Nisan 2012, Darwin Avustralya	65 th Annual Scientific Meeting of the Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ)	www.urologymeeting.com.au
2-6 Mayıs 2012, Girne, KKTC	22. Ulusal Türk Üroloji Kongresi	www.uroturk.org.tr
17-19 Mayıs 2012, Stresa (Lago Maggiore), İtalya	18 th Congresso SIEUN - Società Italiana di Ecografia Urologica Andrologica Nefrologica	www.theoffice.it/SIEUN2012
19-24 Mayıs 2012, Atlanta, ABD	Annual Meeting of the American Urological Association	www.auanet.org
13-16 Haziran 2012, Vigo, İspanya	National Congress of the Spanish Association of Urology	www.aeu.es
24-26 Haziran 2012, Banff, Kanada	67 th Annual meeting of the Canadian Urological Association	www.cua.org/
1-4 Temmuz 2012, İstanbul, Türkiye	28 th Annual meeting ESHRE	www.eshre.eu

Kanser hastalarında sitotoksik tedavi öncesi ve sonrası sperm DNA bütünlüğü

Smit M, van Casteren NJ, Wildhagen MF, Romijn JC, Dohle nGR
Human Reproduction, Vol.25(8): 1877-1883, 2010

Üreme çağında, yüksek kür şansı olan testiküler germ hücreli tümör (TGHT), hodgkin (HL) veya non-hodgkin lenfoma (NHL) gibi kanser tiplerine maruz kalan hastaların tedavisinde fertilitenin korunması oldukça önemlidir. Nitekim, tedaviden 5 yıl sonra TGHT'lerin %90'ı, HL ve NHL'lı olguların %80'inde kür sağlanır. Lenfomada artmış interlökinler, TGHT'lerde testiküler disfonksiyon bozulmuş spermatogenezin nedenidir.

Günümüzde kullanılan kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi protokolleri ile uzun dönemde minimal yan etki hedeflenmektedir. TGHT nedeniyle kemoterapi alan hastaların tamamında gelişen azospermi 2 yılda %48, 5 yılda %80 oranında düzelir. HL ve NHL'da kullanılan yeni nesil ajanlarla bu oran %90'a kadar çıkmıştır.

Bu hastalarda tedavi öncesi spermelerin kriyoprezervasyon ile saklanması fertilitenin devamında önemlidir. Bununla birlikte, tanı esnasında ve tedavi sonrasında elde edilen sperm kullanımının güvenilirliği sorgulanmaktadır. Tanıda ve tedavi sonrasında sperm DNA bütünlüğünde meydana gelen değişikliklerin tanımlanması bize yol gösterici olabilir. Bu çalışmada DNA hasarı ile hastalığın evresi, tedavi öncesi tümör belirteçleri ve tedavi tipinin DNA bütünlüğüne etkisi değerlendirildi.

Çalışma popülasyonu 127 non-azospermik erkek bu çalışmaya alındı. Sperm analizi ve sperm kromatin yapısı (SCSA) kriyoprezervasyon öncesi tüm hastalarda değerlendirildi ve hastalar kanser tiplerine göre gruplandırıldı. Hastalığın evresi, prognozu, tümör belirteçleri, histolojik tipi ve onkolojik tedavi şekli kaydedildi. TGCT α -AFP, β -HCG ve LDH düzeylerine göre, lenfomalar ise Ann Arbor sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Sperm DNA bütünlüğünü değerlendirmek için SCSA kullanıldı. Takipte kanserden az etkilenen 52 hastanın DNA Fragmantasyon İndeksi (DFİ) incelenebildi.

Tedavi öncesi, 41 non-seminomatöz, 11 seminomatöz 52 TGCT'li hasta incelendi. İki histolojik tip arasında

semen analizi veya DFİ arasında anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Kötü ve orta prognozlu hastalarda total sperm sayısı ve konsantrasyonu iyi prognozlu karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük görülmüştür. DFİ değerleri ise orta/kötü grupta biraz yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tümör belirteçlerinden B-HCG ile total sperm sayısı ve sperm konsantrasyonu arasında negatif korelasyon mevcutken, tanı anında LDH seviyesi ile DFİ arası korelasyonu anlamlı idi. HL ve NHL hastalarda hastalık derecesiyle tedavi öncesi semen parametreleri veya DFİ arasında ilişki bulunmamıştır.

Tedavi sonrası TGCT, HL ve NHL üç büyük grup olarak değerlendirildi. 25 TGCT'li hastanın 17'sine sadece 3-4 kür BEP, 8'ine ise BEP+RT veya sadece retroperitona RT uygulanmıştır. DFİ'i kombine ve sadece RT tedavi alanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Tüm TGCT'li hastaların DFİ'inde düşüş vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

15 HL'lı hastadan 2 hasta sadece ABVD tedavisi, 13 hasta ise ABVD+RT almış, RT bir hastada kasık bölgesine, diğerleri diyafram üzerine yapılmıştır. Tedaviyi takiben sadece sperm konsantrasyonunda anlamlı düşüş olmuştur. Diğer sperm özellikleri ve DFİ'de anlamlı değişiklik olmamıştır. Tedavi sonrasında DFİ'inde tekli ve kombine tedavi sonrası anlamlı değişiklik olmamıştır. NHL'lı hastalardan 3 hasta 6 kür CHOP+RT ve 2 hasta sadece yüksek doz KT almıştır. Hasta sayısında azlık nedeniyle istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tedavi öncesi ve sonrasında kanser hastalarında DFİ seviyesi kontrol fertil hastalarla karşılaştırıldığı zaman DFİ seviyesinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Sadece NHL'lı hastalarda tedavi öncesi DFİ seviyesi anlamlı yükselmiştir. TGCT'li hastalarda RT direkt olarak gonadlara uygulandığından, KT'den daha fazla sperm DNA hasarı oluşturmaktadır. HL'lı hastalarda ise RT ile bu DFİ artışı gözlenmemiştir. Bu hastalarda tedavi sonrası konsepsiyon

için genelde 6-12 ay sonrası önerilmektedir. Bazı yazarlar oluşan anoploidinin düzelmesi için 24 ay zaman geçmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmada da tedavi öncesi örneklerle karşılaştırıldığında tedavi sonrası oluşan DNA hasarı 1,1 yılda azalmaktadır.

Dahası bu çalışmada TGCT ve HL hastalarında DNA bütünlüğünün değişmediği, NHL hastalarında ise tanı anında DFİ miktarının arttığı tespit edildi. TGCT hastalarında RT ile DFI düzey artışı ve Sperm DNA bütünlüğü bozucu etkisi KT ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası 1-2 yıla kadar uzayabilir.

Sonuç olarak TGCT, HL, NHL hastalarının üçte birinde

tanı esnasında, %30'un üzerinde DFİ miktarı artmıştır. Tedavi takiplerinde yalnızca %0-12 hastada DFİ artışı saptanmıştır. Yüksek DFI düzeyleri düşük gebelik oranlarına sebep olabilir bu da IVF/ICSI yöntemleriyle aşılabılır. Ayrıca yüksek DFİ düzeyli hastaların normal ilişki ile oluşan çocuklarında bir problem olup olmadığı net değildir. Bundan dolayı IVF/ICSI ile sağlam paternal genomların seçilmesiyle gebelik oluşturulması daha güvenli olabilir.

Çeviri:

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

Seminal plazmada en fazla bulunan sitokin: Büyüme/farklılaşma faktör 15

Soucek K., Slabakova E., Ovesna P., Malenovska A, Kozubik A., Hampl A.
Human Reproduction, Vol.25(12): 2962–2971, 2010

Seminal sıvı, spermatozoanın sadece depolanıp taşındığı yer olmayıp aynı zamanda erkek ve dişi gametin uyumunu sağlayan, genital sistemde immün değişikliklere neden olabilecek, regülatör T hücre havuzunu etkileyecek immünglobulin, kemokin ve sitokinler gibi çeşitli immün-regülatör maddelerin salınımından da sorumludur.

Transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), prostat tarafından üretilen ve seminal sıvıda yüksek düzeyde bulunan immünmodulator bir sitokindir. Büyüme/farklılaşma faktör 15 (GDF 15), TGF- β ailesinin bir üyesi olup kanser progresyonunda ve kardiyovasküler rahatsızlıklarda aşırı sekresyonu bildirilmiştir. Bu sitokinin invitro makrofaq aktivasyonunu inhibe ettiği aynı zamanda makrofaq aktivasyonu ile GDF 15 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. GDF 15 salınımı hücrel tümör savunmasında önemli rol almaktadır. Bununla birlikte kanser progresyonunda da artmış salınımı dikkat çekicidir. GDF 15 prostat epitel hücrelerinde, plasenta ve gebelerde yüksek miktarda bulunduğu ilginç olarak spontan düşüklüklerde serum seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada seminal plazmada GDF 15 konsantrasyonu ile semen kalitesi arası ilişki değerlendirildi. Ayrıca rekombinant GDF 15'in sperm canlılığına, vajinal epitel hücreleri ve periferik mononükleer hücreler (PBMC) üzerine etkisi invitro olarak araştırıldı.

Fertil ve infertil 53 hastadan alınan seminal sıvıda GDF 15 konsantrasyonu ve farklı formları ELİSA ve western blot yöntemiyle saptandı. Üç gönüllünün sperm hücreleri rekombinant GDF 15 ile tedavi edildi ve hücre canlılığı ile apoptozis flow sitometri ile değerlendirildi. GDF 15'in vajinal epitel hücreleri ve periferik mononükleer hücrelere etkileri kantitatif RT-PCR yöntemiyle araştırıldı.

Spermiyogram sonucuna göre hastalar normospermik, astenoospermik teratoospermik ve oligoastenotera-

toospermik olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Tüm donörlerin seminal GDF 15 konsantrasyonları yüksekti ve gruplar arası sperm kalitesi ile GDF 15 arası ilişki anlamlı değildi. Benzer şekilde fertil ve infertil hastaların GDF 15 konsantrasyonları arası fark yoktu. Western-blot yöntemiyle saptanan GDF 15'in pro-dimer, prohemitidimer ve matur dimer formları şeklinde seminal sıvıda yüksek oranda bulunduğu ancak sperm kalitesi ile anlamlı ilgisi olmadığı tespit edildi.

Daha sonra seminal plazmadaki GDF 15'in vaginal ve/veya servikal hücreler tarafından aktive edilip edilmediğine bakıldı ve sonuç olarak bu hücrelerin herhangi bir etkisi olmadığı görüldü. GDF 15'in sperm motilitesini, morfolojisini ve apoptozise etki etmediği invitro flow-sitometri testiyle tespit edildi.

Günümüzde seminal sıvının immünolojik toleransta rol oynadığı gösterilmiştir. GDF 15'in TGF- β 1'ine benzer şekilde, PBMC hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmesi ve CD4+CD25+, PBMC hücrelerinde transkripsiyon faktörü olan FOXP3 ekspresyonunu uyarması immünsüpresif olaylarda rol oynayabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmada sitokin GDF 15'in TGF- β ailesinin bir üyesi olduğu, seminal sıvıda yüksek miktarda bulunduğu ve immünsüpresif etkisinin olduğu ancak seviyesinin semen kalitesi ve fertilitte ile ilgili olmadığı gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda bu sitokinin antitümör aktivitesi, kemopreventif etkileri ve kanser progresyonunda yükseldiği bildirilmişti. Son zamanlarda GDF 15'in osteoklast aktivitesinde rol aldığı ve kemik metastazlarında kullanılabileceği gösterilmiştir.

Çeviri:

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

Kistik fibrozis genetik düzenleyicilerinin konjenital bilateral vaz deferens yokluğuyla ilişkisi

Havasi V, Rowe S.M., Kolettis P.N., Dayangac D., Şahin A., Grangeia A. et al
Fertility and Sterility, November 2010 Vol. 94, Issue 6, 2122-2127

Kistik fibrozis (KF); 3500'de 1 canlı doğumda saptanan, beyaz ırkta sık otozomal resesif hastalık olup kistik fibrozis transmembran ileti düzenleyici (CFTR) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Etkilenen erkeklerin yaklaşık olarak %98'i infertilidir ve vaz deferensin bilateral yokluğu söz konusudur. Bugün 1500'den fazla CFTR mutasyonu saptanmıştır. Belirli mutasyonlarla, dissemine bronşektazi, allerjik bronkopulmoner aspergilloz, diffuz panbronşiolit, tekrarlayıcı idiopatik pankreatit, giant nazal polipoz ve konjenital bilateral vaz deferens yokluğu (CBAVD) gibi CFTR sorumlu tutulmuştur. Az sayıda erkekte bilinen bir CFTR defekti saptanmamasına rağmen CBAVD'li olguların %80-97'sinde en azından tek bir defektif allel bulunmaktadır. Olguların %50-93'ünde ise en az 2 CFTR varyantı saptanmıştır. Buna göre, CBAVD, CF ilişkili hastalıklar grubunda yer almakta ve izole ürogenital CF formu olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışma, kistik fibrozis (KF) akciğer hastalığında CFTR mutasyonu ile ilişkili olan genetik düzenleyicilerin aynı zamanda CBAVD yatkınlık sağlayıp sağlamadığını araştırmaktadır. Transforming growth factor (TGF)- β 1 ve endotelin reseptör tip A (EDRNA) gen polimorfizmlerinin CBAVD ile ilişkili olduğu hipotezinden yola çıkılarak KF akciğer hastalığı ile ilişkisi bildirilen TGF β 1 Kodon 10 ve kodon 25 (rs 1982073, 1800471) ve EDRNA gen polimorfizmleri (rs 5335, rs 1801708) test edilmiştir.

CBAVD'li 80 hasta ve 51 sağlıklı erkekten 31 hasta ve 31 sağlıklı kontrol Türkiye'den diğerleri İspanya ve Portekiz'den çalışmaya dahil edilmiştir.

CBAVD hastalarında, tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs: 5335'teki CC genotipinin frekansının arttığı tespit edilmiştir. Farklılık, özellikle Türk hastaların kontrollerle kıyaslanmasında anlamlı (%45,2 vs %19,4) tüm hastalarda %36 vs %15,7 saptanmıştır. CBAVD penetransı ile rs 1982073, rs1800471 ya da rs 1801708 arasında ilişki gözlenmemiştir.

KF pulmoner fenotipi üzerindeki modifiye edici etkisi en iyi tanımlanan TGF- β 'dir. İnsan vaz deferens, epididim, ve seminal vezikülünün Wolf kanallarından geliştiği; TGF- β 'ninde farklılaşmada önemli rol oynadığı bilinmektedir. TGF- β 1 kodon 10 CC genotipinin (rs 1982073) homozigot CFTR mutasyonu taşıyan bireylerde ciddi akciğer hastalığı ile ilişkili olduğu ve TGF- β 1'nin artmış ekspresyonu ile ve insanlarda dolaşımdaki TGF- β 1'in artmış düzeyleri ile bağlantılı olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Benzer olarak 25. kodonda ikinci bir TGF- β 1 tek nükleotid polimorfizminin de (rs 1800471) aynı zamanda TGF- β 1 proteini düzeylerini etkileyebileceği ve KF akciğer hastalığı progresyonunda rol oynadığı düşünülmüştür. Bu deneyde, TGFB polimorfizmlerinden rs1800471 ve rs1982073'ün CBAVD'de klinik fenotipi etkilemediğini saptanmıştır. Sonuç; CBAVD'de görülen CFTR ekspresyonu değişiminde pulmoner KF'a göre belirgin farklılıklar olduğunu önermektedir.

Öte yandan bazı çalışmalarda KF'nin akciğer fenotipi ve endotelin reseptör tip A (EDRNA) polimorfizmleri arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır.. Yapılan bir deneysel çalışmada endotelin-1'in EDRNA üzerinden TGF β 1 üretimini sağladığını demonstre edilmiştir. Şimdiki çalışma; KF ile ilişkili en azından bir genetik düzenleyicinin (EDRNA) CBAVD ile de ilişkisi olduğunu göstermiş, EDRNA'nın vaz deferensin gelişiminde belirgin bir rolü olduğuna işaret etmiş ve gen ürününün CFTR yetersizliğinde "Vaz" yokluğuna yol açabileceğini göstermiştir.

Bütün bunların yanında CBAVD multifaktöryel bir hastalıktır ve diğer modifiye edici faktörler hastalık penetransını etkilemektedir.

Çeviri:

Dr. Gözde Yeşil Şensoy

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

Fertil ve subfertil erkeklerde apoptotik gen ekspresyon potansiyeli

Cavalcanti MCO, Steilmann C, Failing K, Bergmann M, Kliesch S, Weidner W, Steger K. Mol Hum Reprod.17(7):415-20, 2011.

İnsan spermi benzer miktarlarda protamin-1 (P1) ve protamin-2 (P2) içermektedir. Her ne kadar anormal protamin oranları subfertil erkeklerde gözlenmiş olsa da, fonksiyonel kanıtlar protamin knock-out erkek kısır fareler tarafından sağlanmaktadır.

Sperm DNA'sının bütünlüğünün, DNA fragmantasyonu ve apoptozu ile bağlantılı olduğu bilindiğinden bu çalışmada DNA fragmantasyon faktörü 40 (DFF-40) oranı veya kaspaz (Casp4, Casp6) ve tümör nekroz faktörü super ailesi-10 (TNFSF-10) oranının P1/P2 oranı ile birlikte fertil ve subfertil erkekler arasında ayırım yapmada yararlanılabilecek bir belirteç olarak kullanıp kullanılamayacağını belirlemek amaçlanmaktadır. P1, P2 ve DFF-40'ın amplifikasyonu için 49 testis biyopsisinde RT-PCR yöntemi uygulanmıştır. Casp-4, Casp-6 ve TNFSF-10 bir PCR apoptoz dizisinden seçilmiş ve bir başka testis biyopsi grubu (11 fertil ve 22 subfertil erkek) içerisinde incelenmiştir. Spearman sıra korelasyon katsayısı analizi kullanılarak yapılan incelemede DFF-40 ile P1, P2, P1 / P2, skor, üreme oranı ve yaş arasında herhangi bir korelasyon tespit edilememiştir. Buna ek olarak, yapılan lojistik regresyon analizinde gebelik üzerinde analiz edilen değişkenlere dair

istatistiksel açıdan anlamlı bir veri elde edilmemiştir. Fertil erkekler ve subfertil hastalarda Casp-4, Casp-6 ve TNFSF-10 ile P1 veya P2'nin göreceli ekspresyonunun tekrarlı ölçütlerinin çift-terafı ANOVA testi ile yapılan analizi sonucunda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Test edilen gen kombinasyonları ve iki gen ile her iki grup arasındaki etkileşim tüm vakalarda analiz edilmiş fertil ve subfertil erkeklerden oluşan gruplar arasında Casp-4 ve TNFSF10 ekspresyonları arasında belirgin farklılıkların olduğu görülmüştür. Buna ek olarak, seçilen gen kombinasyonları arasındaki farklılıkların ortalamaları protaminin apoptotik gene olan oranının her iki grup arasında istatistiksel açıdan farklı olduğunu göstermiştir. Elde edilen veriler Casp-4, Casp-6 ve TNFSF10'un fertil ve subfertil erkeklerde farklı şekilde ifade edildiğini bunların P1 ve P2 ile yapılan kombinasyonlarda erkek fertilitesi tayininde yararlı biyobelirteçler olduklarını göstermiştir.

Çeviri:

Araş. Gör. Dr. Türker Çavuşoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD

Antisperm antikorları IVF ve ICSI sonrası gebelik oranları ile ilişkili değildir; sistematik gözden geçirme ve meta analiz

Zini A, Fahmy N, Belzile E, Ciampi A, Al-Hathal N, Kotb A.
Hum Reprod. 2011 Jun;26(6):1288-95.

Sperm antisperm antikorlarının (ASA) sperm motilitelerini ve sperm oosit bağlanmasını direkt olarak etkileyerek ve servikal mukus penetrasyonunu geciktirmesi nedeni ile indirekt olarak erkek fertilitelerini negatif etkilediği düşünülmektedir. ASA genellikle azalmış sperm motilitesi ve düşük gebelik oranları ile ilişkilidir. Ancak yardımcı üreme teknikleri (YUT) üzerine etkisi açıklığa kavuşmamıştır. ASA'nın IVF ve ICSI sonuçları ile ilişkisi bazı çalışmalarda değerlendirilmiş ancak çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. IVF sonrası gebelik oranları ile ASA ilişkisini inceleyen çalışmalarda zıt sonuçlar ortaya çıkmasına rağmen ICSI sonrası gebelik oranlarını inceleyen çalışmalarda ASA'nın gebelik oranlarını etkilemediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı ASA'nın YUT (IVF VE ICSI) sonrası gebelik oranları ile olan ilişkisini incelemektir.

1980 ile Ocak 2010 arası medline database, "antisperm antikorları", "sperm antikorları" "antikorlar", "semen antikorları" kelimeleri gebelik, yardımcı üreme teknikleri, dölleme, IVF, ICSI kelimeleri ile kombine edilerek taranmış ve sadece ingilizce olarak yayımlanan tam makaleler çalışmaya alınmıştır. Üç araştırmacı bağımsız olarak makalelerin grup tartışması ile uygunluğunu değerlendirmişlerdir. Uygun makalelerden gebelik oranı üstte ve ASA eşik değeri altta iken biyokimyasal gebelik (serum HCG yükselmesi) ve klinik gebelik (usg ile değerlendirilen fetal kalıp atışı) parametreleri kullanılarak 2x2'lik tablolar oluşturulmuştur. Tablolardan her çalışmaya yönelik belirtilen test özellikleri hesaplanmıştır: Duyarlık, özgüllük, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri, anormal test oranı ve tanısal odds ratio (OR) belirlenmiş, metaanaliz yapmak üzere kombine OR değeri hesaplanmış ve ilk olarak çalışma homojenitesi değerlendirilmiştir. Forest noktaları ile sonuçların her iki tedavi (IVF ve ICSI) tipinde sunulması sağlanmıştır. Meta analiz STATA 10.0 software programı kullanılarak yapılmış ve ASA'nın IVF ve ICSI sonrası gebelik oluşumuna etkisini

değerlendirebilmek üzere OR hesaplanmıştır.

Toplam kriterlere uygun 16 çalışma (10 IVF 6 ICSI) dahil edilmiş olup hepsinde toplam tedavi siklusu 4209 (1508 IVF, 2701 ICSI) olup ortalama klinik gebelik oranları IVF VE ICSI için sırayla %23 ve %36 olarak gerçekleşmiştir. Çalışmalarda ASA eşik değeri büyük değişiklik göstermekte olup (%1-%80) ASA testinin duyarlılığı %3-%73, özgüllüğü ise %32-%97 aralığında farklılık göstermiştir. ASA (+) çiftlerin median yüzdesi ICSI ve IVF için sırayla %18 ve %31 olarak saptanmış olup sadece bir çalışmada ASA ve gebelik oranı ile ilgili anlamlı ilişki saptanmıştır. Metaanaliz sonuçlarında ASA varlığı ile IVF, ICSI sonrası gebelik oranları arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. IVF ve ICSI ile oluşan gebelik başarısızlığına ASA'nın etkisini değerlendirmek için OR sırasıyla her iki modalite için 1.22 (95% CI: 0.84, 1.77) ve 1.00 (95% CI: 0.72, 1.38) olarak saptanmıştır. Datanın subanalizinde 6 adet ASA(+)'liği %50'nin üzerindeki çalışmada (2IVF,4 ICSI) OR sırasıyla 0.72 (95% CI: 0.18, 2.88) 1.03 (95% CI: 0.72, 1.48) saptanarak çalışmanın genelinden farklı bulunmamıştır.

Özet olarak metaanalizin sonuçları ASA'nın (MAR/IBT ile ölçülen) ICSI ya da IVF sonrası gebelik oranları ile ilişkili olmadığını göstermekle beraber her iki tedavi yönteminin de ASA(+) çiftlerde geçerli tedavi yöntemleri olduğunu doğrular niteliktedir. Ancak çalışmaların niteliğinin heterojenitesi ve özellikle IVF ile ilişkili çalışmalarda görülen düşük ASA+ eşik değerleri (%50'den az) metaanalizin etkinliğini zayıflatmaktadır. IVF ve ICSI öncesi ASA'nın klinik değerini değerlendirebilmek adına daha uygun ASA eşik değerleri ile yapılmış iyi düzenlenmiş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnsan-dışı prepubertal ve postpubertal primatlarda radyasyon sonrası testis iyileşmesi otolog germ hücresi transplantasyonu ile hızlandırılabilir

Jahnukainen K, Ehmcke J, Quader MA, Saiful Huq M, Epperly MW., Schlatt S. et al
Hum Reprod. 2011 Aug;26(8):1945-54.

İnsan testisinde radyasyona maruziyet sonrası spermatogonial iyileşmenin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, hayatta kalan spermatogonial kök hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İyileşmenin hızı, doza ve radyasyonun kesirlenmesine bağlı olmaktadır. Klinik bilgi elde etmek için insana en yakın model, insan olmayan primatlardır. Makaklar insana benzer anatomik ve endokrin özelliklere sahip olup, daha önce testiste radyasyonun etkilerini göstermek amacıyla kullanılmışlardır. Bu çalışmada kullanılan 6 makak (30-49 aylık, ikisi ışınlanmada erken pubertal, 4'ü ise prepubertal) tek kısımda 10 GY'lik testiküler radyasyona maruz kalmışlardır.

Radyasyon uygulanmasından 6 hafta önce hayvanlara tek taraflı testis biyopsisi ve bir tanesine tek taraflı orşiektomi yapılmış olup çıkarılan testis dokuları spermatogonia varlığı açısından faz kontrast mikroskopu ile değerlendirildikten sonra kriyoprezervasyon uygulanmıştır Ortalama testis uzunluk ve genişliği sırayla 14.2-25.4 mm ile 6.8-16 mm olarak ölçülmüştür. Ortalama kalınlıkları ise 12 mm'dir. Hayvanlara skrotal bölgeye 10 Gy'lik radyasyon dozu 2.3 Gy/dk hızıyla uygulanmıştır. Unilateral otolog testiküler hücre transplantasyonu radyasyon uygulanmasından 2 ay sonra yapılmış olup, skrotumdan testisin santal bölgesine yapılmıştır. Hayvanlar rektal proba radyasyondan önce 3 kere elektroejakulasyona tabi tutulmuşlardır. Aylık elektroejakulasyonlara radyasyondan 10 ay sonra tekrar başlanmış ve semen örnekleri incelenerek sperm miktarı ve motilitesi belirlenmiştir. Radyasyon sonrası 18. ayda bilateral testis biyopsisi yapılmış radyasyondan sonra, 2. yılda ise orşiektomi uygulanmış ve testisler fikse edilerek inceleme için bloklanmıştır. Fertilité indeksi (spermatogonia içeren tübüllerin yüzdesi), en gelişmiş germ hücresi tipi ve en gelişmiş germ hücresi içeren tübüllerin yüzdesi hesaplanmıştır. Elde edilen kesitler ışık mikroskopu ve immunohistokimyasal olarak değerlendirilerek ortanca değerler hesaplanmıştır.

Radyasyon öncesi, 36-49 aylık 2 makakta mayotik germ hücreleri histolojik olarak gösterilmiştir. Bu hayvanlarda yuvarlak spermatidler ve spermatozoa sıralı olarak en ileri germ hücresi tipi olmuştur. 30-48 aylık 4 prepubertal makakta ise prepubertal testiküler histoloji izlenmiş olup 2'sinde B spermatogonia diğer ikisinde ise preleptotene spermatosit en ileri hücre olarak izlenmiştir. Radyasyon sonrası yaklaşık 1. yılda testis boyutu preradyasyon boyutuna (3-6ml) ulaşmış ve eşzamanlı olarak semenlerde ilk spermatozoa izlenmeye başlanmıştır. Pubertal makaklarda radyasyon sonrası akut testis küçülmesi daha sonradan testis boyutları düzelmeye başlayarak semende sperm radyasyonda sperm 10. ve 13. ayda görülmeye başlamış, ve %4-%22 tübül kesitlerinde radyasyondan iki yıl sonra spermatogenez gösterilmiştir. Prepubertal 4 makakta ise ne radyoterapiye direk yanıt olarak testislerde küçülme ne de sonradan seminifer tübüllerin saptanabilir gelişimi izlenmiştir. Prepubertal radyasyon alan bir makakta hücre transferi sonrası transfer yapılan testiste hızlı gelişim izlenerek 1 yıl sonra spermarş gösterilmiştir. Transfer yapılan testis tübüllerinin %70'inde spermatogenez izlenmiştir. Kontralateral testis ise küçük kalmaya devam etmiştir.

Sonuç olarak spermarştan önce radyasyona maruz kalma primat testisinde seminifer tübüllerin gelişimini şiddetli olarak etkilemektedir. Spermatogenezin iyileşmesinin tekil seminifer tübüllerde gerçekleşip rete testise migrasyonun izlenmemesi, radyasyon sonrası primat testisinde iyileşmenin yavaş ve ileri derecede fokal olarak izlendiğini ortaya koymaktadır. Otolog testiküler hücre transplantasyonunun sadece seçilmiş vakalarda uygulanabileceği, ancak uygulandığında da başarılı sonuçlar verebileceği gösterilmiştir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli

Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi, Üroloji AD

İki infertilite grubunda imprinte loküsteki sperm DNA metilasyon kalıplarındaki değişiklikler

Hammoud SS, Purwar J, Pflueger C, Cairns BR, Carrel DT.
Fertil Steril 2010;94:1728-1733.

Günümüzde yaklaşık 80 imprinte gen tanınmaktadır. Bunların çoğu tümörigenezis, fetal gelişimin düzenlenmesi ve embriyonik gelişim ile irtibatlıdır. Gametogenezis veya gelişim sırasında metilasyonda meydana gelen patolojik karışıklık, büyümeye ilgili sendromlara yol açabilmekte, bu durum sıklıkla kanserde gözlenmektedir.

Fertilizasyondan sonra anne-babaya ait genomlar toplu olarak aktif veya pasif demetilasyon mekanizmalarıyla demetile edilirler, halbuki imprinte genlerdeki metilasyon kalıpları korunur, bunlardaki silinme ve yeniden kurulma işlemleri sadece primordiyel germ hücrelerinde yapılır. Gametlerde anormal metilasyon kalıplarının bulunması, bunların embriyoya da aktarılabilceği konusunda endişe yaratmaktadır. Bir meta-analiz, yardımcı üreme tekniği (YUT) ile doğan çocuklarda Beckwith-Weidemann sendromu riskinin normal yolla doğan çocuklara göre 4 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Ek olarak Angelman, Prader-Willi, Silver-Russel gibi imprinting sendromları (her ne kadar kuvvetli bağlantı kurulmasa da) YUT ile ilişkilendirilmektedir. Halen, imprinting anomalilerinin YUT işlemlerinden mi yoksa infertil hastaların gametlerinde önceden var olan metilasyon bozukluklarından mı kaynaklandığı konusu açıklanabilmiş değildir. Son çalışmalar ciddi oligospermisi olan hastaların spermalarında epigenetik anomalilerin yaygın olduğunu göstermektedir ve bu durum ikinci hipotezi destekler niteliktedir. İnfertil erkeklerin imprinte loküslerindeki epigenetik değişikliklerin oligospermik hastalarla sınırlı mı olduğu veya epigenetik değişimlerin oligozoospermik hastaların ötesinde bir şey olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada erkek faktör infertilitede bir alternatif neden olarak anormal sperm protein yerleşimi olan hastalarda metilasyon değişiklikleri araştırılmıştır. Protein 1 ve 2 sperm spesifik nükleer proteinlerdir. DNA'da 1:1 oranında bulunurlar, kromatin kondenzasyonu sağlarlar. Fertil erkeklerde ortalama P1:P2 oranı ~1 iken, bazı infertil erkeklerde bu oran anlamlı ola-

rak değişmekte, sonuçta bu erkekler ciddi sperm defektleri ile YUT'ne başvurmaktadırlar. Kromatin paketlenmesinin metilasyon kalıplarının uygulanması ve idame edilmesinde bir rolü olduğu düşünülebilir, anormal protamin oranları olan hastaların YUT ile olan çocuklarında imprinting hastalığı olma riski artabilir varsayımında bulunulabilir. Bu çalışma anormal protamin hastalarının veya oligospermik hastaların spermalarında 7 imprinte loküste protamin oranları ve metilasyon kalıpları arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır.

Çalışma anormal protamin oranlı hastalar, oligozoospermik hastalar ve fertil donörlerden oluşan üç grup üzerinde yapıldı. Araştırma laboratuvarında yedi imprinte loküs test edildi (paternal demetile olanlar: LIT1, IGF2, PEG3, ZAC, SNRPN, MEST, maternal olarak gelen ve spermde metillenmiş olarak bulunan H19). Her loküs için 10 oligozoospermi (sperm sayısı $\leq 10 \times 10^6$ /ml), 10 anormal protein replasman hastası (ort. sperm sayısı 73×10^6 /ml) ve 5 fertil donör değerlendirildi.

Oligospermik ve anormal protamin hastalarında fertil donörlere oranla paternal demetile olan 6 imprinte gen den IGF2 hariç hepsinde anlamlı hipermetilasyon olduğu saptandı. Dahası her iki infertil sınıfta H19'un DMR bölgesi (burası metillenmiş loküstür) anlamlı olarak hipometillenmiş olarak bulundu. Yani infertil hastaların test edilen 7 loküsünün 6'sında metillenmede değişiklikler saptanmış oldu. İki infertil grup metilasyon değişiklikleri bakımından birbirleriyle karşılaştırılıklarında anormal protamin hastaları oligospermik hastalara göre LIT1 ve SNRPN'nin DMR'sinde daha yoğun hipermetilasyon gösterdiler. Bu bölgedeki genler yenidoğanın geçici diyabetes mellitusu ve Angelman sendromuyla ilişkili olabilir. Oligospermik hastalarda MEST'te (Silver-Russell sendromu ile ilişkili imprinte gen) hipermetilasyon saptandı.

Bu çalışma anormal spermatogenezis ve P1, P2 nükleer protein anomalileri olan iki sınıf infertilitede anormal

imprinting olduğunu göstermiştir. Bu çalışma ve ilgili diğer çalışmalar gözönüne alındığında imprinting anomalilerinin infertil hastaların spermelerinde yerleşebildiği söylenebilir ancak bu değişimlerin kalıtsal olup olmadığı açık değildir. Bu çalışma imprinting genlerin anormal metilasyonu ve hastalıklar arasında nedensel bir ilişki kurmamakta ancak anormal spermatogenez ve genlerin anormal

metilasyonu ile YUT çocuklarında insidansının artmış olarak görüldüğü imprinting hastalıkları arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Ayhan Karabulut

SB. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Oligozoospermide sperm transkriptom profillemesi

Montjean D, De La Grange P, Gentien D, Rapinat A, Belloc S, Cohen-Bacrie P, et al
J Assist Reprod Genet. 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]

Çevresel etkenlere maruziyet, testis patolojisi, genetik nedenler ve yaşam tarzı gibi birçok neden sonucunda spermatogenez sürecinde çeşitli basamaklarda duraklama gözlenebilmektedir. Bununla birlikte, görünürde normal semen parametrelerine sahip olan non-obstrüktif spermatogenez kusurlarının üçte ikisinin nedeni açıklanamamaktadır. Bu durum, spermatogenez sürecinde rol oynayan diğer faktörlerin araştırılmasının gerekli olduğunu vurgulamaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucunda, olgun spermatozoanın karmaşık bir yapıda transkripsiyon içeriğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu transkript havuzunun içerisinde normal spermatogenez için önemli role sahip olduğu gösterilen transkriptler de yer almaktadır. Bu çalışma, infertil erkeklere ait sperm transkriptom içeriğinin fertil bireyler ile karşılaştırıldığında ne oranda farklı olduğunu araştırmak amacı ile yapılmıştır.

Çalışmada, 8 oligozoospermik infertil ve 3 normozoospermik fertil bireylerden elde edilen spermatozoa transkriptleri karşılaştırılmıştır. Semen örnekleri 3-4 günlük abstinans sonrasında elde edilmiş ve WHO kriterlerine (1999) göre değerlendirilmiştir. Hastaların hepsi normal karyotipe sahiptir, ayrıca klinik ve hormonal değerlendirmelerinde herhangi bir bulgu tespit edilmemiştir. Örnekler somatik hücre kontaminasyonunu önlemek amacı ile modifiye edilmiş mini swim-up yöntemi uygulanmış olup gen ekspresyon profilleri Affymetrix Chip'in (HG-U133 Plus 2.0) kullanıldığı mikroarray yöntemi ile araştırılmıştır. Fertil ve infertil bireylerden elde edilen transkripsiyon profilleri birbirleri ile karşılaştırıldığında 1.5 kat oranında farklı eksprese olduğu belirlenen genler istatistiksel olarak hem Anova ($p \leq 0.05$) hem de T-Test ($p \leq 0.05$) ile değerlendiril-

miştir. Ek olarak, mikroarray analizinin sonuçlarının doğrulanması ve kontrolü kantitatif gerçek zamanlı RT-PCR (qRT-PCR) yöntemi ile yapılmıştır.

Bu yöntemde incelenen yaklaşık olarak 47.000 transkriptten 5,382 tanesinin varlığı insan spermünde gösterilmiştir. Bu transkriptlerden 157 tanesinin fertil bireylere oranla infertil oligozoospermik bireylerde farklı olarak eksprese olduğu belirlenmiştir. Fertil ve infertil bireyler arasında farklı ekspresyon seviyesine sahip bu transkriptlerin büyük oranının (%83) infertil bireylerde daha az eksprese olduğu gözlenmiştir. Ekspresyon oranında en fazla oranda düşüş tespit edilenler arasında spermatogenez, sperm motilitesi, germ hücre anti-apoptotik süreci ve histon modifikasyon mekanizması gibi hücresel süreçlere ait genler bulunmaktadır. Dahası, DNA tamiri ve oksidatif stres düzenleme mekanizmaları ile ilişkili genlerin ekspresyonunda da önemli miktarda azalma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada oligozoospermide gen ekspresyonu düzenlenmesindeki başkalaşım araştırmış ve idiopatik infertilite gözlenen erkek bireylerdeki germ hücre transkripsiyon profilinin fertil bireylerden daha farklı olduğu tespit edilmiştir. İnfertil erkeklerde ekspresyonu baskılanmış olan genlerin büyük bir bölümünün germ hücre gelişimi sürecine dahil olduğu belirtilmektedir.

Çeviri:

Dr. Bilge Özsait¹, Prof. Dr. Nihan Erginel-Ünaltuna²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ÜYTE Laboratuvarı

²Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik AD

Erkek infertilitesi ile ilişkili doğumsal ürogenital anomalilerin tanısındaki gelişmeler

Dolores J. Lamb

Scott Department of Urology, Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Houston, TX

9. Ulusal Androloji Kongresi Sunum Özetidir

Ambiguous genitale, kriptorşidizm, hipospadiyas ve epispadiyas/ekstrofia vezikale gibi genitoüriner doğumsal anomalilerin erkek infertilitesi ile birlikteliği bilinmektedir. De Novo kopya sayısındaki değişiklikler ile insan cinsel gelişim bozuklukları arasında ilişkili bildirilmektedir. Bu durum genetik varyasyonun farklı bir formudur, nispeten büyük DNA parçaları kaybı ya da kazanımı söz konusudur, genetik farklılığın önemli bir kaynağıdır ve ebeveynlerin mayoz sırasında homolog rekombinasyon hatalarına bağlıdır ancak bir mutasyon değildir.

Dr. Lamb, konjenital genitoüriner anomalileri olan çocuklarda tanınmayan genomik anormallikler olduğunu ve genitoüriner doğumsal anomalilerin oluşumunda bu tür yapısal anomalilerin sıklığını belirlemek için Dizi Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (array-CGH) yönteminin standart sitogenetik yöntemden üstün olup olmadığı hipotezinden yola çıkmıştır. Genitoüriner gelişim ile ilgili yeni genleri tanımlamayı ve aday genlerin genitoüriner sistemdeki fonksiyonlarını belirlemeyi amaçlamıştır.

Kromozomal anomaliler, gen dozaj kusurları ve buda doğumsal genitoüriner anomaliler ile ilişkilidir. Kromozom yapısındaki ufak sapmalar (<5-10 Mb) rutin karyotip anali-

zi ile tespit edilemez. Bugün yeni bir teknoloji olan genom-wide CGH microarray yöntemi ile sendromik olmayan genitoüriner kusurlar ortaya çıkarılabilecektir.

İncelenen 114 hastanın 35'inde (%30.7) kromozomal dengesizlik saptanmış. Bu genetik düzenlemelerin çoğunun ulusal veritabanına ve 16.000 hastanın verilerinin bulunduğu CGH tabanlı Microarray Analysis (CMA) klinik laboratuvarına göre genel toplumda sık görülmeyen klinik anlamlı sapmalar olarak bulunmuştur (30/35, %85.7). CMA, 50 kilobase'den 54.7 Mb'a (ortalama=5.5 Mb) kadar olan anomalileri tespit edebilmiştir. CMA kusurlarının %70'ine karşılık gelen 5 Mb'den küçük dengesizliklerin hiçbiri yüksek çözünürlüklü karyotipleme ile tespit edilmemiştir.

Sonuçta CGH dizi teknolojisi, tespit edilemeyecek kadar küçük alt-mikroskopik dengesizliklerin tespitinde rutin karyotip analizine göre üstün bulunmuştur.

Özetleyen:

Uzm. Dr. Yılmaz Aslan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

3. Üroloji Kliniği

Nonobstruktif azospermide dna tamir kusuru

Dolores J. Lamb

Scott Department of Urology, Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Houston, TX

9. Ulusal Androloji Kongresi Sunum Özetidir

Erkek faktörü nedenli infertilite tedavisinde İntrastop-lazmik Sperm İnjeksiyonu (ICSI) yöntemi bir devrim yaratmıştır. Ancak kaygı verici olan ICSI yönteminin klinik kullanıma girmeden önce hayvan modellerinde güvenilirlik ve etkinliği test edilmemiştir. Erkekte infertiliteye neden olan muhtemel genetik kusur yavrulara aktarılabilir.

Bu bağlamda bozulmuş sperm üretiminin genetik nedenlerinin ve genetik kusurların yavrulara aktarılmasının potansiyel sonuçları iyi bilinmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Dr. Lamb, “Kötü fertiliteye neden olan genler hayatın geri kalanında diğer sistemik problemlere neden olacak mı?” sorusunun cevap aramaktadır.

Dr. Lamb, “Non-Obstruktif Azospermi (NOA) olan erkeklerde uygunsuz DNA eşleşmelerini tamir eden protein (mismatch protein) veya genlerinde kusur vardır mıdır?” hipotezinden yola çıkmıştır. Fare modellerinde ve infertil erkeklerdeki çalışmaların bulguları DNA tamir kusurlarının bazı NOA tipleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bazı NOA erkek olgularında uygunsuz onarım proteinlerinin (MLH1, MLH2) ekspresyonu saptanmıştır. Dahası DNA tamir kusuru “Mutatör Fenotip” ile sonuçlandığını göstermiştir. Mutasyon oranları 2-3 kat artmakta, malignensi ve

infertilite ile ilişkilendirilmektedir.

Anormal tamir proteinlerinin ekspresyonunun fonksiyonel sonuçlarına da vurgu yapmaktadır. Mismatch protein kusuru olan NOA’lı erkeklerde hücreler aynı kanser hücreleri gibi davranmakta, Mitomisin-C ve MNNG (N-methyl-N’-nitro-N-nitrosoguanidine) gibi alkilleyici ajanlara direnç göstermektedir. Normal hücreler toksik ajan maruziyetinde ölürken bu hücreler büyümeye devam eder. Bilinen tamir proteinlerine ilaveten NOA’lı erkeklerde 16 yeni DNA tamir proteinde azalma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak NOA’lı erkekler DNA tamir kusuru vardır. Bunlar mismatch proteinlerde mutasyon ve gende anormal lokalizasyon yanında genomik kararsızlık, DNA hasarı yapan alkilleyici ajanlara karşı direnç gibi fonksiyonel sonuçlara ve DNA tamir proteinlerinin ekspresyonunda azalma ile sonuçlanmaktadır.

Özetleyen:

Uzm. Dr. Yılmaz Aslan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

3. Üroloji Kliniği

Dr. Memduh Aydın



Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Üroloji Kliniği

Dr. Memduh Aydın 15.10.1963 Diyarbakır'da doğdu. İlk ve Orta öğrenimini Silvan Temel Eğitim Yatılı Bölge Okulu'nda tamamlayan Dr. Aydın, 1983 yılında Batman Lisesi'nden mezun oldu. 1984 yılında Dicle Üniversitesi İnşaat Mühendisliği'nde yüksek öğrenimine başladı. İnşaat mühendisliğinin ilk senesini bitirdikten sonra 1985 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başlayan Dr. Aydın 1991 yılında mezun oldu. Nisan 1992 tarihinde Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Tıpta Uzmanlık eğitimine başladı. Asistanlık eğitim süresi içerisinde 6 ay volenter 6 ay da Sağlık Bakanlığı onayı ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında Dr. Ateş Kadioğlu kılavuzluğunda androloji eğitimi gören Dr. Aydın; antisperm antikoru (asa) ile varikosel arasındaki ilişki ve infertilite adlı tez çalışması ile 1997 yılında uzmanlık eğitimini tamamladı. Aynı yıl aynı hastanede uzman olarak çalışmaya başladı.

2007- 2009 yılları arasında özellikle kavernoza sinir hasarının ve infravezikal obstrüksiyonun penil ve mesane düz kasında RhoA/Rho kinaz, Sphingo lipid yolaklarına ve potasyum kanal fonksiyonlarına (Maxi-K) etkileri konusunda 2 yıl süre ile A.B.D'nin Yeshiva üniversitesi Albert Einstein College of Medicine'de Prof. Dr. Arnold Melman MD. ve Associate Prof. Dr. Michael DiSanto PhD kılavuzluğunda Research Fellow olarak çalıştı. Dr. Aydın'ın yurt dışında ve içinde yürüttüğü ve yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı androloji alanında ödül kazanmış çalışmalardan bazıları:

Dutasterid, Finasterid ve Kastrasyonun Fare Penis Dokusunda Oluşturduğu Elektron Mikroskobu Değişiklikleri ile Periferik Androjen Seviyeleri ve Nitrik Oksit Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması (Türk Tabipler Birliği Tez Yarışması birincilik ödüllü 2006)

S1P induced contraction of human corpus cavernosum smooth muscle is mediated by the Rho-Kinase pathway and is upregulated by diabetes (Sexual Medicine society of North America 2008 Basic Science Research Award 2008 CANADA)

Effect of Cavernous Neurotomy on Corpus Cavernosum Smooth Muscle: Alteration in Myosin Isoform Composition and the Sphingosine-1-Phosphate/Rho-kinase Signaling Pathway. (Basic Science Research Best of posters AUA 2009 Chicago/ USA).

Olarak sıralanabilir.

Dr. Aydın, American Urological Association, International Society for sexual and Impotence research, European Society for Sexual Medicine, European Urology Association, Türk Üroloji ve Türk Androloji Dernekleri'nin üyesi olup, uluslararası ve ulusal hakemli dergilerde yayınlanmış bir çok makelesi bulunmaktadır.

Ayrıca, Dr. Aydın'ın şu andaki dernek merkezinin yerinin satın alınması ve yaklaşık 10 yıla yakın Türk Androloji Bülteninin genel yayın yönetmenliği dahil Türk Androlojisine katkıları olmuştur. Halen Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde çalışmakta olup, evli ve iki çocuk babasıdır.

Cinsel sağlığa yönelik hemşirelik yaklaşım modelleri

Öğr. Gör. Ferhan Açıkgöz

Düzce Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Konuralp Yerleşkesi

Giriş

Evrensel bir olay olan cinsellik bireyin fiziksel, psikolojik ve sosyal yaşantısının önemli bir yönüdür. Yaşı, kökeni ya da kültürü ne olursa olsun her insanın temel gereksinimlerinden biri olan cinsellik, yalnızca üreme için yapılan biyolojik bir fonksiyon değil, kişilerarası duyguların iletişimine yarayan, yaşamın önemli bir parçasıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü cinsel sağlığı, somatik, emosyonel, entelektüel ve sosyal bileşenleri olumlu yönde bütünleştiren, zenginleştiren ve kişiliği, iletişimi, sevgiyi geliştiren bütünlük olarak tanımlamaktadır (2).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımından yola çıkarsak bireylerin biyopsikososyal tam bir iyilik halinde olmaları için cinselliğin sağlıklı yaşanması önemli yer tutarken, sağlığın bozulduğu durumlarda cinsel sağlığı olumsuz yönde etkileyebilmektedir (3-7). Hastalık yaşamında ortaya çıkan cinsel yaşam değişiklikleri ile ilgili hastaların ve eşlerinin profesyonel yardıma gereksinimleri olmaktadır. Hemşireler sağlık ekibinde hastalarla daha sık ve uzun zaman geçiren, yakın ve doğrudan ilişki kuran, bakım sürecinde eğitim ve danışmanlık hizmetleri sunan profesyonel meslek elemanlarıdır. Bu nedenle hemşireler hastalara cinsel yaşamla ilgili sorunlarda yardım etmede anahtar role sahiptirler.

Cinselliğin hemşirelik bakımının önemli bir parçası olması gerektiği bilindiği halde hemşirelerin bu konuyu ele almada güçlük yaşadıkları görülmektedir (8,9). Sağlık profesyonellerinin cinselliği tartışmamasının birçok nedeni olabilir. Cinsellik ve cinsel eğitim konusundaki bilgi açıkları, iletişim sıkıntıları, cinsellikle ilgili inanç ve tutumları nedeniyle çoğu zaman hemşireler cinselliği bakımın dışında düşünmektedirler. Bazı hemşireler hastalardan problem iletilmediğinde bu alanla ilgili bir sorun olmadığını varsaymakta, konunun hastalar tarafından açılmasını beklemektedirler. Oysa literatürde hastaların cinsel danışman-

lık almak istedikleri halde utandıkları için sessiz kaldıkları ifade edilirken, hemşirelerin ise görüşmenin kendileri tarafından başlatılması halinde hastaların mahrem alanlarına girdiklerini düşündüklerini belirttikleri görülmektedirler (10,11). Hemşireler cinsel danışmanlık ve rehberlik konusunda kendilerini yetersiz hissetmekte ve cinsel öykü konusunda güçlük yaşamaktadırlar. Cinsel öykü alınırken;

- Rahat bir ortam sağlanmalı,
- Mahremiyet sağlanmalı,
- Mümkün olduğunca cinsel partnerde görüşmeye dahil edilmeli,
- Anlaşılır bir dil kullanılmalı,
- Açık uçlu sorular sorulmalı,
- Etkin dinleme yöntemleri kullanılmalıdır (12).

Cinsel danışmanlık ve rehberlikte en güç kısım görüşmenin başlatılmasıdır. Sağlık profesyonellerinin cinselliği tartışmak için kullandıkları modellerin uygulanması görüşmenin başlatılmasına yardımcı olmaktadır. KAPLAN modeli, P-LI-SS-IT modeli, ALARM cinsel yanıt modeli, BETTER modeli hastalar ve sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimi başlatan ve sorunları belirlemede başarı ile kullanılan modellerdir. Bu derlemede cinsel danışmanlık ve rehberlikte hemşirelere yardım edici bu modellerin tanıtımı amaçlanmıştır.

Kaplan modeli

Hemşirelere cinsel sorunları değerlendirmede Kaplan'ın modeli yol gösterebilir. Bu model aşağıdaki unsurları içerir (12).

Cinsel öykü alma

- Hastanın esas yakınması-temel cinsel kaygısı,
- Cinsel fonksiyon durumu
- Genel sağlık durumu

- Şimdiki genel sağlık durumu
- Geçmişteki genel sağlık öyküsü
- Şu anda kullanılan ilaçlar (örn: antihipertansif ilaçlar, antipsikotik ilaçlar, endokrin ilaçlar gibi).
- Aile ve psikososyal öykü
- Geçmişteki cinsel deneyimleri
- İlişkileri
- Aile tutumları
- Kültürel ve dini inançlar.
- İlişkilerin değerlendirilmesi
- Bekar, evli, ayrılmış, dul, tekrar evlenmiş,
- Heteroseksüel, homoseksüel,
- Çocuk.
- Özet ve öneriler
- Tedaviye gerek yok,
- Tekrar görüşme,
- Spesifik öneriler,
- Sevk etme

P-li-ss-it modeli

Hastalarının sorunlarına yararlı bir cinsel danışma ve tedavi modeli olan P-LI-SS-IT modeli dört basamaklı yaklaşımdan oluşur.

İzin verme (P-Permission): Modelin ilk basamağıdır. Hastaya ne yapacağını anlatmayı değil, hasta ve eşinin cinselliğe yönelik duygu, düşünce ve endişelerini ifade etmelerine izin vermeyi kapsar. Bu basamakta önemli olan iletişim becerilerini doğru kullanmaktır. Hasta ve eşinin rahat konuşabilmesi için genel konularla başlanıp, özele doğru inilmesi bireylerin cesaret kazanmasına yardımcı olur. Örneğin; “Hastalığınızdan sonra cinsel ilişkiniz nasıl etkilendi? Bu konuda konuşmak ister misiniz?” veya “Bu durumdaki birçok insanın cinsel yaşamı ile ilgili endişeleri vardır. Sizin bu konu hakkında konuşmak istediğiniz ya da sormak istediğiniz bir şey var mı?”. İzin verme, endişeleri çözmede yararlı olmazsa ikinci basamağa geçilmelidir.

Sınırlı Bilgi (LI-Limited Information): Hastalık ve uygulanan bütün tedavilerin cinsel yaşam üzerindeki yan etkileri ve bu etkilere yönelik bilgi vermeyi kapsar. Bu bilgiler uygulanan tedavi etkilerinin bütün olarak tartışılmasını içerir. Bilgi kaynağı olarak hemşirelerin önemli rolü vardır. Doğru verilen bilgiler bireylerin cinsel yaşamları ile ilgili endişelerinde baş etmeyi kolaylaştırabilmektedir.

Özel Öneriler (SS-Specific Suggestions): Özel öneri-

ler verebilmek için bireyler ile ilgili özel bilgiler edinilmelidir. Özel öneriler daha çok davranış değişikliklerini amaçlar. Cinsel yaşam kalitesini arttırmak için özel stratejileri ve eğitimin bir kısmını içerir. Kemoterapi ve radyoterapi ile ilişkili vajinal kuruluğu gidermede kullanılabilecek kayganlaştırıcıların tartışılması, romatizma ağrılarında farklı pozisyonları denenmesi ve cinsel aktivite öncesinde analjezik önerilmesi örnek olarak verilebilir. Cinsel sorunların çoğunda bu yaklaşımla başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Eğer sorun çözülmezse son basamağa geçilmelidir.

Yoğun Tedavi (IT-Intensive Therapy): Modelin son basamağıdır. Daha ayrıntılı danışmanlık gerektiğinde, hasta ve eşini konu ile ilgili uzman kişilere göndermeyi ifade eder.

Hastalık ve tedavilerinin neden olduğu cinsel yaşam değişiklikleri ve bu değişikliklerin giderilmesine yönelik sistematik bir yöntemin benimsenmesi ile hastaların cinsel yaşamlarının daha kaliteli olması sağlanabilir. P-LI-SS-IT modeli de bu konuda pek çok kaynakta kullanılması önerilen yöntemlerin başında gelmektedir (11,13-16).

Alarm cinsel yanıt modeli

Sağlık profesyonelleri hastalarla biraya gelerek ALARM cinsel yanıt modelini kullanarak ayrıntılı görüşme yapabilirler (17).

Cinsel Aktivite (Activity): Cinsel aktivitenin sıklığı ile ilgili verileri içerir.

Libido/Cinsel İstek (Libido\Desire): Cinsel aktiviteye istek veya ilginin değerlendirmesini içerir.

Uyarılma\Orgazm (Arousal\Orgasm): Uyarılma ve orgazm yeteneğinin değerlendirmesini kapsar.

Çözülme (Resolution): Cinsel rahatlama\çözülmenin değerlendirilmesini kapsar.

Tıbbi Öykü (Medical History): Cinsellikle ilişkili tıbbi öyküsü ile ilgili verileri içerir.

Better modeli

Cinselliği konuşmada hastalar ve sağlık profesyonelleri arasında iletişimi kolaylaştıran diğer bir model BETTER modelidir. BETTER modeli hastalarla cinselliği konuşmak ve değerlendirmek amacıyla onkoloji hemşireleri için geliştirilen, bazı kelimelerin baş harflerinin bir araya gelmesinden oluşan bir modeldir (11,17).

Konuyu gündeme getirmek (Bringing up the topic):

Hastalarla cinsel sorunları gündeme getirmeyi kapsar. Örneğin; “Prostat kanseri tedavisi sonrası çiftler cinsel yaşamları hakkında sorular sorarlar. Eğer sizin sorunuz varsa çekinmeden sorabilirsiniz.”

Cinselliğin hayatın önemli bir parçası olduğunu açıklamak (Explaining that sex is an important part of quality of life): Bu yöntem tartışmayı normalleştirir ve hastanın daha az sıkılmasını veya yalnız hissetmesini engelleyebilir.

Hastalara kaygıları ile ilgili yeni kaynaklar bulacağını söyleme (Telling patients that resources will be found to adres their concerns): Örneğin; “Bayan A. cinsel ilişki sırasında niçin ağrı deneyimlediğinizden emin değilim. Doktor B. ile bugün bu konu hakkında görüşeceğim veya tercih ederseniz size de en uygun olan erken dönemde randevu ayarlayabiliriz.”

Görüşmenin zamanlanması (Timing of intervention): Cinsel konuları konuşmaya hazır olmayan hastalar gelecekte bilgi talep edebilir. Örneğin; “Endometrial kanser tedavisi sonrası cinsellikle ilgili kitap ve videolara sahibiz. Burada merkezle temasa geçebileceğiniz telefon numarası ve adresi var.”

Tedavinin yan etkileri konusunda eğitim (Education regarding sexual side effect of treatment):

Hastayı tedavinin cinselliğe yan etkileri hakkında bilgilendirmek, diğer yan etkileri bilgilendirmek kadar önemlidir. Örneğin; “Bazı kadınlar histerektomi sonrası orgazm değişiklikleri hissettiklerini söylüyor. Siz böyle bir durum yaşadınız mı? ”

Kayıtme (Recording): Hastanın dosyasında cinsellik veya cinsel yan etkileri konusunda yapılmış konuşmanın kısa bir özetinin bulundurulmasıdır (11,17).

SONUÇ

Cinselliği konuşmak zordur ancak imkansız değildir. Cinselliği tartışmada uygun zaman ve doğru iletişim tekniklerini kullanmak önemlidir. Sağlık personeli ile hastalar arasındaki iletişim için etkin dinleme, etkin soru sorma, sessizliği kullanma, yansıtma, özetleme gibi tekniklerin kullanımının yanı sıra uygun modellerin kullanılması hastaların sorunlarını tanımlamaya yardımcı olacaktır. Tanımlanan sorunlar ile ilgili eğitim planlanması ve uygulanması, gerektiğinde hastaların danışmanlık hizmetlerine yönlendirilmesi cinsel sağlığın sürdürülmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. Şahin D, Arsaluys K. Sık görülen iki cinsel işlev bozukluğu: vajinismus ve erken boşalmada değerlendirilme tanı ve tedaviler. Özkan MB. Fiziksel hastalıklarda cinsel sorunlar.; Roche Müstehzarları Sanayi AŞ; İstanbul, 2001; 13-17.
2. Butler PA. Sexual health—a new focus for WHO. *Progress in Reproductive Health Research* 2004; 67.
3. Hughes MK. Sexuality and the cancer survivor.; *Cancer Nursing*. 2000;23(6):477-482.
4. Katz A. The sound of silence: sexuality information for cancer patients.; *J Clin Oncol*. 2005a; 23(1):238-241.
5. Akin S. Kalp hastalıklarında cinsel disfonksiyon prevalansı.; *Androloji Bülteni*. 2009 Mart; 37: 172-174.
6. Akıncı Çil A., Koah'lı hastalarda cinsel disfonksiyon.; *Androloji Bülteni*. 2011 Haziran; 45: 164-167.
7. Yıldız H., Pınar R., Diyabetli hastalarda cinsel işlev bozukluğu prevalansı.; *Androloji Bülteni*. 2011 Haziran; 45:168-170.
8. Guthrie C. Nurses perceptions of sexuality relating to patient care.; *J Clin Oncol*. 1999; 8:3:13-321.
9. Henson HK. Breast cancer and sexuality.; *Sexuality and Disability*. 2002; 20 (4):261-275.
10. Kuzu N, Hacettepe üniversitesi hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin cinselliği ilişkin bilgilerini hasta bakımında kullanma durumları. Yüksek lisans tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1993.
11. Katz A. Sexually speaking. Do ask, do tell Why do so many nurses avoid the topic of sexuality?; *Am J Nurs*. 2005b; 105(7):66-68.
12. Gossfeld LM., Cullen ML Sexuality and Fertility Issues. In: *Women and Cancer A Gynecologic Oncology Nursing Perspective.*; Second edition J. Moore-Higgs (ed), Jones and Bartlett Publishers London, 2000; 476-486.
13. Zmijewski CH. Sexual counseling by the ET nurse:If not you, then who?; *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2002; 29(4):184-185.
14. Çeviri: Kaplan S., Arslan H. Cinsel sağlık bakım ihtiyaçlarının değerlendirilmesinde genişletilmiş plissit modelinin uygulanması.; *Androloji Bülteni*; 2008 Mart; 32:92.
15. Taylor B., Davis S. The extended plissit model for addressing the sexual wellbeing of individuals with an acquired disability or chronic illness.; *Sex Disabil*. 2007; 25:135-139.
16. Ayaz S. Approach to sexual problems of patients with stoma by plissit model: An Alternative.; *Sex Disabil*. 2009; 27:71-81
17. Hordern A. Intimacy and sexuality after cancer.; *Cancer Nursing*. 2008; 31 (21): 9-17.

Diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğu

Dr. Cevper Ersöz, Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir Tepeler, Yrd. Doç. Dr. Tolga Akman, Doç. Dr. Abdullah Armağan
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Dünya sağlık örgütünün 1974 raporunda cinsel işlevin birey sağlığı açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır (1). Cinsel işlev bozukluğuna yol açan sebepler arasında diyabet (2), dislipidemi (3), obezite ve metabolik sendrom (4) bulunmaktadır. Kentleşme oranının artması, yaşam süresinin uzaması, obezite prevalansının artması ve hareket kısıtlılığı ile birlikte diyabetli populasyon yüzdesi gittikçe büyümektedir. Diyabetin bilinen komplikasyonları arasında birçok medikal hastalık (5), psikososyal bozukluk (6) ve cinsel işlev bozukluğu bulunmaktadır (7). Birçok çalışmada da gösterildiği gibi erkeklerde diyabetin diğer komplikasyonları ortaya çıktığında erektil disfonksiyon gelişme riski oldukça yükselmektedir (8). Bununla birlikte diyabetin, erkek ve kadında aynı nörovasküler komplikasyonlar ortaya çıkartmasına rağmen kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun sebepleri kesin değildir (2-9). Olası sebepler arasında organik ve psikososyal faktörlerin sinerjik sonuçlarının ortaya çıkmasının olduğu düşünülmektedir.

Diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun prevalans ve etyolojisi

Kadın cinsel işlev bozukluğu dünya genelinde çok sık görülen bir rahatsızlıktır. Avrupa üroloji kılavuzları da dahil üroloji kaynakları öncelikle erkek cinsel işlev bozukluğunu değerlendirmekte ve bu da kadın cinsel işlev bozukluğunda standart tanım eksikliklerine sebep olmaktadır. Genel popülasyonda kadın cinsel işlev bozukluğu %25-63 arasında değişmektedir (10). Diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğunu, yazarlar farklı aralıklarda bildirmektedir. Nowosielski ve arkadaşları (11) cinsel işlev bozukluğunu tip 1 diyabetik kadınlarda %17-71, Esposito ve arkadaşlarının (12) yaptığı 595 tip 2 diyabetik kadında sorgulama sonrası prevalansı %54 olarak bildirmiştir. Buna karşın Tagliabue ve arkadaşlarının (13) çalışmasında tip 1 diyabetik kadınlarda kontrol grubuna göre cinsel işlev bozukluğu

prevalansı arasında fark saptanmamış, bu kadınlarda olası faktörün yüksek depresyon oranı olduğu belirtilmiştir. Salonia ve arkadaşları (14) ise kadın cinsel işlev bozukluk prevalansının menstrüel siklusun foliküler faz ile karşılaştırıldığında luteal fazda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Enzlin ve arkadaşlarının (15) tip 1 diyabetik 652 kadında 10 yıllık çalışmanın sonuçlarında cinsel işlev bozukluk prevalansı, libido kaybı, orgazm problemi, vajina kuruluğu, uyarılma bozukluğu ve ilişkide ağrı oranlarını sırasıyla %35, %57, %51, %47, %38 ve %21 olarak bildirmişlerdir. Buna benzer bir çalışmada ise Esposito ve arkadaşları (12) cinsel işlev bozukluk prevalansını menopoza girmiş kadınlarda, menopozda olmayan kadınlara oranla yüksek bulmuşlar (%65.9-%41), bununda menopozda olan kadınlarda vajina kuruluk oranının fazla olmasına bağlamışlar.

Diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun patofizyolojisi

Diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğu sebepleri arasında hiperglisemi, infeksiyonlar, nörovasküler ve fizyolojik bozukluklar sayılabilir (16-17). Kadın ve erkeklerde diyabetin komplikasyonları farklılık gösterebilir. Eretil disfonksiyon (ED) erkeklerde kan şekeri regülasyonu ile ilişkili ve diğer faktörler olan kardiyovasküler hastalık ve diyabetik nöropatiye bağlı olarak gelişir (18-19). Tip 1 diyabetli kadınlardaki, kadın cinsel işlev bozukluğu çoğunlukla kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili bulunmamıştır. Bunun yanında azalmış libido, uyarılmada bozukluk ve ilişki sırasında ağrının patogenezinde etkili olan faktörler sırasıyla nöropati (20), vasküler bozukluklar (15) ve psikolojik şikayetlerdir (15). Bir çalışmada metabolik sendrom ve dislipidemik damar hasarı tip 2 diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğu için bağımsız risk faktörü olmakla birlikte mutlak risk faktörleri ise kişinin depresyon durumu ve medeni hali gösterilmiştir (12). Hiperglisemi mukoz

membranlardaki sıvıyı azaltarak vajinal kuruluğa sebep olmaktadır bu da infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (21). Rat çalışmalarında saptanan klitoral uyarılma azalmasıyla birlikte vajinal kan akımında düşme, klitoral ve vajina dokusunda difüz fibrozis meydana gelmesi sonucunda cinsel cevapta azalma olmaktadır (22-23). Estrojen, testosteron ve progesteron cinsel işlevde önemli hormonlardır. Estrojen, mukozal epitel dokusu, genital kan akımı ve duyu eşiği için önemlidir. Androjenler ise uyarılma, istek ve orgazm da rol oynamaktadır (24). Salonia ve arkadaşlarının (14) çalışmasında belirtilen kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun menstürel siklusun lüteal fazında yüksek prevalansı olması total testosteron seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek ve foliküler fazda $\Delta 4$ -Androstenedione ve DHEAS'ın kontrol grubuna göre düşük saptanmasına bağlamışlardır. Literatürde karşıt görüşler olmakla birlikte tip 2 diyabetli kadınlarda, tip 1 diyabetli kadınlara göre daha yüksek oranda cinsel işlev bozukluğu görülmektedir. Bunun sebebi olarak tip 2 diyabetin ileri yaş, yaşa bağımlı menopoz, kronik hastalıkların artması ve depresyonun yüksek oranda görülmesidir (21-25-26).

Diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğu tarama ve tanı yöntemleri

Kadınların cinsel işlev bozukluğu sorgulamasında kısıtlayıcı faktörler arasında doktorun deneyim eksikliği, cinsel yaşam ve fonksiyonları rahat konuşabilme ortamı oluşturmada yetersizlik ve kişisel tabular sayılabilir. Objektif tanı metodu kullanımı oluşturma amaçlı sorgulama formları büyük önem taşımaktadır. Kadında cinsel işlev bozukluğunu belirlemek amaçlı birçok form bulunmaktadır. Bunlarda en sık kullanılanı Female Sexual Function Index (FSFI) ülkemizde yapılan bir çalışmada geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (27). FSFI, 19 sorudan oluşmaktadır. Kadınların son 4 haftadaki durumu sorgulanmakta ve cinsel istek, uyarılma, orgazm, ağrı, vajen kuruluğu, memnuniyet alanları araştırılmaktadır. Toplam puan 2 ile 36 arasında değişmektedir. Diğer sorgulama formları ise Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF-W), Derogatis Interview of Sexual Functioning (DISF), Female Sexual Distress Scale (FSDS) olmakla birlikte literatürde kullanımına çok sık rastlanılmamıştır (28). Sorgulamada tam bir anamnez önemlidir. Altta yatan risk faktörleri açısından tüm eşlik edebilecek hastalıklar sorgulanmalıdır.

Diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun tedavisi

Hastalar için belirli bir tedavi şekli yoktur. Depresyon öncelikle tedavi edilmeli, diyabetik kontrol sağlanmalıdır. Bir çalışmada cinsel işlev bozukluğu olan kadınlarda Akdeniz diyetinin FSFI puanlarında yükselme sağladığı belirtilmiştir (29). Menopozdaki kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunun tedavisinde östrojenin yeri vardır. Bu hastalarda medikal tedavi sonrası vajina mukoza epitelinin profilyasyonu başlamakta, vajinal kan akımı artmakta ve vajina kuruluğu azalmaktadır (30). Patofizyolojide belirtilen androjen azlığında orgazm, uyarılma ve cinsel istek bozukluğu meydana gelmektedir. Bununla birlikte androjenlerin replasmanında maskülinizasyon, hepatik ve kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı uzun süreli tedavide önerilmemektedir (30). Bununla birlikte normal kan SHBG düzeyinde ve perimenopozal kadında uyarılma ve cinsel istekte kayıp gelişmişse günlük %1 transdermal testosteron replasmanının cinsel fonksiyon bozukluğunda güvenle kullanılabilir olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (31). Tibolon, selektif doku östrojenik aktivite düzenleyicisidir. Menopozal vazomotor semptomları azaltması amaçlı konvensiyonel hormon replasman tedavisi ile aynı etkiye sahip olmakla birlikte cinsel işlev bozukluğuna daha olumlu etki göstermesidir (32-33). Diğer medikal tedaviler ise fentolamin, apomorfin, melanosit indukleyici hormon ve seratonin reseptör agonistleridir. Medikal dışı tedaviler arasında ise pelvik taban kas egzersizi yer almaktadır (34). Bu çalışmada cinsel işlev bozukluğu olan 26 kadın değerlendirilmiş ve tedavinin ortasında ve sonunda pelvik kas gücünün artmasıyla birlikte FSFI skorunda önemli derecede yükselme saptanmıştır.

Sonuç

Cinsel işlev bozukluğu tip 1 ve tip 2 diyabetik kadınlarda hayat kalitesini kötü etkilemektedir. Hastalar dikkatli bir fizik muayene, anamnez ve ek hastalıklar açısından değerlendirilmeli, sorgulamada en sık kullanılan FSFI formu kullanılarak objektif kriterler sonucuna göre değerlendirilmelidir. Hastaların tedavisine multidisipliner olarak yaklaşılmalı, yaşam tarzında değişiklik, diyabetik kontrol, psikoterapi ve medikal tedaviler açısından değerlendirilmelidir.

Kaynaklar:

1. WHO. *Serie de rapports techniques*, n: 572, 1975.
2. Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, Bosteels J, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 672-677, 2002
3. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Giugliano F, Autorino R, De Sio M, Cozzolino D, Saccomanno F. Hyperlipidemia and sexual dysfunction in premenopausal women. *J Sex Med.* 2009; 6: 1696-703.
4. Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome and sexual dysfunction. *Int J Impot Res.* 2005; 17: 391-8.
5. Anon. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
6. Ryan CM. Psychological factors and diabetes mellitus. In *Textbook of Diabetes* Pickup J, Williams G, (eds) Oxford, U.K., Blackwell Science 1997, 1-17.
7. Thomas AM, LoPiccolo J. Sexual functioning in persons with diabetes: Issues in research, treatment, and education. *Clinical Psychology Review* 1994; 14: 61-86.
8. Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, Santeusano F, Chatenoud L, Colli E, Lavezzi M, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 524-31.
9. Guay AT. Sexual dysfunction in the diabetic patient. *Int J Impot Res* 2001;13(Suppl 5): 47-50.
10. Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR, Bachmann GA. Prevalence of sexual dysfunction in women: Results of a survey study of 329 men in an outpatient gynaecological clinic. *J Sex Marital Ther* 1993;19:171-88.
11. Nowosielski K, Droszdzol A, Sipinski A, Kowalczyk R, Skrzypulec V. Diabetes mellitus and sexuality-Does it really matter? *J Sex Med* 2010;7:723-35.
12. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano F, Romano M, Giugliano D. Determinants of female sexual dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res.* 2010 May-Jun;22(3):179-84.
13. Tagliabue M, Gottero C, Zuffranieri M, Negro M, Carletto S, Picci RL, Tomelini M, Bertaina S, Pucci E, Trento M, Ostacoli L. Sexual function in women with type 1 diabetes matched with a control group: depressive and psychosocial aspects. *J Sex Med.* 2011 Jun;8(6):1694-700.
14. Salonia A, Lanzi R, Scavini M, Pontillo M, Gatti E, Petrella G, Licata G, Nappi RE, Bosi E, Briganti A, Rigatti P, Montorsi F. Sexual function and endocrine profile in fertile women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Feb;29(2):312-6.
15. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, Brown J, Wessells H, Gatcomb P, Rutledge B, Chan KL, Cleary PA. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: long-term findings from the DCCT/ EDIC study cohort. *DCCT/EDIC Research Group. Diabetes Care.* 2009 May; 32(5):780-5.
16. Giraldi A, Kristensen E. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J Sex Res.* 2010; 47: 199-211.
17. Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, Bosteels J, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years research. *Diabet Med* 1998; 15: 809-15.
18. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-544.
19. Hisasue S, Kumamoto Y, Sato Y, Masumori N, Horita H, Kato R et al. Prevalence of female sexual dysfunction symptoms and its relationship to quality of life: a Japanese female cohort study. *Urology* 2005; 65: 143-148.
20. Erol B, Tefekli A, Sanli O, Ziylan O, Armagan A, Kendirci M et al. Does sexual dysfunction correlate with deterioration of somatic sensory system in diabetic women? *Int J Impot Res* 2003; 15: 198-202.
21. Rockliffe-Fidler C, Kiemle G. Sexual function in diabetic women: A psychological perspective. *Sexual and Relationship Therapy* 2003; 18: 143.
22. Park K, Ahn K, Chang JS, et al. Diabetes induced alteration of clitoral hemodynamics and structure in the rabbit. *J Urol* 2002; 168: 1269-72.
23. Park K, Ryu SB, Park YI, et al. Diabetes mellitus induces vaginal tissue fibrosis by TGF-beta 1 expression in the rat model. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 577-87.
24. Frank JE, Mistretta P, Will J. Diagnosis and treatment of female sexual dysfunction. *Am Fam Physician* 2008; 77: 635-42.
25. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Vietorisz D, Smith H. The differential impact of diabetes type on female sexuality. *J Psychosom Res* 1987; 31: 23-33.
26. Sarkadi A, Rosenqvist U. Intimacy and women with type 2 diabetes: an exploratory study using focus group interviews. *Diabetes Educ* 2003; 29: 641-652.
27. Yılmaz CA, Eryılmaz HY. Kadın cinsel fonksiyon sorgulama indeksinin (IFSF) geçerlilik-güvenirlilik çalışması. *Androloji Bülteni* 2004; 18: 275-6.
28. Jones LR. The use of validated questionnaires to assess female sexual dysfunction. *World J Urol* 2002; 2: 89-92.
29. Giugliano F, Maiorino MI, Di Palo C, Autorino R, De Sio M, Giugliano D, Esposito K. Adherence to Mediterranean diet and sexual function in women with type 2 diabetes. *J Sex Med.* 2010 May;7(5):1883-90.
30. Wylie K, Malik F. Review of drug treatment for female sexual dysfunction. *Int J STD AIDS* 2009; 20: 671-674.
31. Davis SR, Jane F. Sex and perimenopause. *Aust Fam Physician* 2011; 40(5):274-8.
32. Nathorst-Boos J, Hammar M. Effect on sexual life-a comparison between tibolone and a continuous estradiol/norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997;26:15-20
33. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:161-8
34. Piassarolli VP, Hardy E, Andrade NF, Ferreira Nde O, Osis MJ. Pelvic floor muscle training in female sexual dysfunctions. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32(5):234-40.

Kuzey Amerikalı bayan tıp öğrencilerinde cinsel işlev ve depresif semptomlar

Shindel A.W., Eisenberg M.L., Breyer B.N., Sharlip I.D., Smith J.F.,
J Sex Med 2011;8:391-399

Depresyon ve anksiyete tıp öğrencilerinde genel toplumda olduğundan daha sık görülür. Erkek öğrencilerle karşılaştırıldığında kız öğrencilerin depresyona, genel anksiyeteye, stresli hayatın negatif yanlarına daha yatkın oldukları bulunmuştur. Depresyonun, kadınların %40'ında cinsel istek azalması ve orgazm olamama gibi cinsel ilev bozukluklarına neden olduğu belirtilmektedir. Yakın zamanlı bir çalışmada tıp fakültesinde okuyan bayan öğrencilerde %60'lara varan oranda cinsel işlev bozuklukları olabileceği rapor edilmektedir. Mevcut çalışmanın amacı Kuzey Amerikalı bayan tıp fakültesi öğrencilerindeki depresyon ve anksiyete prevalansını belirlemek ve cinsel işlev ile depresyon ilişkisinin ortaya konulabilmesidir.

Çalışmaya davet, elektronik posta yoluyla Amerika Tıp Öğrencileri Birliği, Öğrenci-Doktor Birliği ve internet yoluyla Medscape.com sitesinden Şubat 2008'den Temmuz 2008'e kadar yayınlanmış ve çalışma için insan araştırma komitesinden onam alınmıştır. Depresyonun varlığını ve derecesini ölçen 20 sorudan oluşan epidemiyolojik depresyon çalışma skalası (CES-D) ve anksiyete semptomlarını değerlendirmek için 6 maddeden oluşan kısa Spielberger Anksiyete testi (STAI) kullanılmıştır. Aynı zamanda olguların yaş, etnisite gibi demografik karakteristikleri, seksüel durum (evet/hayır), evlilik durumu (evet/hayır), tıp fakültesinin yeri, tıp fakültesinin kaçınıcı yılında olduğunu içeren bilgiler de kaydedilmiştir.

Kadın cinsel işlev değerlendirme indeksinde 6 ana bulguyu değerlendirmek için 19 sorudan oluşan anket kullanılmıştır. Toplam FSFI bu ayrı bulgular toplanarak bulunmuştur. Sadece bütün soruları cevaplayan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup toplam skor 26,55 ve altında olanlar cinsel işlev açısından yüksek riskli olarak kabul edilmiştir (HRFSD).

Depresyonla diğer parametreler arasındaki ilişki odds ratio ile belirgin depresif semptomlarla HRFSD arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise seçilmiş çok değişkenli

model geliştirilmiştir.

Toplam 1241 bayan her iki testi de cevaplamış olup ortalama yaş 25,4'dir. Belirgin depresif semptomlar 569 (%45,9) olguda mevcut olduğu tespit edilmiştir. HRFSD için %50'si kriterleri karşılıyordu. Yorgunluğa ve strese bağlı cinsellikten kesilme oranları %74 ve %66'dır.

Yirmisekiz yaşından büyüklerde, 22 yaşından küçüklerle göre depresif semptomların görülme oranı anlamlı derecede fazladır. Hispanic bayanlarda beyaz ırktan kadınlara göre depresif semptomlar daha fazla tespit edilmiştir. Yüksek anksiyete değerleri yüksek depresif semptomlarla ilişkili bulunmuştur. Diğer özel seksüel davranışlar (masturbasyon, vaginal seks, anal seks, aynı cinsten partner, karşı cinsten partner, seksüel haz için acı verme gibi) anlamlı olarak depresif semptomlarla ilişkili bulunmuştur. Seksüel ilişkide bulunma, ilişki sıklığı, daha iyi FSFI ve ISL skorları daha düşük depresyon skorları ile ilişkilidir. HRFSD de stres, yorgunluk ve hastalıktan sekse ara verme gibi yüksek depresif semptomlarla ilişkilidir.

Yaş, ırk, seksüel durum, çocuk sahibi olmak, anksiyete, hayat boyu partner, ilişki sıklığı, son 6 aydaki partner sayısı, cinsel ilişki içinde olma, HRFSD depresif semptomlarla ilişkili bulunmuştur.

Benzer bir çalışmada 634 Amerikalı bayan tıp fakültesi öğrencisinde %42 depresyon görülmüştür. Bu sonuç mevcut çalışma sonuçları ile benzer çıkmıştır. İntrinsik ve ekstrinsik faktörler depresif semptomların ağırlığını artırabilir. Bu semptomlar tek başlarına önemli olsa da, tıp öğrencilerinde yapacakları tedavileri olumsuz etkileyebileceği için ayrı bir önem arz etmektedir. Stres, depresyon ve anksiyete akademik performansı negatif yönde etkileyen etkenler olup depresyon semptomları yüksek intihar riskiyle ilişkili bulunmuştur.

Yazarların ifadesine göre son zamanlarda tıp öğrencilerinde seksüel durumun depresyonla ilişkisi hakkında araştırma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmada değişik seksü-

el durumların depresyonla anlamlı ilişkisi bulunmuştur.

Çalışmanın kısıtlamaları, katılımcıların Kuzey Amerika Tıp Fakültesi öğrencilerini tam olarak temsil etmemesidir. İnternet üzerinden katılım bütün tıp öğrencilerini temsil etmeyebilir. Kısıtlamalara rağmen bu çalışma tıp öğrencilerindeki depresyon ve seksüel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Yükseltilmiş seksüel fonksiyon ve iyi mental durum tıp öğrencilerinin performansını artırmaktadır.

Sonuç olarak psikolojik rahatsızlıklar Kuzey Amerikalı

bayan Tıp öğrencilerinde yaygındır. Yüksek HRFSR riski, yüksek depresyon oranlarıyla ilişkili olup bu ilişki orgazm sorunları olanlarda daha kuvvetlidir. Tıp öğrencilerinin psikolojik sorunları, sadece kendilerini değil, sosyal çevrelerini, arkadaşlarını ve hastalarını etkileyebileceği için daha önem kazanmaktadır.

Çeviri:

Dr. Sezgin Okçelik, Doç. Dr. Cüneyt Adayener

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Kentde yaşayan düşük gelir statüsündeki kadınlarda cinsel işlev bozukluğu

Worly B, Gopal M, Arya L.

Int J Gynaecol Obstet 2010;111: 241-244.

Cinsel işlev bozukluğu, stres ile birlikte uyarılma veya psiko-fizyolojik cinsel performanstaki yaşanan rahatsızlık olarak bildirilmiştir. Cinsel işlev bozukluğu yaygın bir sorundur ve dört ana gruptan oluşmaktadır; cinsel istek, uyarılma, orgazm, cinsel ve cinsel olmayan ağrı bozuklukları olmakla birlikte kadınlarda prevalansı %12-%63 arasında bildirilmektedir. Şehir içinde yaşayan düşük gelir seviyesi, sosyal ve sağlık hizmetine erişimi güç olan kadınlar yüksek risk oluşturmaktadır. Bu kadınlarda depresyon yaygın bir klinik bulgudur. Bu çalışmanın amacı cinsel işlev bozukluğunun klinik ve demografik verilerle ortaya çıkarılmasıdır. Yazarın hipotezi ise cinsel işlev bozukluğunun depresyon ve üriner semptomların yanı sıra partner erektil disfonksiyon ile de ilişkisinin olmasıdır

Çalışmaya kadın doğum polikliniğine iki ay içinde ardışık olarak başvuran son 6 ay içinde cinsel aktif, 18 yaş üstü ve doğum kontrolü uygulayan kadınlar dahil edilmiş, hamileler ve çalışmayı bitiremeyecek kadınlar çalışma dışı tutulmuştur. Cinsel işlev bozukluğu, kadın cinsel işlev bozukluğu indeksi (FSFI) kullanılarak ölçülmüştür. Bu test cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan kadınları ayırt etmeye yarayan 19 sorudan oluşmaktadır. FSFI skorunun 26 ve altında olması cinsel işlev bozukluğu açısından anlamlıdır. Depresyon varlığı ise Epidemiyolojik araştırmalar merkezi depresyon ölçeği (CES-D) ile sorgulanmıştır. Sonuçların 16 ve üstü olması depresyon olarak yorumlanmıştır. Hastalar ayrıca acil sıkışma inkontinansı açısından da sorgulanmıştır. Kadınlara eşlerinin cinsel işlev bozukluğunun ortaya çıkartılması amaçlı tek soru sorulmuştur. Sürekli değişkenler non-parametrik t-test, sabit datalar da π^2 ve fisher testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya katılan 102 kadının FSFI skorlamasına göre 38'i (%37,3) cinsel işlev bozukluğu kategorisine 64'ü (%62,7) ise kontrol grubuna alındı. FSFI sorgulamasında cinsel işlev bozukluğu olan kadınlarda uyarılma, cinsel istek ve orgazm skoru anlamlı olarak düşüktü. Kadınların ortalama yaşı 31 ± 10.4 ve ortalama vücut kitle indeksi 28.2 ± 5.3 olarak saptandı. Sonuçta kadınların çoğu kilolu

kategorisinde bulunmaktaydı. Çoğunun en azından lise diploması vardı (%88.2). Cinsel işlev bozukluğu olan kadınlar önemli derecede daha yaşlı, işsiz olma olasılıkları yüksek ve daha muhtemel Afro-Amerikalı kadınlardı. Uyku problemleri (%41.2), depresyon (%41.2), acil sıkışma hissi (%26.5) ve 4 yada fazlası ilaç alımı(%16.7) dahil ek hastalık ortalaması çalışma grubunda yüksek bulunmuştur. Depresyon ise işsizlikle, çok fazla ilaç alımı, uyku problemleri ve acil sıkışma ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Çok değişkenli regresyon analizinde depresyon ve acil sıkışma hissi cinsel bozuklukla bağımsız olarak ilişkilidir.

Çalışmaya alınan kadınlar genç, ağırlıklı olarak Afro-Amerikalı düşük gelir seviyesindeydi. Çalışmanın en önemli bulgusu cinsel işlev bozukluğunun bu kadınlar arasında yaygın olmasıdır. Çalışmanın bir diğer önemli bulgusu da bu popülasyondaki kadınlarda cinsel bozukluğun birbiriyle yüksek ölçüde ilişkili çeşitli klinik koşulların varlığı ile ilişkili olmasıdır. Bu popülasyonun ortalama yaşının (31) düşük olmasına rağmen, daha ileri yaşlar cinsel bozukluk ile ilişkili ciddi bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. İşsizlik de cinsel işlev bozukluğun önemli sebeplerinden biri olan depresyona neden olmaktadır. Depresyon, uyku problemleri, acil sıkışma hissi ve çoklu ilaç alımları bu popülasyondaki kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun önemli faktörleridir. Kenttsel alanlarda yaşayan düşük gelir seviyeli genç kadınlarda yüksek oranda acil sıkışma hissi ve onun cinsel işlev bozukluk ile güçlü ilişkisi gösterilmiştir. Önceki çalışmalar acil idrar hissini engellenmiş arzu ve uyarılma yoluyla cinsel işlev bozukluğuna katkıda bulunduğu gösterilmiş fakat medeni durum ile arasında önemli derecede bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgular cinsel fonksiyon bozukluğu ile ilgilenen klinisyenler ve benzer grupları inceleyen araştırmacılar için faydalıdır.

Çeviri:

Dr. Cevper Ersöz, Doç. Dr. Abdullah Armağan
Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Rektal cerrahi sonrası cinsel ve üriner fonksiyon: Ortalama 8.5 yıl takip; prospektif karşılaştırmalı çalışma

Doeksen A, Gooszen JA, van Duijvendijk P., et al.
Int J Colorectal Dis. 2011.

Bu çalışmanın amacı; rektal rezeksiyon (RR) ve kolon rezeksiyonunun cinsel, üriner ve bağırsak fonksiyonu ile uzun ve kısa dönemde yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

1997 ve 2000 yılları arasında; Hollanda'da 16 yaş ve üzeri toplam 136 hastadan (63 erkek, 73 kadın) 83 RR hastası ve 53 rektum in situ kolon rezeksiyonu hastası (RIS) olmak üzere çalışmaya dahil edilmiştir. Ameliyat öncesi ve ameliyattan sonraki 3-12 ay ile en az 7 yıl geçtikten sonra hastalara cinsel ve üriner fonksiyonları sorgulayan ve genel yaşam kalitelerini değerlendiren bir anket (SF-36) uygulandı. RIS grubunda ameliyat öncesi ve sonrasında cinsel aktivitede herhangi bir değişiklik gözlenmedi ($p=0.248$). RR grubunda ameliyat öncesinde %73 olan cinsel aktivite ameliyattan 3 ay sonra %57'ye düştü ($p=0.0002$). Yaklaşık 8 yıllık takibin ardından iki grupta da cinsel aktivite de önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu etkinin yaşa göre değiştiği gözlenmiştir.

En belirgin cinsel aktivitede azalma, ameliyattan sonraki 3 ayda RR grupta kadın hastalarında görülmüştür. 22 hastadan sadece 1'i ameliyat öncesinde düzenli olarak dispareni problemi yaşadığını belirtirken; 12 hastadan 2'si ameliyat sonrası dönemde 3 ay devamlı olarak dispareni sorunu yaşadığını bildirmiştir. Birçok kadın fiziksel uyarılma problemi yaşasa da, bu problemin daimi olarak her iki grupta da olduğu ancak kadın katılımcıların çoğunun cinsel yaşamlarında tatmine ulaştıkları saptanmıştır. RR ve RIS grubunda bulunan kadınlarda orgazm güclüğü konusunda bir fark gözlenmemiştir. Cinsel ilişki sırasında fekal inkontinans oluşumu sık bildirilmemiş ve bu durumun cinsel aktivite üzerinde önemli bir etkisinin olduğu görülmemiştir.

RR grubu erkek hastalarda cinsel fonksiyonda bozukluk daha fazlaydı. RR grubu hastaların 32'sinden 5'i, 12 aylık süreyle erektil disfonksiyon yaşadığını, diğer 3 hasta ise bu sorunun her zaman var olduğunu bildirdi. RIS grubunda

herhangi bir bozukluk gözlenmezken, RR grubu hastalarına uygulanan uzun süreli takipte, hastaların 22'sinden 8'inde şiddetli erektil disfonksiyon saptanmıştır.

Genellikle RR grubu erkek hastalarında; ameliyat öncesinde hastaların 47'sinden 3'ünde ve ameliyat sonrası 3 aylık dönemde 40 hastadan 9'unda ($p=0.046$) orgazm sırasında ağrı saptanmıştır. RR grubu hastaların hiçbiri ameliyat öncesinde retrograd ejakülasyon yaşamamıştır ancak ameliyat sonrasında geçen 12 aylık süreçte, 32 hastadan 3'ü devamlı olarak bu problemi yaşadığını belirtmiştir.

Ameliyat öncesi anketler; her iki gruptaki erkek hastalarında orgazm güclüğü yaşamadığını göstermektedir. RR'den sonraki 3 ayda ise 31 hastadan 1'inde orgazm yeteneğinde kayıp ve 1 yılda 32 hastadan 3'ünde orgazm güclüğü yaşandığı gözlemlendi. RIS grubunda bir erkek hastada ameliyat sonrasında 12 aylık süreçte düzenli olarak orgazm güclüğü çektiğini bildirmiştir. Cinsel fonksiyon bozuklukları, ne kadın ne de erkek hastalarda beden imajı, cinsel tatmin ve iki grup arasında orgazm yeteneği ile ilgili önemli farklılıklara yol açmamıştır.

Ortalama 8.5 yıllık aradan sonra RR grubunda %11, RIS grubunda %15 oranında üriner inkontinans görülse de; kolorektal cerrahinin genel üriner fonksiyonları üzerinde önemli bir etkisinin bulunmadığı kanıtlanmıştır. 3 aylık süreçte 121 hastanın 34'ünde (%28) görülen stoma, her iki grupta da daimi olarak bulunmaktadır. Ameliyattan 3 ay sonra stomalı hasta grubunun takibine göre; ameliyat öncesinde 34 hastadan 19'unda (%56) görülen cinsel işlev bozukluğu ameliyat sonrasında düşüş göstermiş ve 34 hastadan 9'unda (%26) tespit edilmiştir ($p=0.001$).

Stoması olan ve olmayan hastalar cinsel fonksiyon yönünden kıyaslandığında önemli farklılıklar saptanmamış ve üriner bozukluk bulunmamıştır. RIS grubunda bağırsak fonksiyonları 3 ayda 74 (± 8) puana düşerken; bu oran RR grubunda 62 (± 9) olarak hesaplanır ve RIS grubu ile kıyas-

landığında önemli ölçüde azalma görülür. Toplam nüfus ile kıyaslandığında; RIS grubunun yaşam kalite düzeyi tüm alt ölçeklerde oldukça düşük çıkarken, RR grubunun ameliyat öncesi puanları üç alt ölçekte düşük olarak saptanmıştır.

Bu prospektif karşılaştırmalı çalışma sonuçları temel olarak tanımlayıcı ve heterojen nüfus ve küçük örneklem sebebiyle yanlılık riski taşısa da rektal cerrahi sonrası önemli miktarlarda bozukluklara rastlanmıştır. Bu kısa dönemde görülen bozukluklar; 3 aylık süreçte kadın hastalarda görülen azalmış cinsel aktivite ve erkek hastalarda

ameliyattan sonraki 1 yıl süresince oldukça sık rastlanan erektil disfonksiyondur. Uzun süreli fonksiyon bozuklukları ise; RIS hastaları ile kıyaslandığında RR hastalarında daha sık ve ciddi boyutlarda görülen erektil disfonksiyondur.

Çeviri:

**Hande Cengiz¹, Yrd. Doç. Dr. İkbâl Çavdar²,
Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün¹**

¹Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu

²İstanbul Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

Fibromiyaljili kadın ve erkeklerde cinsel fonksiyon:

Rico-Villademoros F, Calandre EP, Rodríguez-López CM, et al.
J Sex Med 2011.

Fibromiyalji, yetişkinlerin yaklaşık %2'sini etkileyen kronik bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Bu hastalık ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk, sabah tutukluğu, denge ve kognitif problemlerle karakterizedir. Ayrıca anksiyete ve depresif semptomlar da bu hastalarda sıkça rapor edilmiştir. Cinsel fonksiyonlar, fibromiyalji gibi birçok kronik ağrı durumuyla ilişkilidir. Fakat fibromiyaljili hastalarda cinsel fonksiyonlar üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır ve kadın hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, fibromiyaljili erkek ve kadın hastaları cinsel fonksiyonlar açısından sağlıklı bireylerle karşılaştırmaktır. Cinsel Fonksiyonlarda Değişiklik Anketi (CSFQ)'nin İspanyolca'ya uyarlanmış hali kullanılarak cinsel fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Bu ankette erkekler için 36, bayanlar için 35 soru bulunmaktadır. Fibromiyaljinin ciddiyeti Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) ile değerlendirildi.

Temel bilgileri, klinik değerlendirmede cinsel fonksiyonları da içeren, her iki cinsten erişkin fibromiyaljili hastaları üzerinde yapılmış olan farklı çalışmalardan (American Collage of Rheumatology Criteria) elde ettik. Sağlıklı kontrol grubunu, yaş-eşleştirmeli olarak seçtik. Cinsel disfonksiyon gözlenen hastaların oranlarını hesapladık (CSFQ total skoru kadınlarda 41 erkeklerde 47 veya daha az). Hasta ve kontrol grubunun CSFQ skorları karşılaştırıldı. Ortalamanın farkı boyutu hesaplandı.

Örneğimiz 293 fibromiyaljili hastasından (276 kadın, 17 erkek) ve 86 sağlıklı kontrol grubundan (72 kadın, 14 erkek) oluşmaktaydı. Fibromiyaljili hem erkek hem de bayan hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğu belirgin olarak daha sık bulundu. Hem kadın hem de erkek fibromiyaljililerde her açıdan cinsel fonksiyonların daha kötü olduğu

tespit edildi. Fibromiyaljili kadınların %87'sinde cinsel fonksiyon bozukluğu gözlemlendi. Fibromiyaljili kadın ve erkekler arasında cinsel fonksiyon bozukluğu açısından istatistiksel bir farklılık gözlenmedi. Antidepresan kullanımı açısından değerlendirildiğinde, CSFQ zevk alma ve istek duyma boyutunda, antidepresan alan hastaların almayanlara göre skorları daha düşüktü. Erkek hastalarda da antidepresan alanlar birçok boyutta düşük skor gösterdi, fakat fark anlamlı değildi. Erkek hastaların örneklemini çok az hastadan oluştuğundan fibromiyaljili erkek hastalarda cinsel fonksiyonları değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın birçok sınırlılıkları mevcuttur. Kontrol grubu ile fibromiyaljisi olan kadınların yaş eşleştirmesinde hasta grubunun yaş ortalamasının daha fazla olması, hasta grubuna dahil ettiğimiz hastaların başka komorbiditeleri olması ve bu nedenle ek ilaç kullanıyor olması ve erkek hasta örnekleminin az olması çalışmanın kısıtlı olduğu taraflardır.

Cinsel fonksiyonlar fibromiyaljili hastalar için oldukça önemlidir ve buna rağmen bu grup hastalar bu açıdan çok fazla değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamız fibromiyaljinin hastaların cinsel fonksiyonlarını ne derece etkilediğinin altını çizmektedir. Sonuçlarımız göstermiştir ki, fibromiyaljili hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğu yaygın olarak gözlenmektedir. Hastalık her iki cinsteki bireylerin cinsel fonksiyonlarını derinden ve olumsuz olarak etkilemektedir.

Çeviri:

Dr. M. Remzi Erdem, Doç. Dr. Abdullah Armağan
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Metabolik sendromu olan ve olmayan postmenapozal kadınlarda seksüel disfonksiyon

Martelli V, Valisella S, Moscatiello S, et al.
J Sex Med, 2011.

Menopoz hormonal, fiziksel, psikolojik ve sosyal olarak karmaşık bir geçiş dönemidir. Metabolik sendrom bozulmuş glikoz toleransı/diyabet, santral obezite, yüksek trigliserit düzeyleri, düşük seviyelerdeki yüksek yoğunluklu lipoprotein ve hipertansiyonla karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır ve menopozal kadınlarda görülme olasılığı daha yüksektir.

Bu çalışmada metabolik sendromu olan kadınlarla normal sağlıklı kontrol grubundaki kadınlarda seksüel disfonksiyon prevalansı ve metabolik sendrom alt bileşenlerinin tek başına kadın seksüel fonksiyonuna etkileri araştırılmıştır.

Kadın hastalıkları ve doğum kliniğine düzenli kontrole gelen hastalardan (jinekolojik patolojileri olanlar hariç) ve metabolik hastalıklar-diyet polikliniğine ilk defa başvuran ya da tedavi öncesi ilk kontrollerine gelen hastalardan 50-65 yaş arası 208 postmenopozal kadın seçilmiş ve tüm kadınlardan sosyo demografik ve medeni durumları, kişisel sağlık durumları ve sağlık geçmişleri hakkında anket doldurmaları istenmiştir. Menopoz durumu FSH>50IU/L, östradiol<20pg/MI olması ve en az bir yıldır devam eden amenore olarak tanımlanmıştır.

Her iki grup içinde çalışmaya alınma kriterleri menopozal durumları ve soruları cevaplama isteği olarak tanımlanmış, dışlanma kriterleri ise premenapozal durum, hormon replasman tedavisi almak, tedavi edilmemiş hipotroidizm, komorbiditeler ve ilaç alımı olarak belirlenmiştir.

Metabolik sendrom tanısında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli 3 kriterleri (NCEP-ATP III) (2009) kullanılmıştır. Bel Çevresi>88 cm, Kan basıncı >130/85 mmHg, Kan şekeri>100 mg/dl, Trigliserit>150 g/dl ve HDL<50mg/dl. Metabolik sendrom tanısı için bu beş faktörden en az üç tanesine ihtiyaç duyulmuştur.

Kadın Cinsel İşlev Formu (FSFI), kadınlarda cinsel fonksiyonları değerlendirmek için çok boyutlu bir anketdir. Altı soruya verilen cevap sonucu edilen toplam puan 23 ve

altında ise cinsel fonksiyonlarda bir değişiklik düşündürmektedir. Kadın Cinsel Stres Ölçeği (FSDS) 12 maddelik bir kişisel sıkıntı değerlendirme anketi olup 15 ve üzeri bir puan cinsel sıkıntıyı göstermektedir. Ayrıca kadınlardan Middlesex Hastanesi Anketinin Modifiye İtalyan versiyonunu doldurmaları istenmiş. Hastalarda ilerleyen seksüel disfonksiyonla stabil seksüel disfonksiyon arasındaki farkı anlamak için eşleştirilmiş, Student T-testi ve gruplama da değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak için de Ki-kare testi kullanılmış.

Metabolik sendromu olan 103 kadından 28'i ve sağlıklı kontrol grubundaki 105 kadının 30'u hipotroidi nedeniyle tedavi edilmiş. Eğitim düzeyi, sağlıklı kontrol grubu (97/105; %92.4) ile kıyaslandığında metabolik sendromu olan grupta (81/103; %78.6) daha düşük oranda bulunmuştur (P = 0.008). 208 kişilik toplam grupta 14 kadın (%6.7) metabolik sendromun beş kriterini, 35 kadın (%16.8) dört, 54 kadın (%26) üç, 29 kadın (%14) iki, 40 kadın (%19.2) sadece bir kriterini karşılarken, 36 kadın (%17.3) ise hiçbir kritere sahip olmadığı görülmüştür.

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metabolik sendromlu hastalarda toplam ortalama ve medyan FSDS skoru daha yüksek olma eğiliminde olup (12.8 + 10.7; 13 vs. 10 + 9.7, 8; P= 0.05); yine metabolik sendrom grubunda patolojik FSDS skoru sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış (%46.6-%28.6; P= 0.01). Bu nedenle metabolik sendromlu cinsel işlev bozukluğu olan kadın prevalansı (FSFI <23 ve FSDS skoru > 15 olan kadınlar olarak tanımlanmıştır) kontrol grubuna göre daha fazla oranda bulunmuştur (%37.9 -%19, P= 0.003).

Bu çalışmada ve benzer çalışmalarda ortak nokta olarak menopozal kadınlarda seksüel disfonksiyon prevalansı %33 olarak bulunmuştur. Kadın seksüel disfonksiyon sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metabolik sendromu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur

(43.5 vs. 23.6%, P= 0.01). Yüksek eğitim düzeyi ve yüksek trigiliserit düzeyi ile kadın seksüel disfonksiyon gelişimi arasında bağlantı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma yüksek trigliseridin postmenopozal kadınlarda kadın seksüel disfonksiyonuna yakalanma riskini iki katına çıkardığını göstermiştir. Kadın seksüel disfonksiyon postmenopozal

kadınlarda %25-63 oranında görülen ve kadınların hayatı üzerine önemli etkileri olan bir hastalıktır.

Çeviri:

Dr. İsmail Başibüyük, Doç. Dr. Abdullah Armağan
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

