

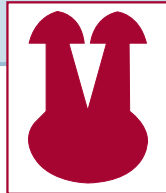
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Kasım 2004

Sayı 19



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

Türk Androloji Derneği
Cemil Aslan Güder Sok. İdil Ap.
B Blok D.1 80280 Gayrettepe, İstanbul
Tel: 0212 288 50 99
Faks: 0212 288 50 98
E-posta: androloji@androloji.org.tr
Web: www.androloji.org.tr

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Uz. Dr. Ertan Sakallı

YÖNETİM KURULU

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

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Uz. Dr. Ertan Sakallı

BİLİMSEL KURUL**ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI****Ejakülasyon Prekoks**

Prof. Dr. Ahmet Metin



Doç. Dr. Haluk Erol

Rekonstrüktif Cerrahi

Prof. Dr. Erdal Apaydın

ED ve Farmakoterapisi

Uz. Dr. Ertan Sakallı



Uz. Dr. Melih Beysel

Psikolojik ED

Doç. Dr. Doğan Şahin

Yaşlılık ve Cinsellik

Doç. Dr. Ali Atan



Uz. Dr. Önder Cangüven

Temel Araştırma

Doç. Dr. Emin Özbek



Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan



Yrd. Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta



Prof. Dr. Yaşar Özgök

INFERTİLİTE**Varikosel**

Doç. Dr. Selahittin Çayan



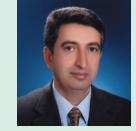
Uz. Dr. Necati Gürbüz



Doç. Dr. Turhan Çaşkurlu



Uz. Dr. Ayhan Karabulut



Doç. Dr. İsa Özbey

Yardımla Üreme Teknikleri

Prof. Dr. Kaan Aydos



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Lütfi Tunç



Uz. Dr. A. Arman Özdemir



Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Genetik

Yrd. Doç. Dr. Murat Şamlı

Obstrüktif İnfertilite

Doç. Dr. Hamdi Özkara



Doç. Dr. İrfan Orhan

Kadın İnfertilitesi

Prof. Dr. Cihat Ünlü



Doç. Dr. Erkut Attar

Pediyatrik Androloji

Doç. Dr. Tarkan Soygur



Yrd. Doç. Dr. Kenan Karademir

Androloji Laboratuvarı

Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı



Kim. Gülşen Aktan

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI



Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel



Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni



Doç. Dr. Bülent Alıcı



Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek Infertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Cerrahi Hastalıklar



MSc. Dilek Aygün

Kardiyolojik Hastalıklar



MSc. Hicran Yıldız

Psikiyatri



Doç. Dr. Sevim Buzlu



MSc. Leyla Küçük

Kadın Hastalıkları ve Doğum



Prof. Dr. Hediye Aslan



Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

Diyabet



Doç. Dr. Rukiye Pınar



Yrd. Doç. Dr. Şeyda Özcan

Nöroloji



MSc. Zeynep Kurtuluş

Onkolojik Hastalıklar



Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz Can



MSc. Birsan Küçük Dikencik

Ergen Cinselliği ve Cinsel Eğitim



MSc. Tülay Yılmaz

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ



Doç. Dr. Murad Başar

BİR PORTRE



Uz. Dr. Memduh Aydın

Yayıncı
Küre İletişim Grubu A.Ş.

Sıracevizler Cad. 43/3
Şişli 34381 İstanbul

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

Baskı
Lebib Yalkın Yayınları ve
Basım İşleri A.Ş.

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

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

Androloji bülteninin hakemli dergi olması bültene olan ilgiyi artırmıştır. Bültene gelen yazıların daha hızlı ve etkin değerlendirilmesi için WEB tabanlı yazı kabul sistemi 2005 yılında devreye girecektir. Böylece üroloji ile ilgili dernekler içinde yayın organı elektronik ortama girecek ilk dernek Türk Androloji Derneği olacaktır. Genel Yayın Yönetmeni Dr. Memduh Aydın ve Redaktör Dr. Ertan Sakallı bu girişimleri nedeniyle kutlanmalıdır. Bilimsel kurula Prof. Dr. Yaşar Özgök, Doç. Dr. Haluk Erol, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut, Uz. Dr. Ayhan Karabulut, Uz. Dr. Önder Cangüven'in katılımlarıyla bölüm editörü sayısı 49'a ulaşmıştır.

Türk Androloji Derneği'nin 2004-2005 eğitim, bilim ve teknoloji politikası doğrultusunda androlojiyle yoğun olarak uğraştığı düşünülen ürologların fikirlerinin alınmasını takiben master plan oluşturulacaktır. Bu plan çerçevesinde yer alan Ulusal Androloji Kongresi'nin lokal organizasyon komitesi ve bilimsel kurulu çalışmalarına başlamış ve uluslararası katılımcı listesi oluşturulmuştur. Derneğin ayrıca eğitim politikası kapsamında Androloji'de Tanı ve Tedavi, Penis Hastalıkları, Androlojide Laboratuar başlıklı üç yeni kitap yazma projesi mevcuttur. Türk Androloji Derneği'nin ana politikası ülkede mevcut genç ürologların potansiyellerini belirli noktaya odaklayarak eğitim ve bilgi üretmeye katkıda bulunmaktır. Bu bağlamda ilk kez Dr. Ersin Bal'a ait 'Sıçanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Akut ve Subakut Stresin Endotel ve Eretil Fonksiyonlar Üzerine Etkileri' konulu tezine mali destek kararı alınmıştır.

Her sayıda olduğu gibi bu sayıda da yönetim kurulu uygulamalarının tarafınızca eleştirilerek bizlere geri dönüşün sağlanmasını beklediğimizi vurgulamak isterim.

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm Editörleri	..II
Yazım Kuralları	..IV
Başkandan Mesaj	..V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Nitrik oksid sentaz ve genetik polimorfizmleri <i>Op. Dr. Erkan Erkan, Doç. Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu</i>	..277
Sinir koruyucu radikal retropubik prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon <i>Doç. Dr. Önder Kayıgil, Prof. Dr. Ahmet Metin</i>	..282
Penil rezistans arterlerinin gevşemesinde ATP'ye duyarlı K ⁺ kanallarının rolü <i>Doç. Dr. M. Kemal Yıldırım</i>	..284
Erektile disfonksiyonun tedavisinde yeni bir strateji: Growth faktörler <i>Op. Dr. Sinan Levent Kireççi, Doç. Dr. Emin Özbek</i>	..286
Diyabet ve erektil disfonksiyon patofizyolojisi <i>Op. Dr. Memduh Aydın, Op. Dr. Ertan Sakallı, Dr. Tuncer Şenkul</i>	..289
Yetersiz priapizm tedavisi ve katastrofik bir sonuç <i>Uzm. Dr. Cemal Göktaş, Uzm. Dr. Önder Cangüven, Dr. Rahim Horuz, Doç. Dr. Selami Albayrak</i>	..294
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Her iki cinsde alt üriner sistem semptomları ve cinsel fonksiyon <i>Çeviri: Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Hakan Aksüt, Dr. Altuğ Tuncel</i>	..296
Erektile disfonksiyonlu hipogonadal erkeklerde testosteronun artırılmasının seksüel fonksiyona olan etkileri <i>Çeviri: Dr. H. Çağatay Mert, Doç. Dr. M. Murad Başar</i>	..298
Diyabetik ratlarda erektil fonksiyona Aminoguanidin'in koruyucu etkisi tedavinin zamanı ile ilişkili değildir <i>Çeviri: Doç. Dr. Murad Başar</i>	..299
ABD'deki sigortalı erişkinlerde sildenafil kullanım paterni: 1998-2002 <i>Çeviri: Dr. Emrah Okulu, Op. Dr. Ali Fuat Atmaca</i>	..300
Erektile disfonksiyonlu olgularda Tadalafil'in etkinliği ve hasta memnuniyeti <i>Çeviri: Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kayıgil</i>	..301
Fosfodiesteraz inhibitör 'savaşı' <i>Çeviri: Op. Dr. Ünsal Özkuvancı, Dr. Mert Ali Karadağ</i>	..302
Spinal kord yaralanması olan hastalarda erektil disfonksiyonun primer ya da sekonder tedavisinde sublingual apomorfin kullanımı <i>Çeviri: Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan</i>	..303
Vasküler endotelial büyüme faktörü ile nörotrofinlerin major pelvik ganglion üzerindeki etkileri <i>Çeviri: Op. Dr. Cevdet Kaya, Op. Dr. Metin İ. Öztürk, Doç. Dr. M. İhsan Karaman</i>	..304
İNFERTİLİTE	
D e r l e m e	
Sperm kromatin hasarının tespit edilmesinde kullanılan yöntemler <i>Kimyager Gülşen Aktan, Dr. Öner Şanlı, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu</i>	..305
Azoospermide bir ilk tedavi seçeneği: Epididimovazostomi <i>Prof. Dr. Kaan Aydos</i>	..309
İnhibin B sekresyonunun kontrolü ve İnhibin B'nin klinik uygulamadaki yeri <i>Dr. H. Cem İrkılata, Prof. Dr. Murat Dayanç</i>	..313
Hipogonadotropik hipogonadizmde rekombinant FSH ve LH tedavisi <i>Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel</i>	..319
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	..322
KONGRE TAKVİMİ	..323

İNFERTİLİTE'NİN DEVAMI

Non-obstrüktif azospermili (NOA) erkeklerde testiküler sperm ekstrasyonu (TESE) ne zaman yapılmalı? <i>Uz. Dr. Levent Emir, Doç. Dr. M. Murad Başar</i>	324
Doğal ve yapay spermatosellerin yardımcı üreme tekniklerindeki yeri <i>Doç. Dr. İzzet Koçak</i>	330
Testisin vasküler anatomisi <i>Uz. Dr. Necati Gürbüz</i>	333
İnmemiş testis: Desensus ve maldesensus teorileri <i>Doç. Dr. Tarkan Soygür</i>	337
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Yardımcı üreme tekniklerinde gebeliği öngörme için bir algoritm <i>Çeviri: Doç. Dr. İzak Dalva</i>	340
Mikrodisseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (Mikro TESE) ile azospermik faktör (AZF) delesyonlu hastaların klinik analizi <i>Çeviri: Dr. Mehmet Çetinkaya</i>	341
Sperm çekirdek DNA fragmentasyon düzeyine bağlı olarak dondurulmuş semen seçimi ve gebelik sonuçları <i>Çeviri: Dr. Fazlı Polat</i>	342
Spermin morfolojik değerlendirmesinde değerlendirilen total sperm sayısının belirlenmesi <i>Çeviri: Dr. Engin Doğanekin, Yrd. Doç. Dr. M. Murat Şamlı</i>	343
Sperm reaktif oksijen türevleri üretimi, sperm morfolojik defektleri ve sperm deformite indeksi arasındaki ilişki <i>Çeviri: Tıbbi Biyolog Aslı Karan, Uz. Dr. A. Arman Özdemir</i>	344
Yuvarlak hücre enjeksiyonundan sonra sitogenetik anomaliler ve gelişim duraklaması <i>Çeviri: Dr. Mehmet Umul, Prof. Dr. Bülent Semerci</i>	345
Ejakulasyon sıklığı ve zamanın semen kalitesindeki değişime etkisi <i>Çeviri: Doç. Dr. Barış Altay</i>	346
Yaşlı erkeklerde sperm miktarı <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Dr. Taylan Oksay</i>	347
Varikoselli infertil erkeklerde spermatozoadaki çekirdek hasarının değerlendirilmesi <i>Çeviri: Dr. Çağrı Güneri</i>	349
Adolesan varikozel ilerleyici bir hastalık mıdır? <i>Çeviri: Op. Dr. Nurettin Cem Sönmez, Doç. Dr. Turhan Çaşkurulu</i>	351
BİR PORTRE	352
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Kadında alt üriner sistem semptomlarının seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi <i>Uz. Dr. Mehmet Gülüm</i>	353
Kanserde cinsel sağlık <i>Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz Can</i>	355
Multipl skleroz (MS) ve seksüel disfonksiyon <i>Araş. Gör. Zeliha Tülek, Öğr. Gör. Zeynep Kurtuluş</i>	357
Y a y ı n Klimakterik dönemde vazomotor bozukluklar ve cinsel işlevleri ile ilgili yakınmalarda hemşirelik danışmanlığının etkisi <i>Prof. Dr. Hediye Arslan, Öğr. Gör. Nevin Altınsoy</i>	360
K o n g r e Ö z e t i 18. Uluslararası Diyabet Federasyonu Kongre Raporu <i>Doç. Dr. Rukiye Pınar</i>	364
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Meme kanseri ve cinsellik <i>Çeviri: MSc. Dilek Aygün</i>	366
Sistektomi ve ortotopik ileal neobladder: Kadın seksüalitesi üzerine olan etkisi <i>Çeviri: Dr. Tuncer Şenkul, Op. Dr. Memduh Aydın</i>	368

Nitrik oksid sentaz ve genetik polimorfizmleri

Op. Dr. Erkan Erkan, Doç. Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu
Haseki Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Nitrik oksit (NO), siklik guanozin monofosfat (cGMP) üzerinden etki gösteren potent bir periferik vasküler düz kas gevşetici olarak 1979'da tanımlanmıştır (1). Günümüzdeki ortak görüş, nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANK) sinir uçlarından ve endotelden salınan NO'nun ereksiyonu sağlayan temel nöromediyatör olduğudur.

NO, hem hücre içi hem de hücre dışında düzenleyici işlev gören küçük, reaktif bir serbest radikal moleküldür. Yarı ömrü, 2-5 saniyedir. Birçok hücrel işlev; endotel, trombosit, vasküler düz kas hücreleri, nöronlar ve diğer NO üreten hücrelerden salınan NO tarafından düzenlenmektedir.

NO, parakrin madde ve otokoid olarak fonksiyon görmek üzere hücre zarından serbestçe geçen bir nörotransmitterdir. NO'nun nörotransmisyonu ile vasküler tonusun düzenlenmesi ve penil ereksiyon sağlanır. Ayrıca bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkı sağlar ve bu etki birçok önemli sistemik ve lokal olaydaki gibi patojen ve tümöral hücrelere karşı sitotoksitesite ile olur. NO'nun bu direkt etkilerinin yanında, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve kollajen sentezini engellediği de gösterilmiştir (2,3). Özellikle dolaşım sistemi açısından NO'nun vazodilatör etki gösterdiği, bölgesel kan akımını ve sistemik kan basıncını düzenlediği, endotele yönelik olarak da aterosklerozu önleyici etki yaptığı bilinmektedir (4,5).

Vücutta birçok dokuda NO sentezlenmektedir. NO, endojen L-argininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzim sistemi tarafından sentezlenir. İşlev sonrasında NO hızlı ve kararlı bir şekilde okside edilerek inaktif bileşikler olan nitrit ve nitrat gibi son ürünlere dönüşür. Hemoglobin NO'yu inaktive eder.

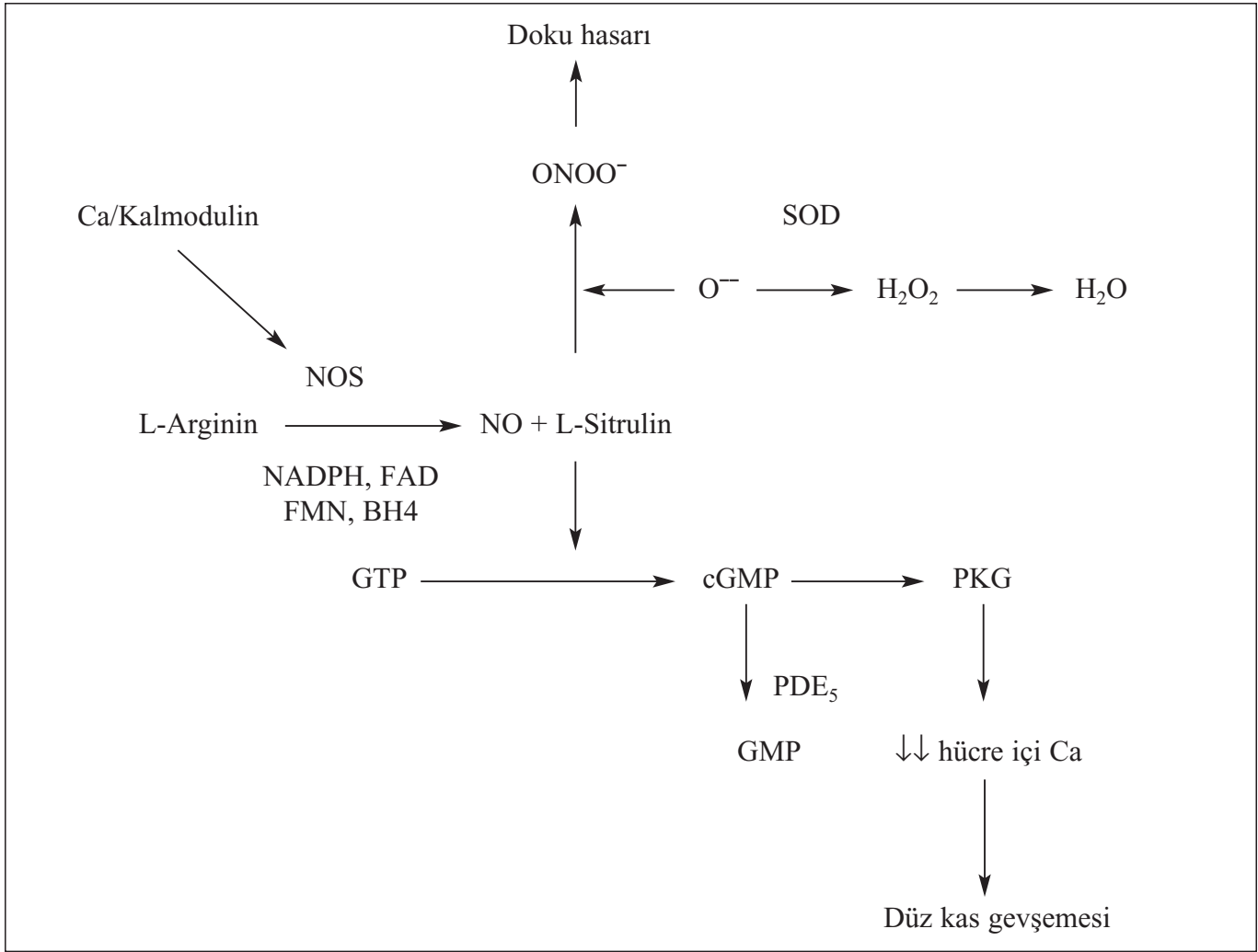
NO'nun en önemli fizyolojik hedefi, çözünebilir guanilat siklaz (sGC) enziminin hem grubudur. Düz kas hücresine geçen NO, guanilat siklazı uyararak, guanozin trifosfatın cGMP'ye dönüşümünü sağlar. Artan cGMP de protein kinazı ve iyon kanallarını aktif hale getirir. Sekestrasyon ve hücre dışına çıkarılma yolu ile hücre içi kalsiyum azalır ve

gevşeme sağlanır. cGMP'nin fizyolojik etkisi 3'5' bağının fosfodiesteraz enzimi tarafından hidrolize edilmesi ile sonlandırılır. 3 farklı NOS formu vardır (6);

- Nöronal (nNOS veya NOS-1)
- İndüklenebilir (iNOS veya NOS-2)
- Endotelial (eNOS veya NOS-3)

eNOS ve nNOS; asetilkolin ve bradikinin gibi hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artıran ajanlarca aktiflenir. Makrofajlar ve diğer bağışıklık hücrelerinde bulunan iNOS ise sitokinlerce uyarılır, kalsiyum ve kalmoduline bağımlı değildir ve yeni protein sentezine ihtiyaç duyar. NOS'un üzerinde NADPH, FAD, FMN ve tetrahidrobiopterin gibi kofaktörleri ve prostetik grupları bağlamak için birçok düzenleyici bölümü vardır. Hücrede eNOS esas olarak hücre membranına bağlı bulunurken nNOS sitozolde bulunur. Üç NOS izoformu aminoasit dizilişi bakımından %50 benzerlik gösterir. NOS, N-metil-L-arginin, N-nitro-L-arginin ve N-amino-L-arginin gibi L-arginin analoglarınca inhibe edilebilir (7-9).

Vücutta NO konsantrasyonu düzenli olarak düşük seviyelerde dalgalanmalar gösterir ve eNOS ve nNOS tarafından kontrol edilir. Bu iki enzimin sentezi posttranskripsiyonel seviyede kontrol edilirken, iNOS uygun uyarı veya nükleer faktör Kappa B (NF-κB) gibi transkripsiyonel faktörlere cevap olarak sentezlenir (10). Bu sentezi temelde tetikleyen, NF-κB'ye cevap veren elemanların iNOS promotor gen bölgesini aktive etmesidir. Enfeksiyon, inflamasyon veya vasküler travma durumlarında diğer iki NOS formunun ürettiğinin 100-1000 katı kadar daha fazla NO üretir. Ayrıca iNOS, kalsiyum ve uyarıcı ajanlardan bağımsız çalıştığı için, aktivitesi daha uzundur. Bunlara bağlı olarak, iNOS'un ürettiği NO seviyesi, fizyolojik sınırların oldukça üstündedir. Bu durum, hücrel süperoksit anyon ($O_2^{\cdot-}$) varlığında ileri derecede toksik olan peroksinitrit molekülünün oluşmasına neden olur. Bunun sonucunda da lipid peroksidasyonu, DNA fragmantasyonu,



Şekil 1. NO'nun biyolojik aktivitesi

plazma antioksidanlarının azalması, protein hasarı ve endotelial düz kas gevşemesinin engellenmesi gibi nedenlerle hücre hasarı oluşabilir. Peroksinitrit oluşumu; süperoksit ile süperoksit dismutaz (SOD) üretimi ve NO üretimi/harcanması arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç olarak, düşük konsantrasyondaki NO, hücre fonksiyonları pozitif olarak düzenlerken, yüksek konsantrasyonlarda hücre üzerinde toksik etkiler yaratabilir (10). Enflamatuvar uyarı ile üretim dışında akciğer epiteli ve böbreğin distal tübülleri gibi yerlerde de süregelen bir iNOS aktivitesi vardır.

eNOS: Yapı, Fonksiyon ve Aktivasyon

eNOS 134 kD'luk iki benzer monomerden oluşan bir dimerdir ve fonksiyonel olabilmesi için dimerik formda olması gerekir. Monomerleri kodlayan gen 7q35-36 kromozomu üzerinde bulunur ve 21 kb'lik 26 ekson taşır.

Enzimin dimerik hale gelmesi hem molekülünün bağlanması ile başlar; hem'in yokluğunda enzim monomer halde kalır. Dimerik hale geçince enzime tetrahidrobiopoterin (BH₄) bağlanması mümkün olur ve dimer kararlı hale gelir. Kararlı hale geçiş aynı zamanda çinko iyonlarına da bağlıdır (11). Dimerin fonksiyonel aktivitesi, bağlanan BH₄ molekülünün sayısına bağlıdır. BH₄ bağlanmamış bir dimer O₂ üretebilirken, bir BH₄ molekülü bağlanmış eNOS dimeri hem O₂ hem de NO üretir. Yüksek seviyede BH₄ varlığı ise doymuş bir dimer yaratarak sadece NO sentezleyen bir enzim oluşmasını sağlar.

Monomerlerin fonksiyonel olarak farklı olan iki kısmı vardır; katalitik bölümü ihtiva eden N-terminal oksijenaz (amino asit 1-491) ve NADPH, FAD ve FMN bağlama bölümlerinin bulunduğu redüktaz (amino asit 492-1205).

Enzimin hücre içindeki yeri net olarak belirsizdir. Golgi cisimciği, plazma membranı ve en çok da plazmale-

Tablo 1. eNOS izoformlar ve özellikleri

Tanım	eNOS	nNOS	iNOS
Kromozom	7	12	17
Yapı	Homodimer	Homodimer	Homodimer
Molekül ağırlığı	135 kDa	155 kDa	130 kDa
cDNA büyüklüğü	4,4 kb	10,0 kb	4,1 kb
Düzenleme	Ca/Kalmodulin	Ca/Kalmodulin	Gen transkripsiyonu
Kofaktörler	NADPH, FAD, FMN, BH ₄ , Hem	NADPH, FAD, FMN, BH ₄ , Hem	NADPH, FAD, FMN, BH ₄ , Hem
Uyaran	ACh, bradikinin, ATP, ADM, proliferasyon, stres	Nöro-uyarıcı aminoasitler, östrojen	IL-1, TNF- α , NF- κ B, IFN, endotoksin, doku hasarı
NO Üretimi	Düşük (pM)	Düşük (pM)	Yüksek (μ M)
Hücre Tipleri	Endotel hücreleri, düz kas hücreleri	Nöronlar, iskelet kas hücreleri, kalp kası	Endotel hücreleri, makrofajlar, birçok hücre tipi

mal kaveolada bulunduğu tespit edilmiştir. Kaveolada kaveolin adlı kaplayıcı proteinle sarılı olan eNOS inaktif haldedir. Hücre içi serbest kalsiyumun artması ile enzim bu proteinden sınırlı ve aktif hale gelir ve serbest kalsiyum düzeyi düşene kadar aktif kalır. Aktive olmuş enzim ortamdaki L-arginin, oksijen ve NADPH'dan oldukça fazla NO üretimi yapar.

Her ne kadar eNOS enzimi bazal bir düzeyde üretilse de hipoksi, östrojen gibi hormonlar, yükseltgenmiş düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve mekanik güç gibi faktörler ekspresyonu artırabilir (11-15).

İnsanda eNOS Gen Polimorfizmleri

İnsanlarda eNOS geninin 3 değişik polimorfizm varyasyonu bulunmuştur. İntron 18'de; Ala27Cys ve intron 23'de; Glu10Thr, tek nükleotid değişimi olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında intron 4, 12 ve 23'de değişken tekrarları vardır. Bunların sonucunda normal fonksiyonel bir enzim oluşsa da polimorfizmler transkripsiyon ve işlev hızlarında değişime sebep olabilmektedir. İntron 13'de polimorfizmi olan bireylerde artmış koroner arter hastalığı riski olduğu, intron 4'de polimorfizmi olan bireylerde ise artmış diyabetik nefropati riski olduğu saptanmıştır (16,17).

Promotor bölgede 3 tek nükleotid değişimi saptanmıştır; Thr786Cys, Ala922Gly ve Thr1468Ala. Bu polimorfizmlerin,

transkripsiyonu ve dolayısıyla enzim seviyelerini değiştirebildiği gösterilmiştir. Thr786Cys polimorfizmi miyokard enfarktüsü ve diyabet ile ilişkili bulunmuştur (17,18).

Bulunan son polimorfizm ise ekson 7'nin açık okuma bölümünde, Glu298Asp değişimi olarak saptanmıştır. Bu polimorfizmin sonucunda proteinin primer yapısında ve fonksiyonunda değişim olur. Bazı çalışmalarda, bu polimorfizmin hipertansiyon, koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (19,20).

eNOS Gen Polimorfizmi ve Erektile Disfonksiyon

eNOS polimorfizminin diğer sistemik hastalıklara olan etkileri konusunda pek çok çalışma olmasına rağmen erektile disfonksiyon (ED) üzerindeki olası rolünü araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır. ED ve eNOS gen polimorfizmi ile ilgili ilk klinik çalışma 1999'da Park ve arkadaşlarınca yapılmıştır. Bu çalışmada 93 ED'li ve 84 sağlıklı erkekte "angiotensin converting enzim" (ACE) gen polimorfizminin yanısıra eNOS geni araştırılmış ve ED ile olan ilişkileri değerlendirilmiştir (21). Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ED'li grupta eNOS4b/b ve (ED için risk faktörü olabileceği düşünülen) eNOS4b/a ve eNOS4a/a genotiplerinin yüzdeleri sırasıyla %78, %21 ve %1 olarak bulunurken, kontrol grubunda aynı genotipler sırasıyla %74, %25 ve %1 olarak bulundu. Bu sonuçlarla ED ve eNOS gen polimorfizmi arasında anlamlı bir iliş-

ki bulamadıklarını belirttiler. Biz de 2003 yılında yaptığımız bir çalışmada Park ve arkadaşlarının araştırdığı gibi; ED'li hastalarda 7. kromozomdaki eNOS geninin 4. intro-nundaki 27 kb'lik tandem tekrarı ile oluşan eNOS gen po-limorfizmini inceledik (22). Çalışma sonucunda, ED'li grupta eNOS4b/b, eNOS4b/a ve eNOS4a/a genotipleri-nin yüzdesi sırasıyla %56,6, %36,6 ve %6,6; kontrol gru-bunda ise sırasıyla %76, %24 ve %0 olarak saptandı. Kontrol grubundaki genotip yüzdelerimiz Park ve arka-daşlarının çalışması ile uyumlu iken, ED grubu açısından genotipler arasında belirgin yüzde farkları vardı. ED için risk olabileceğini öne sürdüğümüz eNOS4b/a ve eNOS-4a/a genotipleri yaptığımız bu çalışmada daha yüksek olarak bulundu (%25 ve %1'e karşı %36,6 ve %6,6).

Diğer yandan Park ve arkadaşları, çalışmalarının diğer kısmı olan ACE geni genotiplemesi sonucunda ise, bu ge-ne ait polimorfizmin ED grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu tespit ettiler (21).

Koroner arter hastalığı, diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik ve vasküler bileşenli patolojilerle ilgili oldukça fazla çalışma vardır (4,5,17-20). Bu çalışmalarda eNOS polimorfizminin diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu iddia edilmektedir. Fakat şunu göz önünde bulundurmak gerekir ki, eNOS geninin değişik polimorfizm tipleri var-dır ve bu her bir polimorfizm tipi değişik hastalıklar için risk faktörü olabilmektedir. Dolayısıyla aynı vasküler histo-patolojik değişimlerin olduğu ED'de bile bu polimorfizmler benzer sonuçlar ve risk yaratabilir.

eNOS geninde polimorfizm varlığının yanısıra, bu po-limorfizmin genin hangi bölgesinde olduğu da önemlidir. Çünkü bu durumun hücresel düzeyde yaratacağı cevap ve sonuç patolojinin oluşumunda ve ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (20).

Bu sebep-sonuç ilişkisi sorgulanacak olursa bir sonraki adım, polimorfizmin yanında senkronize olarak eNOS, NO ve cGMP'nin moleküler düzeylerinin belirlenmesi ve polimorfizm ile bunlar arasında direkt bir ilişkinin kurulma-sı olacaktır.

eNOS aktivitesinin teröpotik yönlendirilmesi

İnsanlarda ve çeşitli deneysel modellerde hipertansi-yon, hiperkolesterolemi ve ateroskleroz gibi hastalıklarda bozulmuş eNOS aktivitesi ve endotelial disfonksiyon gö-rülebilmektedir. Dolayısıyla eNOS aktivitesinin artırılması bu patolojilerin giderilmesi veya şiddetlerinin azaltılma-sında olumlu etki yaratabilir.

L-arginin veya BH₄ gibi substratlar veya ko-faktörlerin verilmesi ile NO üretiminde ya da molsidomin veya glise-ril nitrat gibi direkt NO sağlayıcıların verilmesi ile NO kulla-nımında artış sağlanabilir. Bu tip ajanların kullanımı ile vas-küler patolojili klinik olgularda iyileşme sağlanabilmektedir.

eNOS ekspresyonu ve aktivitesini sağlamanın bir diğer yolu gen transferidir. eNOS geninin özgül bölgelere trans-feri lokal olarak NO düzeyini ve aktivitesini artırabilir. Bu viral veya non-viral vektörlerle yapılabilir. Günümüzde eNOS gen transferi oldukça umut verici bir yöntem olma-ya adaydır. Yapılan deneysel çalışmalarda eNOS gen transferinin hipertansiyon, iskemi, reperfüzyon hasarı ve ateroskleroz gibi patolojilerin yanında ED'de de NO artışı sağlayarak etkili olacağı ortaya konulmaktadır (23-26).

Enzim aktivitesini dolaylı yollardan artırmak da müm-kündür. Yüksek LDL seviyeleri NOS aktivitesini etkilediği için, LDL seviyesinin düşürülmesi yarar sağlayabilir. Daha-sı, LDL sentezleyici enzimlerin inhibisyonu, direkt olarak membran eNOS aktivitesini ve kararlılığını etkilemektedir (27). Ayrıca östrojenler de eNOS aktivitesini artırmaktadır (28). Bu durum, premenopozal kadınlarda düşük aterosk-leroz insidansının ve postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisinin muhtemel koruyucu etkisini açıklamada yar-dımcı olabilir.

Sonuç olarak ED ve eNOS arasındaki dolaylı ilişki gün-ümüzde açık olarak bilinmektedir. Gelecekte bu enzimi hedef alan genetik ve moleküler çalışmalar androloji alanın-da daha fazla yer alacak ve bu ilişki daha açık bir şekilde or-taya konacaktır. Bu gelişmeler eNOS'u, ED'nin tanı ve tedavisinde daha belirgin bir hedef haline getirecektir.

Kaynaklar:

1. Gruetter CA, Barry BK, McNamara DB. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosamine.; *J Cyclic Nucleotide Res* 1979; 5: 211-224
2. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987;2:1057-1058
3. Garg U., Hassid A: Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibits mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1989; 83: 1774-1777
4. Dusting GJ: Nitric oxide in coronary artery disease, roles in atheroscle-rosis, myocardial infarction and heart failure. *EXS* 1996; 76: 33-35
5. Dusting GJ: Nitric oxide in cardiovascular disorders. *J Vasc Res.* 1995; May-June: 32 (3): 141-143

6. Nathan C, Xie QW: Nitric oxide synthases. Roles, tolls and controls. *Cell* 1994; 78: 915-918
7. Moncada S: The L-arginine-nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand*. 1992; 145: 201-227
8. Moncada S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Eng J. Med*. 1993; 329: 2002-2012
9. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW: Structure and chromosomal localization of human constitutive endothelial nitric oxide synthases gene. *J Biol Chem*. 1993; 15:268 (23): 17478-17488
10. Bivalacqua TJ, Champion HC, Hellstrom WJG: Implications of nitric oxide synthases isoforms in the pathophysiology of Peyronie's disease. *Int J Imp Res*. 2002; 14: 345-352
11. Albecht E, Stagemen C, Heeringa P, Henning RH, Van Goor H: Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol*. 2003; 199: 8-17
12. Hoffman A, Gloe T, Pohl U: Hypoxia-induced upregulation of eNOS gene expression is redox-sensitive: a comparison between hypoxia and inhibitors of cell metabolism. *J. Cell Physiol*. 2001; 188: 33-44
13. Ruehlman DO, Mann GE: Rapid non-genomic vasodilator actions of estrogens and sex steroids. *Curr Med Chem*. 2000; 7:533-541
14. Ramasamy S, Parthasarathy S, Harrison DG: Regulation of endothelial nitric oxide synthase gene expression by oxidized linoleic acid. *J Lipid Res*. 1998; 39: 268-276
15. Ziegler T, Silacci P, Harrison VJ: Nitric oxide synthase expression in endothelial cells exposed to mechanical forces. *Hypertension* 1998; 32: 351-355
16. Stangl K, Cascorbo I, Laule M: High CA repeat numbers in intron 13 of endothelial nitric oxide synthase gene and increased risk of coronary artery disease. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 133-140
17. Zanchi A, Moculski DK, Hana LS, Wantman L: Risk of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. *Kidney Int*. 2000; 57: 405-413
18. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M: T(-786) C mutation in the 52 flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary artery stenosis. *Am J Cardiol*. 2002; 86: 628-634
19. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 3-8
20. Nassar BA, Bevin LD, Johnstone DE: Relationship of the Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and early-onset coronary artery disease. *Am Heart J*. 2001; 142 586-589
21. Park JK, Kim W, Kim SW, Koh GY, Kim SK: Gene-polymorphisms of angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999 Oct;11(5):273-6.
22. Erkan E, Müslümanoğlu AY, Altunrende F, Akbaş F, Özkuvancı U, Sarılar Ö, Kadioğlu A: Erektile disfonksiyonlu hastalarda endotelial nitrik oksid sentaz gen polimorfizmi. 18.Ulusal Üroloji Kongresi 2-7 Ekim 2004, Antalya; Kongre Özet Kitabı:59
23. Alexander MY, Brosnan MJ, Hamilton CA: Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase improves nitric oxide-dependent endothelial function in a hypertensive rat model. *Cardiovasc Res*. 1999; 43:798-807
24. Ooboshi H, Ibayashi S, Heistad DD, Fujiyama M: Adenovirus mediated gene transfer to cerebral circulation. *Mech Ageing Dev*. 2000; 116:95-101
25. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadwitz PJ, Hellstrom WJG: Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase partially restores nitric oxide synthesis and erectile function in streptozocin diabetic rats. *J Urol*. 2003;170:1437-1442
26. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Leungwattanakij S, Dabisch P, Kadwitz PJ, Hellstrom WJG: Effect of combination of endothelial nitric oxide synthase gene therapy and sildenafil on erectile function on diabetic rats. *Int J Imp Res*. 2004;16(1):21-29.
27. Laufs U, Liao JK: post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J. Biol. Chem*. 1998; 273: 24266-24271
28. Hisomoto K, Ohmichi M, Kurachi H: Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem*. 2001; 276:3459-3467

Sinir koruyucu radikal retropubik prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon

Doç. Dr. Önder Kayıgil, Ankara Atatürk Araştırma ve Eğitim Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği
Prof. Dr. Ahmet Metin, ALBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Cerrahi sonrası gelişen erektil disfonksiyon nedenleri nörojenik, arteriojenik ve venojenik olarak sınıflanabilir. Kavernöz sinirlerin cerrahi sırasındaki hasarlanmasıyla, kavernöz düz kas tonusunun ayarlanmasındaki nörojenik komponent zincirinin kırılmasıyla erektil disfonksiyon oluşabilir (1). Arteriojenik erektil disfonksiyon ise özellikle aksesuar pudendal arter hasarlanmasına bağlı gelişen akım yetersizliği sonucu ortaya çıkar (2). Uzamış doku hipoksi ve ilerleyici fibrozis sonucunda gelişen düz kas yetmezliğine bağlı kavernooklusif disfonksiyon ise en önemli erektil disfonksiyon nedeni olarak %50 oranına kadar rapor edilmiş ve postoperatif zamanla orantılı olarak arttığı belirtilmiştir (3). Operasyon sonrası, hastanın erektil durumunu etkileyen, bazı önemli faktörler; korunan nörovasküler demet sayısı, tümörün evresi ve hacmi, hastanın yaşı ve operasyon öncesi erektil kapasite durumu olarak belirtilebilir. İki taraflı sinir koruyucu protokol uygulanan hastalarda potens oranları %31.9-76 olarak rapor edilmişken bu oranlar tek taraflı sinir korunan hastalarda %13.3-60 ve siniri korunmayan hastalarda %0-1.1 olarak verilmiştir (4,5). 50 yaş altı hasta yaşı ve preoperatif cinsel fonksiyon aktivasyonunun olması da operasyon sonrası erektil fonksiyonu olumlu etkileyen faktörlerdir. Evre ve grade derecesi de nörovasküler demetin operasyon sırasında korunmasını etkileyerek potens üzerinde etkili olur. Bir çalışmada evre B veya C hastalarda %9 iki taraflı koruma, %51 tek taraflı koruma mümkün olabilmektedir (5).

Sinir koruyucu radikal retropubik prostatektomi tekniğinin geliştirilmesiyle cerrahi sonrası erektil fonksiyonun daha fazla oranda korunmasının olanaklı hale gelmesine rağmen prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon problem olmaya devam etmektedir (6,7). Kavernöz sinirlerin korunmasına rağmen erektil disfonksiyon oranlarının neden bu kadar yüksek olduğu sorusu hala tam olarak yanıtlanabilmiş değildir.

Literatürde potens genellikle vajinal penetrasyon ve orgazm için yeterli ereksiyon oluşturma yeteneği olarak

tanımlanır. Geary ve arkadaşları, vajinal penetrasyon ve ayda en az bir kez gerçekleştirilen cinsel ilişki kriterleri kullanıldığında radikal prostatektomi geçiren hastaların yarısından azında potens olduğunu belirtmişlerdir (4). Potens cinsel fonksiyonun sadece bir boyutudur. Radikal cerrahi sonrası orgazmik fonksiyon da bozulabilir. Azalmış libido da cinsel fonksiyon bozukluğunun bir başka boyutudur (8). Radikal cerrahi sonrası çoğu hastalar potenslerini 6-12 ay içinde tekrar kazanırlarken bu süreç 2 yıla dek uzayabilir. Bütün bu bilgilerin ışığı altında operasyon sonrasında yapılacak bazı uygulamalarla bu sürecin daha kısa labileceği ve daha fazla oranda hastanın potensini kazanmasına olanak sağlanabileceği düşünülmüş ve bu konu ile ilgili araştırmalar yapılmaya başlamıştır. Henüz standart bir tedavi yöntemi söz konusu değildir. Fakat bu yönde yapılan çabaların genel olarak penil rehabilitasyon olarak adlandırılması eğilimi oluşmuştur. Operasyondan 1 ay sonra başlatılan intrakavernosal prostaglandin E1 tedavisi ile poteste ilerlemeler tesbit edilmiştir (9). Etki mekanizması kavernöz oksijenasyonun uyarılması olarak düşünülmüştür. Bu tedavi şeklinde intakt bir nöronal mekanizmanın olması gerekli görülmemektedir.

Fosfodiesteraz inhibitörlerinin kullanılmaya başlanmasıyla erektil disfonksiyon tedavisine yeni bir sayfa eklenmiştir. Bu tedavinin radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon için kullanımı da gündeme gelmiştir. Radikal operasyon sırasında ve 6 ay sonrasında alınan kavernöz biyopsilerde, kateterin çekilmesinden itibaren gün aşırı 50 mg sildenafil alan hastalarda bir değişme gözlenmezken 100 mg dozda tedavi verilen hastaların düz kas oranlarında anlamlı derecede artım saptanmıştır (10). Bu çalışmada sildenafilin etkili olabilmesi için az miktarda da olsa intakt bir nöronal mekanizmanın olması gerektiği açıktır. Korporal hipoksidedeki azalmanın koruyucu mekanizmayı ve düz kas oranındaki artımı oluşturduğu düşünülmüştür. Penil revaskülarizasyon operasyonu sonrasında kavernöz elektromyografi bulgularının preoperatif değerlere göre

iyileştiğinin gösterilmesi de penil oksijenasyonun önemi- ni kanıtlayan bir çalışmadır (11). Kavernoöz doku rehabilitasyonu için vakum cihazları da kullanılmıştır (12). Fakat yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

Sonuç olarak radikal retropubik prostatektomi sonrası

erektil fonksiyonunun korunabilmesi için standart bir yöntem olmamasına rağmen erken dönemde yapılacak kavernoöz oksijenasyonu artırmaya yönelik tedavi yöntemlerinin yararı açıktır. En uygun tedavi protokollerine ulaşmada; yapılacak yeni klinik ve deneysel çalışmaların gerekli olduğu açıktır.

Kaynaklar:

1. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada. Impotence; *N Eng J Med.* 1989; (Ay) 321- 1648,
2. Mulhall JP, Graydon RJ. The hemodynamics of erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Int J Impot Res.* 1996 Jun;8(2):91-4.
3. Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB, Flanigan RC. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol.* 2002 Mar;167(3):1371-5.
4. Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA. Nerve sparing radical prostatectomy: a different view, *J Urol.* 1995 Jul;154(1):145-9.
5. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles, *J Urol.* 1991 May;145(5):998-1002.
6. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy:insight into etiology and preservation, *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 2):1005-10.
7. Marshall FF, Chan D, Partin AW, Gurganus R, Hortopan SC, Minilaparatomy radical retropubic prostatectomy: technique and results. *J Urol.* 1998 Dec;160(6 Pt 2):2440-5
8. Koeman M, van Driel MF, Schultz WC, Mensink HJ. Orgasm after radical prostatectomy. *Br J Urol* 77:861,1997
9. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G. Recovery of spontaneous erectile function after nerve sparing radical prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil:results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 1997 Oct;158(4):14
10. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):771-4.
11. Kayigil Ö, Metin A. Electromyographic changes after deep dorsal vein arterialization. *Int J Impot Res* 15(suppl 6):46 (MP-9-9),2003
12. Raina R , Agarwal A, Zippe CD, Early use of vacuum constriction device (VCD) following radical prostatectomy (RP) facilitates early sexual activity and potential return of erection, *J Urol, suppl* 167:279 Abstract 1099,2002

Penil rezistans arterlerinin gevşemesinde ATP'ye duyarlı K^+ kanallarının rolü

Doç. Dr. M. Kemal Yıldırım
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD

Penis ereksiyonu, seksüel stimülasyonla endotelden ve sinirlerden nitrik oksidin (NO) salınmasıyla kasılı halde bulunan helisin arterlerin ve korporal düz kasların gevşeyerek penil vasküler direncin azalması sonucu oluşur (1-3). Potasyum kanalları, kalsiyumun voltaja bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla hücre içine girişini düzenler ve ayrıca vazodilatör agonistlerin hiperpolarizasyonuna da aracılık eder. Bu nedenle vasküler düz kas tonusunun düzenlenmesinde anahtar rol oynar (4,5). K^+ kanallarının çeşitli subtipleri arasında, kalsiyumla aktive edilen (K_{Ca}) ve adenosin trifosfata (ATP) duyarlı (K_{ATP}) subtipler sayılabilir. Bu kanallar korporal düz kasın da en iyi tanımlanmış ve en fonksiyonel olarak görünenidir (5-8). K_{ATP} kanalları metabolik olaylara duyarlı kanallardır, anoksi, iskemi ve hücre içi ATP düzeyleri düştüğünde aktive olurlar. K_{ATP} kanalları, endojen vazodilatörler ve pinasidil, kromakalim gibi K^+ kanal düzenleyicileri tarafından regüle edilir (4,5). Bu sebeple; K_{ATP} kanalları, penis erektil dokusunu da etkileyen düz kas hastalıklarının tedavisi için mevcut moleküler hedefler olarak düşünülür. Son zamanlarda, organik erektil disfonksiyonlu diyabetik erkeklerden alınan korporal şeritlerin, K_{ATP} moleküllerine en az duyarlı olduğu gösterilmiştir (9).

Penil rezistan arterlerinde, K_{Ca} kanalları myojenik tonusun devamına katkıda bulunur, hem sinirsel hem de endotelial NO'ya bağlı gevşemeye aracılık eder (10,11). Bununla birlikte bu arterlerde K_{ATP} kanallarının fonksiyonel rolü ile ilgili herhangi bir bilgi mevcut değildir. Ruiz Rubio ve arkadaşları penil rezistans arterlerinde, K_{ATP} kanal açıcıları kromakalim, levkromakalim ile prostaglandin E1 ve fosfodiesteraz Tip 4 enziminin selektif inhibitörü olan rolipramın gevşetici etkilerine ve bu gevşemelerin K_{ATP} kanal selektif blokörü olan glibenklamid ile değişip değişmediğini araştırmışlar (12). Bu çalışmada, kromakalim ve levkromakalim ile oluşturulan konsantrasyona bağlı gevşemeler, selektif K_{ATP} kanal inhibitörü glibenklamid ile bloke edildi. Ekstraselüler K^+ düzeyinin artırılması, PGE_1 'e ve

siklik adenosin monofosfat fosfodiesteraz Tip 4 (PDE_4) enziminin selektif inhibitörü roliprama bağlı gevşemeleri inhibe etti. Yine aynı çalışmada, selektif K_{Ca} kanal inhibitörü tetraetilamonyum TEA), roliprama bağlı cevapları inhibe etti, fakat PGE_1 cevaplarını değiştirmede. Bununla birlikte glibenklamid, hem PGE_1 ve hem de rolipramın gevşeme cevaplarını önemli ölçüde azalttı. Bu sonuçlar, penil rezistans arterlerinin gevşemesinde K_{ATP} kanallarının fonksiyonel bir rolünün olduğunu ve yine PGE_1 'in ve siklik adenosin monofosfat düzeyini artıran rolipramın gevşetici etkilerine de aracılık ettiğini düşündürür.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, K_{ATP} kanallarının insan ereksiyonunun ve erektil disfonksiyonunun oluşmadaki önemi vurgulanmıştır (5,7,9). K^+ kanal modülatörleri intrakavernosal olarak enjekte edildiğinde in vivo olarak maymunlarda ve kedilerde, in vitro olarak da insanlar ve bazı türlerde, glibenklamide duyarlı korporal düz kas gevşemeleri oluşturmuştur (1,13-15). Ruiz Rubio ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, penil rezistans arterlerinde fonksiyonel K_{ATP} kanallarının varlığı konusunda önemli bir delil sayılabilir. Çünkü, hem kromakalim hem de levkromakalim güçlü ve tam gevşemeler oluşturmuş, bu gevşemeler de glibenklamide yüksek sensitivite göstermiştir. Helisin arterlerde K^+ kanal modülatörleri ile oluşturulan vazodilatasyonlar, bu ilaçların in vivo olarak erektojenik etkilerini kısmen de olsa açıklar.

Vasküler K_{ATP} kanalları hücrenin metabolik olayları sırasında ve intraselüler cAMP düzeyini yükselten adenosin ve prostasiklinler gibi endojen vazodilatörler tarafından aktive edilir (4). İntraselüler cAMP düzeyi artınca cAMP'ye bağımlı protein kinaz A fosforile olur ve K_{ATP} kanallarını aktive eder. Sonuçta hiperpolarizasyon ve vasküler düz kas gevşemesi meydana gelir (4,16,17). Ruiz Rubio ve arkadaşlarının çalışmasında ekstraselüler K^+ düzeyinin artırılması, hem PGE_1 hem de rolipram ile oluşan cevapları önlemiştir (12), bu da PGE_1 ve rolipramın etkilerini arterlerde potasyum kondüktansını artırarak hiperpola-

rizasyonla yaptıklarını gösterir. Bu inhibitör etki rolipram gevşemesi için kesin olmakla birlikte, PGE_1 'in reseptör aracılı vazodilatör etkisinde hiperpolarizasyondan bağımsız mekanizmalar daha önemli olabilir (18).

Elektrofizyolojik çalışmalar, insan korporal myositlerinde PGE_1 'in K_{Ca} kanallarında kondüktansı aktive ettiğini göstermiştir (8). Bununla birlikte, K_{Ca} kanallarının TEA ile bloke edilmesi PGE_1 'in penil rezistans arterlerinde yaptığı gevşemeleri değiştirmemiştir (19). Bu uyumsuzluk farklı türlerden ya da farklı deneysel yaklaşımlardan kaynaklanabilir, fakat en muhtemel olanı, korporal düz kas ve rezistans arterlerinde PGE_1 gevşemelerine aracılık eden prostanooid reseptörlerindeki farklılık olabilir (20). Rolipram ile oluşan gevşemelerin TEA önemli ölçüde azaltması, helisin arterlerde cAMP'nin K_{Ca} kanallarını modüle edebileceğini gösterir, fakat bu etkinin, iberotoksin ve karibdotoksin gibi daha selektif blokörlerle doğrulanması gerekir. Penil arterlerinde NO, K_{Ca} kanallarını aktive etmekle birlikte, cGMP düzeyini yükselten vazodilatörler ve intraselüler

cAMP düzeyinin çok yükselmesi protein kinaz G'yi aktive ederler (10,11,17,21) ve sonuçta K_{Ca} kanallarında bir aktivasyon olur (22). Ek olarak, insan korpus kavernosum myositlerinde gösterildiği gibi (8), düz kastaki K_{Ca} kanalları, protein kinaz A tarafından da regüle edilebilir (23).

Glibenklamid ile yapılan çalışmada (12), PGE_1 ve rolipramın yaptığı vazodilatasyonda, K_{ATP} kanallarının rolü olduğu gösterilmiştir. PGE_1 penil rezistans arterlerinde K_{ATP} kanallarını aktive ederek hiperpolarizasyon yapar ve neticede arteriyel düz kası gevşetir. Bu fikir, koroner ve sistemik dolaşımdaki PGE_1 'in vazodilatör etkileriyle ilgili raporlarla uyumluluk gösterir (24). K_{ATP} kanallarının regülasyonunda cAMP oluşumunun rolü olduğu gibi (4), arteriyel düz kasta prostasiklin ve adenosinin reseptör aracılı vazodilatör etkilerinde, K_{ATP} kanallarının cAMP'den bağımsız regülasyonu da söz konusudur (25).

Sonuç olarak; diyabetlilerde K_{ATP} kanal açıcılarına karşı erektil dokunun duyarlılığında bir azalmanın olması, K_{ATP} kanallarının penis dokusundaki fonksiyonel önemini vurgular.

Kaynaklar:

- Andersson KE, and Wagner G: Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 75: 191-235, 1995.
- Simonsen U, Prieto D, Delgado JA, et al: Nitric oxide is involved in the inhibitory neurotransmission and endothelium-dependent relaxations of human small penile arteries. *Clin Sci* 92: 269-275, 1997.
- Simonsen U, Garcia-Sacristan A, and Prieto D: Penile arteries and erection. *J Vasc Res* 39: 283-303, 2002.
- Quayle JM, Nelson MT, and Standen NB: ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev* 77: 1165-1232, 1997.
- Christ GJ: Gap junction and ion channels: Relevance to erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 12: S15-S25, 2000.
- Fan SF, Brink PR, Melman A, et al: An analysis of the maxi-K⁺ (K_{Ca}) channel in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol* 153: 818-825, 1995.
- Lee SW, Wang H-Z, and Christ GJ: Characterization of ATP-sensitive potassium channels in human corporal smooth muscle cells. *Int J Impot Res* 11: 179-188, 1999.
- Lee SW, Wang H-Z, Zao W, et al: Prostaglandin E_1 activates the large conductance K_{Ca} channel in human corporal smooth muscle cells. *Int J Impot Res* 11: 189-199, 1999.
- Venkateswarlu K, Giraldo A, Zhau W, et al: Potassium channels and human corporeal smooth muscle cell tone: diabetes and relaxation of human corpus cavernosum smooth muscle by adenosine triphosphate sensitive potassium channel openers. *J Urol* 168: 355-361, 2002.
- Simonsen U, Prieto D, Saenz de Tejada I, et al: Involvement of nitric oxide in the non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission of horse deep penile arteries: role of charybdotoxin-sensitive K⁺ channels. *Br J Pharmacol* 116: 2582-2590, 1995.
- Prieto D, Simonsen U, Hernandez M, et al: Contribution of K⁺ channels and ouabain-sensitive mechanisms to the endothelium-dependent relaxations of horse penile small arteries. *Br J Pharmacol* 123: 1609-1620, 1998.
- Ruiz Rubio JL, Hernandez M, Rivera L, et al: role of ATP-sensitive K⁺ channels in relaxation of penile resistance arteries. *Basic Science, Urology* 63: 800-805, 2004.
- Giraldo A, and Wagner G: Effects of pinacidil upon penile erectile tissue, in vitro and in vivo. *Pharmacol Toxicol* 67: 235-238, 1990.
- Hellström WJG, Wang R, Kadowitz PJ, et al: Potassium channel agonists cause penile erection in cats. *Int Impot Res* 4: 5-43, 1992.
- Holmquist F, Andersson KE, Fovaeus M, et al: K⁺ channel openers for relaxation of isolated penile erectile tissue from rabbit. *J Urol* 144:146-151, 1990.
- Prieto D, Buus C, Mulvany MJ, et al: Interaction between neuropeptide Y and the adenylate cyclase pathway in rat mesenteric small arteries. *J Physiol* 502: 281-292, 1997.
- Ruiz Rubio JL, Hernandez M, Rivera de los Arcos L, et al: Mechanisms of the prostaglandin E_1 (PGE_1)-induced relaxation in penile resistance arteries. *J Urol* 171: 968-973, 2004.
- Chitaley K, Wingard CJ, Webb RC, et al: Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection. *Nature* 7: 119-122, 2001.
- Nelson MT, and Quayle JM: Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 268: C799-C822, 1995.
- Angulo J, Cuevas P, La Fuente JM, et al: Regulation of human penile smooth muscle tone by prostanoid receptors. *Br J Pharmacol* 136: 23-30, 2002.
- Jiang H, Colbran JI, Francis SH, et al: Direct evidence for cross-activation of cGMP-dependent protein kinase in pig coronary arteries. *J Biol Chem* 267: 1015-1019, 1992.
- White RE, Kryman JP, El-Mofawy AM, et al: cAMP-dependent vasodilators cross-activate cGMP-dependent protein kinase to stimulate BK_{Ca} channel activity in coronary artery smooth muscle. *Circ Res* 86: 897-905, 2000.
- Shubert R, and Nelson MT: Protein kinases: tuners of the BK_{Ca} channel in smooth muscle. *TIPS* 22:505-512, 2001.
- Ney P, and Felish M: Vasodilator effects of PGE_1 in the coronary and systemic circulation of the rat are mediated by ATP-sensitive potassium(K⁺) channels. *Agents Actions* 45:71-76, 1995.
- Jackson WF, König A, Dambacher T, et al: Prostacyclin-induced vasodilatation in rabbit heart is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol* 264: H238-H243, 1993.

Eretil disfonksiyonun tedavisinde yeni bir strateji: Growth faktörler

Op. Dr. Sinan Levent Kireççi, Doç. Dr. Emin Özbek
SSK Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği

Eretil disfonksiyon (ED) yeterli bir seksüel performans için gerekli olan penil ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi olarak tanımlanır. ED nörojenik, arteriojenik, venookluziv veya kavernozaal yetersizlik sonucu oluşabilen multifaktöryel bir hastalık olarak tanımlansa da nedenleri arasında en sık vasküler risk faktörleri görülür. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içme, diyabet, ve ateroskleroz gibi komorbiditelerle yakın ilişki göstermektedir (1).

Penil ereksiyon primer olarak arteriyel ve korporal düz kas gevşemesi ile düzenlenir. Korpus kavernozaal düz kas yapısı ereksiyon ve detümesans esnasındaki penil kan akımının ayarlanmasında temel bir rol oynar. Eretil disfonksiyonun, trabeküler strüktürel yapıdaki değişiklikler (kavernozaal düz kas hücrelerinde atrofi, bağ dokusunda aşırı artış) sonucu oluştuğu birçok yayında belirtilmektedir (2,3).

Eretil fonksiyon yaşla azalmaktadır. Bu durum ilerleyen yaşla birlikte bozulan angiogenez, endotelial hücre fonksiyonundaki değişim ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) seviyesindeki azalma ile ilişkilidir (4). VEGF'in in vitro olarak endotelial hücreye spesifik mitojen, in vivo olarak da anjiyojenik growth faktör olarak etkili olduğu bilinmektedir. Yaşlı farelerin kavernozaal düz kas hücrelerinde VEGF sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir (4,5).

Rajasekaran ve arkadaşları yaşlı farelerdeki azalan endotelial nitrik oksit sentetaz (e-NOS) seviyesi ile kavernozaal cisimdeki endotelial düz kas gevşemesinde ve nitrik oksit sentezindeki zayıflama arasında ilişki olduğunu öne sürmektedirler (6).

Sinir sonlanımlarından nitrik oksit salınımıyla, kavernozaal sinir, penil ereksiyonun başlamasında ve düzenlenmesinde en önemli fonksiyonu sağlar. Kavernozaal sinir yaralanmaları en çok prostatektomi, sistektomi, proktokolektomi gibi radikal pelvik cerrahilerde görülür (7). Sinir koruyucu operasyonlardan sonra hastalar yüksek oranda eretil

fonksiyonlarını kazanabilmektedirler ancak bu süreç yavaş olmaktadır. Radikal prostatektomi geçiren hastaların ise sadece %15'i operasyondan sonraki altı ayda ilişki için yeterli ereksiyonu sağlayabilmektedir. Bunun nedeni, sinir hasarı ve rejenerasyonu esnasında, nNOS düzeyinde görülen süreçlerle (down and up regulation) ve kavernozaal sinir rejenerasyonunu kolaylaştıran growth faktörlerle ilgilidir (7-9).

Sinir hasarı olduğunda uyarılan Schwann hücreleri zedelenen aksonların rejenerasyonu için gerekli olan nörotropinleri salgırlar (10). Nörotropinlerin nöron rejenerasyonunda anlamlı rolleri vardır. Memelilerde dört nörotropin tanımlanmıştır. Bunlar:

- 1- Nerve Growth Factor (NGF)
- 2- Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
- 3- Neurotrophin-3
- 4- Neurotrophin-4

Yapılarındaki benzerliğe rağmen farklı nörotropinler nöronal gelişim ve rejenerasyonda ayırt edici roller oynar. Sinir kesisi veya fokal yaralanma sonucunda NGF, zedelenen bölümden distal segmente doğru hızla salgılanırken; BDNF zedelenmeden 2 hafta sonra sadece distal segmentten salgılanır (10,11).

BDNF'nin kavernozaal sinir yaralanmaları sonrasındaki nöronal iyileşme ve eretil fonksiyona etkileri ratlarda gösterilmiştir. Bakırcioğlu ve arkadaşları tarafından bilateral kavernozaal sinir hasarı meydana getirilen ratlarda, Adeno-associated virus (AAV) vektör olarak kullanılarak, BDNF gen tedavisinin etkinliği araştırılmıştır, çalışma sonucunda tedavi grubunda intrakavernozaal basınç değerleri ve NOS pozitif sinir fibrilleri tedavi edilmeyen rat grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (12). Lue ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada da hiperlipidemiye bağlı ED oluşturulan ratlarda AAV-BDNF tedavisinin etkinliği VEGF ile karşılaştırılarak çalışılmıştır. Sonuç olarak AAV-BDNF ile tedavi edilen hiperkolesterolemik ratlardaki miyelinli ve miyelinli akson-

ların elektron mikroskopik incelenmesinin normal diyet alan kontrol grubundaki ratlarla aynı olduğu gözlenmiştir. VEGF ile tedavi edilen grupta da miyelinli aksonların büyüklüklerinin kontrol grubundan daha geniş ve miyelinsiz aksonların da sayısının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak BDNF ile karşılaştırıldığında VEGF'ün sinir koruyucu etkisi daha az olsa da düz kas yapısının ve endotelial hücrelerin korunmuş olması VEGF'nin anjiojenik etkisine atfedilmiştir (13).

Wespes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın sonucuna göre korporal veno-oklüziv disfonksiyon korporal düz kas relaksasyonunun bozulması ve kavernoza fibrozis sonucunda oluşmaktadır. Venooklüziv hastalıkta yeni tedavi stratejisi korpus kavernosumdaki düz kas liflerinin ve endotelial hücrelerin rejenerasyonu olabilir (14).

Normal bir erkekteki trabeküler düz kas oranı %42-50 olarak bildirilmektedir. Vaskülojenik ED'de bu oranın %28-35'e gerilediği görülmektedir (15). Vaskülojenik ED tedavisi için terapötik ajan geliştirmek istiyorsak buradaki en önemli nokta fonksiyonel düz kas kitlesi-bağ dokusu arasındaki değişimin nelere bağlı olduğunu anlamamızdır. Son zamanlarda bu konuda odak noktası fibrojenik bir sitokin olan TGF- β_1 'dir. Yapılan çalışmalarda bu proteinin insan kavernoza düz kasında kollajen sentezini 2.5-4.5 kat arttırdığı ve hayvan modelinde de doza bağlı olarak korporal düz kas oranını azalttığı gösterilmiştir (16).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada TGF- β_1 ekspresyonunun vaskülojenik ED grubunda, kontrol ve psikojenik ED gruplarından daha fazla olduğu immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir (16,17). Gümüş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin histolojik incelemelerde ratlarda penil fibroze neden olduğu gösterilmiştir (18). Günümüzde erektil disfonksiyonun oral tedavisinde yaygın olarak kullanılan bu grup ajanların uzun süreli ve bilinçsiz kullanımı belki de gelecekte bu konuyu ciddi olarak gündeme getirecek ve uzun süreli kullanımları tartışılmaya başlayacaktır. Gene son çalışmalardan birinde TGF- β_1 nötralize eden antikörlerin penil dokuda iskemik priapizme bağlı fibrotik süreci azalttığı bildirilmiştir (19).

Penil vasküler endotelin bozulması ile ortaya çıkan disfonksiyonun ED oluşumundaki rolü kabul edilmektedir. Yaşlılık ve diyabet gibi nöronal ve endotelial değişikliklere neden olan ko-morbiditeler sonuçta ED'ye yol açmaktadır.

Penil ereksiyon, korpus kavernoza düz kasının gev-

şemesi ve trabeküler boşlukta arteriyel kan akımına karşı direncin azalmasıyla oluşmaktadır. Nitrik oksit (NO) nonadrenerjik – nonkolinerjik sinir uçlarından ve endotel-yumdan direkt olarak salınan kavernoza gevşemenin en önemli mediatörüdür. NO, nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile L-arginin aminoasidi ve moleküler oksijen kullanılarak sentezlenir. Birbirleri ile benzerlik gösteren üç farklı NOS tipi tanımlanmıştır. Bunlardan nöronal NOS (nNOS) sinir sisteminde mevcutken, endotelial NOS (eNOS) vasküler sistemde bulunur ve her iki form da aktiviteleri için kalsiyum ve kalmoduline ihtiyaç duyar. Üçüncü form olan indüklenebilir NOS (iNOS) ise kalsiyumdan bağımsız formudur ve inflamatuvar mediatörlerin ve bakteriyel ürünlerin indüksiyonunu takiben izole edilir. nNOS kolinerjik sistemde, eNOS penisin endotelinde bulunur. Normal fizyolojik şartlarda iNOS peniste eksprese olmaz (20-22).

Yapısında nNOS bulunan ve NO'yu asetilkolin ile kotransmitter olarak salgılayan postganglionik kolinerjik sinirler, nitretilik sinirler olarak adlandırılmaktadır. Nitretilik sinirlerdeki nNOS'dan elde edilen NO düz kas gevşemesinin büyük bölümünden ve başlatılmasından sorumlu iken, eNOS'dan elde edilen NO ereksiyonun devamlılığına katkıda bulunmaktadır (23). Yapılan çalışmalarda angiogenezi başlatan ve vaskülariteyi arttıran birkaç doğal growth faktör dokümanite edilmiştir (24). Bunlar insulin like growth faktör (IGF-I), vasküler endotelial growth faktör (VEGF), Fibroblast growth faktör (FGF) ve Transforming growth faktör (TGF).

Lue ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada pudendal arterler bağlanarak arteriojenik impotans modeli oluşturulan ratlarda intrakavernosa VEGF tedavisi ile özellikle eNOS ve iNOS ekspresyonunda artış ve sonucunda da erektil fonksiyonda düzelme tespit edilmiştir. Kontrol gruplarında ise üç tip NOS ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir. Ayrıca penil ereksiyonun esas mediyatörü olan nNOS seviyesinde artış olmaması iskemik hasarlanmada anjiojenik rolün çok az olduğuna işaret etmektedir (25).

VEGF'ün kavernoza sinir hasarı sonrasında da sinir rejenerasyonunu sağladığı ve erektil fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada da intrakavernosa VEGF ve AAV aracılı VEGF gen tedavisinin venooklüziv disfonksiyondaki etkinliği araştırılmış ve sonuçta kontrol grubuna göre tedavi alan ratlarda anlamlı ölçüde düz kas ve sinir rejenerasyonu, endotelial hücre hiperplazisi elektron mikroskopisi ile tespit edilmiştir (26).

VEGF'in yaşlanan erkeklerdeki erektil fonksiyon üzerine etkisi araştırılmış, bu amaçla yaşlı rat grubuna farklı dozlarda uygulanan intrakavernosal VEGF enjeksiyonu sonrasında, pelvik sinir uyarılarak kavernoal basınç (hemodinamik çalışma), Masson trichrome boyama ile düz kas miktarı (histomorfometrik çalışma) ve eNOS miktarı (immuno-histokimyasal çalışma) ölçülmüştür. Sonuç olarak VEGF enjeksiyonunun hem eNOS hem de VEGF ekspresyonunda artışa neden olduğu, kavernoal düz kas miktarında artış sağladığı ve yaşlı ratlarda ereksiyon kalitesini düzelttiği saptanmıştır (27).

Yapılan hayvan çalışmalarında insulin like growth fac-

tor (IGF-I)'ün de VEGF gibi penil doku vaskülaritesinin regülasyonunda rol oynadığı insan kavernoal doku hücre kültürlerinde gösterilmiştir (28). Yapılan in vivo ve ex vivo çalışmalarda growth faktörlerin nöral regenerasyonda, nNOS up regülasyonunda ve sonuç olarak erektil fonksiyon üzerindeki faydaları gösterilmiştir. Radikal pelvik cerrahi gibi iyatrojenik nedenlere bağlı olarak gelişen ED, yaşlılık, diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar ve priapizm gibi iskemik nedenlere bağlı oluşan ED vakalarının tedavisinde gelecekte intrakavernosal growth faktörleri temel alan moleküler tedavi protokollerinin klinik kullanıma girebileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar:

1. Lin CS, Lue TF: Growth factor therapy and neuronal nitric oxide synthase. *Int J Impot Res.* 2004 Jun;16 Suppl 1:S38-9.
2. Hsieh PS, Bochinski DJ, Lin GT, Nunes L, Lin CS, Lue TF: The effect of vascular endothelial growth factor and brain-derived neurotrophic factor on cavernosal nerve regeneration in a nerve-crush rat model. *BJU Int.* 2003 Sep;92(4):470-5.
3. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Usta MF, Yang DY, Hyun JS, Champion HC, Abdel-Mageed AB, Hellstrom WJ: Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl.* 2003 Mar-Apr;24(2):239-45.
4. Rogers RS, Graziottin TM, Lin CS, Kan YW, Lue TF: Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res.* 2003 Feb;15(1):26-37.
5. Dai Q, Silverstein AD, Davies MG, Hagen PO, Donatucci CF, Annex BH: Systemic basic fibroblast growth factor induces favorable histological changes in the corpus cavernosum of hypercholesterolemic rabbits. *J Urol.* 2003 Aug;170(2 Pt 1):664-8.
6. Rajasekaran M, Kasyan A, Allilain W, Monga M: Ex vivo expression of angiogenic growth factors and their receptors in human penile cavernosal cells. *J Androl.* 2003 Jan-Feb;24(1):85-90.
7. Henry GD, Byrne R, Hunyh TT, Abraham V, Annex BH, Hagen PO, Donatucci CF: Intracavernosal injections of vascular endothelial growth factor protects endothelial dependent corpora cavernosal smooth muscle relaxation in the hypercholesterolemic rabbit: a preliminary study. *Int J Impot Res.* 2000 Dec;12(6):334-9.
8. Jung GW, Kwak JY, Yoon S, Yoon JH, Lue TF: IGF-I and TGF-beta2 have a key role on regeneration of nitric oxide synthase (NOS)-containing nerves after cavernous neurotomy in rats. *Int J Impot Res.* 1999 Oct;11(5):247-59.
9. Jung GW, Kwak JY, Kim IH, Koo MY, Park JI, Yoon S, Jung DG, Jung SI, Kwon HY, Yoon JH: The role of growth factor on regeneration of nitric oxide synthase (NOS)-containing nerves after cavernous neurotomy in the rats. *Int J Impot Res.* 1999 Aug;11(4):227-35.
10. El-Sakka AI, Lin CS, Chui RM, Dahiya R, Lue TF: Effects of diabetes on nitric oxide synthase and growth factor genes and protein expression in an animal model. *Int J Impot Res.* 1999 Jun;11(3):123-32.
11. El-Sakka A, Hassan MU, Bakircioglu ME, Pillarisetty RJ, Dahiya R, Lue TF: Possible molecular mechanisms of cryoablation-induced impotence in a rat model. *Urology.* 1998 Dec;52(6):1144-50.
12. Bakircioglu ME, Lin CS, Fan P, Sievert KD, Kan YW, Lue TF: The effect of adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor in an animal model of neurogenic impotence. *J Urol.* 2001 Jun;165(6 Pt 1):2103-9.
13. Ul-Hasan M, El-Sakka AI, Lee C, Yen TS, Dahiya R, Lue TF: Expression of TGF-beta-1 mRNA and ultrastructural alterations in pharmacologically induced prolonged penile erection in a canine model. *J Urol.* 1998 Dec;160(6 Pt 1):2263-6.
14. Roumeguere T, Wespes E, Carpentier Y, Hoffmann P, Schulman CC: Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur Urol.* 2003 Sep;44(3):355-9.
15. El-Sakka A, Yen TS, Lin CS, Lue TF: Traumatic arteriogenic erectile dysfunction: a rat model. *Int J Impot Res.* 2001 Jun;13(3):162-71.
16. Ryu JK, Han JY, Chu YC, Song SU, Lee KH, Yoon SM, Suh JK, Kim SJ: Expression of cavernous transforming growth factor-beta1 and its type II receptor in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl.* 2004 Feb;27(1):42-9.
17. Park K, Ahn KY, Kim MK, Lee SE, Kang TW, Ryu SB: Intracavernosal injection of vascular endothelial growth factor improves erectile function in aged rats. *Eur Urol.* 2004 Sep;46(3):403-7.
18. Gumus B, Seda Vatansever H, Muezzinoglu T, Muftuoglu S, Kaymaz F, Buyuksu C: Histopathological effects of sildenafil citrate on rat corpus cavernosum. *Acta Histochem.* 2004 Feb;106(1):37-45.
19. Sanli O, Armagan A, Kandirali E, Ozerman B, Ahmedov I, Solakoglu S, Nurtun A, Tunc M, Uysal V, Kadioglu A: TGF-beta(1) neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *Int J Impot Res.* 2004 Jul 29.
20. Wang T, Soker S, Atala A, Siroky MB, Azadzoi KM: Alterations in angiogenic growth factors and neuronal nitric oxide synthase expression in chronic cavernosal ischemia. *Int J Impot Res.* 2004 Mar 19.
21. Jesmin S, Sakuma I, Salah-Eldin A, Nonomura K, Hattori Y, Kitabatake A: Diminished penile expression of vascular endothelial growth factor and its receptors at the insulin-resistant stage of a type II diabetic rat model: a possible cause for erectile dysfunction in diabetes. *J Mol Endocrinol.* 2003 Dec;31(3):401-18.
22. Seftel A: Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *J Urol.* 2003 Aug;170(2 Pt 1):681.
23. Musicki B, Palese MA, Crone JK, Burnett AL: Phosphorylated endothelial nitric oxide synthase mediates vascular endothelial growth factor-induced penile erection. *Biol Reprod.* 2004 Feb;70(2):282-9.
24. Wilkes N, White S, Stein P, Bernie J, Rajasekaran M: Phosphodiesterase-5 inhibition synergizes rho-kinase antagonism and enhances erectile response in male hypertensive rats. *Int J Impot Res.* 2004 Apr;16(2):187-94.
25. Lin CS, Ho HC, Chen KC, Lin G, Nunes L, Lue TF: Intracavernosal injection of vascular endothelial growth factor induces nitric oxide synthase isoforms. *BJU Int.* 2002 Jun;89(9):955-60.
26. Siroky MB, Azadzoi KM: Vasculogenic erectile dysfunction: newer therapeutic strategies. *J Urol.* 2003 Aug;170(2 Pt 2):S24-9.
27. Gholami SS, Rogers R, Chang J, Ho HC, Graziottin T, Lin CS, Lue TF: The effect of vascular endothelial growth factor and adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor on neurogenic and vasculogenic erectile dysfunction induced by hyperlipidemia. *J Urol.* 2003 Apr;169(4):1577-81.
28. Lee MC, El-Sakka AI, Graziottin TM, Ho HC, Lin CS, Lue TF: The effect of vascular endothelial growth factor on a rat model of traumatic arteriogenic erectile dysfunction. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 1):761-7.

Diyabet ve erektil disfonksiyon patofizyolojisi

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

Erektil disfonksiyon (ED) ABD’de yaklaşık 30 milyon erkeği etkilemekte olup bu sayının 2005 yılında 135 milyon civarında olacağı tahmin edilmektedir (1). Geçmişte ED’nin büyük çoğunluğunun nonspesifik fizyolojik nedenlere bağlı olduğu düşünülmekteyse de günümüzde etkilenen erkeklerde %50-80 oranında organik etyolojiler tespit edilmiştir (2). Organik ED en sık arterioskleroz, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi vasküler risk faktörlerine ve diyabetes mellitus’a (DM) bağlıdır. DM, ABD’de yaklaşık 16 milyon hastayı etkilemekte olup kontrolsüz diyabetli erkeklerde 10 yıl içinde beklenen ED oranı %50’den yüksektir (3). Diyabetli erkeklerde ED normal popülasyona oranla daha sık görülmekle birlikte genellikle tedavisi daha zor bir altgrup oluşturur (4).

Penil ereksiyon korpus kavernoza intakt bir şekilde arteriyel kan akımı ve venookluzyon işlemlerini gerektiren, kompleks fizyolojik ve hemodinamik bir süreçtir. Bu süreç korpus kavernoza’daki trabeküler düz kas ile bağ dokusu oranının yanında, merkezi ve periferik sinir sistemi entegrasyonuna da bağlıdır (5). Diyabetes mellitus, glukoz mobilizasyonu, transportu ve metabolizmasındaki sistematik bir bozukluktur ve erektil disfonksiyonun yanında multiorgan vasküler hastalıklara, otonomik sinir sistemi disfonksiyonuna ve periferik nöropatiye yol açabilir (6). ED’nin en sık iki nedeni vasküler patolojiler ve diyabettir. Diyabet periferik sinir fonksiyonuna zararlı etkilerinin yanında, periferik dokulara olan kan akımını da azaltmaktadır. Normal erektil fonksiyon için, yeterli erektil doku vaskülarizasyonu gerektiğinden, diyabet penisin erektil dokularına kan akımını etkileyerek de nöropatiden bağımsız olarak ED’ye neden olmaktadır (7). Diyabetin patofizyolojik etkilerinin penisin vasküler (8), nöral (3,9), düz kas (10,11) ve metabolik (12) fonksiyonuyla ilgili multifaktöryel olduğu düşünülse de, bu faktörlerin her birinin ED’deki rölatif etkisi tam olarak ortaya konamamıştır.

Diyabetik ED’deki vasküler hastalık, primer olarak erektil dokudaki ve penil vaskülaritedeki histolojik değ-

şikliklere bağlıdır (13,14). Jevtich ve arkadaşları ED’li diyabetik erkeklerin piyeslerinde %90’a varan kalıcı vasküler değişiklikler bildirmiştir (13). Erektil bağ dokunun fibröz proliferasyonu ile beraber aynı zamanda penil arteriollerin de fibrozisten ciddi oranda etkilendiğini gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde Ruzbarsky ve Michal diyabetiklerde intimanın ciddi fibröz proliferasyonu ile beraber kavernoza arterin medial fibröz ve kalsifikasyonu sonucunda arter lümeninde daralma ve trombüs oluşumunu bildirmiştir (15). Simopoulos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise diyabetik tavşan penislerinde korporal vasküler volüm ile kavernoza arter çap ve lümeninde kontrol grubuna göre azalma saptanmıştır (16). Streptozosin uygulanmış diyabetik farelerde, normal yaştaki farelere göre korpus kavernoza’da düz kas ve endotel hücre yoğunluğunun önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Buna dayanarak diyabetik tavşanlarda kavernoza arterlerdeki ve korpus kavernoza’daki yapısal bozuklukların, yetersiz kan akımı ve/veya venookluzyonu bozarak ED’ye neden olabileceği belirtilmiştir (7). Penil vasküler yapıların bütünlüğü normal erektil kapasite için önemlidir ve herhangi bir hasar ED’ye yol açabilir. Diyabetteki bu değişiklikler sonucunda arteriel kan akımı azalmakta ve iskemiye neden olmaktadır. Dahası trabeküler yapıdaki bu bozulmalar diffüz venöz kaçığa yol açarak ayrıca venookluzif mekanizmayı da etkileyebilir (17). Bir diğer görüş ise korpus kavernoza’daki azalmış oksijen basıncının transforming growth faktör - β sentezini arttırdığı ve bunun da bağ dokusu sentezini ve fibrozisi arttırdığı şeklindedir (18). Vasküler yetersizlikle birlikte seksüel girişim ve nokturnal penil tımesans sırasında yüksek oksijen basıncının kaybıda diyabetik ED’de rol oynuyor olabilir. Benzer mekanizma diyabetik retinopatide rapor edilmiştir (19). Diyabetik farelerde yapılan son bir çalışmada yüksek TGF- β düzeylerinin nitrik oksit sentaz ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (20).

Vasküler endotel sadece arteriel ve venöz kan için bir bariyer değil, aynı zamanda vasküler tonus ve humoral,

nöral ve mekanik uyarıların düzenlenmesinde önemli role sahiptir (21). Endotel kolinerjik aktivasyon sırasında artan kan akımını takiben, ereksiyon için kritik olan ve düz kas relaksasyonuna yol açan nitrik oksit salgılır (22). Aynı zamanda ereksiyonlar arasındaki flask durumu sürdürmek için de güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin salgılanmasıdır (23). Diyabette korpus kavernozumdaki endotel hasarına dayanarak; diyabetik farelerde endotel kaynaklı nitrik oksit ekspresyonunda azalma gösterilmiştir (24). Bu değişiklik diyabetik farelerde vazokonstriktör faktör endotelin-1 ile her iki endotelin reseptör alt tipi A ve B'nin ekspresyonunun artmasına bağlanarak açıklanmıştır (25). Diyabetteki ED nedenlerinden bir diğeri ise endotelden salgılanan vazorelaksan maddelerden biri olan prostosiklin sentezinin inhibisyonu şeklindedir (26).

Diyabetik ED'deki ana faktörlerden biri kavernoöz dokudaki bozulmuş endotelial ve nörojenik düz kas relaksasyonu, azalmış konstitutif NOS aktivitesi ve nitrojenik NOS içeren sinir liflerinin azalmasıdır (3). Çalışmalar, kimyasal diyabet oluşturulan veya genetik diyabetli hayvanlarda penil eNOS ve nNOS protein/gen ekspresyonunda ciddi azalma ve in vivo erektile fonksiyonda, kavernoöz sinir stimülasyonunda, intrakavernoöz asetilkolin uygulanmasında ve refleks ereksiyonda kavernoöz cGMP düzeylerinde azalma olduğunu göstermiştir (27,28). İlginç olarak, diyabette endotelden bağımsız kavernoöz düz kas relaksasyonu da hasar görmektedir. Bu durum diyabetin endotel bağımlı ve nörojenik NO nörotransmisyonunu engellediği gibi, solubl guanilat siklaz (cGMP) veya protein kinaz (cGKI) gibi ikincil habercilere cevabı azaltarak da düz kas cevabını değiştirebileceğini göstermektedir (29). Bu çalışmalar, diyabette ED gelişiminin muhtemel bir mekanizmasının penil eNOS ve nNOS azalmasına bağlı NO üretiminin azalması ile beraber gelişen NO/cGMP sisteminin disfonksiyonuna bağlı olabileceğini göstermektedir. Bivalacqua ve arkadaşlarının diyabetik fare penisine başarılı eNOS adenovirüs gen transferi sonrasında, kavernoöz sinir stimülasyonu ve asetilkoline endotel bağımlı erektile cevaplarında erektile fonksiyonun geri kazanılmasını sağlayan kavernoöz eNOS protein ve enzim aktivitesinde artışı bildirmişlerdir. Bunun sonucu; diyabetik korpus kavernozumda adenovirüs bağımlı eNOS gen transferinin endotel kaynaklı NO bağımlı erektile cevabı düzeltebileceğidir (30).

Hiperglisemi, tip 1 ve 2 diyabetin karakteristiğidir. Glukoz, protein veya lipidlerin üzerindeki serbest amino

asitlere non-enzimatik yolla bağlanabilir. Bir dizi oksidatif ve nonoksidatif reaksiyon sonrası geri dönüşümsüz olarak ileri glikolizasyon son ürünleri olan serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur ve zamanla dokularda, özellikle endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinde birikir (31). SOR oluşumu, normal yaşlanma sırasında doğal olarak meydana gelse de, artan glukozla bağlı olarak diyabette önemli oranda artar (32). SOR formasyonunun ortak bir sonucu; kollajene çapraz bağlanma yoluyla, elastisite kaybı ile birlikte vasküler kalınlaşma, endotelial disfonksiyon ve sonuçta vasküler ağacın ateroskerozudur. SOR oluşumu, yükselmiş superoksit anyon düzeyi ile birliktedir ve SOR'ların in vitro olarak NO'yu baskıladığı gösterilmiştir (33). İleri glikolizasyon son ürünleri endotelial ve düz kas hücrelerinde birikerek çeşitli proteinlerin hücresel aktivasyonunu ve oksijen kaynaklı serbest radikal oluşumunu artırırlar. SOR'ların 599 ile 602. Çiftlerdeki enzimlerin intrasellüler glikolizasyonunu arttırarak eNOS aktivitesini etkilediği gösterilmiştir (12). Kontroller ile karşılaştırıldığında diyabetik insan korpus kavernoöz dokusundaki artmış SOR düzeyi, SOR formasyonunun diyabetik endotel ve ED patogeneğinde rol oynadığını gösteriyor olabilir (12). Diyabetik hayvan modelinde, bir SOR inhibitörü olan aminoguanidinin direkt SOR formasyonunun inhibisyonu, reseptörü galectin-3 down regülasyonu ve kollojen glikolizasyonunu azaltarak, diyabetik penil dokuda endotel bağımlı kavernoöz düz kas relaksasyonunu in vitro, kavernoöz sinir stimülasyonuna olan erektile cevabı da in vivo olarak arttırdığı gösterilmiştir (34). Dahası aminoguanidinin diyabetik farelerde hasarlı erektile cevapların progresyonunu önlediği bildirilmiştir (35). Aminoguanidinin erektile fizyoloji üzerine etkilerini yorumlamak zordur çünkü bu farmakolojik bileşik aynı zamanda iNOS inhibitörüdür. Ek olarak, aminoguanidin diyabete bağlı değişiklikleri, penise, dolayısıyla mikrovasküler duvarın bağ doku içeriğine olan arteriollere kan akımını arttırarak önlüyor olabilir (35).

Oksidatif stress kan damarları dahil bir çok organda diyabetik komplikasyonların oluşumunda önemli bir role sahiptir (36). Oksidatif stress vücuttaki serbest radikal formasyonu ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur (37). Diyabette artan protein glikolizasyonu ve glukoz oto-oksidasyonunun arttırdığı serbest radikaller bazı organlarda lipid peroksidasyonunu arttırabilir. Diyabetik farelerin erektile dokularında oksidatif stres sonucu oluşan lipid peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit sevi-

yesinde anlamlı ölçüde artma, serbest radikallerin antioksidasyonundan sorumlu glutatyon seviyesinde ise azalma rapor edilmiştir (38). Bu sonuç, diyabetik korpus kaverno-
zumda serbest radikallerin aşırı yapımı ve yetersiz elimi-
nasyonu ile karakterize durumu doğrulamaktadır. SOR'lar, sitoplazmik etki ile membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu sonucunda membran geçirgenliğinde değişime ve membran bütünlüğünün kaybına yol açtıkları bilinmektedir (39). Dahası eritrositlerde artan lipid peroksidasyonu sonucunda, hücrelerin yaşam döngüsü kısalır, hiperkoagulabilite oluşur ve sonucunda hücrelerin endotele olan adezyonu artar (40). Ayrıca SOR'lar doku ve damar duvarında biriktiğinden, oksidatif stresin bir sonucu da endotel hücre kaybı olabilir (41). Serbest radikallerin aşırı üretimi ve bunlarla yarışan antioksidan sistemlerin zayıflaması, ED'den sorumlu korporal endotel ve düz kasın yapısal ve fonksiyonel hasarından sorumlu olabilir (38). Dahası, bu bilgiler diyabetik ED'de antioksidan veya serbest radikal koruyucularının tedavide kullanımını desteklemektedir.

Diyabetik ED'li erkekler tedavisi zor bir gruptur ve sık olarak standart oral fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleriyle tedaviye dirençlidir. Genel populasyonda PDE5 inhibitörlerinin etkisi %70-89 arasında gösterilirken, bu oran diyabetik populasyonda %50'nin hemen üzerindedir (4). Tedaviye olan bu rölatif direncin muhtemel sebeplerinden birinin oksidatif stress olduğu bildirilmiştir (42). E vitamini (α -tokoferol) verilen diyabetik farelerde bir PDE5 inhibitörü olan sildenafilin cevabın önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. E vitamini ile birlikte sildenafil verilen diyabetik farelerin erektile cevaplarında, nNOS düzeyinde, endotelial ve düz kas hücre yoğunluğunda kontrol grubuna göre artış gözlemlenmiştir (43). E vitamini yağda çözünen bir antioksidandır. Serbest oksijen radikallerini yakaladığı, endotel fonksiyonunu arttırdığı (44) ve monosit endotel adezyonunu ile sitokin salınışını inhibe ettiği (45) gösterilmiştir. Ek olarak protein kinaz-C bağımlı mekanizma ile trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (46). E vitamini tedavisinin diyabetteki glukozla bağlı vasküler disfonksiyonun sebeplerinden biri olduğuna inanılan protein kinaz-C aktivitesini iv vivo olarak tersine çevirdiği bildirilmiştir (47). Ayrıca E vitamininin NO bağımlı arteriyel relaksasyonu arttırdığı ve membran bütünlüğü ile protein stabilitesini koruduğu gösterilmiştir (48). Literatürde E vitamininin potansiyel nörotropik etkisini destekleyen yayınlar mevcuttur (49).

Diyabetik ED patogeneğinde yer alan, endotel kaynaklı NO ile RhoA/Rho-kinaz-sinyal yolu arasındaki ilişki son dönemlerde araştırılmaktadır. Endotel disfonksiyonunda RhoA'nın potansiyel rolü, RhoA GTPase'in posttranslasyonel asetilasyonunu azaltıp, düşük eNOS protein ve gen ekspresyonunu düzelterek kolesterolü azaltan ve endotel fonksiyonunu güçlendiren statinlerle yapılmış çalışmalardan kaynaklanmaktadır (50). Farelerde RhoA'nın dominant negatif RhoA mutanları tarafından direkt inhibisyonu sonucunda aortik eNOS aktivite ve ekspresyonunda artış gözlemlenmiştir (50). Son dönemlerdeki çalışmalar, RhoA/Rho-kinaz yolunun insan endotel hücrelerinde eNOS gen ekspresyonunu ve enzim aktivitesini baskılayarak endotel kaynaklı NO üretiminin azalmasına katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (51). Henüz RhoA/Rho-kinaz'ın diyabetik ED'deki rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Son çalışmalardan birinde alloxan uygulanmış diyabetik farelerin korpus kaverno-
zumunda artmış Rho-kinaz ekspresyonu tespit edilmiştir (52). Streptozosin uygulanmış diyabetik farelerin korpus kaverno-
zumlarında da, eNOS protein ve aktivitesi azalırken RhoA ve Rho-kinazda artış bildirilmiştir (53). RhoA/Rho-kinaz ekspresyonundaki bu artış, bir Rho-kinaz inhibitörü olan Y-27632 ile erektile cevaplarda in vivo iyileşme ile karakterizedir. Ne var ki muhtemelen diyabette artmış RhoA/Rho-kinaz ekspresyonu sonucunda endotel kaynaklı NO'nun azalmasına bağlı olarak kaverno-
z sinir stimülasyonuna yetersiz cevap gözlemlenmiştir. Streptozosin uygulanmış diyabetik farelerin penisine korpus kaverno-
zumdaki RhoA/Rho-kinaz ekspresyonunu azaltmak amacıyla adenovirüs kaynaklı dominant negatif mutant RhoA vektör direkt olarak olarak enjekte edilmiştir. Gen transferi sonrasında diyabetik farelerin kaverno-
z sinir stimülasyonuna olan cevapları kontrol grubu ile aynı bulunmuş ve RhoA/Rho-kinaz ekspresyonunda ciddi oranda azalma bildirilmiştir (54). Dahası, iNOS protein ekspresyonunda değişim olmaksızın eNOS protein ve konstitutif NOS aktivitelerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu bilgilere göre, deneysel diyabetik hayvan modellerinde penisteki endotel kaynaklı NO üretiminin zarar görmesine bağlı kaverno-
zal Rho-kinaz ekspresyonunda up regülasyon meydana gelmektedir.

Diyabetik ED'deki diğer bir nokta, erektile fonksiyonların hasar görme sürecinin kan glukoz seviyesi ile ilişkisidir. İnsülden bağımsız DM (NIDDM)'li farelerde erektile disfonksiyon sürecinin progresyonunun daha yavaş ve aşı-

malı olduğu görülmüştür (38). NIDDM'li insanlarda da bu durum, benzer şekilde klinik semptom ve komplikasyonların gelişiminin de aşamalı ve rölatif olarak daha yavaş olmasıyla karakterizedir. Hiperglisemi çok şiddetli olmadığından, mikroanjiopatiden ateroskleroz oluşumu ve organ hasarına giden süreç de yavaştır. Tersine insülin bağımlı DM (IDDM)'li farelerde, kısa dönem diyabette dahi ciddi ED gösterilmiştir (55). Bu durumda kan şekeri kontrolünün iyi olduğu hastalarda da ED gelişiminin daha yavaş

olması beklenebilir.

Diyabetik ED patofizyolojisi günümüzde hala net olarak ortaya konamamıştır. Diyabetik erkeklerdeki ED gelişimi vasküler, nörojenik, endotelial ve humoral mekanizmaların rol oynadığı, multifaktöryel, kompleks bir süreçtir. Bu faktörlerin içinde vasküler nedenler ve nörojenik nedenler, endotel disfonksiyonu, oksidatif süreç ve NO sistemindeki değişiklikler başlıca etkenler olarak gözükmektedir.

Kaynaklar:

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ and McKinlay JB: Impotence and its medical psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol*, 151: 54, 1994.
2. Bivalacqua TJ, Champion HC, Hellstrom WJ and Kadowitz PJ: Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*, 21: 484, 2000
3. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzi K, Krane RJ and Cohen RA: Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med*, 320: 1025, 1989.
4. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA et al: Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *Sildenafil Diabetes Study Group. JAMA*, 281: 421, 1999, Lipshultz, L. I. and Kim, E. D.: Treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA*, 281: 465, 1999.
5. Nehra A, Barrett DM and Moreland RB: Pharmacotherapeutic advances in the treatment of erectile dysfunction. *Mayo Clin Proc*, 74: 709, 1999.
6. McMillan DE: Development of vascular complications in diabetes. *Vasc Med*, 2: 132, 1997, Bloomgarden ZT: Endothelial dysfunction, neuropathy and the diabetic foot, diabetic mastopathy, and erectile dysfunction. *Diabetes Care*, 21: 183, 1998.
7. T. Burchart, M. Burchart, J.Karden ve ark.: Reduction of endothelial and smooth muscle density in the corpora cavernosa of the streptozotocin induced diabetic rat, *The Journal of Urology: Volume 164(5) November 2000 pp 1807-1811*.
8. Wang CJ, Shen SY, Wu CC et al: Penile blood flow study in diabetic impotence. *Urol Int*, 50: 209, 1993.
9. Vardi Y, Sprecher E, Kanter Y et al: Polyneuropathy in impotence. *Int J Impot Res*, 8: 65, 1996.
10. Kim SC, Ahn SY, Park SH et al: A comparison of the relaxation responses of isolated cavernosal smooth muscles by endothelium-independent and endothelium-dependent vasodilators in diabetic men with impotence. *J Korean Med Sci*, 10: 1, 1995,
11. Pickard RS, King P, Zar MA et al: Corpus cavernosal relaxation in impotent men. *Br J Urol*, 74: 485, 1994
12. Seftel AD, Vaziri ND, Ni Z et al: Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through iNOS or eNOS. *Urology*, 50: 1016, 1997.
13. Jevtich MJ, Kass M and Khawand N: Changes in the corpora cavernosa of impotent diabetics: comparing histological with clinical findings. *J Urol (Paris)*, 91: 281, 1985.
14. Conti G and Virag R: Human penile erection and organic impotence: normal histology and histopathology. *Urol Int*, 44: 303, 1989.
15. Ruzbarsky V. and Michal V: Morphologic changes in the arterial bed of the penis with aging. Relationship to the pathogenesis of impotence. *Invest Urol*, 15: 194, 1997.
16. Simopoulos Demetrios N; Gibbons, Simon J.;Corporal structural and vaskuler micro architecture with x-ray computerized tomography in normal and diabetic rabbits.The *Journal of Urology: Volume 165(5) May 2001 pp 1776-1782*.
17. Nehra A, Goldstein I, Pabby A et al: Mechanisms of venous leak in erectile dysfunction in patients with vascular risks factors: a clinicopathologic correlation of corporal veno-occlusion. *J Urol*, 156: 1320, 1996.
18. Moreland RB and Nehra A: Pathophysiology of erectile dysfunction: a molecular basis. In: *Textbook of Erectile Dysfunction*. Edited by C. C. Carson, R. Kirby and I. Goldstein. Oxford: ISIS Medical Media, p. 105, 1999.
19. Ideva R, Yamashita H, Tanaka Y et al: Roles of cytokines in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 117: 700, 1999) ve nefropatide (Border, W. A. and Noble, N. A.: Evidence that TGF-beta should be a therapeutic target in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 54: 1390, 1998.
20. El-Sakka AI, Lin CS, Chui RM et al: Effects of diabetes on nitric oxide synthase and growth factor genes and protein expression in an animal model. *Int J Impot Res*, 11: 123, 1999.
21. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*.1980;288:373-376
22. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS et al: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84: 9265, 1987.
23. Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A et al: Endothelin: localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol*, 261: H1078, 1991.
24. Vernet D, Cai L and Garban H: Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WORdp (type I) and BBZ/WORdp (type II) rats with erectile dysfunction. *Endocrinology*, 136: 5709, 1995.
25. Bell CR, Sullivan ME, Dashwood MR et al: The density and distribution of endothelin 1 and endothelin receptor subtypes in normal and diabetic rat corpus cavernosum. *Br J Urol*, 76: 203, 1995.
26. Jeremy JY, Thompson CS, Mikhailidis DP et al: Experimental diabetes mellitus inhibits prostacyclin synthesis by the rat penis: pathological implications. *Diabetologia*, 28: 365, 1985.
27. (Ari G, Vardi Y, Finberg JP. Nitric oxide and penile erection in streptozotocin-diabetic rats. *Clin Sci (Lond)*. 1999; 96:365-371, El-Sakka AI, Lin CS, Chui RM, Dahiya R, Lue TF. Effects of diabetes on nitric oxide synthase and growth factor genes and protein expression in an animal model. *Int J Impot Res*. 1999;11:123-132.
28. Podlasek CA, Zelter DJ, Bervig TR, Gonzalez CM, McKenna KE, McVary KT. Characterization and localization of nitric oxide synthase isoforms in the BB/WOR diabetic rat. *J Urol*. 2001;166:746-755.
29. Way KJ, Reid JJ. The effects of diabetes on nitric oxide-mediated responses in rat corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol*. 1999;376:73- 82.
30. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Adams D, Namara DB, Abdel-Mageed AB, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase partially restores nitric oxide synthesis and erectile function in streptozotocin diabetic rats. *J Urol*. 2003;169:1911-1917.
31. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44:129-146.
32. Jiaan DB, Seftel AD, Fogarty J, Hampel N, Cruz W, Pomerantz J, Zuik M, Monnier VM. Age-related increase in an advanced glycation end product in penile tissue. *World J Urol*. 1995;13:369-375.
33. Vlassara H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17:436-443.
34. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JF. Advanced glycation end-products are responsible for the impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation seen in diabetes. *BJU Int*. 2001;87:402-407.
35. Trinity J, Bivalacqua A, Mustafa F, Usta, Hunter C, Champion, Philip J Kadowitz, Wayne J. G. Hellstrom. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of endothelium in erectile physiology and disease. *J Andr*.2003;24:6 Suppl.;30.

36. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the etiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull* 1993; 49:642-52.
37. Feillet-Coudry C, Rock E, Coudry C, Grezelkowska K, Azais-Braesco V, Dardavent D, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. *Clin Chim Acta* 1999;284:31-43.
38. Ji-Kan Ryu, Dae-Joong Kim et al. The role of free radical in the pathogenesis of impotence in streptozotocin-induced Diabetic rats. *Yonsei Med Jour* 2003;44:236-241
39. Vane JR, Botting RM. Secretory functions of the vascular endothelium. *J Physiol Pharmacol* 1992;43:195-207.
40. Arduini A, Stern A, Storto S, Berfiglio M, Mancinelli G, Scurti R, et al. Effect of oxidative stress on membrane phospholipid and protein organization in human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1989;273:111-20.
41. Yan SD, Schmitte AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994;269:9889-97.
42. De Young L, Yu D, Freeman D, Brock GB. Effect of PDE5 inhibition combined with free oxygen radical scavenger therapy on erectile function in a diabetic animal model. *Int J Impot Res*. 2003;15:347-354.
43. Lind DE Young, Darryl YU, Ryon M. Bateman, Gerald B. Brock, Oxidative stress and antioxidant therapy: their impact in diabetes-associated erectile dysfunction. *J Androl* 2004;25:830-836.
44. Willson RL. Free radical protection: why vitamin E, not vitamin C, beta-carotene or glutathione? *Ciba Found Symp*. 1983;101:19-
45. Islam KN, Devaraj S, Jialal I. alpha-Tocopherol enrichment of monocytes decreases agonist-induced adhesion to human endothelial cells. *Circulation*. 1998;98:2255-2261.
46. Mabile L, Bruckdorfer KR, Rice-Evans C. Moderate supplementation with natural alpha-tocopherol decreases platelet aggregation and low-density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis*. 1999;147:177-185.
47. Park JY, Ha SW, King GL. The role of protein kinase C activation in the pathogenesis of diabetic vascular complications. *Perit Dial Int*. 1999;19(suppl 2):S222-S227.
48. Keegan A, Walbank H, Cotter MA, Cameron NE. Chronic vitamin E treatment prevents defective endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Diabetologia*. 1995;38:1475-1478.
49. Gonzalez-Perez O, Gonzalez-Castaneda R, Huerta M, Luquin S, Gomez-Pinedo U, Sanchez-Almaraz E, Navarro-Ruiz A, Garcia-Estrada J. Beneficial effects of alpha-lipoic acid plus vitamin E on neurological deficit, reactive gliosis and neuronal remodeling in the penumbra of the ischemic rat brain. *Neurosci Lett*. 2002;321:100-104.
50. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem*. 1998;273:24266-24271.
51. Ming XF, Viswambharan H, Barandier C, Ruffieux J, Kaibuchi K, Rusconi S, Yang Z. Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells. *Mol Cell Biol*. 2002;22:8467-8477
52. Chang S, Hypolite JA, Changolkar A, Wein AJ, Chacko S, DiSanto ME. Increased contractility of diabetic rabbit corpora smooth muscle in response to endothelin is mediated via Rho-kinase beta. *Int J Impot Res*. 2003;15:53-62.
53. Bivalacqua TJ, Usta MF, Chitaley K, Champion HC, Webb RC, Lewis RW, Mills TM, Hellstrom W. Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA improves erectile function in streptozotocin diabetic rats [abstract]. *J Urol*. 2003;169:1198
54. Bivalacqua TJ, Usta MF, Chitaley K, Champion HC, Webb RC, Lewis RW, Mills TM, Hellstrom W. Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA improves erectile function in streptozotocin diabetic rats [abstract]. *J Urol*. 2003;169:1198.
55. Rehman J, Chenven E, Brink P. Diminished neurogenic but not pharmacological erections in the 2-3 month experimentally diabetic F-344 rat. *Am J Physiol* 1997; 272:1960-5.

Yetersiz priapizm tedavisi ve katastrofik bir sonuç

Uzm. Dr. Cemal Göktaş, Uzm. Dr. Önder Cangüven, Dr. Rahim Horuz, Doç. Dr. Selami Albayrak
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

GİRİŞ

Penil nekroz nadir görülen bir patoloji olmasına rağmen organ kaybı ile sonuçlanması açısından özel bir öneme sahiptir. İatrojenik nedenlerin yanı sıra, birçok etyolojik faktör tanımlanmıştır ve tedavi alternatifleri tartışmalıdır.

Farklı etyolojik nedenlerin bir arada bulunduğu iatrojenik bir penil nekroz vakası sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Altmış yaşında erkek hasta penisinde yaygın şişlik ve kızarıklık şikayeti ile başvurdu. Anamnezde, 15 gün önce hastaya erektil disfonksiyon nedeniyle başka bir merkezde tetkik amacıyla intrakavernozal papaverin enjeksiyonu yapıldığı, bu enjeksiyonu takiben 48 saat süren priapizm geliştiği bilgisine ulaşıldı. Hasta bu dönemde cinsel ilişkide bulunmuş ve 48 saat sonra aynı merkeze başvurmuştu. Yatırılarak 2 gün süreyle takip edilen hastaya mükerrer dekompresif ponksiyon, intrakavernozal adrenalin irigasyon

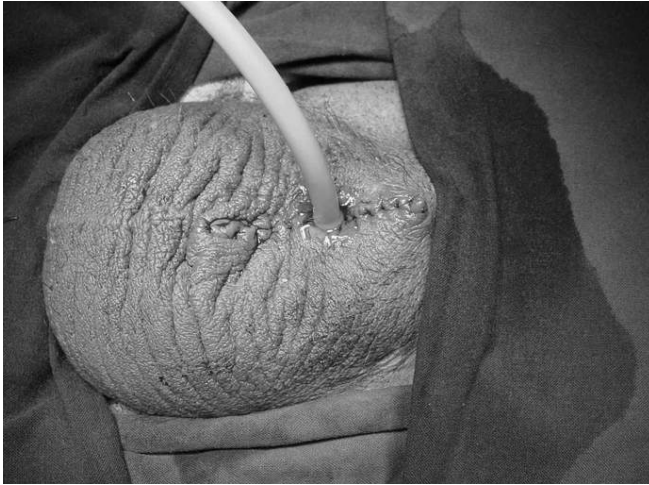
yonu ve kompresif bandaj uygulanmıştı. Bu tedavi girişimleri ile parsiyel detumesans sağlanarak taburcu edilen hasta, takip eden 10 günlük süre boyunca izlem dışı kalmış ve bu dönemde yine cinsel ilişkide bulunmuştu. Papaverin enjeksiyonunun 15. gününde kliniğimize müracaat ettiğinde yapılan fizik muayenede penis cildinde yaygın hiperemi ve şiddetli ödem, glansta ise yer yer nekrotik odaklar bulunduğu tespit edildi (Resim 1). Yatırılarak lokal nekroz debridmanı uygulanan hastaya, bu işlemin ardından yara yeri bakımı ve kombine parenteral antibiyotik tedavisi (sefazolin 2X1gr/gün + gentamisin 1X160mg/gün + metronidazol 3x500mg/gün) başlandı. İlk günlerde tedaviye olumlu yanıt alınan ve bulguları kısmen gerileyen hastanın penisinde, tedavinin 8. gününde glanstan başlayarak proksimale doğru penisin büyük bölümünü tutacak şekilde ilerleyen gangren gelişti (Resim 2). Tedavisinin 10. gününde demarkasyon hattı tam olarak beliren hastaya sub-total penektomi uygulandı. Operasyonda glansın tamamının, korpus spongiosum ve korpus kavernozumların ise distal üçte ikilik kısmının nekroz nedeniyle tamamen siyah renk aldığı gözlemlendi ve canlı doku sınırına kadar amputasyon uygulandı (Resim 3). Postoperatif dönemde komplikasyon gelişmeyen hasta rekonstrüktif cerrahi önerisiyle taburcu edildi.



Resim 1. Başvuru sırasında penisteki yaygın ödem ve hiperemi, glansta nekrotik alanlar.



Resim 2. Demarkasyon hattı belirgin nekroz.



Resim 3. Penil amputasyon sonrası görünüm.

TARTIŞMA

Literatürde penil nekroza ilişkin birçok etiyolojik faktör tanımlanmıştır ve sık karşılaşılan nedenlerin başında damarsal patolojiler gelmektedir. Bu patolojiler arasında tromboembolizm, periferik vasküler hastalık, septik emboli ve iatrojenik vasküler ligasyon sonucunda ortaya çıkan arteriyel iskemik durumlar sayılabilir (1,2). Arteriyel iske mi ayrıca, turnike veya prezervatif kateter kullanımıyla yada transüretral kateterin uzun süre traksiyonda tutulmasıyla ortaya çıkan bası nedeniyle de gelişebilmektedir (3,4). Transüretral kateterler ve penil protezler (5,6) dolaşım bozukluğuna yol açabilmelerinin dışında, enfeksiyona zemin hazırlamaları açısından da risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Literatürde bildirilen diğer etiyolojik nedenler lokal enfeksiyonlar, travma ve kronik böbrek yetmezliğidir. Kronik böbrek yetmezliği hastaları sıklıkla diabetik olmaları, periferik vasküler hastalığa yatkın olmaları ve kalsiyum-fosfat metabolizmasındaki dengesizlikler nedeniyle risk altındadırlar (7).

Adrenaline bağlı olarak gelişen vazokonstriksiyon dokuda iske mi yapmakta ve bu olay yara iyileşmesinde ge-

cikmeye, doku ödeme ve hatta nekroza neden olabilmektedir. Çakmak M. ve arkadaşları hayvan denekler üzerinde yaptıkları bir çalışmayla, uzun süreli turnike ve adrenalinin penis dokusunda iske mi oluşturabilecek faktörlerden olduğunu göstermiştir (8). Öte yandan Bondil P ve ark., farmakolojik ajanlarla oluşturulan uzamış ereksiyonun gerçekte non-iskemik bir priapizme neden olduğunu, fakat bu durumu geri çevirmek için intrakavernozal yolla uygulanan anti-erektojenik ilaçların kavernöz nekroz gibi muhtemel etkileri nedeniyle tehlikeli olabileceğini ileri sürmektedir (9).

Bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde, bizim vaka-mızda çoğu iatrojenik olmak üzere farklı etyolojik faktörler göze çarpmaktadır. Bu faktörleri uzamış priapizm, kompresif bandaj, adrenaline intrakavernozal irrigasyon, çok sayıda penil enjeksiyondan ve priapizm sırasındaki koituslardan kaynaklanan multiple travmalar şeklinde sıralamak mümkündür.

Penil nekroz riski taşıyan hastalarda transüretral kateter kullanmaktan kaçınmak ve tedaviyi kombine antibiyotiklerle planlamak özellikle önemlidir. Bu tür vakalarda cerrahi müdahalenin hangi evrede uygulanması gerektiği hususunda ortak bir görüş yoktur. Konservatif yaklaşımı savunanların yanında, erken cerrahi önerenler veya cerrahi girişimi komplikasyon gelişiminin sonrasına erteleyerek "expectant" tedaviyi tercih edenler olmuştur (10). Biz vaka-mızda lokal debridman uygulayıp antibiyoterapi düzenlemiş, hastayı yara bakımı ve destek tedavi ile takip etmiş, amputasyon için nekrozun tamamlanmasını ve demarkasyon hattının kesinleşmesini beklemiştik.

Sonuç olarak, penil nekroz çok farklı etyolojik nedenlerle bağlı olarak gelişebilmektedir. Bu patoloji organ kaybıyla sonuçlanabileceğinden, etyolojik faktörler arasında iatrojenik olanlar özel bir önem taşır. Bu nedenle, priapizm tedavisinde kullanılan yöntemlere ve ajanlara dikkat ederek iatrojenik penil nekroz riskini azaltmak mümkündür.

Kaynaklar:

1. Kaufman JL, Chang BB, Shah DM, et al. Acute arterial insufficiency of the male genitalia. *Ann Vasc Surg.* 1991; 5: 370-374.
2. Weiner DM, Lowe FC. Surgical management of ischemic penile gangrene in diabetics with end stage atherosclerosis. *J Urol.* 1996; 155: 926-929.
3. Kosar A, Serel TA, Ozturk A, et al. Penile necrosis: an unexpected complication following transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol.* 1999; 33: 418-419.
4. Palmero Marti JL, Bonillo Garcia MA, Pacheco Bru JJ, et al. Necrosis of the skin of the penis as a complication of the use of a urine collector. *Actas Urol Esp.* 2003; 27: 155-158.
5. McClellan DS, Masih BK. Gangrene of the penis as a complication of penile prosthesis. *J Urol.* 1985; 133: 862-863.
6. Kardar A, Pettersson BA. Penile gangrene: a complication of penile prosthesis. *Scand J Urol Nephrol.* 1995; 29: 355-356.
7. Stein M, Anderson C, Ricciardi R, et al. Penile gangrene associated with chronic renal failure: report of 7 cases and review of the literature. *J Urol.* 1994; 152: 2014-2016.
8. Çakmak M, Çağlayan F, Kisa U, et al. Tourniquet application and epinephrine injection to penile skin: is it safe?. *Urol Res.* 2002; 30: 268-272.
9. Bondil P, Guionie R. Prolonged drug-induced erection: Treatment and prevention. *Ann Urol (Paris).* 1988; 22: 411-415.
10. Barthelmes L, Chezian C, Thomas KJ. Progression to wet gangrene in penile necrosis and calciphylaxis. *Int Urol Nephrol.* 2002; 34: 231-235.

Her iki cinste alt üriner sistem semptomları ve cinsel fonksiyon

Hansen BL.
Eur Urol. 2004 Aug;46(2):229-34.

Yaşlanma alt üriner sistemde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olabilir. Yirmi yaşından itibaren AÜSS'ndaki ortalama artış kadınlarda %3.9/dekat, erkeklerde %7.3/dekat'tır. Yaşlanma ile cinsel fonksiyonlar arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. Daha genç yaşlarda cinsel aktivite daha iyidir. Erkeklerde AÜSS genellikle benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkilidir. Semptom skorlarıyla yapılan çalışmalarda 50 yaş üzeri erkeklerde genel AÜSS prevalansı %20-50 arasında bulunmuştur. İdrar kaçırma şeklinde tanımlanan kadınlardaki AÜSS prevalansı %19-22 arasında bildirilmiştir. Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu prevalansı iyi bilinmemekle birlikte kadınların %40'ında en az bir cinsel problem olduğu belirtilmektedir. Şimdiye kadar kadınlarda AÜSS ve cinsel problemleri araştıran herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Massachusetts Yaşlanan Erkek (MYE) çalışması, 40-70 yaş arası erkeklerin %35'inde erektil disfonksiyon olduğunu göstermiştir ve erektil disfonksiyon yaş, diyabet, depresyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. MYE çalışması, ne BPH'nin ne de AÜSS'nin erkeklerde cinsel fonksiyonlar üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gösterirken, son çalışmalar böyle bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir. AÜSS ve erektil disfonksiyon arasındaki patojenik ilişki tamamen anlaşılamamış olsa bile, yeni bir çalışmada yaşlanan erkekte bu iki semptom kompleksi arasında direkt bir ilişki gösterilmiştir. AÜSS ve cinsel fonksiyonlar arasında bir ilişki varsa bu AÜSS tedavisi için önemli olacaktır.

Bu çalışmada, 2003 Mayıs-Haziran tarihleri arasında Danimarka'da erkek ve kadınlarda AÜSS ve cinsel disfonksiyon arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sorgulamalar, 40-65 yaş arasında bulunan rastlantısal seçilmiş onbeşbin kişiye postalandı. 8491 sorgulama formu tamamlanarak geriye gönderildi ve 7741'i (%52) değerlendirmeye uygun bulundu ve analiz edildi. AÜSS ve cinsel disfonksiyon semptomları standart şekilde kişinin kendi doldurduğu

sorgulama formları ile ölçüldü. Erkeklerde AÜSS'nin standardizasyonu uluslararası prostat semptom skoru ile ölçüldü (IPSS). Bristol kadın AÜSS sorgulaması, kadınlarda AÜSS'nin ciddiyetini ve hayat kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmede kullanıldı. Erkek seksüel fonksiyonu DAN-PSS ile değerlendirildi. Kadın cinsel fonksiyonunun farklı yönleri "Pelvik organ prolapsus-idrar inkontinansı seksüel fonksiyonu" kullanılarak saptandı. Bu sorgulama, cinsel aktivite sıklığını, cinsel isteği, ağırlı ilişkii, cinsel aktivite esnasında inkontinansı ve genel cinsel tatmini değerlendirmektedir. Cinsel disfonksiyon sınıflamasında bu sorgulamanın sınır değeri < 17 idi. Yaşam tarzı ile ilgili faktörlerin varlığı (vücut kitle indeksi, alkol tüketimi), tıbbi durumlar (diyabet, depresyon, kardiyovasküler hastalık) ve partner durumu (partner var, partner yok) cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri açısından değerlendirildi.

Toplam 7500 kadın (ortalama yaş: 49,8±0,5 yıl) ve 7500 erkek (ortalama yaş: 49,1±11,0 yıl) rastgele seçilerek çalışmaya alındı. Erkeklerde AÜSS prevalansı %39.1, kadınlarda %41.3 idi. En yüksek prevalans 50-59 yaş grubundaydı. Erektil disfonksiyon yaşla artmaktaydı. Total erektil disfonksiyon prevalansı %28,8 bulundu. Cinsel yaşamla ilgili tatmin yaşla anlamlı azalmaktaydı. Tüm erkeklerin %19.1'i düşük tatmin düzeyi bildirdi. "Pelvik organ prolapsus-idrar inkontinansı cinsel fonksiyon" sorgulama skorları yaşla anlamlı olarak azaldı ve tüm kadınların %58,2'sinde düşük skor (<17) saptandı. Dan-PSS'nin ereksiyon problemi ve cinsel yaşam tatmini ile ilgili soruları AÜSS ve cinsel disfonksiyon arasında kuvvetli bir ilişkiyi gösterdi. Miks AÜSS'u olan erkeklerde ereksiyon zorluğu ve cinsel yaşamdan tatmin düzeyi, AÜSS'u olmayanlara göre üç kat daha fazlaydı. Partner durumu ve komorbiditenin de bağımsız anlamlı etkileri vardı. Yaş ve AÜSS, komorbiditelere göre cinsel disfonksiyonla daha yüksek derecede ilişkiliydi. Kadınlarda da benzer sonuçlar gözlemlendi. Kadınlardaki cinsel disfonksiyonların en güçlü belirleyicileri, yaş ve AÜSS idi. Partner durumu ve komorbidite-

teler de anlamlı belirleyicilerdendi. Vücut kitle indeksi ve alkol tüketiminin, cinsel fonksiyon bozukluğu üzerinde anlamlı etkileri bulunmadı.

Bu çalışmada, AÜSS ve cinsel fonksiyon bozukluğu için standardize ve doğrulanmış skalalar kullanılmıştır. Sonuçta, AÜSS ve cinsel disfonksiyonun çok yaygın hastalıklar olduğu ve AÜSS'nin 40-65 yaş arası erkek ve kadınlarda cinsel disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mevcut çalışmanın 40-65 yaş arası erkek ve kadınlarda AÜSS ve cinsel fonksiyon bozukluğu prevalansını ortaya koyan en büyük çalışma olduğu bildirilmektedir. Her iki cinste AÜSS ve cinsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirmede yaş, komorbiditeler ve yaşam tarzı faktörlerinin etkilerini kontrol etmede ilk çalışmadır.

Eretil disfonksiyon, erkeklerin %25'inde vardı. Ereksiyon problemleri yaş, partner durumu ve komorbiditelerden bağımsız olarak AÜSS'ü olan erkeklerde daha yaygındı. AÜSS, düşük cinsel yaşam tatmini için bağımsız bir risk faktörüydü. AÜSS'ü olan erkeklerde cinsel problemlerin artmasından sorumlu olan potansiyel mekanizmalar tam bilinmemektedir. Mesane çıkımı obstruksiyonu ile ilişkili noradrenerjik sinir aktivitesi artışı gibi hormonal faktörler, normal ereksiyon işlevini bozabilir. Büyümüş bir prostat, lokal sinirleri etkileyerek anatomik faktör olarak rol oynayabilir. Bazı erkeklerde ciddi idrar semptomlarıyla ilişkili olan yüksek stres ve anksiyete düzeyi de psikolojik faktörler olarak dikkate alınmalıdır.

Kadın cinsel disfonksiyonu ile ilgili veriler sınırlıdır. Farklı klinik serilerde kadın cinsel problemleri %11-33 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmada %58 olarak saptan-

mıştır. Cinsel disfonksiyon, idrar semptomu olan kadınlarda sıklıkla vardır. İnkontinan kadınlarda cinsel disfonksiyon %21-71 arasında değişir ve urge inkontinansı olan kadınlarda daha siktir. Mevcut çalışmada AÜSS'nin kadınlarda cinsel disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu ilk olarak değerlendirilmiştir. AÜSS'ü olan kadınlarda cinsel problem artışından sorumlu mekanizma tam bilinmemektedir. AÜSS ve cinsel disfonksiyon, ürogenital yaşlanma semptomlarının tezahürleri olabilir. Ürogenital yaşlanma, östrojen düzeyi azlığına bağlıdır ve vajen, üretra, trigon ve pelvik taban adalelerinde atrofiye yol açar. AÜSS ayrıca cinsel aktivite esnasında idrar kaçırma, psikolojik sıkıntı ve utanmadan dolayı da cinsel disfonksiyona yol açabilir. Sonuç olarak AÜSS'nin cinsel fonksiyon bozukluğu için sadece bir risk faktörü olduğu farz edilir, altta yatan mekanizmaların tam olarak bilinmemesinden dolayı AÜSS'nin direk veya dolaylı olarak cinsel problemleri artırdığı kesin olarak kabul edilemez. Her iki hastalığın üçüncü bir faktör tarafından oluşturulmuş olması ihtimali de vardır. Uzun süreli longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

İdrar semptomlarıyla gelen erkek ve kadın hastalar cinsel problemleri açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Cinsel problemlerin varlığı veya yokluğu AÜSS'nin tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır. Hastalar, AÜSS tedavisinin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkileriyle ilgili olarak bilgilendirilmelidir.

Çeviri:

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

Erektile disfonksiyonlu hipogonadal erkeklerde testosteronun artırılmasının seksüel fonksiyona olan etkileri

Mulhall JP, Valenzuela R, Aviv N, Parker M.
Urology. 2004 Feb;63(2):348-52

Testosteron birçok organ sisteminin işleyişinde hayati öneme sahiptir. Seksüel fonksiyona olan katkıları ise; libidonun devamının sağlanması, korpus kavernozumdaki düz kas hücrelerinin fonksiyonel ve yapısal olarak korunması, korpus kavernozumdaki sinir hücrelerinde nitrik oksit sentetaz bütünlüğünün sağlanması olarak sayılabilir. Daha önceden erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde testosteron sıkça kullanılmış ve seksüel fonksiyonda düzelme sağladığına dair sonuçlar bildirilmiştir. Daha az olarak yapılan çalışmalardan edinilen verilere göre, testosteron verilmesi ED'li hipogonadal erkeklerde erektojenik bir tedavi şeklini oluşturduğu şeklindedir. Bu çalışmanın amacı hipogonadizmi ve ED'ni olan erkeklerde testosteron seviyelerinin normale getirilmesi ile erektil fonksiyon ve seksüel tatmine olan etkilerinin ortaya konulmasıdır.

Çalışmada, geçerli olan iki anket, IIEF ve EDITS kullanılmıştır. Tedavi öncesi, terapötik testosteron seviyeleri sağlandıktan 1, 3 ve 6 ay sonra bu anketlerle değerlendirme yapılmıştır. Toplam 32 erkek bu araştırmaya dahil edilmiştir. Hastalardan IIEF skoru 26'nın altında olanlar ED'li olarak belirlenmiştir. Hastaların ortalama yaşları 48+/-12 yıl, ED süresi ise ortalama 16+/-8 aydır. Komorbidite olarak hipertansiyon (%19), sigara kullanımı (%16) ve depresyon (%12) bulunmaktaydı. Hipogonadizm tanısı total testosteron (referans değerleri: 240-827ng/dl) ve serbest testosteron (27-180ng/dl) seviyelerinin her ikisinin de normalin altında olması ile konmuştur. Hastaların %69'unda transdermal testosteron jel ile, %19'unda transdermal patch ile ve %12 hastada ise intramusküler testosteron uygulanması ile terapötik testosteron seviyelerine ulaşılmıştır. Bu çalışma sırasında, erektojenik farmakoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Diğer çalışma dışı bırakılma kriterleri ise daha önceden testosteron tedavisi alanlar, DM, hiperlipidemi, alt üriner sistem semptomları tanımlayan, serebrovasküler hastalığı olanlar, hiperprolaktinemi olanlar, prostat kanseri olanlar ve pelvik cerrahi geçirmiş olanlardır.

Tedaviye transdermal jel preparatı (%1'lik Androjel) ile başlanmış ve tedavinin 2. haftasında serum testosteron seviyeleri kontrol edilmiştir. Eğer bu değer normal sınırın altında ise doz yeniden ayarlanarak serum testosteron seviyesi yeniden değerlendirilmiştir. Daha sonra transdermal patch

preparatına (Testoderm) geçilmiş. Eğer patch ile de terapötik serum testosteron seviyelerine ulaşılmadı ise hastalara intramusküler testosteron enantat preparatı başlanmış. Serum testosteron tayini intramusküler tedavinin başlangıcından bir hafta sonra tekrarlanmış. Son olarak serum serbest ve total testosteron ölçümü 6. ayda yapılmıştır.

Otuz iki hasta bütün kriterlere uygun görülmüş ve çalışmaya alınmıştır. Yirmi iki hasta (%69) Androjel (2.5gr %19, 5gr %38, 10 gr %12) ile 6 hasta (%19) testoderm TTS ile ve 4 hastaya (%12) intramusküler testosteron enantat ile terapötik testosteron seviyelerine ulaşılmaya çalışılmıştır.

Sorgulama formları değerlendirilmesinde, IIEF- erektil fonksiyon domain değerleri 1. ayda ilk değerlendirmeden anlamlı farklılık gösteren düzeye ulaşmış. Ayrıca, ilk değerlendirmedeki libido sorguları da anlamlı farklılık göstermiştir. EDITS skorlarında ise 1-3 ve 1-6 aylar arasında fark vardı ve 3 ve 6. ay değerleri, 1. aydan daha düşüktü.

Schultheiss ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre ED'si olan hipogonadal erkeklerin transdermal testosteron ile tedavisi sonucu hastaların 1/3'de erektil disfonksiyonda düzelme olduğu belirtilmiştir. Reiter ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre ise sağlıklı ögonadal erkeklerde intramusküler testosteron kullanımı ile seksüel ilişki, masturbasyon, ejakulasyon, nokturnal ereksiyon sıklığında ve libidoda artma belirtilmiştir.

Bu çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık başlangıçtan ilk bir aylık süreye kadar olan bölümde IIEF domain skoru ile ve tedavi sonrası IIEF libido skoru ile ortaya konmuştur. EDITS skorunda 1-6 aylık dönemlerde azalma istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bir seviyede gerçekleşmiştir. Ancak, ED ve hipogonadizmi olan erkeklerde serum testosteron seviyelerinin normale getirilmesi ile erektil fonksiyon ve seksüel tatminde sadece kısa süreli bir iyileşme sağlanabildiği ortaya konmuştur. Sadece 6. ayda düzelen parametre olarak hastanın libidosunda olan artış karşımıza çıkmaktadır. Bu hasta gruplarında testosteron tedavisi tartışmalı bir konu olarak görülmektedir.

Çeviri:

Dr. H. Çağatay Mert, Doç. Dr. M. Murad Başar
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Diyabetik ratlarda erektil fonksiyona Aminoguanidin'in koruyucu etkisi tedavinin zamanı ile ilişkili değildir

Usta MF, Bivalacqua TJ, Koksai IT, Toptas B, Surmen S, Hellstrom WJ. BJU Int. 2004 Aug;94(3):429-32.

Penil dokuda ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE) birikimi ile diyabete bağımlı ED gelişimi arasında yakın bir ilişki vardır. DM ve kronik böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklarda AGE oluşumu yaygındır. AGE oksidatif ve no-noksidatif reaksiyon serilerinden oluşur ve vasküler dokularda, özellikle endotelial ve düz kas hücrelerinde birikir. Yapılan bir çalışmada, streptozosin (STZ) bağımlı diyabetik ratlarda penil dokuda, kavernoza dokuda, glikoz, AGE ve galektin-3 düzeylerinde artış bildirilmiştir. Bu bulgular, bozulmuş erektil fonksiyonla birliktelik gösterir. STZ-diyabetik ratlar diyabet oluşturulduktan hemen sonra, kavernoza AGE oluşumu ve galektin-3'ü azaltan selektif bir AGE inhibitörü olan, aminoguanidin (AG) ile tedavi edilmişlerdir ve bu hayvanlarda erektil fonksiyon yeniden sağlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, diyabete bağımlı ED'nin düzeltilmesinde ve AGE oluşumunun engellenmesinde AG'nin etkisinin zamanla değişimini değerlendirmektir.

18 ile 20 haftalık, 250-300 gr ağırlığında erkek Harlan Sprague-Dawley cinsi ratlar 4 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 10 rat normal kontrol grubu olarak oluşturuldu. Diğer 4 grupta, 60 mg/kg intraperitoneal STZ enjeksiyonu ile diyabet oluşturuldu. İkinci gruptaki 10 rata standart diyet uygulandı. Üçüncü gruptaki 10 rat, diyabet oluşturulduktan hemen sonra içme suyuna konulan (1g/L/gün) AG ile tedavi edildiler. Dördüncü gruptaki 7 rat ise, diyabet oluşturulduktan 1 ay sonra aynı doz AG ile tedavi edildiler. Vücut ağırlıkları ve kan glikoz düzeyleri STZ enjeksiyonu öncesi ve sonrasında ve çalışma boyunca 2 hafta ara ile kontrol edildi. Kan şekeri 2.0g/L üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edildiler. Diyabet oluşturulmasından 2 ay sonra in vivo intrakavernoza basınç (IKB) ve karotid arterden ortalama sistolik arteriyel basınç (OAB) ölçüldü; penil doku AGE düzeyi tüm ratlarda değerlendirildi.

AGE düzeyi grup 1, 2, 3 ve 4'de sırası ile 16.7, 27.1, 14.7 ve 38.8 nmol/mg kolajen idi. Grup 2 ve 4'de penil doku düzeyleri anlamlı yüksekken, grup-3 grup-1'e benzemektedir. AGE tedavisinin erektil fonksiyona etkisi değerlendirildiğinde, IKB/OAB düzeyi grup-2'de grup-1'den istatistiksel anlamlı olarak düştü. Bununla birlikte,

STZ-diyabetik ratlarda oluşan grup-3 ve grup-4'de bu değerler grup-1'e benzerdi.

STZ-diyabetik rat penisinde glikosyon düzeyi ve AGE'nin arttığı daha önce gösterilmiştir. AG tedavisi, bu hayvanlarda, erektil fonksiyonda önemli düzelme ile devam eden, glikasyon ve AGE düzeylerinde önemli azalmaya neden olur. Bu çalışmada, AG tedavisi diyabet oluşturulmasından hemen sonra başlanmış ve amaç erektil fonksiyonda AG'nin koruyucu etkisini kanıtlamak olmuştur. Çalışmada, AGE düzeyi STZ-diyabetik ratlarda artmış ve bu durum kavernoza sinir stimülasyonuna yanıtta IKB/OAB ve total IKB ile değerlendirilen DM'a bağlı ED'nin varlığı olarak değerlendirilmiştir.

AG selektif bir AGE inhibitörüdür ve retinopati, nöropati, vaskulopati ve nefropati gibi diyabete bağlı komplikasyonlarda koruyucu rolü olduğu bildirilmiştir. Diyabetik komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde AG'nin etkisi tartışmalıdır. Son olarak yapılan bir faz-3 çalışmasında, AG tedavisi optimal olarak tedavi edilen tip-2 DM'lu hastalardaki diyabetik retinopati ve nefropatinin ilerleyişini azaltmıştır.

Sonuç olarak, glikolizasyon ve AGE diyabetik rat penil dokusunda artar ve AG tedavisi ile önemli oranda azalır. Bu çalışma, diyabetik rat penil dokusunda AGE'nin birikiminin görülmesi ile sonuçlanan önceki çalışmayı desteklemektedir ve erektil fonksiyonda AG etkisinin, tedavinin başlama zamanından bağımsız olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, AGE düzeylerine AG'nin etkisi zamana bağımlı gibi görünmektedir. Bu zaman ayrılığının verilmesi, artmış AGE düzeyine rağmen erektil fonksiyonun korunması gibi, STZ-diyabetik ratlarda erektil fonksiyonun AG ile düzeltilmesinin tam mekanizması henüz tanımlanmamıştır. Bu heyecan verici konu üzerinde yapılacak ileri çalışmalar diyabete bağlı ED hakkındaki bilgilerin gelişmesine yardımcı olacaktır.

Çeviri:

Doç. Dr. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi, Üroloji AD

ABD'deki sigortalı erişkinlerde sildenafil kullanım paterni: 1998-2002

Delate T, Simmons VA, Motheral BR.
Int J Impot Res. 2004 Aug;16(4):313-8

Sildenafil (Viagra) 1998'de, seksüel disfonksiyonlu erkeklerde kullanılmak üzere FDA (U.S. Food and Drug Administration) onayı almış ilk oral impotans ajanıdır. Klinik çalışmalara göre erektil disfonksiyon (ED) bulgularını hafifletmede yaklaşık %70 olguda etkili olduğu bildirilmiştir. Tanıtım kampanyalarıyla Sildenafil, toplumun ED tanı ve tedavisi konusunda bilinçlenmesine katkıda bulunmuştur. Başlangıçta yaşlı erkekleri hedef alan bu kampanyaların, daha sonraları gençlere de yönelmesi sağlık planlama sponsorlarının ilaç bütçelerini etkilemeye başlamıştır. Bu çalışmada 1998-2002 yılları arasında, sigortalı erişkinlerde Sildenafil kullanımının profilini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

Olgular ED gelişmesini etkileyebilecek yaşam evrelerine göre gruplanmıştır (18-45, 46-55, 56-65, >65 yaş). Eczane kayıtlarından toplam 5,083,582 erişkin sürekli kullanıcı 5 yıllık inceleme için uygun bulunmuştur.

Çalışmanın sonucunda Sildenafil kullanımı mutlak prevelansının 1998'den 2002'ye kadar olan sürede %84 arttığı gözlenmiştir. Çalışma sürecinde erkeklerde prevelans artarken, kadınlarda prevelansın azaldığı kaydedilmiştir. Mutlak prevelanstaki en büyük artış 46-55 yaş arası erkeklerde gözlenirken, en fazla düşüş 56-65 yaş arası kadınlarda saptanmıştır. En hızlı büyüyen kullanıcı kesiminin 18-45 yaş arası erkekler olduğu tespit edilmiştir. 1999 yılında, 18-45 yaş arası erkekler hariç tüm kullanıcı gruplarında azalma gözlenmiştir. Bu azalmanın, organik nitratlarla beraber kullanıldığında Sildenafil'in kardiyak ölümlere neden olabileceğine ilişkin yayınlarla eş zamanlı olduğu saptanmıştır. Çalışma sürecinde kullanıcı başına düşen Sildenafil tableti miktarında azalma tespit edilmiştir. Bu reçetelerin çok büyük bir kısmının 56 yaş üzeri erkekler için olduğu kaydedilmiştir.

duğu kaydedilmiştir.

Sildenafil ile birlikte reçete edilen direkt ED gelişimine yol açan ilaçlar (antidepresan, Parkinson ilaçları, antikolinergik, antihistaminik, fenotiyazin vs.) ve ED ile sonuçlanan hastalıklarda kullanılabilen ilaçlar (antidiabetik, beta bloker, digoksin, tiyazid diüretikleri vs.) incelenerek, altta yatan etyolojiye yönelik Sildenafil kullanım prevelansının ayırt edilmesine çalışılmıştır. Beş yıllık çalışma sürecinde bu prevelansta azalma gözlenmiştir. Hastalığa ya da ilaca bağlı gelişen ED tedavisi için Sildenafil kullanan hastaların oranının azalması, bu ilacın pekiştirici madde (enhancement/recreational agent) olarak kullanıldığını açığa çıkarmıştır.

Ayrıca bu çalışmada Sildenafil reçetelerinin büyük çoğunluğunun birinci basamak doktorları tarafından reçete edildiği ve bu durumun çalışma sürecinde artarak sürdüğü kaydedilmiştir. Sildenafil'in ürologlar tarafından reçete edilmesi çalışma sürecinde neredeyse yarı yarıya azalırken, diğer branşlarda çalışan hekimler tarafından reçete edilmesinde hafifçe artma gözlenmiştir.

Yapılan araştırmalara göre 40-70 yaş arası erkeklerde ED prevelansı %11-35 olmasına rağmen, 56-65 yaş erkeklerde Sildenafil kullanım prevelansı sadece %7'ye ulaşmaktadır. Bu bulgular impotans ilaçlarının genel kullanımının zamanla artacağını ve bu kullanımın altta yatan etyolojik nedeni olmayan, daha genç erkek ve kadın kullanıcılar arasında artış göstereceğine işaret etmektedir.

Çeviri:

Dr. Emrah Okulu, Op. Dr. Ali Fuat Atmaca
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Uroloji Kliniği

Erektile disfonksiyonlu olgularda Tadalafil'in etkinliği ve hasta memnuniyeti

Skoumal R, Chen J, Kula K, Breza J, Calomfirescu N
Eur Urol. 2004 Sep;46(3):362-9

Tadalafil bir fosfodiesteraz tip5 inhibitörü olup korpus kavernosum düz kaslarında relaksasyon oluşturarak ereksiyon sağlamaktadır. Bu çok merkezli, randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü çalışmanın amacı orta ve ciddi erektile disfonksiyonlu olgularda ihtiyaç anında alınan tadalafilin etkinliği ve hasta memnuniyetini araştırmaktır.

Bu çalışmaya en az 3 aylık erektile disfonksiyon (ED) hikayesi olan olgular dahil edilmiş olup, prematür ejakulasyona bağlı erektile disfonksiyonu olan olgular, endokrin nedenlere bağlı olaylar, radikal prostatektomi gibi pelvik cerrahi sonrası olaylar, penil deformiteler, ciddi böbrek ve karaciğer yetmezlikleri, kontrol edilemeyen diyabet mellitus olguları, unstable kardiovasküler hastalığı olan erektile disfonksiyon olguları dahil edilmemiştir. Hastalar erektile disfonksiyon şiddetine göre International Indeks of Erectile Function (IIEF) skoru kullanılarak hafif derecede ED (IIEF skoru >17), orta derecede ED (IIEF skoru 11-16 arası) ve şiddetli ED (IIEF skoru 1-10 arası) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmaya katılan her 4 hastadan 3'üne tadalafil verilirken birine de plasebo verilmiştir. Hastalara 12 hafta süreyle 20 mg tadalafil veya plasebo verilmiş ve en az 4 kez cinsel ilişkiye girmeleri söylenmiştir. Tadalafilin etkinliği IIEF başlangıç skoruna göre yükselme, 5 adet evet veya hayır tarzında soru yöneltilerek yapılan "Sexual Encounter Profile (SEP)" günlüğü, çalışmanın bitiminde yapılan ve "Tadalafil ereksiyonlarınızın kalitesini düzeltti mi" ve "cinsel aktivitenizi düzeltti mi" tarzında 2 sorusu olan "Global Assessment Questions (GAQ)" ile, tedavi memnuniyeti ise "Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction" (EDITS) skoru ile 0 (çok düşük) ile 100 (çok yüksek) arasında bir değer verilerek değerlendirildi. IIEF skoru normalin alt sınırı olarak kabul edilen 26'ya yükseldiyse başarı olarak kabul edildi. SEP yüzdeleri de tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan 409 hastanın randomize olarak 305'ine tadalafil, 104'üne ise plasebo verildi. Ortalama

hasta yaşı 52 (21-82) olup, tadalafil grubunda uygulama öncesi IIEF skoruna göre hafif, orta ve şiddetli ED oranları sırasıyla %48, %29 ve %23 bulunurken; plasebo grubunda %47, %30 ve %23 olarak bulunmuştur. Erektile fonksiyon, cinsel ilişki memnuniyeti, orgazm fonksiyonu, cinsel istek ve genel memnuniyet parametrelerini içeren IIEF skoru tedavi sonrası tadalafil grubunda plaseboya oranla önemli derecede yüksek bulunmuştur. IIEF skoru olarak 26'ya yükselme tadalafil grubunda %64, plasebo grubunda ise %16 olarak bulunmuştur. GAQ değerlendirmesinde ereksiyonda düzelme tadalafil verilen grupta %86, plasebo grubunda %33 olarak bulunmuştur. Tedavi memnuniyeti 185 hastada EDITS skoru ile değerlendirildiğinde ve EDITS skorunda 50'nin üzeri normal kabul edildiğinde, tadalafil grubunda memnuniyet %87, plasebo grubunda %46 olarak bulunmuştur. EDITS skoruyla IIEF skorunun erektile fonksiyon, cinsel ilişki memnuniyeti ve genel memnuniyet arasında yüksek korelasyon olmasına karşın orgazm fonksiyonu ve cinsel istekle EDITS skoru arasında düşük korelasyon tespit edilmiştir. Yan etkiler yönünden incelendiğinde tadalafil grubunda baş ağrısı oranı %7,2, plasebo grubunda %1,9, flushing oranı tadalafil grubunda %4,6 plasebo grubunda %0 bulunmuştur.

Sonuç olarak erektile disfonksiyon olgularında 20 mg tadalafil plaseboya oranla erektile fonksiyonu önemli oranda düzeltmekte, yüksek memnuniyet sağlanmakta ve iyi tolere edilmektedir. Bu çalışma ayrıca Avrupa'da çok merkezli olarak yapılan ve EDITS skorunun kullanıldığı ilk çalışma olmasıyla da önemlidir.

Çeviri:

Prof. Dr. Ahmet Metin

AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Doç. Dr. Önder Kayıgil

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

2. Üroloji Kliniği

Fosfodiesteraz inhibitör 'savaşı'

Wyllie MG.

BJU Int. 2003 Apr;91(6):573-4

Sildenafil ED tedavisi için piyasadaki yerini almasından 5 yıl sonra tadalafil (Eli Lilly/ICOS) ve vardenafil (Bayer/GSK) gibi ciddi rakipler çeşitli ülkelerde geliştirildi. Sildenafil sonrası diğer PDE5 inhibitörlerinin geliştirilmesi birbiriyle ilişkili olmuştur. Tadalafilin erken evre klinik çalışmaları, eski bir Pfizer görevlisi Dr. Bill Pulman tarafından yapılmıştır. Orijinal patenti de GSK tarafından doldurulmuştur; fakat daha sonra molekül gelişimini sonlandırma kararı verilmiştir.

Sildenafil Pfizer'in en başarılı ilacı haline gelmiştir ve Coca-Cola ve Big Mac markaları gibi tanınır olmuştur. Sadece 2002 yılında 1.7 milyar \$ satışa ulaşmıştır. Hafif, orta, ciddi ED'li hastaların sildenafille cevabı, %50-85 gibi yüksek orandadır. Bu değer, BPH tedavisinde yaygın olarak kullanılan alfa blokerler için %35'dir. Diğer PDE5 inhibitörlerinin sildenafille üstünlüğünü gösteren tam karşılaştırmalı çalışmalar olmamasına rağmen bunların sildenafille üstün olacağını gösteren klinik bilgi ve teorik nedenler de yoktur. Doktorlar, ilaçlarının klinik profile üstünlüğünü iddia eden cinsel sağlık ürünleri pazarlayan şirketler konusunda dikkatli olmalıdırlar. Etkin bir ilaç için, doktora devamsızlık oranı belirleyicidir. Bir çok ürolog, PDE5 inhibitörü kullanan hastalarının %65'ini tekrar görmediğini belirtmektedir.

Sildenafil, vardenafil ve tadalafilin PDE5/PDE6 selektivite oranı in vitro olarak belirlenmiş olup; vardenafil ve tadalafilin, sildenafille göre daha selektif olduğu ve klinik olarak daha az görme bozukluğu yapabileceği düşünülmektedir. Görme bozukluğunun dışında, 3 molekülün de baş ağrısı, yüz kızarması, rinit, dispepsi ve miyalji yan etkilerinin benzer olduğu görülmüştür. Pfizer'in pre-klinik yayınlarında tadalafilin, reproduktif sistemde bulunan PDE11 üzerine yüksek oranda selektif olduğu; fakat bunun klinik olarak herhangi bir patolojiye yol açmadığı kaydedilmiştir.

Sildenafil kardiovasküler etkileri başlangıçta merak konusuydu, bunun için uzun dönem klinik çalışmaları yapıldı. Bütün PDE5 inhibitörlerinin vazodilatör etkileri mevcuttu ve özellikle de diğer vazodilatör ajanlarla birlikte kullanıldığında belirgin hemodinamik değişiklikler yapabileceği gösterildi. Bunun içindir ki; orta ve yüksek kardiovasküler riskli hastalarda PDE5 inhibitörlerinin kullanımı için bir kardiyologla işbirliği önerilmektedir.

Peki tadalafil ve vardenafil, sildenafilden farklı olarak ne getirir? Nitrat kullanıcılarında yine kontrendikasyonları vardır. Sadece etki başlangıç süresinde, doğallığında veya fiyat yapısında farklılık olabilir. Üç ajandan da karlılık oranı en az %85 olmasına rağmen, fiyat konusunda bir farklılık görmeyebiliriz. Vardenafilin hızlı etki başlangıcı ve tadalafilin uzun T1/2'sinden ötürü doğallığıyla ilgili çok şey yapılmıştır; ama tadalafilin gerekmediği zaman sistemik atılımı ile ilgili soru sorulabilir. ED'li hastaların az bir kısmı doktora başvurmakta ve sildenafilden fayda görmektedir. En azından tadalafil ve vardenafilin, diğerlerine fayda sağlayabileceği veya onların doktora başvurma cesaretini arttıracak umulabilir. Çeşitli firmalar, özellikle Japonlar yeni molekül arayışları içindeler. Johnson ve Johnson (Alzo teknoloji) hızlı etkili ve gereksiz sistemik atılımı olmayan doğallığı olan bir ajan geliştirebilirler; Faz 2 çalışmaları beklenmektedir. Endojen cGMP artışını sağlayacak alternatif yaklaşımlarda firmaların diğer ilgi alanıdır (Örn.: Aktive edilmiş çözünebilir guanilat siklaz). PDE5 inhibitörlerinin diğer hastalıklardaki potansiyeli araştırılmaktadır. Pulmoner hipertansiyon ve kadın seksüel disfonksiyonunda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Çeviri:

Op. Dr. Ünsal Özkuvancı, Dr. Mert Ali Karadağ
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Spinal kord yaralanması olan hastalarda erektil disfonksiyonun primer ya da sekonder tedavisinde sublingual apomorfin kullanımı

Strebel RT, Reitz A, Tenti G, Curt A, Hauri D, Schurch B.
BJU Int. 2004 Jan;93(1):100-4

Literatürde spinal kord yaralanması (SKY) olan erektil disfonksiyonlu (ED) olguların tedavisinde etkinliğini bildiren bir çalışmanın sonucu mevcut değildir. Bu yüzden prospektif bir çalışma ile, SKY olan hastalarda ED'nun primer ya da sekonder tedavisinde apomorfinin potansiyel etkisini ve bu etki üzerinde klinik, ürodinamik ve nörofizyolojik bulguların rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmaya nörojenik ED'ü olan 22 SKY'lı olgu dahil edilmiştir. Olguların fizik muayene bulguları ve video-ürodinamik değerlendirme sonuçları kaydedilmiş, pudendal sinirin uyarılmış somatosensör potansiyelleri, palmar ve plantar sempatik cilt yanıtları ve bulbokavernöz refleks değerlendirmesinden oluşan nörofizyolojik muayeneleri yapılmıştır. Hastaların tamamında travmatik SKY en az 6 önce meydana gelmişti. Kardiyovasküler hastalığı, periferik nöropatisi, erektil disfonksiyonu SKY dışında bir nedenden kaynaklanma olasılığı olanlar çalışma dışında tutulmuştur. ED nedeni ile başka bir tedavi alanlardan ise en az 8 hafta öncesinden bu tedaviyi kesmeleri istenmiştir. Çalışmaya bu özelliklere uyan ortalama yaşı 38 olan 22 SKY olan erkek alınmıştır. Çalışmanın başlangıcında tüm olgulardan tam cinsel öykü alınmış ve Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) sorularını yanıtlamaları istenmiştir. Daha sonra hastalara 3 mg'lık sublingual apomorfin tabletlerinden sekiz tane verilerek kullanımı tarif edilmiştir. Sekiz haftalık bir süre içinde bu tabletlerden en az 6 tanesinin kullanılması ve bir forma ereksiyonun başlama zamanı, sertlik derecesi ve penetrasyona yetip yetmediğinin kaydedilmesi istenmiştir. Sekiz hafta sonunda son bir vizitle tüm hastalardan, ilaç ile sağlanan tatmin oranı sorgulanmış, yan etkiler ve eğer aldılarsa önceki medikasyonun sağladığı yarar ile karşılaştırmaları istenmiştir. Çalışmaya alınan 22 SKY'lı hastadan 11'inde üst motor nöron (ÜMN) lezyonu (6 komplet, 5 inkomplet), 8'inde aşağı motor nöron (AMN) lezyonu (7 komplet, 1 inkomplet) ve üçünde mikst lezyon mevcuttu. Beş hasta daha önce ED için medikasyon almamış iken, 12'si sildenafil, 5'i ise intrakavernozal alprostadil kullanmıştı. Dokuz hasta RE ve PE, 6 hasta sadece RE, 3 hasta sadece PE tarif etmekteydi. İstatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte ÜMN lezyonu olan

hastalarda RE daha sık olmakta idi.

Hastalara dağıtılmış olan toplam 176 tedavi dozundan 124'ü kullanıldı. Yedi hasta ilacın ilişkiye yetecek kadar sertlik sağladığını, 2 hasta ilacın 'oldukça', 5 hasta 'çok az' yardımcı olduğunu bildirmişlerdir. AMN lezyonu olan 8 hastadan 4'ünde, ÜMN lezyonu olan 11 hastadan 2'sinde ve 3 mikst lezyonlu hastadan birinde pozitif yanıt alınmıştı. Elektrofizyolojik ve ürodinamik bulgularına göre komplet lezyonu olan bu 7 hastadan sadece 2'si ED için apomorfin SL tedavisinin kendisi için devamlı kullanabileceği, yeterli bir tedavi olduğunu belirttiler. Yanıt alınan 7 hastadan 5'i daha önce sildenafil, 1'i ise alprostadil kullanmıştı.

Tedaviye alınan yanıt ile nörofizyolojik ve ürodinamik bulgu değişkenlerinin arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Lezyonun AMN'da olması ile de apomorfin ile alınan ereksiyon yanıtı arasında anlamlı bir ilişki yoktu. IIEF skorları gerek tüm grup için, gerekse pozitif yanıtlu grupta önemli bir fark göstermedi. Dokuz (%41) hasta hafif-orta derecede yan etkilerden yakınmış, 2 hasta ilk dozdan sonra tolere edilemeyen yan etkiler nedeni ile (bulantı, kusma, baş ağrısı, yüksek tansiyon ve çarpıntı) ilacı bırakmışlardır. İki hasta da ilacın tadından yakınmıştır.

Sonuç olarak, bir dopamin agonisti olan apomorfin heterojen SKY'lı bir grup hastada, herhangi bir ürodinamik ya da elektrofizyolojik değişkenle ilgisi olmaksızın ereksiyonu indüklemiştir. ÜMN lezyonu olan hastalarda alınan zayıf orandaki erektil yanıt spinal kordda varolduğu ratlarda gösterilen D2 reseptörlerine atfedilebilir. Bu çalışmanın plasebo kontrollü olmaması ve olgu sayısının kısıtlı olması nedeni ile sonuçlarının genellenmesi mümkün değildir. Bu sonuçlara göre apomorfin, SKY olan olgularda kullanımı çok kısıtlı olabilecek, ancak, önceki ED tedavisinden yanıt alınamayan ya da yan etki, kullanma güçlüğü gibi nedenlerle önceki tedavi şeklini bırakmak zorunda kalanlar için alternatif olabilecek bir ajandır.

Çeviri:

Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Vasküler endotelyal büyüme faktörü ile nörotrofinlerin major pelvik ganglion üzerindeki etkileri

Lin G, Chen KC, Hsieh PS, Yeh CH, Lue TF, Lin CS.
BJU Int. 2003 Oct;92(6):631-5

Ereksiyon, kavernoza sinirler tarafından taşınan adrenajik, kolinerjik ve noradrenerjik-nonkolinerjik nöroeffektörler tarafından kontrol edilmektedir. Pelvik bölge operasyonları ile sinirler zarar görmekte ve ED oluşmaktadır. Bu durum sinir onarımını artıran ve iyileşme sürecini hızlandıran tedavi alternatiflerine ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Nöronal yaşamı sağlayan nörotrofinlerden olan Brain-derived Nörotrofik Faktör (BDNF) değişik nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde denendiği gibi, BDNF taşıyan adenovirüs enjeksiyonu ile de erektil fonksiyon sağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca iskemik dokularda yeni damar oluşumunu indükleyen VEGF'nin arteriyojenik empotans-ta, beklenen anjiyogenik etkisinin yanında erektil dokudaki sinir morfolojisinde olası nörotrofik etkileri de izlenmiştir. Başka bir çalışmada ise fareden elde edilen dorsal ro-ot gangliyanın (DRG), VEGF'nin nörotrofik etkisinin araştırılması için kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, VEGF, BDNF, NT3 ve NT4'ün kalitatif ve kantitatif olarak nörotrofik etkilerinin ratlarda major pelvik gangliya (MPG) üzerinde gösterilmesi amaçlanmıştır.

5 haftalık erkek Sprague-Dawley ratlardan bilateral tora-kotomi ile MPG elde edildi. MPG çiftlerinden birisi kontrol iken, diğeri ise insan VEGF 165 ile muamele edildi. Bölünmüş MPG kültürleri oluşturularak VEGF ve BDNF büyüme faktörleri eklendi. Gerektiğinde ise NT3/ NT4 eklendi. İnkübasyon sonrası %2'lik formaldehit ve pikrik asit solüsyonu eklenerek NOS boyaması uygulandı. Ardından gang-lion parçalarına asetilkolinesteraz boyaması uygulanıp mik-rofotoğrafları çekilerek büyüyen aksonal liflerin uzunluğunu ve boyanma yoğunluğunu belirlemek için analiz edildi.

İki erkek sıçandan elde edilen iki çift MPG'den sol taraftaki VEGF ile, diğeri ise kontrol olarak PBS ile muamele edildi. VEGF tedavisi alan MPG'deki liflerin, kontrol grubuna göre anlamlı oranda büyüdüğü görüldü. MPG kültürünün yalnızca büyüme faktörünün nörotrofik etkisini değerlendirmede kullanılabileceği düşünülerek, histolojik analiz

için spesimenlerin boyutunu küçültmek ve kültür ortamını iyileştirmek gerektiği gözlemlendi. Spesimen boyutunu küçültmek için de penis innervasyonu için en önemli bölüm olan MPG'nin kavernoza lobu disseke edildi. VEGF'li ortamda, değişik tip nöroeffektörleri tanımlayan NOS, tiro-sin hidroksilaz (TH) ve asetilkolinesteraz için boyandı. Büyüyen sinir lifleri VEGF'li ortamda en uzunken, BDNF'li ortamda ise en kısa olarak saptandı. NOS, AChE ve TH ekspresyonu VEGF+BDNF ile en kuvvetli iken, VEGF ve BDNF tek başlarına NOS ve TH içeren lifleri indüklemeye benzer bulundu. BDNF'nin AChE içeren lifleri daha zayıf indüklediği görüldü. NT3'nin NT4 yada BDNF'den daha kuvvetli nörotrofik etkisinin olduğu ve sadece VEGF'nin NT3 yada NT4'e yardımcı etkisinin olduğu izlendi.

Büyüme faktörlerinin, ürogenital organları innerve eden MPG üzerindeki nörotrofik etkisini araştırabilen alternatif kültür ortamı ile VEGF ve NT'lerin MPG kültürü üzerindeki nörotrofik etkisinin belirlenmesinin yanında, rat MPG'nin bölünerek de büyüme faktörü stimülasyonuna cevap vereceği gösterilmiştir. Spesimenlerin küçültülmesi ile boyama ajanlarının penetrasyonu ve mikroskopide optik geçişin uygun olması sağlanmaktadır.

Geliştirilmiş olan MPG kültür sistemi, VEGF, BDNF, NT3 ve NT4'ün nörotrofik etkilerinin kantitatif olarak karşılaştırılması için yeterli olmuş ve büyüyen sinir liflerinin belirlenmesine de izin vermiştir. VEGF'nin diğer büyüme faktörleri ile birlikte kullanıldığında yardımcı etkisinin olması, VEGF ve NT'lerin nöronlardaki farklı mekanizmalar üzerinden birbirini tamamlayıcı etkisinin olduğunu düşündürmüştür.

Çeviri:

Op. Dr. Cevdet Kaya, Op. Dr. Metin İ. Öztürk

Doç. Dr. M. İhsan Karaman

**Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği**

Sperm kromatin hasarının tespit edilmesinde kullanılan yöntemler

Kimyager Gülşen Aktan, Dr. Öner Şanlı, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Androloji Bilim Dalı

İnfertil çiftlerin yaklaşık %50'sinde erkek faktörü rol oynamaktadır (1,2). Erkek infertilitesinin nedenleri arasında gen mutasyonları, anöploidi, infeksiyon hastalıkları, ejakülatör kanal obstrüksiyonları, varikosel, radyasyon, kemo-terapi ve erektil disfonksiyon sayılabilir (3). Bu hastalar arasından, yardımla üreme yöntemlerine yönlendirilenlerdeki gebelik oranındaki başarısızlığın nedenleri, insan sperm kromatin kalitesinin değerlendirilmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (4,5).

Sperm kromatin yoğunlaşması, spermatogoniadan matür sperm oluşmasına kadar geçen sürede (spermatogenez), proliferasyon ve hücre farklılaşmalarının olduğu kompleks ve dinamik bir süreçte meydana gelmektedir (6). Spermatogenezis, mayoz, mitoz, sitoplazmik yapıdaki değişiklikler, round spermatidlerde haploid geçiş proteinleri ile somatik histonların yerdeğişimi ve takiben geçiş proteinleri ile protaminlerin elongated spermatidde yerdeğişimi olaylarını da içermektedir. Pozitif yüklü protamin ve negatif yüklü DNA iskeleti arasında, moleküller arası kuvvetli etkileşim DNA'nın bazik karakterli protamine bağlanmasını kolaylaştırarak kromatin yoğunlaşmasına sebep olur (7).

Anormal kromatin organizasyonu infertil erkeklerde, fertil erkeklere göre daha sık görülmektedir (8,9).

Sperm kromatin hasarının oluşmasını sağlayan üç mekanizma olduğu düşünülmektedir.

- Spermatogenesis süresince oluşan defektif kromatin yoğunlaşması, yani protamin gen kompleksindeki değişiklikler.
- Artan apoptozis
- Reaktif oksijen türleri

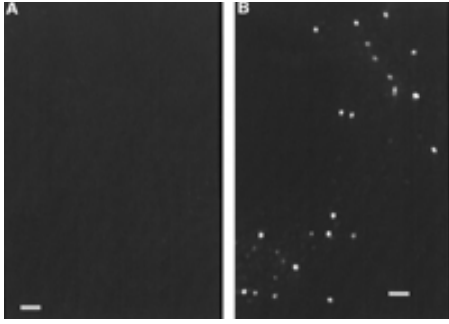
Sperm kromatin hasarının belirlenmesinde DNA kromatin maturitesine/DNA bütünlüğüne bakılmaktadır (7). Bu işlem için geliştirilmiş olan testlerin temelini kromatin yapısındaki defektlerin DNA yapısındaki kararlılığı artırarak bozmasına ve denatüre eden strese olan duyarlılı-

ğın artması sebep olmaktadır. İnfertil erkeklerde sperm anormallikleri, kötü paketlenen DNA, artan DNA zincir kırıkları ve asitle indüklenen DNA denaturasyonuna olan duyarlılık fertil erkeklerin spermatozoalarından daha fazladır.

Günümüzde yaygın olarak DNA fragmantasyonu değerlendirilmesinde TUNEL, SCSA, Comet ölçümü kullanılmaktadır (10). Bunun yanında in situ translation analizi, acridine orange (metakromik boya), dperm chromatin dispersion, elektron mikroskop, enzim linked immunosorbent assay (ELISA), FISH ve likit kromatografi kullanılmaktadır (2,11,15). Ayrıca DNA yapısını belirlemede kullanılabilecek anilin mavi ve metil yeşil, gimsa CMA3 gibi boya yöntemleri de bulunmaktadır (16). Bu derlemede yukardaki metotlardan beşi ele alınacaktır.

TUNEL

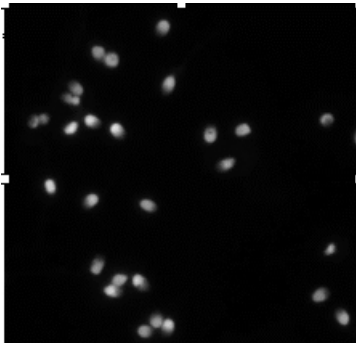
Normal spermatogenezisin gelişimi ve kontrolü için programlanmış hücre ölümü gereklidir. Ancak ağır testiküler germ hücre apoptozisi, yardımla üreme tekniklerinden elde edilecek başarıyı düşürür. Hasarlı spermatozoaların apoptozisin göstergesi olduğu bilinmektedir. TUNEL tekniği apoptotik olduğuna inanılan semendeki sperm popülasyonunun tanımlanması için ilk defa Gorczya ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (17). Bu yöntemde, DNA kırıklarının 3'-OH ucu reaksiyonunu katalizleyen eksojen terminal deoksinukleotidiltransferaz (TdT) enzimi bağlanarak işaretlenir ve bu kısma (tek ve çift DNA zincir kırıkları) uridin trifosfat (dUTP) bağlanarak biotinlenir. Biotinlenmiş DNA streptavidin ile birleşerek suda çözünmeyen renkli bir ürün ortaya çıkarır (2). Bu konudaki verilere göre, TUNEL sonuçları ile IVF sonuçları arasında korelasyon bulunmuştur. Bunun yanında TUNEL assay ile sperm konsantrasyonu, motilitesi ve normal morfoloji yüzdesi arasında da yüksek olmamakla beraber korelasyon mevcuttur.



Resim 1. Hasarlanmış DNA

Sperm kromatin yapı hasarı analizi (SCSA)

SCSA, flowsitometrik bir yöntemdir (2). Normal sperm kromatini denaturasyon induksiyonuna oldukça duyarlıdır (18). Denature olan DNA ısı veya asit ile muamele edildikten sonra metakromik bir boya olan acridin orange ile çift zincirli DNA kelat oluşturarak yeşil flöresans (normal DNA), tek zincirli DNA kırmızı flourescence (hasarlı DNA) vermektedir. SCSA'nın en sık kullanılan parametresi DFI (DNA deformity indeks)'dir. Normal DFI < %30 olarak belirlenmiştir (19). Virro ve arkadaşları 249 infertil çiftte IVF-ICSI uygulamışlar ve DFI ile fertilizasyon ve gebelik oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir (20). Bu çalışmanın verilerine göre, DFI < %30 olan 178 çiftin gebelik oranı %43, DFI ≥ %30 olan grupta ise %28 olarak bulunmuştur. Fertilizasyon oranları arasında ise anlamlı bir fark görülmemiştir. Zini ve arkadaşlarının fertil (n: 7) ve infertil (n: 33) toplam 40 çifti değerlendirdikleri çalışmada gradient yöntemi ile yıkanmış sperm DNA fragmentasyonu (TUNEL), DNA denatürasyonu (acridine orange + flowsitometri) ile incelenmiştir (21). DNA denatürasyonu fertil grupta 10.2 ± 2.3 , infertil grupta 25.4 ± 3.0 olarak bulunurken, DNA fragmentasyonu fertil grupta 13.3 ± 2.5 , infertil grupta 27.6 ± 2.5 olarak tespit edilmiştir. İnfertil er-

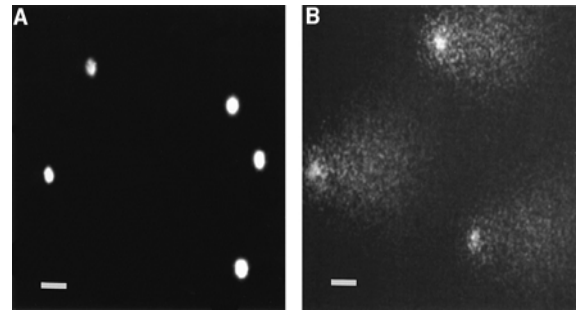


Resim 2. Hasarlanmamış DNA: Yeşil flöresans normal (çift zincirli DNA), Hasarlı DNA: Kırmızı flöresans (tek zincirli DNA)

keklerde hem DNA fragmentasyonu, hem de DNA denatürasyonu fertil gruba göre daha yüksektir ve ayrıca, DNA fragmentasyonu ve denatürasyonu yüzdeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Comet ölçümü (tek hücre jel elektroforezi)

Tek ve çift zincirdeki hasarın belirlenmesinde kullanılan elektroforetik bir testtir. Sperm DNA'ya bağlanan boya ile boyanır ve ortaya Comet (kuyruklu yıldız) çıkar. Comet'in yorumlanmasında nukleus çapı ve kuyruk uzunluğu esastır. Çift DNA zincirindeki kırıklar Comet'in baş kısmında yoğunlaşırken, çift ve tek DNA zincirindeki kırıklar Comet'in kuyruğunda yoğunlaşarak uzama gösterir (6). Comet yöntemi, Ostling ve Johanson tarafından radyasyonla indüklenen sağlam hücrelerde oluşan DNA kırıklarını değerlendirmek için geliştirilmiştir (22). Bu çalışmada nötral ortamda Comet yöntemi uygulanmıştır. Tek hücre jel elektroforezinde ejakülat sperminin DNA fragmentasyonunun tespiti alkali koşullarda yapıldığında, hem tek hem de çift DNA zincir kırıkları belirlenebilmekteyken, nötral koşullarda ise yalnızca çift zincir kırıkları tespit edilebilmektedir. DNA fragmentasyon sonuçlarına bakıldığında, hem alkali, hem de nötral koşullarda semen parametreleri anormal olan erkeklerin DNA fragmentasyon yüzdeleri normal semen parametresine sahip olanlardan yüksektir (6).



Resim 3. A. Hasarlanmamış DNA, B. Hasarlanmış DNA

Comet pahalı olmamasına karşın, hassas ve DNA hasarı belirlenmesinde güvenilirliği olan bir yöntemdir (23). Bazı çalışmalara göre sperm DNA kırıklarının incelenmesinde SCSA ve TUNEL'e göre daha duyarlı bir analiz yöntemidir. Ayrıca Comet, Çin hamster over hücrelerinde apoptosisin erken dönemindeki DNA fragmentasyonunun belirlenmesinde flowsitometriden daha duyarlıdır (24). Morris ve arkadaşlarının 60 infertil çift üzerinde yapmış olduğu bir ça-

lişmada Comet assay ile DNA hasarı tespit edilen erkeklerin fertilizasyon ve gebelik oranları incelenmiş ve bu grupta altı gebelik yakalanmasına karşın canlı doğum gerçekleşmemiştir. Toplamda ise, altmış çiftin 15'inde gebelik ve 12 canlı doğum olmuştur. Donelly ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise, donma öncesi ve sonrası fertil ve infertil erkeklerin ejakülat sperminin DNA hasarı (Comet) ve DNA fragmentasyonu (TUNEL) arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (24). Aravindan ve ark'ları ise 23 infertil erkeğin semeninde TUNEL, SCSA ve Comet ile sperm DNA'sı değerlendirmiş ve bu üç yöntem sonuçları arasında korelasyon olduğu görülmüştür.

In situ translation (NT) ölçümü

DNA polimeraz I enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonda deoksiuridin trifosfat (dUTP) tek DNA zinciri ile birleşir (25). Klinik olarak kullanımı kısıtlıdır ve in vitro fertilizasyon sonuçları ile NT sonuçları arasında korelasyon bulunmamaktadır (6,26). NT yöntemi ile yapılan nükleer bütünlük değerlendirmesindeki sonuçlar ile sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi arasında net bir ilişki olduğu görülmüştür.

Acridine Orange (AO)

SCSA'nın basitleştirilmiş şeklidir. Pahalı olmayan ve iyi yetişmiş bir teknisyene gerek olmayan bir yöntemdir. Acridine orange, spermatozoanın yorumlanması ve mikroskopik incelenmesi sırasında renklerin çabuk solması, heterojen boyanmanın görüntüyü kötüleştirilmesi güçlük yaratmaktadır. Bazı laboratuvarlar AO testini erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde kullanmaktaysa da, alınan neticeler tartışmalıdır. Buna rağmen bu yöntemin klinik önemi AO test ile TUNEL sonuçları arasında pozitif bir korelasyon olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca sperm motilitesi ve AO testi arasında negatif bir korelasyon da vardır (6).

Sperm Chromatin Dispersion (SCD)

Son zamanlarda tanımlanan bu yöntem, DNA frag-

mantasyonu için basit ve pahalı olmayan bir tekniktir. Testin temeli, kırıklı DNA'ya sahip spermilerin asit denatürasyonu sonrası ve nükleer proteinlerin açığa çıkmasını takiben aquase agarozda karakteristik bir halo vermesidir (6). Oluşan bu halonun küçüklüğü veya yokluğu yoğun DNA fragmentasyonunu gösterir. Fernandez ve arkadaşlarının 20 infertil ve 10 fertil erkeğin spermeleri ile yaptıkları çalışmada, DNA fragmentasyonunun değerlendirilmesinde SCD yönteminin sonuçları spesifik DNA Breakage Detection- Fluorescence in situ Hybridization (DBD-FISH) yöntemi ile konfirme edilmiştir. SCD değerleri, infertil grupta fertil donör gruba göre daha yüksek bulunmuştur (14).

Sperm DNA bütünlüğü ve yardımla üreme teknikleri sonucu ortaya çıkan gebelik oranları ve embryo gelişimi arasında sıkı bir ilişki vardır. Bunun yanı sıra anormal semen parametreleri bulunan erkeklerin spermelerinde DNA hasarının yüksek olduğu bilinmektedir. Sperm DNA hasarının tespiti için kullanılan yöntemler özel ekipman ve iyi yetişmiş teknisyen gerektiren pahalı işlemler olmasına karşın, yardımla üreme tekniklerinin sonucunu tahmin etmede invaziv olmayan bir yoldur. Yaygın olarak kullanılan TUNEL, SCSA ve Comet assay sonuçları arasında korelasyon vardır ve DNA hasarı yüksek olan grupta gebelik oranlarının düşük olduğu tespit edilmiştir. DNA hasarı ile ilgili olarak gebeliği elde etmek için gerekli olan minimal eşik değerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bir çok çalışmada bu değer %27 veya %30 olduğu belirtilmiş ve bu değer üzerinde fertilité ve gebelik potansiyelinin azaldığı belirtilmiştir.

Sonuç

Yardımla üreme teknikleri ile doğan çocuklarda, kromozom anomalisi ve malformasyon oranlarının normale göre arttığı bilinmektedir. Bu artışta önemli ölçüde spermle taşınan genetik anormallerin etkisi vardır. Yardımla üreme teknikleri ile fertilizasyon ve canlı doğum oranlarının artması ve doğan çocuklarda kromozomal anomali ve malformasyon oranlarının azalması için IUI, IVF veya ICSI uygulanmadan önce DNA hasarının varlığı mutlaka araştırılmalıdır.

Kaynaklar:

1. World Health Organisation Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th Edition. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 1999
2. Agarwal A, Said MT. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003 Jul-Aug;9(4): 331-45.
3. Ollero M, Gill-Guzman E, Lopez M, Sharma R, Agarwal A, Larson K, Evenson D, Thomas AJ, Jr and Alvarez JG. Characterization of subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications in the diagnosis of male infertility. *Hum. Reprod*. 2001; 16:1912-1921
4. Bianchi PG, Manicardi GC, Urner F. Chromatin packaging and morphology in ejaculated human spermatozoa: evidence of hidden anomalies in normal spermatozoa. *Mol. Hum. Reprod.*, 1996; 2: 139-144.
5. Spano M, Cordelli E, Leter G, Lombardo F, Lenzi A, and Gandini L. Nuclear chromatin variations in human spermatozoa undergoing swim-up and cryopreservation evaluated by the flow cytometric sperm chromatin structure assay. *Molecular Human Reproduction* 1999; 5 (1): 29-37.
6. Sakkas D, Moffatt O, Manicardi GC, Mariethoz E, Tarozzi T, Bizzaro D. Nature of DNA damage in ejaculated human spermatozoa and the possible involvement of apoptosis. *Biology of reproduction* 2002; 66: 1061-1067
7. Sakkas D, Mariethoz E, Manicardi G, Bizzaro D, Bianchi PG, Bianchi U, Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa. *Reviews of Reproduction* 1999; 4:31-37
8. Evenson DP, Darzynkiewicz Z, Melamed MR. Comparison of human and mouse sperm chromatin structure by flow cytometry. *Chromosoma*. 1980 ;78:225-238
9. Hammad ME, Al-Hasani S, Doerr S, Stieber M, Posenbaum P, Schmidt W, and Diedrich K. Comparison between Chromatin condensation and morphology from testis biopsy extracted and ejaculated spermatozoa and their relationship to ICSI outcome. *Hum. Reprod.*, 1999; 14: 363-367.
10. Sharma RK, Said T, Agarwal A. Sperm DNA damage and clinical relevance in assessing reproductive outcome. *Asian J Androl* 2004; 6:139-148
11. Fernandez JL, Mouriel L, Rivero MT, Goyanes V, Vasquez R and Alvarez, JL. The sperm chromatin dispersion test: a simple method for the determination of sperm DNA fragmentation. *J. Androl*. 2003; 24: 59-66
12. Zamboni L. Sperm structure and its relevance to infertility. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1992; 116: 325-344
13. Van Loon AA, Den Boer PJ, Van Der Schans GP, Mackenbach P, Grootegoed JA, Baan RA and Lohman PH. Immunochemical detection of DNA damage induction and repair at different cellular stages of spermatogenesis of the hamster after in vitro or in vivo. *Exp. Cell Res*.1991; 193: 303-309
14. Fernandez JL and Gozalez J. Application of FISH to detect DNA damage: DNA breakage detection-FISH (DBD-FISH). *Methods Mol. Biol*, 2002; 203: 203-216.
15. Floyd RA, Watson JJ, Harris J, West M and Wong PK. Formation of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, hydroxyl free radical adduct of DNA in granulocytes exposed to the tumor promoter. *Biochem. Biophys. Res. Commun*.1986; 137: 841-846.
16. Esterhuizen AD, Franken DR, Lourens JGH, Prinsloo E, Van Rooyen LH. Sperm chromatin packaging as indicator of invitro fertilization rates. *Hum Reprod* 2000 March;15(3): 657-661
17. Gorczyza W, Gong J and Drazynkiewicz Z. Detection of DNA strand breaks in individual apoptotic cells by the in situ terminal deoxynucleotidyl transferase and nick translation assay. *Cancer Res*.1993; 53: 1945-1951
18. Drazynkiewicz Z, Traganos F, Sharpless T and Melamed MR. Thermal denaturation of DNA in situ as studied by acridine orange staining and automated cytofluorometry. *Exp. Cell Res.*, 1975; 90: 411-428.
19. Evenson DP, Larson KL and Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with the other techniques. *J. Androl.*, 2002; 23: 25-43
20. Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2004 May;81(5):1289-95)
21. Zini A, Bielecki R, Phang D, Zenzes MT Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertil Steril*. 2001 Apr;75(4):674-7.
22. Aravindan GR, Bjordahl J, Jost LK, Evenson DP. Susceptibility of human sperm to in situ DNA denaturation is strongly correlated with DNA strand breaks identified by single-cell electrophoresis. *Exp Cell Res*. 1997 Oct 10;236(1):231-7.
23. Morris ID, Ilott S, Dixon L, Brison DR. The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development. *Hum Reprod*. 2002 Apr;17(4): 990-8.
24. Donnelly ET, O'Connell M, McClure N, Lewis SE. Differences in nuclear DNA fragmentation and mitochondrial integrity of semen and prepared human spermatozoa. *Hum Reprod*. 2000 Jul;15(7):1552-61.
25. Manicardi GC, Bianchi PG, Pantano S, Azzoni P, Bizzaro D, Bianchi U and Sakkas D. Presence of endogenous nicks in DNA of ejaculated human spermatozoa and its relationship to chromomycin A3 accessibility. *Biol. Reprod*.1995;52: 864-867.
26. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA and Aitken RJ. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J. Androl*.2000; 21: 33-44.

Azoospermide bir ilk tedavi seçeneği: Epididimovazostomi

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Infertilite Araştırma Merkezi

İnfertil çiftlerin yaklaşık %2'sinde azoospermi bulunmaktadır. Erkek popülasyonu bakımından hesaplandığında ise infertilite yakınması olan erkeklerin %8'inde azoosperminin söz konusu olduğu anlaşılmaktadır. Araştırma sonuçlarına göre her 200 erkeğin biri azoospermi göstermektedir. Vazektomi yapılanları da buna eklersek oldukça büyük bir popülasyonun azoospermi problemi ile karşı karşıya kaldığı anlaşılar.

İnfertilite nedeniyle incelenen erkeklerin yaklaşık %3-6'sında ise epididim seviyesinde bir obstrüksiyon bulunmaktadır. Epididimlerde tıkanıklık; vazektomiye bağlı olabileceği gibi, seminal kanalların konjenital yokluğu ya da hipoplazisi, enfeksiyon, cerrahi travma ya da idiyopatik etyolojide olabilir. Tanı sıklıkla anamnezde enfeksiyon hikayesinden ya da fizik muayene sırasında epididim üzerinde nodüler sertliklerin palpe edilmesiyle konulur. Kesin tanı ancak skrotal eksplorasyon ile mümkündür.

Testislerinde normal spermatogenezin devam ettiği azoospermik erkeklerde, vazal aspirasyonda ya da skrotal eksplorasyon yapılırken vazotomi sırasında, vaz deferensler içerisinde sperm görülemiyorsa, epididimlerde bir obstrüksiyondan şüphelenilerek epididimovazostomiye karar verilir. Benzer şekilde, vazektomi sonrası yeniden rekonstrüktif anastomoz yapılırken eğer testis tarafında vazdan sperm içeren sıvı gelmiyorsa yine vazoepididimostomi yapılır. Enteresan olarak, vazektomi sonrası vazovazostomi yapılacak erkeklerde, vaz kesildiği zaman testis tarafından sıvı ya da sperm gelmese bile vazovazostomi yapılan olguların %80'inde ejakulatlarında sperm çıkmaya başladığı gözlemlenmiştir (1).

Her ne kadar epididimlere ait obstrüktif lezyonların cerrahi tedavisinden sıklıkla bahsedilmekteyse de, azoosperminin obstrüktif mi yoksa nonobstrüktif mi olduğunun tanısı çok dikkatli yapılmalıdır. Aksi takdirde, nonobstrüktif bir olguda başarısızlıkla sonuçlanacak bir epididimovazostomi operasyonu gereksiz yere yapılmış olunur. Obstrüktif azoospermi olgularının tedavi algoritmi oldukça

farklıdır. Birkaç basit esası iyi değerlendirilirse böyle bir güçlükle karşılaşmamış olunur ve neticede de kesin bir preoperatif tanı konulabilir. Eğer hastanın testis biyopsisi normal ise ve sperm analizinde azoospermisi varsa, bu olgunun obstrüksiyona bağlı azoospermisi bulunduğu açıktır. Bir de vaz deferensleri palpe edilebiliyorsa, bu hastanın rekonstrüktif cerrahiden fayda görebileceğine de karar vermiş olunur. Böyle bir olguda diğer verileri elde etmeye çalışmanın gereği yoktur. Ancak olgunun obstrüktif olup olmadığına karar vermek için önceden testis biyopsisi yapılması doğru değildir. Klinik olarak obstrüksiyondan şüpheleniliyorsa, skrotal eksplorasyon yapılmalı ve bu sırada, aşağıda anlatıldığı algoritm izlenilerek, gerekirse anastomoza geçilmelidir.

Epididimovazostomi; testis biyopsisi ile spermatogenezin kantitatif olarak normal bulunduğu epididimlere ait patolojilerde ilk seçilecek tedavi yaklaşımı olmalıdır. Kanal açıklığının sağlanması başlıca obstrüksiyonun nedenine, süresine ve uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olarak değişir (2). Obstrüktif azoospermide uzun süreli kanal açıklığının sağlanması için ve maliyet bakımından mikrocerrahi uygulaması öncelikle tercih edilmelidir (3). Ancak, kanal açıklığı sağlansa bile antispermatik antikor oluşumuna bağlı olarak kanallarda sekonder bir tıkanıklığın gelişebileceği de tedaviden önce hastaya açıklanmalıdır.

Vazoepididimostomi yapılırken testislerde aktif spermatogenezin varlığından, vaz deferensin açık olduğundan ve epididimlerde bir tıkanıklık bulunduğundan emin olunmalıdır. Epididimde bir tıkanıklık olduğu her zaman anamnezden anlaşılmayabilir veya muayene sırasında vaz deferens agenezi ya da epididimlerde sertlik de hissedilmeyebilir. Ancak eksplorasyon sırasında epididimde ya da tunikasında skar dokusu anlaşılabılır. Bu da genellikle önceden geçirilmiş inflamasyonlara bağlıdır.

Operasyon genel anestezi veya epidural/spinal anestezi altında yapılmalıdır. Uzun süren olgularda lokal infiltrasyon anestezisinin etki süresi her zaman yeterli olmaya-

bilir.

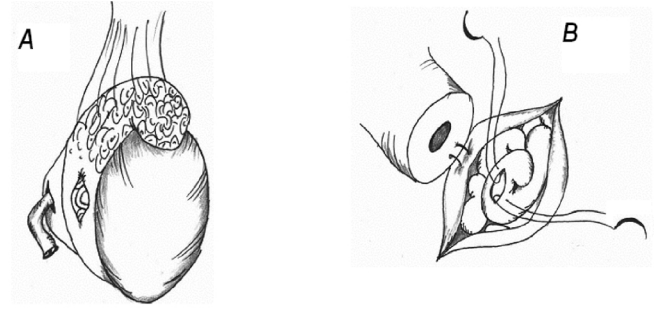
Operasyonun başlangıcında testislerde spermatogenezin normal olduğundan emin olmak için küçük bir parça biyopsi alınarak lam üzerinde taze sürtme preparatı incelenebilir veya frozen section yapılarak spermatogenez gösterilebilir. Ayrıca fikse edilmek üzere bir parça da uygun solüsyona aktarılır. Eğer vazoepididmostomi yapılmayıp sadece biyopsi alınması planlanmış ise, artık vazların açık olup olmadığı kontrol edilmez, çünkü bu işlem için vazın kesilmesi gerekir ve travmatize olan vazda ileride anastomoz yapılırken güçlükle karşılaşılabilmektedir. Vazın açıklığı 30g iğne ile lümenine girilerek kontrol edilir. Bu sırada 10-15 ml salin enjekte edilir. Zorlanmadan infüzyon gerçekleşiyorsa vazın açık olduğu anlaşılır. Bu sırada %50 dilüe 5-8 ml kontrast madde de enjekte edilerek röntgen filmleri çekilebilir ve vazın açık olduğu gözle görülebilir.

Vaz açıksa, artık anastomoz hazırlıklarına başlanılabilir. Anastomoz başarısında en önemli husus gerginliğin olmamasıdır. Vaz, epididimden itibaren ileri doğru mümkün olduğunca serbestleştirilerek anastomoz sırasında gerilme olması önlenmelidir. Epididimin de kuyruk ve mümkünse orta bölümlerinde yeteri kadar serbestleştirilmeye çalışılmalıdır. Vaz çekilerek epididimin lateral yüzüne doğru yaklaştırılır. Daha sonra epididim kuyruğuna yakın lokalizasyondan ama tıkanıklığın distalinden vaz transvers planda kesilir. Testis tarafında kalan ucu 6-0 naylon sütür ile bağlanır. Diğer ucu ise açık bırakılır. Vazın kesik ucundan bir 6-0 naylon sütür geçirilerek, epididime yaklaştırılmasında kolay manipülasyon olanağı sağlanılır. Anastomozun sağlam olması, vaz ve epididim arasında aşırı gerginlik olmamasına bağlıdır. Bu nedenle dokular mümkün olduğunca serbestleştirilmeye çalışılmalıdır.

Epididimovazostomide iki teknik uygulanır: “uç-uç” ve “uç-yan”. Ancak sıklıkla tercih edilen teknik “uç-yan; end-to-side” anastomozdur. Uç-uca anastomoz özellikle tıkanıklığın distal epididimde olduğu olgularda tercih edilir. Çünkü distalde epididim tubülleri çevresinde daha bol kas dokusu bulunur ve bu haliyle vazovazostomiye benzer bir anastomoz görünümü verir. Eğer proksimalde epididim başı hizasında belirgin dilate epididim tubülü görülür ise “uç-yan” anastomoz yapılmalıdır. Uç-yan anastomoz sırasında epididimin kanlanması bozulma riski çok daha azdır.

“Uç-yan” anastomoz tekniğinde başlangıçta vaz defe-

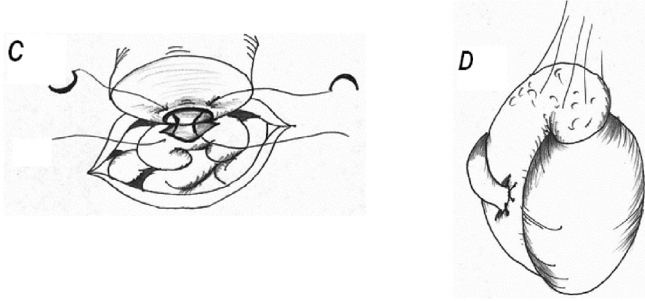
rens izole edilir ve vazotomi yapılır. Testis tarafından sperm içeren sıvı gelip gelmediği kontrol edilir. Vazın distal bölümünün açık olup olmadığı ise vaz lümeninden içeri salın veya metilen mavisi verilerek kontrol edilir. Bu sırada kontrast madde verilerek de lümenin açıklığı radyolojik olarak kontrol edilebilir. Ama kontrast maddelerin vaz lümenine zarar verme riski nedeniyle bu uygulama önerilmemektedir. Epididimovazostomi yapılmasına karar verilirse epididim ameliyat mikroskobu altında incelenir. Obstrüksiyon nedeniyle dilate olmuş tubüller, içi boş tubüllerden kolayca ayırt edilebilirler. Eğer belirgin bir obstrüksiyon bölgesi lokalize edilemez ise kuyruk bölümünden başlayarak epididimin başına doğru spermatozoa aramaya devam edilir. Bu sırada epididim iki parmak arasında sıkıca tutularak tunikası gergin hale getirilir. Yuvarlak uçlu bir mikrocerrahi bistüri ile tunika açılır. Bu açıklıktan dilate bir tubül dışarı doğurtulur (Şekil 1).



Şekil 1. Epididim tunikası üzerine yapılan 0.5 cm'lik bir kesiden, dilate tubül dışarı doğurtulur (A). Daha önce hazırlanmış vaz deferensin muskuler tabakasından geçen bir sütür, epididim tunikasına dikilerek vazın sabitlenmesi sağlanır (B). Anastomoz işlemine bundan sonra devam edilir.

Dışarı doğurtulan tubül, civar dokulardan künt diseksiyonla, mikroskop altında serbestleştirilir. Dilate tubül üzerinden bir mikrocerrahi bistürisi ya da makası kullanılarak 0.5-1.0 mm'lik açıklık oluşturulur. Dışarı çıkan sıvı 24g anjiokatatör yardımıyla aspire edildikten sonra steril bir lam üzerine alınır, bir damla salin ile karıştırılarak mikroskopta sperm varlığı araştırılır. Sperm görülmezse ya da sadece sperm başı veya parsiyel kuyruklu sperm görülürse epididimdeki kesi 0.5-1 cm daha proksimale kaydırılarak kuyruklu, motil sperm bulunana kadar işleme devam edilir. Eğer sperm görülürse tubül üzerinde oluşturulmuş olan açıklığın kenarlarından karşılıklı olarak 3-4 adet 10-0 naylon sütürler geçirilerek (dıştan içe doğru) açıklık kontrol al-

tına alınır (Şekil 2). Bu sırada, elde edilen sperm dondurularak saklanmalıdır, böylece anastomoz başarısız olursa, ileride bu spermier ICSI'de kullanılabilirler.

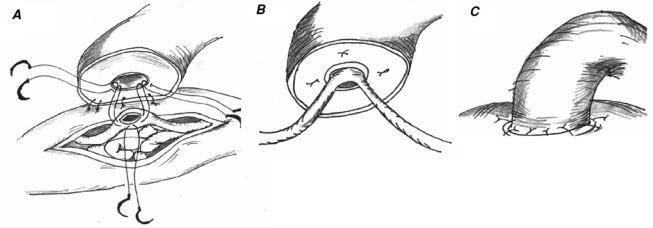


Şekil 2. Dilate tubül üzerinde oluşturulan açıklığın arkasından geçirilen 10-0 naylon sütürler, vazın lümeninde mukoza ve bir miktar da muskularisinden alacak şekilde yerleştirilir (C). Mukoza anastomozu tamamlandıktan sonra vaz duvarının muskuler tabakası ve adventisyasından geçirilen 9-0 naylon sütürler epididim tunikadaki açıklığın kenarlarına dikilirler. Böylece anastomoz üzerinde bir gerginlik oluşması önlenilir (D).

Vaz deferensin ucu epididime doğru yaklaştırılarak, vazın muskuler ve adventisiya tabakalarından geçen 9-0 naylon bir ya da 2 adet sütür ile epididim üzerindeki açıklıkta tunikanın kenarına sabitleştirilir. Böylece anastomoz yapılırken vaz sabit biçimde ve epididime yakın pozisyon- da kalarak anastomozda bir gerginlik oluşması önlenilmiş olunur. Ancak burada önemli olan nokta, bu son sütürle- rin dilate tubül daha açılmadan önce yerleştirilmiş olması- dır. Daha sonra epididimin açılmış tubülünün kenarlarına konulmuş olan 10-0 naylon sütürler içten dışa olacak tarz- da vaz lümeninin mukozasından, birazda muskularisinden geçecek şekilde yerleştirilir. Toplam 6 sütür koymak ye- terlidir. Sütürler seri halde bağlanırlar. Mukoza anastomo- zu tamamlandıktan sonra, vaz duvarı ve epididim tunika- sı 9-0 naylon destek sütürleriyle birbirlerine dikilir. Böyle- ce vaz sıkıca epididime tutturulmuş olunur. Ayrıca vazın avasküler kısımlarından geçirilen 2-3 adet 9-0 naylon sü- türlerle vaz epididimin parietal tunikasına dikilir. Bu sütür- lerin faydası, testisin skrotum içine yerleştirilmesi sırasın- da anastomozun bozulmasını önlemeye yöneliktir. Anas- tomoz tamamlandıktan sonra testis tunika vajinalis içerisi- ne yerleştirilerek 4-0 krome kat-gut ile tunika kapatılır.

Bunun dışında “uç-uca; end-to-end” anastomoz tekni- ği de tanımlanmış olmakla birlikte, burada epididimin transseksiyonunun gerekmesi ortamın daha fazla kanlı ol-

masına yol açarak, anastomozu güçleştirebilir. Oysa uç- yan anastomoz epididimin kan dolaşımına bir zarar ver- memektedir. Diğer yandan uç-uca anastomozda içinden sıvının boşaldığı tek bir epididim tubülünün ağzının ayır- tılarak izolasyonu oldukça güçtür. Ayrıca uç-yan anasto- moz tekniğinde vazın epididim tunikasına sabitleştirilme- si de daha rahat olmaktadır. Bu nedenle sıklıkla uç-yan anastomoz önerilir.



Şekil 3. Triangulasyon tekniğine göre yapılan epididimova- zostomi. Önce dilate epididim tubülü üzerine bir kesi yap- madan 3 adet 10-0 naylon sütür üçgenin köşelerini oluşt- uracak şekilde yerleştirilir (A). Arkasından bu sütürlerin tam ortasından tubül duvarı kesilerek bir açıklık oluşturulur. Daha önce konulan sütürlerin her iki ucundaki iğneler ile vaz lü- meninden girilerek mukoza ve bir miktar musküler tabakayı içine alacak şekilde vaz tabakaları geçilerek dışarı çıkarılır. Sütürler çekildiğinde tubül de vaz lümeninden içeri girerek invajine olur (B). Arkasından, vazın adventisiyası epididim tunikasına dikilerek sabitleştirilir (C).

Bir diğer tercih edilen teknik de tubülün vaz içerisine çekildiği “triangulasyon” uygulamasıdır (4) (Şekil 3). Avantajı sütür sayısının az olması ve operasyon süresinin kısalığıdır. Ayrıca teknik olarak da diğer yöntemlerden da- ha kolaydır. Burada yukarıda tanımlandığı şekilde epidi- dim üzerinde dilate bir tubül bulunarak dışarı doğurtul- duktan sonra, yine vazın muskuler tabakası ve adventisi- yasından geçirilen 9-0 naylon sütürler ile vaz epididim üzerinde açılmış olan tunikanın kenarlarına sabitleştirilir. Epididim tubülünü açmadan, 10-0 naylon 3 adet sütür tu- bül duvarından dikkatlice geçirilir. Daha sonra bu üç sü- türün arasından tubül açılır. Çift iğneli sütürlerin her iki iğne- si de vazın lümeninden sokularak muskuler tabakasından çıkacak şekilde geçirilir. Sütürler dikkatlice bağlanırlar. Bu şekilde epididim tubülü vazın içerisine invajinasyon tar- zında çekilmiş edilmiş olunur. Takiben, vaz duvarı epidi- dim tunikasının kenarlarına 9-0 sütürlerle sabitleştirilir.

Vazoepididimostomiye takiben olguların %50-80’inde ejakulatlarında sperm çıkmaya başlamaktadır. Gebelik

oranları ise %13-56 arasındadır. Ancak, 14 ay sonra olguların %25'inde tekrar tıkanıklık gelişebilmektedir (5). Bu nedenle operasyon sırasında elde edilen ya da daha sonra ejakulattan çıkan spermelerin, yukarıda belirtildiği gibi dondurularak saklanması önerilir.

Mikrocerrahi anastomoz uygulamalarında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar; hematoma, skrotal şişlik ve enfeksiyondur. Genelde yara yerine dren yerleştirilmesi gerekmez. Sızıntı varsa küçük bir dren bırakılabilir ama ertesi gün alınır. Sıklıkla antibiyotik kullanımı gerekmemektedir. İnternal spermatik arter travmatize olmuşsa testiste atrofi gelişebilir. Nadiren görülür ve özellikle sekonder olgularda rastlanılır. Operasyon sırasında bipolar koter kullanılması-

la dikkatli bir hemostaz yapılarak hematoma, kanama ve testiküler arterin travması önlenilebilir. Geç dönemde olguların %5'inde anastomoz yerinde granülom, darlık ve obstrüksiyon gelişebilir. Başlangıçta kanal açıklığı temin edilmiş olsa bile 14 ay sonra epididimovazostomilerde %25 olguda geç dönem darlıkları ortaya çıkmaktadır.

Epididimovazostominin ilk tercih olmasının nedeni başarısının yüksekliğine dayanmaktadır. Ama başarı oranını etkileyen önemli bir faktörün mikrocerrahinin yapıldığı merkeze ya da cerrahın tecrübesine bağlı olduğu da unutulmamalıdır. Tedavi edilen olgu sayısı arttıkça, elde edilecek başarının da arttığı birçok çalışmada ortaya konmuştur (6).

Kaynaklar:

1. Sharlip ID: Absence of fluid during vasectomy reversal has no prognostic significance. *J Urol* 155: 365A, 1996.
2. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 145: 505, 1991.
3. Kolettis PN, Thomas AJ Jr. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol* 158:467, 1997.
4. Berger RE: Vasoepididymostomy triangulation pull-through technique. *Atlas Urol Clin North Am* 7: 91, 1999.
5. Matthews GJ, McGee KE, Goldstein M. Microsurgical reconstruction following failed vasectomy reversal. *J Urol* 157: 844, 1997.
6. Schlegel PN, Goldstein M. Microsurgical vasoepididymostomy: refinements and results. *J Urol* 150:1165, 1993.

Inhibin B sekresyonunun kontrolü ve Inhibin B'nin klinik uygulamadaki yeri

Dr. H. Cem Irkılata*, Prof. Dr. Murat Dayanç**

*Mareşal Çakmak Askeri Hastanesi Üroloji Kliniği, **Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD

İnhibin B Sekresyonunun Kontrolü

İnhibinler ve ilgili proteinlerden sadece inhibin B erkek reproduktif sisteminde rol oynar (1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda inhibin B'nin spermatogenezin endokrin belirteci olduğu belirlenmiştir. Ancak inhibin B'nin çocukluk ve erişkin dönemindeki kontrolü ve düzeyi farklılıklar gösterir.

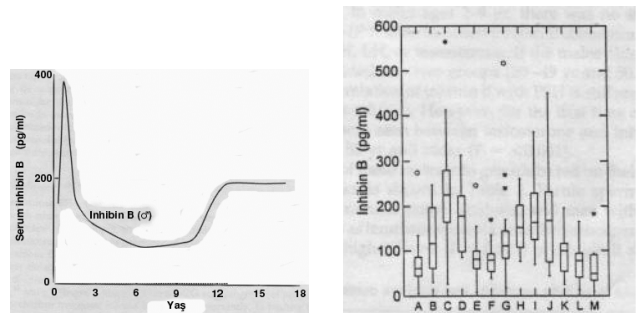
I. Çocukluk Dönemi

İnhibin B düzeyi erkekte kordon kanında düşük fakat belirlenebilen düzeydedir (2). Hayatın ilk aylarında diğer reproduktif sistem hormonları ile birlikte yükselir ve 3-6 aylarda pik yapar (3-7). 3-6 yaş arası yavaşça azalır ve 6-10 yaş arasında bazal bir düzeyde salgılanır (3-7). 15. ay-puberte arası dönemde testosteron, FSH ve LH ise oldukça düşük seviyede (kastasyon düzeyinde) dir. Bu erken postnatal artış hipotalamik-pitüiter-testiküler aksın aktivasyonuna bağlı olup, Sertoli hücrelerinin proliferatif aktivasyonunu yansıtır (3). İlginç olarak, postnatal dönemdeki inhibin B düzeyindeki artış FSH'dan çok LH ve testosteron ile korelasyon gösterir ve bu dönemdeki Sertoli hücre proliferasyonu da muhtemelen FSH'dan çok LH/testosteron ile ilişkilidir (4,8). 3-6 aylarda ortaya çıkan inhibin B piki muhtemelen FSH/LH stimülasyonuna bağlı ortaya çıkarken, puberteye kadar olan sonraki dönemde inhibin B sekresyonu henüz bilinmeyen faktörler tarafından stimüle edilmektedir (3).

İnhibin B düzeyinin postnatal artıştan sonra puberteye kadar belli bir düzeyde kalması, bu dönemde inhibin B sekresyonunun erişkinlerden farklı bir regülasyon ile olduğunu düşündürür. Her ne kadar prepubertal dönemde spermatogenezin olmadığı ve inhibin B sekresyonunun germ hücre proliferasyonundan bağımsız olarak yapıldığı savunulmuşsa (3) da, son yıllarda yapılan histolojik çalışmalarda testiste 2 spermatogenez aşaması tanımlanmıştır. Birinci aşama 2-3. aylarda fetal gonositlerin adult dark

spermatogonia'lara transformasyonu, ikinci aşama ise 4-5. yaşlarda mayozun başladığını da yansıtan adult dark spermatogonia'ların primer spermatositlere dönüşümüdür (9-11). Bu nedenle prepubertal dönemdeki bu inhibin B sekresyonu yine de spermatogenezin erken safhaları ile ilişkili olabilir.

İnhibin B pubertede diğer reproduktif sistem hormonları ile birlikte ikinci artışı yapar (Şekil A). Sertoli hücre proliferasyonunun başladığı ilk puberte döneminde FSH'nın etkisiyle bazal inhibin B düzeyi yavaşça yükselmeye başlar ve bu dönemde FSH ile inhibin B arasında pozitif bir korelasyon vardır. Tanner'ın G3 ve G4 puberte dönemlerinde ise, FSH ve inhibin B düzeyleri negatif olarak koreledir ve artık bu dönemlerde negatif feedback regülasyon arkı kurulmuştur (12-14). FSH'nın stimüle edici aktivitesiyle Sertoli hücre proliferasyonunu sağlar ve inhibin sekresyonunun kontrolünde baskın mekanizmadır. Ancak bu dönemde LH'nin inhibin B üretimi üzerine etkisi bilinmiyor. Spermatogenez tamamen başladığında inhibin B düzeyi germ hücre proliferasyon düzeyini yansıtır ve bu sekonder olarak FSH'ya bağımlıdır.



Şekil 1. A. Çocuklarda inhibin B düzeyi, B. Erkeklerde tüm hayat boyu inhibin B düzeyleri

II. Erişkin Dönemi

İnhibin B'nin spermatogenezin endokrin belirteci olduğu belirlenmiştir (1,15-17). Yani inhibin B düzeyi düştükçe, spermatogenetik potansiyel azalmaktadır. Farklı etiyolo-

lojili birçok infertil hastada inhibin B düzeyleri düşük olarak gösterilmiştir (19). Bu çalışmalarda inhibin B ile sperm sayısı, testiküler histoloji ve testis volümü arasında korelasyon olduğu belirlenmiştir. İnfertilite ve inhibin B ilişkisi aşağıda ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Erkeğin reproduktif olarak aktif olduğu dönem boyunca (15-45 yaş) inhibin B düzeyi yüksek kalır. Bu düzey 45 yaşından sonra yaş ilerledikçe orta derecede düşer (3) (Şekil B). Erişkin erkekte FSH, hem spermatogenezi ve hem de inhibin B sekresyonunu stimüle eder. İnhibin B de selektif olarak FSH sentez ve sekresyonunu inhibe eder. FSH ile inhibin B'nin serum düzeyleri arasında hem sağlıklı hem de testiküler hastalığı olan erkeklerde çok güçlü bir negatif bir korelasyon vardır (1,15-18) LH-testosteron aksından farklı olarak inhibin B üretimi sadece FSH'ya bağımlı değildir. Puberteden sonra FSH'nın varlığında inhibin B seviyelerinin ana düzenleyicisi spermatogenik durumdur. İnhibin B üretimi, inhibin B serum düzeyi ile sperm sayısı arasındaki doğrudan korelasyona benzer şekilde, spermatogenezin miktarıyla doğru orantılıdır (17). Spermatogenez zarar gördüğünde, Sertoli cell-only (SCO) sendromu ve testiküler irradyasyon sonrası gibi, inhibin B düzeyi düşer ve FSH yükselir.

Normal erkeklerde FSH inhibin B salgılanmasını stimüle etse de (15), infertil erkeklerde inhibin B üretimi çok yüksek FSH düzeylerine dirençlidir. Bu nedenle FSH stimülasyonu ile inhibin B sekresyonu germ hücrelerinin yeterince varlığını gerektirir. Yetişkinlerde FSH'nın yeterli beta-B subüniti bulunması halinde, alfa subüniti ve dolayısıyla inhibin B sekresyonunu stimüle etmesi mümkündür. Yani beta-B subünitinin varlığı, germ hücrelerinin kontrolü altında dimerik bioaktif molekülün oluşumunda kısıtlayıcı bir faktördür.

Alfa ve beta-B subünitlerinin genlerinin transkripsiyonu farklı mekanizmalar tarafından düzenlenir (20). FSH alfa subünitinin mRNA oluşumunu uyarırken, beta-B subünitinininkini uyarmaz (21). FSH ayrıca pro-alfa-C sekresyonunu da uyarır (15) ve steril erkeklerde inhibin B düzeyi çok düşükken FSH ile birlikte pro-alfa-C düzeyi de çok yüksektir (22,23). Ratlarda inhibin alfa'yı kodlayan genin ekspresyonu bir cAMP mekanizması tarafından regüle edilirken (20,24), inhibin beta-B subüniti geni klasik bir cAMP ikincil haberciye sahip değildir (25) ve hipofizektomi veya FSH stimülasyonundan çok etkilenmez (26). Böylece inhibin B'nin negatif feed-back sinyalindeki azalma FSH, sekresyonunda düzenli

bir artışa yol açar ve bu da inhibin alfa sekresyonunu uyarır. Bu hipotez, alfa subüniti de içeren inhibin prekürsörleri ile kros reaksiyona giren Monash assay kullanıldığı ve FSH ve inhibin arasında korelasyon olmadığının savunulduğu görüşün nedenini açıklar ve onu çürütür (22).

İnhibin B regülasyonundan hangi germ hücre tipi sorumludur? Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda Sertoli hücrelerinden inhibin salgılanmasının pakiten spermatosit ve erken spermatidlerin etkileşimi ile düzenlendiği rapor edilmiştir (27,28). Ancak primatlarda spermatogonia'nın da inhibin B'yi modüle edebileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Radyasyona maruz kalmış maymunlarda spermatogonia proliferasyonunun durması ve sonraki germ hücre tiplerinin varlığında bile ani ve önemli bir inhibin B düşüşüne yol açmıştır (29). Spermatogonia'nın tek hücre tipi olarak var olduğu Riefenstein's sendromu olan bir hastada normal inhibin B seviyeleri belirlenmiştir (30).

Genel bir kural olarak; inhibin B düzeyi spermatogenik hasarın artışıyla giderek azalır ve SCO sendromu olan azospermik erkeklerde belirlenemeyen düzeylerde (1,30,31). Ancak bireysel vakalarda spermatogenik hücre tipi, inhibin B ve FSH arasında kesin bir ilişki olduğunu göstermek mümkün olmayabilir (30,31). FSH, inhibin B ve spermatogenez arasındaki karmaşık ilişkide hala bilinmeyen faktörler etkili olabilir ve bu da inhibin B'nin bazı bireysel hastalarda spermatogenezi yansıtmayan bir klinik belirteç olmasına yol açar.

İnhibin B'nin Klinik Uygulamadaki Yeri

İnhibin B'nin erkekte fizyolojik olarak önemli inhibin formu olduğunun ortaya konulmasından sonra (1), infertilite, hipogonadizm, kriptosidizm, gonadotropin tedavisi, testiküler hasarla sonuçlanan radyoterapi ve kemoterapi gibi patofizyolojik durumlarda inhibin B ve diğer endokrin parametrelerin belirlenmesine yönelik klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar inhibin fizyolojisi hakkında bilgi sağlamış ve FSH, inhibin B ve spermatogenez arasındaki ilişkiyi açıklamada faydalı olmuştur. İnhibin B spermatogenez için ne ölçüde güvenilir ve klinik uygulamada faydalı bir belirteçtir? Prognostik değeri var mıdır?

• Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizmlili hastaların gonadotropin ve gonadotropin salıcı hormon (GnRH) ile tedavisi sı-

rasında inhibin B sekresyonunun belirlendiği çok az çalışma var. İzole GnRH yetersizliği olan erkeklerde inhibin B düzeyi prepubertal düzeylerdedir ve pulsatil GnRH replasman tedavisi sırasında anlamlı olarak normal yetişkin düzeyine yükselir (32,33) ve inhibin B ile FSH arasındaki negatif korelasyonun fizyolojik pubertedekine benzer şekilde ortaya çıkar (32). Uzun dönem GnRH tedavisi FSH düzeyini arttırsa bile artık inhibin B düzeyini daha fazla arttırmaz (33). Kazanılmış hipogonadotropik hipogonadizmli hastalara rekombinant FSH tedavisi (150 IU/gün, 1ay) uygulandığında inhibin B düzeyi giderek artarken, ancak rekombinant LH tedavisinin hiçbir etkisi olmamaktadır (64).

• Erkek İnfertilitesi

Spermatogenezi değerlendirmede semen analizi, FSH ve gerekirse testiküler biyopsi kullanılır. FSH'nın diyagnostik doğruluğu sınırlıdır ve ancak spermatogenez yokluğunun son aşamalarında FSH düzeyi etkilenir ve artar. Fokal SCO ve hipospermatogenez gibi durumlarda FSH normal düzeylerdedir (34). Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)'ye aday olacak azoospermik hastaların seçiminde FSH'nın bir değeri yoktur (35,36). Potansiyel komplikasyonları ile birlikte testis biyopsisi invazif bir işlemdir (37) ve genellikle heterojen bir yapıda olan infertil hastanın testisinin bütününe temsil etmez (38). İnhibin B hormonunun spermatogenezin iyi bir belirteci olduğu ve FSH, testis volümü, sperm sayısı ile korale olduğu gösterilmiştir (1,3,26-29,30,32,39). Spermatogenez hasarı yapan farklı etyolojili birçok durumda inhibin B düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir (19,30). Ayrıca inhibin B'nin FSH ile kombine edilerek kullanıldığında tek başına FSH'dan daha sensitif bir belirteç olduğu rapor edilmiştir (30).

Özellikle azoospermik hastalarda TESE öncesi spermatogenez varlığını belirlemek için bir belirteç var mı? Bu konu ile ilgili son yıllarda yapılan birkaç çalışma var: Bir çalışmada nonobstrüktif azoospermik hastalarda inhibin B düzeyinin obstrüktif azoospermik hastalara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (40). Azoospermik hastalarda yapılan 3 ayrı çalışmada TESE (+) olan hastalarla TESE(-) olan hastaların hormonal düzeyleri karşılaştırıldığında, inhibin B düzeyinin (tek başına veya FSH ile birlikte) TESE'de sperm varlığını önceden belirleyebilen en iyi belirteç olduğu belirtilmiştir (40-42). En azından inhibin B düzeyinin düşüklüğü durumunda, TESE'de sperm bulabilme ihtimalinin çok daha düşük olduğu ve ek olarak sperm buluna-

bilse bile embriyo transferiyle başarı oranının da düşük olduğu belirlenmiştir (42). Bu çalışmalarda inhibin B'nin cut-off değeri çalışmalar arasında farklılıklar olmamakla birlikte 15-40 pg/ml olarak belirtilmiştir (40,42). Diğer taraftan başka bir çalışmada ise TESE (+) olan hastalarla TESE(-) olan hastaların inhibin B düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığı ve inhibin B'nin ne tek başına ne de FSH ile kombinasyonun TESE'de sperm varlığını önceden belirleyemeyeceği ileri sürülmüştür (43).

İnhibin B düzeyi de FSH gibi, spermatogenez hasarı çok ileri düzeylere ulaşıncaya kadar normal düzeylerde kalıyorsa da, testiste sperm bulma oranının %50'lere yakın düzeyde olduğu bildirilen azoospermik hastalarda, TESE kararını vermede hormonal parametreler, testiste sperm bulamama ihtimali konusunda önceden fikir verici gibi gözükmemektedir. Sonuçta inhibin B düzeyi düştükçe TESE'de sperm bulabilme ihtimali azalır ve sperm bulunsa bile embriyo transferiyle başarı oranını düşüktür.

• FSH Stimülasyonuna Cevap

İnhibin B, FSH aktivitesinin farmakodinamik bir parametresi midir? (FSH bağımlı Sertoli hücre fonksiyonunun bir belirteci midir?) Eğer böyleyse, FSH tedavisi uygulanan infertil hastaların tedaviden fayda görüp görmediğini prospektif olarak ayırt etmek mümkün olabilir. Normal erkeklerde FSH (3000 IU) enjeksiyonundan sonraki 24 saatte serum FSH düzeyinde önemli bir artış olur (15). İnhibin B düzeyinde kısmen doza bağımlı benzer bir artış olur ve 1000 IU FSH yeterlidir (44). Plasebo kontrollü bir çalışmada FSH tedavisi (150 IU/gün, 12 hafta) infertil erkeklerde inhibin B üretimini önemli ölçüde arttıramamış ve spermogram parametreleri ve gebelik oranında iyileşme olmamıştır (45). Diğer taraftan FSH ve inhibin B düzeyleri normal oligozoospermili infertil hastalarda FSH tedavisi (75 UI/gün aşırı, 3 ay) sonrası inhibin B düzeyleri tüm hastalarda anlamlı olarak artarken, sperm sayısı hastaların sadece yarısında artmıştır (46). Böylece infertil hastaların hormonal tedavisinde inhibin B'nin prediktif değeri hala tartışmalıdır.

• Radyasyon ve Antineoplastik Tedavi

Radyasyona maruziyet sonrası serum inhibin B düzeyi hızla düşer, FSH düzeyi artar, sperm sayısı ve testis volümü azalır (29). Bu modele göre; inhibin B testiküler hasarın erken belirtecidir ve muhtemelen premayotik germ hücre proliferasyonunun bir indeksidir. Ancak bu deney-

sel sonuçlar henüz insanda yapılan benzer araştırmalarla desteklenmemiştir. Testis kanserli hastalarda orşiektomiden önce bile testiküler hasarın var olduğu iyi bilinir (47) ve orşiektomi sonrası daha kötüye gider (48). Testiküler radyasyon uygulanan seminomlu hastalarda spermatogenez aktivitenin yokluğu ile beraber inhibin B'nin belirlenemeyen düzeyde olduğu saptanmıştır (49). Diğer kanserler nedeniyle, örneğin tiroid kanserinde radyoaktif (50) veya kemoterapi (51-52) spermatogenezde ve inhibin B düzeyinde düşüşe neden olur.

• Yaşlanma

60 yaşın üzerindeki yaşlı erkeklerde spermatogenezin varlığını gösteren çok az veri vardır. Kontrollü çalışmalarda sağlıklı bir yaşlı erkekte semen parametrelerinin mutlaka kötüleşmediği (53) ve inhibin B düzeyinin orta derecede azaldığı gösterilmiştir (54,55). Ancak semen analizinin yokluğu, bu düşüşü teyit etmemizi engellese de, birçok çalışmada farklı sebeplerle spermatogenezde azalmanın inhibin B düzeyinde azalmaya neden olduğu zaten gösterilmiştir.

• Çocukluk Dönemi

Son yıllarda çocuk yaş grubunda inhibin B ile ilgili özellikle kriptorşid hastalarda bir kaç çalışma yapılmıştır. Bilateral palpe edilemeyen testisli hastalarda hCG stimülasyonu yerine basal inhibin B düzeyinin ölçümüyle testiküler doku varlığını gösterilebilmektedir (56) Ayrıca başka bir çalışmada inhibin B düzeyinin takibi ile orşiopeksinin Sertoli-germ hücre fonksiyonları üzerine olan olumlu ortaya konulmuştur (57-58). Prepubertal hipogonadal erkek çocuklarda rekombinant FSH tedavisi ile inhibin B düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (59).

• Hormonal Erkek Kontrasepsiyonu

Hormonal erkek kontrasepsiyonunda testosteron esterleri ve onlarla kombine edilen gestajenler kullanılır. Bu tedavi serum gonadotropinlerinde hızla düşmeye ve spermatogenezde azoospermiye kadar varan supresyona neden olur. Testosteron enantat (TE)'in yalnız olarak ve levonorgestrel ile kombine edilerek kullanıldığı 2 farklı çalışmada inhibin B düzeyleri önemli ölçüde azalmıştır (60-61). Buna karşın testosteron undeconat/levonorgestrel ve norethitestosteron enantat kullanılarak yapılan 2 çalışmada, gonadotropinler ve spermatogenezde azalma belirlenirken, inhibin B düzeyinde anlamlı bir düşme belirle-

nememiştir (62-63). İlk iki çalışmada TE'in gonadotropinleri baskılaması sonucu spermatogenetik proliferasyonun inhibin beta-B üretimini durduracak şekilde azaldığı ileri sürülmektedir. Son iki durumda ise gestajenlerin eklenmesi direkt olarak inhibin beta-B transkripsiyonunu başlatılabileceği ve/veya spermatogenezin daha geç basamaklarda durduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Inhibin B'nin ölçümü için spesifik ve sensitif assaylerin gelişimi inhibin B biyolojisi ve FSH sekresyonu kontrolünü anlamamızda çok önemli gelişmelere yol açmıştır. Ancak klinik uygulamada inhibin B'den beklenen fayda hayal kırıcıdır ve inhibin B düzeyinin ölçümü andrologların tanısall yaklaşımlarına beklenen ölçüde katkıyı sağlamamıştır. Her ne kadar testisin histolojik durumunu veya biyopside sperm varlığını önceden belirlemede, inhibin B ve FSH birlikte ölçümü tek başlarına olduklarından daha fazla sensitifse de, tam kesin sonuç veremezler. Bireysel bir hasta hastada bilinen diagnostik ve terapötik yaklaşımlara inhibin B ölçümünün gerçekten katkısı çok azdır. Ayrıca inhibin B değeri bazen diğer parametrelerden farklı sonuçlar vererek yorumlanamayan belirsizliklere yol açabilir. Son olarak inhibin B, idiyopatik infertilitede FSH duyarsızlığını belirleyemez ve hormonal erkek kontrasepsiyonu denemelerinde cevap verenlerle vermeyenleri ayırt edemez. Böylece inhibin B klinik pratikte zaruri bir tanı aracı değildir.

Diğer taraftan inhibin B düzeyinin spermatogenezin endokrin belirteci olduğu teorik olarak kabul edilir. Klinikteki en kesin kullanımı; testiküler toksinlere bağlı meydana gelen akut hasarı en hızlı olarak gösteren belirteç olmasıdır. İnhibin B ile ilgili çalışmalar, normal ve patofizyolojik durumlarda testiküler fonksiyon ve hipofizer-testiküler aksın regülasyonu hakkındaki bilgilerimizi çok arttırmıştır. Buna karşın inhibin fizyolojisinin birçok enigmatik yönü açıklanmayı beklemekte ve daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. Son olarak metodolojik yönler önemsenilmemiş olabilir. Şu andaki konseptin oluşmasındaki verilerin tümü sadece tek ve aynı kit kullanılarak elde edilmiştir. Diğer protein hormon assayleriyle bugüne kadar kazanılan deneyimler, standardizasyon, kullanılabilirlik ve yeni olanın pazarlanması gibi konularda assayler arasındaki rekabetle birlikte bazı sürprizleri aklı getirmektedir.

Kaynaklar:

- Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, Bremner WJ: Inhibin B: A likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1321-25.
- De Scheepers J, Verlinde F, Cortvrindt R, Callewaert M, Smitz J: Serum inhibin B in term-born male and female neonates during the first week of life. *European J Pediatrics* 159: 465-9, 2000.
- Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell O, Skakkebaek NE: Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 675-81, 1998.
- Bergada I, Rojas G, Ropelato G, Ayuso S, Bergada C, Campo S: Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. *Clinical Endocrinology* 51: 455-60, 1999.
- Andersson AM, Skakkebaek NE: Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Molecular Cellular Endocrinology* 180: 103-7, 2001.
- Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, Taylors MRH, Holland CV, Kelnar CJH: Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clinical Endocrinology* 56: 215-21, 2002.
- Raivio T, Dunkel L: Inhibins in childhood and puberty. *Best Prac & Res Clin Endocrinol Metab* 16: 43-52, 2002..
- Borgato S, Giaccherio R, Morigio P, Persani L, Beck-Peccoz P: Physiological secretion of gonadotropins and inhibin B during the first year of life in both sexes. 5th European Congress of Endocrinology, Turin/Italy, 2001, O-079.
- Hadziselimovic F, Thommen L, Girard J, Herzog B: The significance of postgonadal gonadotropin surge for testicular development in normal and cryptorchid testes. *J Urol* 136: 274-6, 1986.
- Hadziselimovic F, Herzog B: Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Hormone Research* 55: 6-10, 2001.
- Huff DS, Fenig DM, Canning DA, Carr MC, Zderic SA, Synder 3rd HM: Abnormal germ cell development in cryptorchidism. *Hormone Research* 55: 11-17, 2001.
- Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Muller J, Groome NP, Skakkebaek NE: Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3976-81, 1997.
- Raivio T, Dunkel L: Inverse relationship between serum inhibin B and FSH levels in prepubertal boys with cryptorchidism. *Pediatric Research* 46: 496-500, 1999.
- Raivio T, Saukkonen S, Jaaskelainen J, Komulainen J, Dunkel L: Signaling between the pituitary gland and the testis: inverse relationship between serum FSH and inhibin B concentrations in boys in early puberty. *European J Endocrinology* 142: 150-6, 2000.
- Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, et al.: Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3341-5, 1996.
- Jensen TK, Andersson AM, Hjalund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Henriksen TB, Ernst E, Bonde JP, Olsen J, McNeilly A, Groome NP, Skakkebaek NE: Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 82(12): 4059-63, 1997.
- Pierik FH, Vreeburg JTM, Stijnen T, Jong FHD, Weber RFA: Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin. Endoc. Metab.*, 83: 3110, 1998.
- Leifke E, Simoni M, Kamischke A, Gromoll J, Bergmann M, Nieschlag E: Does the gonadotrophic axis play a role in the pathogenesis of Sertoli-cell-only syndrome? *Int J Urol* 20: 29-36, 1997.
- Bohring, C., Krause, W.: Serum levels of inhibin B in men with different causes of spermatogenic failure. *Andrologia.*, 31: 137, 1999.
- Feng ZM, Li YP, Chen CL: Analysis of the 5'-flanking regions of rat inhibin alpha- and beta-B subunit genes suggests two different regulatory mechanisms. *Molecular Endocrinology* 3: 1914-25, 1989.
- Namiki M, Kondoh N, Matsumiya K, Sakoda S, Nishimune Y, Okuyama A: Hormonal regulation of human testicular inhibin alpha and beta B subunit messenger RNAs. *J Urol* 150: 1007-9, 1993.
- de Kretser DM, McLachlan RI, Robertson DM, Burger HG: Serum inhibin levels in normal men and men with testicular disorders. *J Endocrinol.* 120(3):517-23, 1989.
- Burger HG, Robertson DM: Editorial: inhibin in the male – progress et last. *Endocrinology* 138: 1361-2, 1997.
- Eramaa M, Heikinheimo K, Voutilainen R: Developmental and cyclic adenosine 3',5'monophosphate-dependent regulation of inhibin subunit messenger ribonucleic acids in human fetal testes. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 806-11, 1992.
- Dykema JC, Mayo KE: Two messenger ribonucleic acids encoding the common beta B-chain of inhibin and activin have distinct 5'-initiation sites and are differentially regulated in rat granulosa cells. *Endocrinology* 135: 702-11, 1994.
- Krummen LA, Toppari J, Kim WH, Morelos BS, Ahmad N, Swerdloff RS, Ling N, Shimasaki S, Esch F, Bhasin S: Regulation of testicular inhibin subunit messenger ribonucleic acid levels in vivo: effects of hypophysectomy and selective follicle-stimulating hormone replacement. *Endocrinology* 125: 1630-7, 1989.
- Pineau C, Sharpe RM, Saunders PT, Gerard N, Jegou B: Regulation of Sertoli cell inhibin production and of inhibin alpha-subunit mRNA levels by specific germ cell types. *Mol Cell Endocrinol* 72: 13-22, 1990.
- Allenby G, Foster PM, Sharpe RM: Evidence that secretion of immunoreactive inhibin by seminiferous tubules from the adult rat testis is regulated by specific germ cell types: correlation between in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 128: 467-76, 1991.
- Foppiani L, Schlatt S, Simoni M, Weinbauer GF, Hacker-Klom U, Nieschlag E: Inhibin B is a more sensitive marker of spermatogenic damage than FSH in the irradiated non-human primate model. *J Endocrinol* 162: 393-400, 1999.
- von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E: Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2496-501, 1999.
- Foresta C, Bettella A, Petraglia F, Pistorello M, Luisi S, Rossato M: Inhibin B levels in azoospermic subjects with cytologically characterized testicular pathology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50: 695-701, 1999.
- Seminara SB, Boepple PA, Nachtigall LB, Pralong FP, Khoury RH, Sluss PM, Lecain AE, Crowley WF Jr: Inhibin B in males with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency: changes in serum concentration after short-term physiologic GnRH replacement—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3692-6, 1996.
- Nachtigall LB, Boepple PA, Seminara SB, Khoury RH, Sluss PM, Lecain AE, Crowley WF Jr: Inhibin B secretion in males with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency before and during long-term GnRH replacement: relationship to spontaneous puberty, testicular volume, and prior treatment—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3520-5, 1996.
- Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E: Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40: 133-6, 1994.
- Chen CS, Chu SH, Lai YM, Wang ML, Chan PR: Reconsideration of testicular biopsy and follicle-stimulating hormone measurement in the era of intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod* 11: 2176-9, 1996.
- Ezeh UI, Moore HD, Cooke ID: Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure. *Hum Reprod* 13: 3066-74, 1998.
- Schlegel PN, Su LM: Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 12: 1688-92, 1997.
- Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P: Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 12: 80-6, 1997.
- Mahmoud AM, Comhaire FH, Depuydt CE: The clinical and biologic significance of serum inhibins in subfertile men. *Reprod Toxicol* 12: 591-9, 1998.
- Baltes JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fabregues F, de Osaba MJ, Ascaso C, Vanrell JA: Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 15: 1734-8, 2000.

41. Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Krause W: Serum levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia who are undergoing testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 78: 1195-8, 2002.
42. Bailly M, Guthauser B, Bergere M, Wainer R, Lombroso R, Ville Y, Selva J: Effects of low concentrations of inhibin B on the outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 79: 905-8, 2003.
43. Vernaëve V, Tournaye H, Schiettecatte J, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P: Serum inhibin B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 17: 971-6, 2002.
44. Kamischke A, Simoni M, Schrameyer K, Lerchl A, Nieschlag E: Is inhibin B a pharmacodynamic parameter for FSH in normal men? *Eur J Endocrinol* 144: 629-37, 2001.
45. Kamischke A, Behre HM, Bergmann M, Simoni M, Schafer T, Nieschlag E: Recombinant human follicle stimulating hormone for treatment of male idiopathic infertility: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 13:596-603, 1998.
46. Foresta C, Bettella A, Rossato M, La Sala G, De Paoli M, Plebani M : Inhibin B plasma concentrations in oligozoospermic subjects before and after therapy with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 14: 906-12, 1999.
47. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rorth M, Giwercman A: Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 17: 941-7, 1999.
48. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M, Giwercman A: Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol* 161: 822-6, 1999.
49. Petersen PM, Andersson AM, Rorth M, Daugaard G, Skakkebaek NE: Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 213-5, 1999.
50. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D: Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 27: 503-7, 2000.
51. Wallace EM, Groome NP, Riley SC, Parker AC, Wu F: Effects of chemotherapy-induced testicular damage on inhibin, gonadotropin, and testosterone secretion: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Sep;82(9):3111-5.
52. Grigg AP, McLachlan R, Zaja J, Szer J: Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant*. 2000 Nov;26(10):1089-95
53. Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ: Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 676-81, 1982.
54. Mahmoud AM, Goemaere S, De Bacquer D, Comhaire FH, Kaufman JM: Serum inhibin B levels in community-dwelling elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53: 141-7, 2000.
55. Bohring C, Krause W: Serum levels of inhibin B in men of different age groups. *Aging Male* 6: 73-8, 2003.
56. Kubini K, Zachmann M, Albers N, Hiort O, Bettendorf M, Wolffe J: Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 134, 2000.
57. Irkilata C, Yıldırım I, Onguru O, Aydur E, Dayanç M: The influence of orchiopexy on serum inhibin B level: relationship with histology. *J Urology* 172(6 Pt 1): 2402-5.
58. Irkilata C, Yıldırım I, Onguru O, Muşabak U, Aydur E, Dayanç M: The Effect of HCG Stimulation Test on Inhibin B and other Hormones Before and After Orchiopexy XIVth ESPU Congress 2003, Madrid, Spain. 12-15th March 2003; 0-115.
59. Raivio T, Toppari J, Perheentupa A, McNeilly AS, Dunkel L: Treatment of prepubertal gonadotropin-deficient boys with recombinant human follicle stimulating hormone. *Lancet* 350: 263-4, 1997.
60. Zhengwei Y, Wreford NG, Royce P, de Kretser DM, McLachlan RI: Stereological evaluation of human spermatogenesis after suppression by testosterone treatment: heterogeneous pattern of spermatogenic impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1284-91, 1998.
61. Anderson RA, Wallace EM, Groome NP, Bellis AJ, Wu FC: Physiological relationships between inhibin B, follicle stimulating hormone secretion and spermatogenesis in normal men and response to gonadotrophin suppression by exogenous testosterone. *Hum Reprod* 12: 746-51, 1997.
62. Behre HM, Kliesch S, Lemcke B, von Eckardstein S, Nieschlag E: Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. *Hum Reprod* 16: 2570-7, 2001.
63. Kamischke A, Venherm S, Ploger D, von Eckardstein S, Nieschlag E: Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 303-9, 2001.
64. Young J, Couzinet B, Chason P, Brailly S, Loumaye E, Schaison G: Effects of human luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with acquired hypogonadotropic hypogonadism: study of Sertoli and Leydig cell secretions and interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3239-44, 2000.

Hipogonadotropik hipogonadizmde rekombinant FSH ve LH tedavisi

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

Gonadotropin azlığı hipofiz veya hipotalamus'un yapısal veya fonksiyonel bozukluklarına bağlı olarak meydana gelir. İnfertil erkeklerin %1'den azında bu durum vardır. Erkek infertilitesinin spesifik tedaviye cevap veren nadir durumlarından birisidir.

Gonadotropinler ilk olarak 19. yüzyılın başlarında hayvan ekstraktlarından sağlanmıştır. Bu amaçla domuz hipofiz glandları ve kısırak serumları kullanılmıştır. Daha sonra insan kadavralarının hipofiz glandlarından ekstraksiyon yoluyla gonadotropinler elde edilmiştir. Ancak hipofiz ekstraktları: a) Yavaş virüs enfeksiyonunu aktarma (Cruetzfeldt-Jacob hastalığı) riski taşımaları, b) Çok fazla miktarlarda ihtiyaç duyulduğunda elde etme zorluğu nedenlerinden dolayı artık kullanılmamaktadır. 1970'lerden sonra ise menopozal kadınların idrarından gonadotropin izolasyonu sağlanmıştır. İdrar kökenli gonadotropinler yıllardır klinikte kullanılmaktadır. Ancak idrar kökenli gonadotropinler idrar kökenli proteinler ile beraber eşit miktarlarda FSH ve LH içermektedirler. Daha saf idrar gonadotropini elde etmek amacıyla 1990 yılından sonra bazı saflaştırma yöntemleri geliştirilmiştir. Saflaştırma yoluyla idrardan pürifiye FSH (FSH-p) ve yüksek oranda pürifiye FSH (FSH-hp) elde edilmiştir. FSH-p, spesifik antikörler kullanılarak LH'nın çoğunluğunun hMG materyalinden uzaklaştırılması yoluyla üretilir. FSH-hp elde etmek için spesifik antikörler yoluyla FSH molekülleri bağlanır. Böylece idrar proteinlerinin ve LH'nın yaklaşık tamamı FSH'dan ayrılır. Son olarak 1995 yılından sonra biyoteknolojik gelişmeler neticesinde rekombinant formlar üretilmiştir. Rekombinant formlar; Çin Hamster over hücrelerine transfekte edilen ekspresyon vektörleri içine gonadotropinlerin alfa ve beta subünitelerini kodlayan genlerin yerleştirilmesi ile üretilirler (1).

Hipogonadotropik hipogonadizmde tedavinin amaçları; 1-Virilizasyon, 2-Spermatogenez'dir. Hipogonadotropik hipogonadizimli kişilerde testis volümü genelde 5 ml'den azdır. Sadece virilizasyon sağlamak için testoste-

ron tedavisi yeterlidir. Ancak normal spermatogenezin başlatılması için mutlaka ekzojen gonadotropin verilmesi gereklidir. Tedavi ya sadece hCG ile ya da hCG ve hMG kombinasyonu ile yapılır. Parsiyel gonadotropin eksikliği olan kişilerde, önceden (peripubertal olarak) hCG kullanmış kişilerde, normal spermatogenez başlamış ancak postpubertal olarak gonadotropin azlığı olan kişilerde sadece hCG ile spermatogenez sağlanabilir.

Yüksek doz hCG Leydig hücrelerini uyarak LH aktivitesi oluşturur ve 1000-3000 IU haftada 2-3 defa IM olarak verilir. Testosteron düzeyleri aylık olarak takip edilir. Yeterli düzeye göre doz ayarlaması yapılır. Genelde 2-3 ayda yeterli testosteron düzeyi sağlanır. 6-12 aylık sürede spermatogenez başlamaz ise hMG-FSH (75 IU haftada 3 defa IM) ilave edilmelidir. hMG, FSH aktivitesi sağlar. FSH Sertoli hücrelerini uyarak spermatogenezin başlaması ve devamında faydalıdır. Altı ay sonra spermatogenez başlamaz ise FSH dozu 150 IU'e (haftada 3 defa IM) arttırılır. İkinci 6 aylık sürede gebelik olur ise hasta başka gebelikler istiyor ise sadece hCG tedavisi ile devam eder. Ancak başka doğum istenmiyor ise hastaya sadece testosteron tedavisi yeterlidir. Eğer hCG'e karşı antikor oluşmuş ve tedaviye cevabı önlüyor ise rLH kullanılabilir. Çok yeni bir konudur. Yeterli veri yoktur (2).

Biyolojik etkinlik açısından idrar kökenli FSH formları arasında ciddi bir farklılık yoktur. Fark sadece LH ve idrar proteini içeriğinden kaynaklanmaktadır. hMG idrar proteinleri ile beraber eşit oranda FSH ve LH içerir. FSH-p %5'ten az, FSH-hp ise %1'den az LH içerir. Bu 2 formda da bir miktar idrar proteini vardır. Sonuç olarak, idrar kökenli gonadotropinler uzun yıllardır kullanılmasına karşın hala bazı endişeleri de beraberinde getirirler. İdrar ürünleri istenmeyen proteinler ile kontamine edilirler. Bu nedenle dokuda lokal reaksiyona yol açarlar ve IM uygulanmaları gereklidir. Yüksek pürifiye formlar bile tamamen pür değildir. Bunlar toplanmış idrardan elde edildikleri için her toplanan örnekten elde edilecek gonadotropin içerikleri

farklı olabilir. Dünya çapında yaygın olarak kullanıldıkları için çok fazla menopozal idrarın toplanması ve pürifiye edilmesi gereklidir. Bu nedenlerle rekombinant formların klinikte kullanımları gündeme gelmiştir. Rekombinant gonadotropinler idrardan elde edilen formlara göre bazı avantajlara sahiptirler. Üretim işlemi kesin bir kontrol altındadır, her defasında aynı ürün elde edilir. Ürünler tamamen FSH ve LH aktivitesine sahiptir. İdrar toplama sıkıntısı ortadan kaldırılır. Elde edilen ürün yüksek spesifikliktedir. Düşük immünojeniteye sahiptir ve hastaya subkutan self-enjeksiyonla uygulanabilir. Ürün enfeksiyöz materyal riskinden uzaktır. İdrarda bulunan ilaçlar ile beraber ekstrakte edilebilme riski yoktur (1).

Rekombinant formlar ilk olarak Liu ve arkadaşları tarafından (1999) klinikte kullanılmıştır. Bu çalışmada, 10 hipogonadotropik hipogonadizmi erkek hastada rFSH'nin spermatogenezi başlatmada etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (3). Bu çalışmada primer amaç, sperm sayısını 1.5 milyon/ml üzerine arttırmak; sekonder amaçlar, testis volümünü arttırmak, serum İnhibin B düzeyini arttırmak, gebelik, 18 ay süre ile verilen rFSH'nin güvenilirliğini belirlemektir. Tedavi akışında ilk olarak hCG 3 ay süreyle haftada 2 defa 2000 IU SC olarak verilmiştir. İkinci ayda serum testosteron düzeyi normale yükselmez ise hCG dozu haftada 3 defa 2000 IU SC uygulanmıştır. Plazma testosteron normal ancak hala azospermik olan hastalarda 6. ayda rFSH tedavisi eklenmiştir. rFSH haftada 3 defa subkutan 150 IU olarak 18 ay süreyle verilmiştir. Tedavi sonunda testis volümü 4.8 ml'den 9.6 ml'ye artmıştır. İki hasta çalışma dışı kalmıştır ve değerlendirilen 8 hastanın 7'sinde 6 ay içinde ejakulatta sperm görülmüştür, 5 hastada ise ortalama 9 ayda 1.5 milyon/ml üzerinde sperme ulaşılmıştır. Testis volümü, spermatogenez ve gebelik ile ilgili elde edilen veriler idrardan elde edilen FSH ile rFSH'nin aynı düzeyde etkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada rFSH+hCG tedavisi sonrasında %13 oranında semende hiç sperm görülmemiştir.

Bouloux ve arkadaşları (4), 2002 yılında hipogonadotropik hipogonadizmi olan 19 hastada rFSH'nin etkinliğini araştırmışlardır. Hastalara 6 ay süreyle 2000 IU haftada 2 defa subkutan hCG verilmiş, 2. ay sonunda testosteron düzeyine göre hCG doz titrasyonu yapılmıştır. Toplam 18 ay süreyle hCG ile beraber rFSH tedavisi 150 IU haftada 3 defa verilmiştir. Çalışmanın primer amacı sperm sayısını 1.5 milyon/ml üzerine çıkarmaktır. Sekon-

der amaçlar ise testis volüm artışı, serum inhibin konsantrasyonu, ejakülat volümü, her ejakulattaki sperm sayısı, sperm morfolojisi ve motilitesi ve gebelikti. Hastaların %63.2'sinde sperm sayısı 1.5 ml/ml üzerine çıkmıştır, %15.8 hastada ise 1 milyon/ml civarında sperm elde edilmiştir, %20 hastada azospermi devam etmiştir. Spermatogenezin başladığı ortalama süre 9 aydı. Bu süredeki ortalama sperm sayısındaki artış 2.8 milyon/ml, normal sperm morfolojisi %39.1, sperm motilitesi %25.6 saptanmıştır. Motil sperm oranı 12. ayda ise %40'a ulaşmıştır. Başlangıçta tamamı azospermik ve 4 ml altında testis volümü olan erkeklerde %80 spermatogenez başlatılmış ve testis volümü 10 ml üzerine çıkmıştır. rFSH iyi tolare edilmiştir ve alerjik reaksiyon ve antikor oluşurmamıştır. Tedaviye cevap süresi 9 aydı ve bu süre standart hMG ile olan tedaviye cevaba göre çok kısadır. Genelde standart hMG dozu haftada 225-300 IU dir. Ancak rFSH ile bu doz haftada 4509 IU'e arttırılabilmektedir. Ancak bir grup hasta yeterli süre verilmesine rağmen rFSH tedavisine cevap vermemektedir. Bunun muhtemel nedenleri altta yatan azosperminin gerçek nedeninin bilinmemesi (GnRH azlığı) ve/veya FSH'a duyarlılık azlığı (daha yüksek dozlar gerekebilir) olabilir.

Bouloux ve arkadaşlarının (5) 2003 yılında yaptıkları çok merkezli, randomize etkinlik ve güvenilirlik çalışmasında azospermik ve testis volümleri 4 ml altında olan 32 erkek değerlendirilmiştir. Tedavi akışında ilk olarak hCG SC olarak 1500 IU haftada 2 defa, 8 hafta sonra testosteron düzeyi yeterli değilse doz 3000 IU haftada 2 defa verilmiştir. Toplam 16 hafta kullanım sonrası testosteron düzeyi normal ancak azospermik olan hastalara randomize olarak ya haftada 3 defa SC 150 IU rFSH ya da haftada 2 defa SC 225 IU rFSH 48 hafta süreyle verilmiştir. Bu çalışmada ortalama testis volümü 10 ml'nin üzerine çıkmasına karşın %47 oranında sperm sayısı 1 milyon/ml üzerine çıkmıştır. Bu oran önceki serilerde elde edilen sperm sayılarından biraz daha düşük bir değerdir (3,6,7). Aradaki farklılık tedavi süresinden kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada tedavi süresi 11 aydı, diğerlerinde 18 ay ve daha uzun süreler verilmektedir. Ancak 1 ml/ml sperm düzeyi elde etmek için gerekli süre 5,5 aydı. Motil sperm oranı %35, normal morfolojili sperm oranı ise %24 idi. Bu süre diğer çalışmalardaki ile aynı hatta daha kısadır. Ancak çoğu hastalar çalışma sonunda 20 milyon/ml altında sperm sayısına sahipti. Daha yüksek

FSH'nın verildiği çalışmalarda vardır (8,9). Dahil edilen hasta grupları olduğu için en yüksek etkili dozu belirlemek zordur. Haftada 450 IU standart uygulamadır. Sonuç olarak; rFSH haftada 2 veya 3 dozda toplam 450 IU dozda spermatogenezi başlatmada faydalıdır. Güvenli ve iyi tolere edilmektedir.

rFSH'nın erkeklerdeki kullanımı ile ilgili son yıllardaki verilere rağmen rLH'nın erkeklerdeki kullanımı daha yeni uygulamadır ve klinik bilgi çok azdır. rLH gerçek LH aktivitesine sahip yüksek kaliteli bir üründür. rFSH gibi istenilen miktarlarda üretilebilir. Farmakokinetik özellikleri hipofizer ve idrar kökenli LH ile benzerdir. Yarı ömrü hCG'e göre daha kısadır (2.3 güne karşı 1-5 saat). Kabaca 15.000-30.000 IU rLH 5000 hCG aktivitesi gösterir. Yünlük ve arkadaşlarının 2000 yılında hipogonadotropik hipogonadizmlili erkek hastada yaptıkları çalışmada rFSH ve rLH'nın pür FSH ve pür LH aktivitesi gösterdiği ortaya konmuştur. Ancak rLH'nın kısa yarı ömründen dolayı henüz yeterli dozu bilinmemektedir. Bu nedenle rLH kullanımı ile ilgili yeni yapılacak çalışmalara gerek vardır (1).

SONUÇ

İdrar FSH'sının kullanıldığı önceki çalışmalarda (3-8 ml) ve rFSH'nın kullanıldığı yeni çalışmalarda (5 ml) testis volumü artışı yaklaşık aynıdır. rFSH kullanımı sonrasında semende sperm görülme süresi yaklaşık 6 aydır. İdrar FSH'sının kullanıldığı çalışmalarda da bu süre aynıdır. Önceki çalışmalarda semende hiç sperm görülmemesi %21 civarında (%9-53) iken rFSH tedavisi sonrasında bu oran %10-15 civarındadır. Yani rFSH tedavisi ile semende sperm görülme oranı biraz daha azalmıştır. rFSH'nın yan etkilerinin az olduğu, kilo artışı, kan basıncı değişimi, kan kimyası ve hematolojik parametreler üzerine etkisinin olmadığı, iyi tolere edildiği ve rFSH'a karşı antikor oluşumunun olmadığı bildirilmektedir. Birim fiyatları biraz daha pahalı olmasına karşın toplam maliyet açısından değerlendirildiğinde arada fark yoktur. Çünkü daha kısa süreli kullanım yeterli olabilmektedir. Yeni yapılacak çok merkezli, randomize çalışmalar ile rFSH ve rLH'nın infertil erkeklerdeki etkinliği ve güvenirliliği açısından daha fazla bilgi sahibi olunacaktır.

Kaynaklar:

1. McClamrock HD. Recombinant gonadotropins.; *Clin Obs Gynecol* 2003;46(2):298-316.
2. Anderson RJ, Bergman DA, Garber JR, Hamilton CR, Hershen KS, Jovanovic LG, Kleerekoper M, Mechanick JL, Palumbo PJ, Peters AL, Rettinger HI, Rodbard HW, Rubenstein HA, Seibel JA, Tourtelot JB. American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients-2002 Update. ; *Endocr Pract*. 2002;8(6):440-456.
3. Liu PY, Turner L, Rushford D, McDonald J, Baker HWG, Conway AJ, Handelsman D. Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men.; *Human Reproduction* 1999;14(6):1540-1545.
4. Bouloux P, Warne DW, Loumaye E. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism.; *Fertility and Sterility* 2002;77(2):270-273.
5. Bouloux P, Nieschlag E, Burger HG, Skakkebaek NE, Wu FCW, Handelsman DJ, Baker GHW, Ochskenuehn R, Syska A, McLachlan RI, Giwercman A, Conway AJ, Turner L, Van Kuik JHM, Voortman G. Induction of spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) in hypogonadotropic azospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone.; *Journal of Andrology* 2003;24(4):604-611.
6. European Metrodin HP Study Group. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism.; *Fertility and Sterility* 1998;70(2):256-262.
7. Burgues S, Calderon MD, The Spanish Collaborative Group on Male Hypogonadotropic Hypogonadism. Subcutaneous self-administration of highly purified follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotrophin for the treatment of male hypogonadotropic hypogonadism.; *Human Reproduction* 1997;12(5):980-986.
8. Kirk JM, Savage MO, Grant DB, Bouloux PM, Besser GM. Gonadal function and response to human chorionic and menopausal gonadotrophin therapy in male patients with idiopathic hypogonadotrophin hypogonadism.; *Clin Endocrinol* 1994;41(1):57-63.
9. Saal W, Glowacki HC, Hengst W, Happ J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics after subcutaneous and intramuscular injection of human chorionic gonadotropin.; *Fertil Steril* 1991;56(2):225-229.

1.8.2004-31.10.2004 ULUSLARARASI KAYITLI İNDEKSLERDE YER ALAN TÜRKİYE ADRESLİ ANDROLOJİ VE KADIN-ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI İLE İLGİLİ YAYINLAR LİSTESİ

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

1. Cam K, Simsek F, Yuksel M, Turker L, Haklar G, Yalcin S, Akdas A: The role of reactive oxygen species and apoptosis in the pathogenesis of varicocele in a rat model and efficiency of vitamin E treatment. *Int J Androl* 2004 Aug; 7 (4): 28-33.
2. Akcar N, Turgut M, Adapinar B, Ozkan IR: Intratesticular arterial resistance and testicular volume in infertile men with sub-clinical varicocele. *J Clin Ultrasound* 2004 Oct; 2 (8): 89-93.
3. Paskaloglu K, Sener G, Ayangolu-Dulger G: Melatonin treatment protects against diabetes-induced functional and biochemical changes in rat aorta and corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol* 2004 Sep 24; 99 (3): 45-54.
4. Jozwiak EA, Ulug U, Mesut A, Erden HF, Bahceci M: Prenatal karyotypes of fetuses conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004 Sep; 82 (3): 628-33.
5. Akdogan M, Ozguner M, Kocak A, Oncu M, Cicek E: Effects of peppermint tea on plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels and testicular tissue in rats. *Urology* 2004 Aug; 64 (2): 394-8.
6. Resim S, Sahinkanat T, Karabiber H: High-flow priapism of unknown etiology in a prepubertal boy. *Pediatr Int* 2004 Aug; 46 (4): 492-3.
7. Abasiyanik A, Dagdonderen L.: Beneficial effects of melatonin compared with allopurinol in experimental testicular torsion. *J Pediatr Surg* 2004 Aug; 39 (8): 1238-41.
8. Soylu A, Yilmaz U, Davarci M, Baydinc C: Bilateral disruption of corpus cavernosum with complete urethral rupture. *Int J Urol* 2004 Sep; 11 (9): 811-2.
9. Uguralp S, Bay Karabulut A, Mizrak B, Kaymaz F, Kiziltay A, Hasirci N: The effect of sustained and local administration of epidermal growth factor on improving bilateral testicular tissue after torsion. *Urol Res* 2004 Aug 28 [Epub ahead of print].
10. Kilinc F, Kayaselcuk F, Aygun C, Guvel S, Egilmez T, Ozkardes H: Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. *J Urol* 2004 Sep; 172 (3): 1188-91.
11. Guvel S, Pourbagher MA, Torun D, Egilmez T, Pourbagher A, Ozkardes H: Calcification of the epididymis and the tunica albuginea of the corpora cavernosa in patients on maintenance hemodialysis. *J Androl* 2004 Sep-Oct; 25 (5): 752-6.
12. Yeni E, Gulum M, Selek S, Erel O, Unal D, Verit A, Savas M: Comparison of oxidative/antioxidative status of penile corpus cavernosum blood and peripheral venous blood. *Int J Impot Res* 2004 Oct 14 [Epub ahead of print].
13. Aydilek N, Aksakal M, Karakilcik AZ: Effects of testosterone and vitamin E on the antioxidant system in rabbit testis. *Andrologia* 2004 Oct; 36 (5): 277-81.
14. Soygur T, Filiz E, Zumurutbas AE, Arikan N: Results of dorsal midline plication in children with penile curvature and hypospadias. *Urology* 2004 Oct; 64 (4): 795-8.
15. Deveci S, Aygun C, Agildere AM, Ozkardes H: Bilateral double by testis: evaluation magnetic resonance imaging. *Int J Urol* 2004 Sep; 11 (9): 813-5.
16. Derman O, Kanbur NO, Tokur TE: The effect of tamoxifen on sex hormone binding globulin in adolescents with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004 Aug; 17 (8): 1115-9.
17. Otcu S, Karnak I, Okur HD, Tanyel FC: The effects of orchidopexy and orchidectomy on testes of rats subjected to ipsilateral abdominal testis with vas deferens obstruction. *Pediatr Surg Int* 2004 Aug; 20 (8): 614-7. Epub 2004 Aug 27.

5-8. 12. 2004 London United Kingdom	7th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research (ESSIR)	Tel: +49 40 67 08 820 Fax: +49 40 67 03 283 E-mail: esir@cpo-hanser.de Website: www.essir2004.org
1-3. 12.2004-11-23 Barcelona, Spain	Fundacio Puigvert XII Course in Andrology Health, Sexuality and Reproduction. Man of the new millenium.	Information: Secretaría y Comunicación Fundació Puigvert Cartagena, 340 08025 Barcelona Tel: +34 93 416 9732 Fax: +34 93 416 9730 E-mail: andro2004@fundacio-puigvert.es Website: www.fundació-puigvert.es
6-10. 12. 200 Rotterdam, Netherlands	Basic Semen Analysis Courses	Hans Romijn: j.romijn@erasmusmc.nl

Non-obstrüktif azoospermili (NOA) erkeklerde testiküler sperm ekstrasyonu (TESE) ne zaman yapılmalı?

Uz. Dr. Levent Emir*, Doç. Dr. M. Murad Başar**

*S. B. Ankara Eğitim Hastanesi, 1. **Üroloji Kliniği, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji A. D

Testiküler yetmezlik tüm erkek popülasyonunun yaklaşık %1'ini; infertilite nedeni ile başvuran erkeklerin ise %10'unu ilgilendiren bir sorundur. Bu hastalardaki testiküler histopatoloji hafif, orta veya ciddi hipospermatogenez, komplet veya inkomplet matürasyon arresti ve komplet veya inkomplet Sertoli cell only sendromu (SCOS) olarak sınıflandırılır (1). IVF-ET(In Vitro Fertilizasyon ve Embriyo Transferi) ile 1978'de kadın infertilitesinde önemli bir aşama elde edilmiş olmasına rağmen; testiküler yetmezliği olan erkekler için sorunun çözümü kolay olmamıştır (1). Schoysman ve arkadaşlarının 1992'de tanımladıkları, testiküler spermiler ile uygulanan intra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonrası elde edilen gebelikler, ciddi sperm sorunu olan infertil erkeklerle biyolojik baba olma şansını vermiştir (3). Günümüzde ICSI ile canlı doğum oranı %35-52 değişmektedir (4-6).

ICSI uygulanacak çiftlerde çeşitli sperm elde etme yöntemleri mevcuttur (7-9):

- Testiküler yetmezliği veya obstrüktif azoospermisi olan bireylerde testiküler (TESE=Testiküler Sperm Ekstraksiyonu, TESA=Testiküler Sperm Aspirasyonu, TEFNA=Testiküler İnce İğne Aspirasyonu),
- Obstrüktif azoospermisi olan bireylerde epididimal (MESA=Mikro-Epididimal Sperm Aspirasyonu, PE-SA=Perkutan Epididimal Sperm Aspirasyonu)
- Şiddetli morfoloji ve motilite sorunu olan bireylerde ejakulat spermeleri,
- Retrograd ejakulasyonu olan hastalarda mesane irrigasyonu ile elde edilen spermeler,

TESE ve ICSI'nin tanımlanması ile NOA'lı olgularda testis biyopsisinin anlamı değişmiştir. Günümüzde kabul edilen görüş "Testis biyopsisi sadece bir tanı yöntemi değil, aynı zamanda bir tedavi yöntemidir." olduğu şeklindedir (10). TESE ile non-obstrüktif azoospermisi (NOA)

olan erkeklerde sperm elde etme oranı ortalama %60-70 arasında değişmektedir. Diğer taraftan bakıldığında ise, NOA'lı erkeklerin %40-60'ında (%5-80) TESE sırasında spermatozoa elde edilememektedir (7, 11-16).

ICSI için hazırlanan çiftlerde erkekten spermatozoa eldesi yanı sıra, kadından da oosit elde edilmesi gerekmektedir. Bu işlem için ise kadına bir takım uygulamaların yapılması gerekmektedir. Bunlar şu şekilde özetlenebilir (17):

- Yeterli oosit gelişimini sağlamak için GnRH analogları, hMG veya FSH ile Ovariyel Hiperstimülasyon (OHS)
- Folikül gelişimini izlemek için ultrasonografik kontrol ve östrodiol (E2) düzeyi ölçümü,
- Oositlerin eldesi için anestezi altında Ovarial Pick-up (OPU) işlemi.

Ancak, tüm bu hazırlıklara ve yapılan işlemlere karşın TESE işlemi başarısız sonuçlanırsa, başka sorunlar ortaya çıkmaktadır:

- Spermatozoa elde edilemediği için kadına gereksiz OHS uygulanmakta ve gereksiz ilaç kullanılmaktadır. Ayrıca, OHS'na bağlı olarak ortalama %3-10 oranında ortaya çıkan OHS Sendromu gelişme riski vardır. Vasküler permeabilite artışına bağlı olarak, abdominal ve plöral effüzyon seyirli olan bu klinik tablo %3-5 oranında hafif-orta, %1-2 oranında ciddi formda gelişmektedir. Yine, OHS'ye bağlı olarak aşırı ve çok sayıda follikül gelişimi olabilmekte ve bu nedenle OPU yapılması gerekebilmektedir (18,19).
- Oosit gelişimini izlemek için gereksiz ultrasonografi ve hormon düzeyi ölçümleri yapılmaktadır (18).
- Kadın gereksiz yere anestezi ve cerrahi girişime maruz kalmaktadır. OPU işlemi sedasyon veya genel anestezi altında yapılabilir. Hangi yöntem olursa olsun anesteziye bağlı olası komplikasyonların gelişme riski var-

dır. Ayrıca, işleme yönelik olarak oosit zedelenmesi, overe komşu organlarda yaralanma (mesane, barsak, damarlar gibi) ve geç dönemde pelvik enfeksiyon ve apse gelişimi olabilmektedir (18).

- ICSI'nin maliyeti resmi ve özel sağlık kurumlarında 1000-2500 \$ arasında değişmektedir. Ayrıca, protokollere göre değişmek üzere uygulanacak OHS'nin ortalama maliyeti de 1000-1500 \$ arasındadır. Dolayısı ile bir ICSI seansının maliyeti 2000-4000 \$ arasında değişmektedir. Erkekte spermatozoa bulunamadığı durumlarda, ICSI ücreti alınmamakla birlikte, TESE ücreti ve OHS'ye ait maliyette herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Dolayısı ile hastanın 1500-2500 \$ arasında geri dönüşümsüz maddi kaybı olmaktadır.
- Tüm bunların yanında aile büyük bir psikojenik travma ile karşı karşıya kalmaktadır. Anne olmak umudu ile ameliyathaneye giren ve anestezi alan kadına, eşinden spermatozoa bulunamadığı için ICSI yapılamayacağı'nın söylenmesi gerekmektedir.

Başarısız TESE uygulamalarında işlemin belli bir süre sonrasında tekrarlanması önerilmektedir. İkinci TESE zamanı konusunda net bir bilgi yoktur. Schlegel 6 aydan önce ve sonra ikinci TESE yapılan olgularda spermatozoa elde etme oranlarını sırası ile %25 ve %80 olarak belirtmiştir (20). Amer ise 3 aydan daha önce ve sonra yapılan iki uygulamada aynı oranları sırasıyla %75 ve %94.7 olarak bildirmiştir (21). İkinci uygulamalarda ICSI maliyetinde belirli bir oranda indirimle gidilmektedir. Ancak, bunun dışındaki diğer uygulamalarda herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Kadına yine OHS ve OPU yapılması gerekmektedir. Ayrıca, çiftler bekleme zamanını ilk başarısızlığın etkisi altında geçirmekte ve daha yoğun psikolojik sorunlar yaşamaktadırlar.

Bununla birlikte, tekrarlayan testis biyopsilerinin de bazı olumsuzlukları vardır. Schlegel testis biyopsisinden 3 ay sonra yaptığı Doppler incelemede, %82 oranında testis dokusunda hematoma rezidivleri, 6 ay sonra yaptığı incelemede ise %64 oranında parankimal kalsifikasyonlar ve lineer skarlar saptamıştır (20). Amer ise %30 olguda fokal ekojenik lezyonlar izlemiştir (21). Yapılan bir başka çalışmada ise, testis biyopsisi yapılan 15 olgunun 6-12 ay sonra kontrol edilen kan testosteron düzeyleri subnormal düzeylerde bulunmuştur (22). Bu sonuçlar, tekrarlayan testis biyopsileri ve TESE işlemleri ile testiküler dokudaki fonksi-

yon kaybının önemli düzeyde olduğunu göstermektedir.

Tüm bunların yanında tekniğe ait de bazı sorunlar vardır:

- TESE ile elde edilen spermatozoanın motilitesi yeterli olmayabilir. Elde edilen dokuda diğer tüm spermatojenetik seri hücreleri yanı sıra, Sertoli hücreleri, eritrosit ve lökositler de vardır. Buna bağlı olarak, spermatozoanın motilitesi etkilenmektedir. ICSI işlemi için spermatozoanın karakterlerinin önemli olmadığı ileri sürülse de, normal özelliklere sahip spermatozoalar ile yapılacak işlemin sonuçlarının daha başarılı olacağı açıktır (14,23,24).
- Testisin spermatozoa içeren özel bir bölgesi yoktur. Yapılan çalışmalarda, SCOS ve Klinefelter'li bireylerde bile fokal spermatogenez alanı varlığına bağlı olarak spermatozoa elde edilebileceği gösterilmiştir. Ancak, yapılan ilk TESE işlemi sırasında bu alan bulunamayabilir veya ilk TESE'de bu alan çıkartıldığında sonraki TESE'ler için spermatozoa elde etmede sorunlar yaşanabilir (23,25).
- TESE işlemi sırasında testisten çok sayıda biyopsi almak gerekmektedir. Bu şekilde doku çıkartılması küçük testislerde her zaman kolay olmayabilir. Ayrıca, normal boyutlardaki bir testiste ise, büyük oranda doku kaybına neden olunabilir (22,23),
- Çoklu ve tekrarlayan biyopsi işlemi ile testiküler mikrovaskülerizasyon hasarlanmaktadır (22). Dokuda iyileşme fibrozis ile olmakta, bu da artık testis dokusunun fonksiyonunu etkilemektedir (20-21).
- Alınan biyopsiler ile kan-testis bariyeri bozulmakta ve oto-immün yanıt uyarılabilmektedir (23).
- Daha az invazif olduğu düşünülen TESA ve TEFNA uygulamalarında ise fokal spermatogenez alanı bulunamayabilir (8,9),

Ortaya çıkan olumsuzluklardan kaçınmak ve negatif TESE oranını azaltmak amacı ile erkeğin yaşı, FSH düzeyi, testosteron düzeyi, testis volümü, seminal plazma anti-mülleriyan hormon düzeyi, testiküler doku telomerase aktivitesi, ejakulatta spermatid veya spermatosit varlığı, inhibin-B düzeyi, eski biyopsi sonucu gibi çeşitli prediktif parametreler araştırılmıştır (26,27).

Elde edilen sonuçlar erkek yaşı, FSH ve testosteron düzeyleri ve testis volümünün TESE sonuçlarına etki et-

mediğini göstermektedir (28,29). Serum inhibin-B düzeyi ile ilgili veriler çelişkilidir. Bazı araştırmacılar İnhibin-B düzeyi ile TESE sonuçları arasında ilişki olduğunu ileri sürerken, bazı araştırmacılar tersini savunmaktadırlar (30,31). Bunun yanında FSH ile birlikte İnhibin-B düzeyinin anlamlı olduğunu ileri süren yayınlar da vardır (32).

Seminal plazma antimülleriye hormon düzeyi ve testiküler doku telomeraz aktivitesi daha ziyade SCOS vakaları için kullanılan parametrelerdir ve bu olgularda spermatid varlığının göstergesi olarak ele alınmaktadırlar (33). Ejakulattaki spermatid veya spermatosit varlığı ise TESE'de spermatozoa elde edilebileceğinin en önemli göstergesidir (34).

Ancak, esas sorun olan ejakulatta spermatositik seriye ait hücrelerin izlenemediği NOA'lı olgular için prediktif bir parametrenin varlığıdır. Bu parametreler arasında TESE sonuçları ile en çok ilişki gösteren testis histopatolojisinin sonuçlarıdır. Yapılan bir çalışmada, Chen histopatolojik bulgular ile korele olmak üzere, TESE ile NOA'lı erkeklerde %17.1 spermatozoa, %51.2 spermatid elde edilebildiğini belirtmiştir (35). Tournaye ise bu oranı ortalama %50 olarak belirtmektedir (11). Su ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; hipospermatogenezli erkeklerde %79, matürasyon arresti olanlarda %47, SCOS olanlarda ise %24 oranında TESE ile spermatozoa saptanabildiğini belirtmiştir (36). Sousa ve arkadaşları ise, hipospermatogenezli olgularda %97.7, komplet matürasyon arrestinde %53.3, inkomplet matürasyon arrestinde %65.6, komplet SCOS'da %2.9, inkomplet SCOS'da %72.7 TESE ile spermatozoa elde etme oranları bildirmiştir (37). Tüm bu sonuçlar, histopatolojik sonucun spermatozoa varlığı ile net olarak ilişkili olmasa da, hastaya gelecekteki olasılıklar konusunda bilgi vermede yol gösterici olduğunu ortaya koymaktadır.

TESE ile elde edilen spermatozoanın motilitesine yönelik çalışmalarda, alınan spermatozoanın kültüre edildiğinde motilitesinin arttığının gösterilmesi, TESE'nin OPU'dan 24 saat önce yapılarak, spermatozoanın kültür ortamında tutulmasını gündeme getirmiştir. Hu yaptığı bir çalışmada, non-motil spermatozoaları 24 saat kültür ortamında bekletmiş ve ertesi gün ICSI uygulamıştır (38). Bu yöntem ile %55 fertilite oranı, %33 klinik gebelik ve %33 devam eden gebelik saptamıştır. Levran ise, taze spermatozoa ve 24 saat kültüre edilmiş spermatozoa kullanılarak yaptığı ICSI uygulamalarında, motil spermatozoa oranının kültür ile arttığını (%60.9 / %62.5). Ancak; fertili-

te, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da taze spermatozoa kullanılan grupta daha yüksek olduğunu saptamıştır (Sırası ile taze ve kültüre spermatozoa fertilite oranı %61.7 / %58.9; klinik gebelik %34.8 / %29.2; devam eden gebelik %26.1 / %21.7) (39).

Yirmi dört saat önce yapılan TESE'nin avantajları ve dezavantajlarına baktığımızda:

- Spermatozoa elde edilemediği zaman gereksiz OPU yapılması önlenmektedir. Ancak, OHS'na bağlı olarak aşırı ve çok sayıda follikül gelişimi olduğu durumlarda yine de OPU gerekebileceği unutulmamalıdır.
- Kadına yine OHS uygulanması, bu amaçla ilaç kullanımı ve follikül gelişimi için izlemi gerekmektedir. Bera-berinde OHSS gelişme riski vardır.
- Hastanın ilaç ve tetkik maliyeti devam etmektedir.

ICSI'ye hazırlanan çiftlerde yukarıda sıralanan olumsuzluklardan kaçınma, başarısız TESE ve ICSI oranlarını azaltmaya yönelik çalışmaların yanı sıra, TESE ile elde edilen ve kullanılmayan spermatozoaların korunmasına yönelik araştırmalar yıllardır devam etmektedir. Spermatozoanın dondurulduktan sonra kullanılabileceğine ait ilk sonuçlar 1996'da Gil-Salom tarafından bildirilmiştir (40). Literatürde, dondurulmuş spermatozoalar ile yapılan ICSI uygulamalarının sonuçları hakkında pek çok çalışma vardır (41-44). Ben-Yosef taze ve dondurulmuş spermatozoa kullanarak yapılan ICSI uygulamalarını karşılaştırdığı çalışmasında, fertilizasyon, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarını taze ve dondurulmuş spermatozoalarda sırasıyla %59.2 / %60.9; %26.7 / %21.7 ve %20 / %13 olarak saptamış ve her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmiştir (45).

Huang ise taze ve dondurulmuş spermatozoalarda yapılan ICSI uygulamalarında, dondurulmuş spermatozoalar ile elde edilen sonuçları daha başarılı olarak tespit etmiştir (fertilizasyon %66 / %67; klinik gebelik %28 / %37 ve devam eden gebelik %28 / %37) (46). Bu sonuçlardan sonra, aynı araştırmacı 24 hastaya sadece dondurulmuş spermatozoalar ile ICSI uygulamış ve fertilizasyon oranını %84, klinik gebelik oranını %44 ve devam eden gebelik oranını %37 olarak belirtmiştir.

Funaga ise eşit sayıda hasta içeren (n=28) karşılaştırmalı çalışmasında, fertilizasyon ve gebelik oranlarını taze

ve dondurulmuş-çözölmüş spermatozoalar ile %58.1 / %54.5 ve %32.1 / %29.2 olarak belirtmiştir (24). Aynı araştırmacı, testis histopatolojisinin taze ve dondurulmuş spermatozoa ile elde edilen gebeliklere etkisini değerlendirdiğinde ise her iki grup arasında hipospermatogenez, matürasyon arresti ve SCOS olan hastalardaki gebelik sayıları arasında fark saptamamıştır.

Windt ise, dondurulmuş spermatozoa kullanarak yapılan ICSI uygulamalarında elde ettiği sonuçları taze spermatozoa kullanılan olgulardan daha başarılı olarak belirtmiştir (Fertilizasyon oranı %64 / %69.7; klinik gebelik %30.1 / %30.4, devam eden gebelik %20.4 / %30.4) (47).

Dondurulmuş spermatozoalar ile elde edilen bu sonuçlara rağmen, kriyoprezervasyon ile de ilgili bazı endişeler vardır.

Kriyoprezervasyon işleminin spermatozoa üzerine fiziksel ve kimyasal stres yarattığı ve bunun sonucunda sperm mitokondri fonksiyonu ve fertilizasyon için önemli iki parametre olan motilite ve akrozom reaksiyonunun etkilendiği ileri sürülmektedir. Ayrıca, dondurulmuş spermatozoa ile yapılan ICSI işlemleri sonucunda transfer edilen embriyo oranlarının azaldığı belirtilmektedir (48,49).

O'Connell ve arkadaşları, 50 olgunun dondurulmuş semenini çözerek yaptıkları bir çalışmada, mitokondrial fonksiyonlardaki bozulmanın göstergesi olarak: RI 123 (Rhodamin) uptake ve boyanma yoğunluğunda sırasıyla %36 ve 47 azalma olduğunu; normal morfolojik formların %37 oranında azaldığını; CASA ile spermatozoa motilitesinde %16-41 azalma olduğunu ve Eosin Y boyası ile sperm canlılığında %31 azalma saptandığını belirtmişler-

dir (50). Friedler ise, dondurulmuş spermatozoalar ile yapılan işlemler sonrası abortus oranının daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür (51).

Bununla birlikte, kriyoprezervasyonun sonuçları hakkında olumlu sonuçlar da vardır. Literatürde taze ve dondurulmuş spermatozoalar ile yapılan ICSI işlemlerinde fertilizasyon, transfer edilen embriyo oranı ve klinik gebelik oranları açısından fark olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (45,46,52,53). Ayrıca, gerek kriyoprezervasyon gerekse çözödürme işlemleri konusundaki araştırmalar devam etmekte ve spermatozoa üzerine daha az kimyasal ve fiziksel stres yaratacak yöntemler geliştirilmektedir.

Tüm bunların yanında, NOA'lı hastalarda TESE uygulama zamanı konusunda tartışmalar halen daha devam etmektedir. Bu konunun çözümünde, son yıllarda daha farklı bir uygulama yöntemi araştırılmaya başlanmıştır (54-57). Bu yöntemde, menstrüel siklusun 1. günü TESE işlemi yapılması ve eğer spermatozoa saptanırsa bunun FSH içeren kültür ortamlarında saklanması; bu arada LHRH antagonistleri ile 6 günlük OHS uygulanması yapılmaktadır. Ancak, bu yöntemde uygulanacak OHS'nin maliyeti yüksek olmaktadır. Ayrıca, elde edilen sonuçlar henüz yeterli değildir.

Sonuç olarak, TESE ve ICSI NOA'lı erkek hastaların baba olabilmeleri konusunda büyük gelişme sağlamış olsa da, uygulama yöntemleri ve başarısızlık durumlarında sorunun çözümü halen daha tartışmalıdır. Bu konudaki, gelecek çalışmalar elde edilen spermatozoanın kalitesini artırmaya yönelik ortamların hazırlanması veya spermatozoa elde edilemeyen durumlarda donör spermlerinin kullanımı konusunda ağırlık kazanacaktır.

Kaynaklar:

1. Lee SE, Choo MS: Flow-cytometric analysis of testes in infertile men: a comparison of the ploidy to routine histopathologic study. *Eur Urol* 1991; 20: 33-38.
2. Kieffer GH: IVF- in vitro fertilization. *Am Biol Teach* 1980; 42: 211-218.
3. Schoyman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, van Roosendaal E, Schoysman D: Pregnancy after fertilization with human testicular sperm. *Lancet* 1993; 342: 1237.
4. Devroey P, Van Steirteghem A: A review of ten years experience of ICSI. *Hum Reprod* 2004; 10: 19-28.
5. Nicopoullos JD, Gilling-Smith C, Almedia PA, Ramsay JW: The results of 154 ICSI cycles using surgically retrieved sperm from azoospermic men. *Hum reprod* 2004; 19: 645-658.
6. Vernaev V, Bonduelle M, Tournaye H, Camus M, Van Steirghem A, Devroey P: Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2003; 18: 2093-2097.
7. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zanicovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia. *Urology* 1997; 49: 435-440.
8. Ernest NHY, Lan YL, Biu SY, Ki SW, Chor TP, Chung HP: Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Chin Med J* 2000; 113: 246-250.
9. Tournaye H: Surgical sperm recovery for intracytoplasmic sperm injection: which method is to be preferred? *Hum Reprod* 1999; 14 (Suppl-1): 71-81.
10. Jow WW, Steckel J, Schlegel PN, Magid MS, Goldstein M: Motile sperm in human testis biopsy specimens. *J Androl* 1993; 14: 194-198.
11. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, Van Steirghem AC, Devroey P: Are there predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997; 12: 80-86.

12. Ostad M, Liotta D, Ye Z, Schlegel PN: Testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia: results of a multibiopsy approach with optimized tissue dispersion. *Urology* 1998; 52: 692-696.
13. Turek PJ, Givens CR, Schirock ED, Meng MV, Pedersen RA, Congahan J: Testis sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection guided by prior fine-needle aspiration mapping in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 1999; 71: 552-557.
14. Silber S: Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15: 2278-2284.
15. Sousa M, Fernandes S, Barros A: Prognostic factors for successful testicle spermatid recover. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 166: 37-43.
16. Devroey P: Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13: 2045-2046.
17. Vıcdan K, Isık AZ: Oosit toplama (OPU), inseminasyon (IVF) ve mikroenjeksiyon (ICSI) işlemleri. In: *In vitro fertilizasyon ve mikromanipulasyon uygulamalarında laboratuvar.IVF kitabı.Çağdaş Medikal Litavevi, Ankara, 1998, pp 111-128.*
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 1309-1314.
19. Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z: Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1993; 59: 1313-1315.
20. Schlegel PN, Su LM: Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997; 12: 1688-1692.
21. Amer M, El Haggag S, Moustafa T, El-Naser TA, Zohdy W: Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. *Hum Reprod* 1999; 14: 3030-3034.
22. Manning M, Junemann K, Alken P: Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet* 1998; 352: 37.
23. Tash JA, Schlegel PN: Histologic effects of testicular sperm extraction on the testicle in men with nonobstructive azoospermia. *Urology* 2001; 57: 334-337.
24. Fukunaga N, Haigo K, Kyono K, Araki Y: Efficiency of using frozen-thawed testicular sperm for multiple intracytoplasmic sperm injections. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 634-637.
25. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, Van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, Van Steirteghem A: Testicular sperm recovery in nine 47XXY Klinefelter patients *Hum Reprod* 1996; 11: 1644-1649.
26. Tournaye H, Liu J, Nagy PZ, Camus M, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P: Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996; 11: 127-132.
27. Hauser R, Botchan A, Yoyev L, Gamzu R, Den-Yosef D, Lessing JB, Amit A, Yavetz H: Probability of sperm detection in nonobstructive azoospermic men undergoing testicular sperm extraction procedures unrelated to clinical parameters. *Arch Androl* 2002; 48: 301-305.
28. Gil-Salom M, Remohi J, Minguez Y, Rubio C, Pellicer A: Pregnancy in an azoospermic patient with markedly elevated serum follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1995; 6: 1218-1220.
29. Amer M, Elnasser TA, El Haggag S, Mostafa T, Abdel-Malak G, Zohdy W: May Grunwald-Giemsa stain for detection of spermatogenic cells in the ejaculate: a simple predictive parameter for successful testicular sperm retrieval. *Hum Reprod* 2001; 16: 1427-1432.
30. Bellesca JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fabregues F, Martinez de Osaba MJ, Acsaso C, VAnrell JA: Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2001; 15: 1734-1738.
31. Vernaev V, Tournaye H, Schiettecatte J, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P: Serum inhibin -B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2002; 17: 971-976.
32. Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Krause W: Serum levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia who are undergoing testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2002; 78: 1195-1198.
33. Schrader M, Muller M, Sachsinger J, Heicappell R, Berge B, Krause H, Miller K: Telomerase activity in testicular biopsy material. *Hum Reprod* 2000; 15: 2057-2059.
34. Ezech UIO, Moore HDM, Cook ID: Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 3066-3074.
35. Chen CS, Chu SH, Lai YM, Wang ML, Chan PR: Reconsideration of testicular biopsy and follicle-stimulating hormone measurement in the era of intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod* 1996; 11: 2176-2179.
36. Su LM, Palermo GD, Goldstein M, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success sperm retrieval. *J Urol* 1999; 161: 112-116.
37. Sousa M, Cremades M, Silva J, Oliveira C, Ferraz L, Teixeira da Silva J, Viana P, Barros A: Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. *Hum Reprod* 2002; 17: 1800-1810.
38. Hu Y, Maxon WS, Hoffman DI, Ory SJ, Licht MR, Eager CS: Clinical application of intracytoplasmic injection using in vitro cultured testicular spermatozoa obtained the day before egg retrieval. *Fertil Steril* 1999; 72: 666-669.
39. Levan D, Ginath S, Fahri J, Nahum H, Glezerman M, Weissman A: Timing of testicular sperm retrieval procedures and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril* 2001; 76: 380-383.
40. Gil-Salom M, Romero J, Minguez Y, Rubio C, De los Santos MJ, Remohi J, Pellicer A: Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996; 11: 1309-1313.
41. Oates RD, Lobel SM, Haris D, Pang S, Burgess CM, Carson RS: Efficacy of intracytoplasmic sperm injection using intentionally cryopreserved epididymal sperm. *Hum Rprod* 1996; 11: 133-138.
42. Freidler S, Raziel A, Soffer Y, Strassburger D, Komarovsky D, Ron-el R: Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia - a comparative study. *Fertil Steril* 1997; 68: 892-897.
43. Palermo GD, Schlegel PN, Harisprashad J, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z: Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999; 14: 741-748.
44. Habermann H, Seo R, Cieslak J, Niederberger C, Prins GS, Ross L: In vitro fertilization outcomes after intracytoplasmic sperm injection with fresh or frozen-thawed testicular spermatozoa. *Fertil Steril* 2000; 73: 955-960.
45. Ben-Yosef D, Yoyev L, Hauser R, Yavetz H, Azem F, Yovel I, Lessing JB, Amit A: Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999; 14: 1794-1801.
46. Huang FJ, Chang SY, Tsai MY, Kung FT, Lin YC, Wu JF, Lu YJ: Clinical implications of intracytoplasmic sperm injection using crypreserved testicular spermatozoa from men with azoospermia. *J Reprod Med* 2000; 45: 310-316.
47. Windt ML, Coetzee K, Kruger TF, Menkveld R, van der Merwe JP: Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in emn with azoospermia. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 53-59.
48. K pker W, Al-Hasani S, Johannisson R, Sandmann J, Ludwig M, Jocham D, Diedrich K: The use of cryopreserved mature and immature testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection: risk and limitations. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 25-35.
49. Agca Y, Critser JK: Cryopreservation of spermatozoa in assisted reproduction. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 15-23.
50. O'Connell M, Mc Clure N, Lewis SE: The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. *Hum Reprod* 2002; 17: 704-709.
51. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Soffer Y, Ron-el R: Factors influencing the outcome of ICSI in patient with obstructive and non-obstructive azoospermia: a comparative study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1314-1321.
52. Nikolettos N, Al-Hasani S, Demirel C, K pker W, BALS-Pratsch M, Sandmann J, Fornara P, Sch pper B, Sturn R, Diedrich K: Outcome of ICSI cycles using frozen-thawed surgically obtained spermatozoa in poor responders to ovarian stimulation: cancellation or proceeding to ICSI? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 259-264.

53. Gianaroli L, Magli MC, Selman A, Colpi G, Belgrano E, Trombetta C, Vitali G, Ferraretti AP: Diagnostic testicular biopsy and cryopreservation of testicular tissue as an alternative to repeated surgical openings in the treatment of azoospermic men. *Hum Reprod* 1999; 14: 1034-1038.
54. Nakagawa K, Yamano S, Tsutsumi Y, Matsumoto M, Hinokio K, Irrahara M, Aono T, Naroda T, Kagawa S: The scheduled ovarian hyperstimulation method makes it easy to perform ICSI with fresh testicular sperm (ICSI/TESE). *Arch Androl* 2002; 48: 329-336.
55. Nakagawa K, Yamano S, Senuma M, Myogo K, Yamazaki J, Aono T: Avoidance of oocyte retrieval on the weekend through the use of scheduled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1997; 68: 787-790.
56. Goto S, Takakura K, Takebayashi K, Masuda Y, Nakanishi K, Hirose M, Kimura T, Akiyama M, Noda Y, Yamamoto Y, Kita N: The scheduled method of ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer was useful for avoiding oocyte retrieval on the weekend. *Adv Obstet Gynecol* 2000; 52: 115-119.
57. Gurur Polat: City Hospital sonuçları (Kişisel veriler).

Doğal ve yapay spermatosellerin yardımcı üreme tekniklerindeki yeri

Doç. Dr. İzzet Koçak

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Spermatosel ekstraparatestiküler kistlerin epididimal yerleşimli sık görülen bir tipidir. Etiyolojisi ve patogenezi yalnızca farelerde araştırılmış olup yaşlanmanın etkisiyle rete testis ve efferent kanalların aglutine germ hücreleri ve seminal epitelle tıkanması sonucunda oluştuğu öne sürülmüştür (1). Lezyon sıklıkla kaput epididimis yerleşimlidir ve yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Genelde çapı 1-2 cm'den küçüktür, ancak büyüyerek rezeksiyon gerektiren palpabl kitle ve nadiren ağrı semptomlarına yol açabilir (2). Spermatosel ile epididim kistlerinin klinik olarak ayırıcı tanısı güçtür. Spermatosel ile kıyaslandığında epididim kistleri daha berrak sarı bir mayi ve nadiren sperm içermektedir. Etiyolojisinde konjenital nedenler ve edinsel olarak travma rol oynayabilir (3).

Klinik olarak spermatosel testisten ayrı, mobil ve yumuşak kitle olarak palpe edilir ve transiluminasyon verir. Lezyon genelde uniloküler iken bazen multiloküler de olabilir. Yavaş büyüyen, ağrısız kitle öyküsü ve fizik muayene ile tanı koymak genelde mümkündür. Enfeksiyon riski nedeniyle tanısız aspirasyonun bir değeri yoktur. Ultrason değerlendirmesinde iyi sınırlı hipoekoik, düzgün konturlu, posterior akustik artış veren kistik kitle izlenir (4). Histolojik olarak kistler fibromusküler bir duvarla çevrili olup küboid epitelle döşelidir (5).

Yaygın görünmelerine ve skrotal ultrason uygulamalarında %30'a varan oranda saptanmalarına karşın literatürde epididim kist ve spermatoselle ilgili yayınlar azdır. İnternette pubmed ile tarama yapıldığında toplam 228 yayın mevcuttur ve bunların bir kısmı yapay spermatoseller ile ilgilidir. Bu durum nispeten küçük olan boyutlarına, yıllar boyu ağrı ve enfeksiyon semptomu göstermemelerine bağlanmıştır. Bu kistlerin antibakteriyel özellik gösterdiği de bilinmektedir. Biyokimyasal olarak içerdiği düşük protein ve yüksek klor spermatosellerde bakteri çoğalması için uygunsuz bir ortam hazırlamakta ve yıllarca enfeksiyon gelişmeden asemptomatik kalmasını sağlamaktadır (6). Ayrıca spermatoseller ve epididim kistleri nötrofil ve

makrofaj gibi inflammatuar hücreler içermemelerine karşın belirgin olarak pro-inflammatuar sitokin aktivitesi göstermektedir. Bu sitokin aktivitesinin kaynağı olarak bu kistlerin içerdiği sperm gösterilmiştir (3).

Yapay spermatosellerin infertil olgularda sperm rezervuarı olarak kullanımı

Henley'in 1955 yılındaki ilk raporunun yayımlanışından bu yana çeşitli materyal ve teknikler kullanılarak yapay spermatosel implantasyonu yapılmıştır. Endikasyon olarak konjenital vas deferens yokluğu, Young sendromu ve nadiren inflammatuar vazo obstrüksiyon vakaları belirtilmiştir. Vaz deferens ve epididim lokalizasyonlu ve sıklıkla silikondan yapılanlar kullanılmıştır (7,8). Takihara epididimovazostomi sonrası seminal traktın 30. haftadaki aspirasyonu ile spermatozoa elde edebilmiş, epididimde ise bu sürenin 7 ila 11. hafta arasında olduğunu göstermiştir. Bu nedenle epididime yapay spermatosel uygulaması ile aspirasyon için bekleme dönemi kısalmıştır. Hareketli sperm bulunma oranları ise epididimde %20-40 iken üst seminal traktta %50 olarak bulunmuştur. Buna karşın spermatoselden aspire edilen spermin inseminasyonu ile gebelik elde etme oranları çok düşük kalmıştır (9). Belker ve arkadaşlarının çalışmasında yapay spermatosel uygulanan bilateral vazo agenezili 91 olguda, aspire edilen spermin inseminasyonu ile gebelik oranları %7.7 (7 olgu) olarak bulunmuştur. Cerrahi esnasında elde edilen spermin hareketi %20'den düşük bulunduğu gebelik elde edilemediğinden, yapay spermatosel implantasyonunu epididimde % 20'den fazla hareketli sperm saptanırsa önermişlerdir (10).

Daha 10 yıl öncesine kadar obstrüktif azospermili hastaya ilk tedavi yaklaşımı seminal traktın mikrocerrahi rekonstrüksiyonu iken, konjenital bilateral vazo agenezide alloplastik yapay spermatosel uygulanması gündemde idi. 1990' lı yıllardan günümüze kadar geçen süreçte ya-

pay spermatosel yerleştirmenin yerini epididimden sperm aspirasyonu (MESA; PESA, vb.) ile kombine yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) aldığı görülmektedir. Ancak gelecekte materyallerin ve konfigürasyonun geliştirilmesi ile YÜT için yapay spermatosel kullanımı tekrar gündeme gelebilecektir. Hastalara getireceği sosyal ve ekonomik yük göz önüne alındığında MESA, PESA uygulamalarına alternatif olarak yapay spermatoselin geleceğine yönelik araştırmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca yapay spermatoselin sperm fonksiyonlarına olan etkisi de biyolojik yönden araştırılmayı beklemektedir.

Doğal spermatosellerin infertil olgularda sperm rezervuarı olarak kullanımı

Alloplastik spermatoseller irreversibl obstrüktif azospermili olgularda uzun bir dönem teorik olarak bir çözüm gibi görünse de klinik uygulamalarda başarılı bulunmamışlardır (9). Buna karşın son yıllarda doğal olarak oluşan spermatoseller YÜT için bir doğal rezerv olabilir mi? sorusu gündeme gelmiştir. Doğal spermatosellerden spermin aspire edilerek YÜT uygulamalarında kullanımına yönelik yayınlar mevcuttur. İlk kez Wittemer ve arkadaşları spermatosel aspirasyonunu takiben previtellin alana injeksiyon ile başarılı gebelik ve doğum bildirdiler (11). Hirsh ve arkadaşları yardımcı üreme için refere edilen irreversibl obstrüktif azospermili olguların %4'ünde spermatosel saptamıştır. Saptanan spermatosellerden 3 tanesinde invitro fertilizasyona yetebilecek sperm elde edilebilmiştir. Sonuç olarak ICSI ve embriyo transferi ile 1 olguda başarılı gebelik ve sağlıklı bebek dünyaya gelmiştir (12). Fischer ve arkadaşları 20 olguda elektif spermatosektomi öncesi aspire edilen içerikte %70 Percoll gradiyentini takiben semen analizi yaptılar. Yıkama sonrası örneklerle kriyoprezervasyon uygulandı ve daha sonra çözünen örneklerde

semen analizi tekrarlandı. Tüm spermatosellerde canlı sperm (sayı 54-326 milyon) ve %80 olguda motil sperm mevcuttu. Percoll gradiyent işlemi sonrasında sperm motilite değerleri anlamlı oranda artmıştı. Kriyoprezervasyon sonrası sperm motilite ve canlılığı azalmakla beraber tüm olgularda motil ve canlı sperme ulaşılabildi. Çalışmanın sonucunda YÜT için yeterli olabilecek miktar ve kalitede sperm içeren spermatosel sıvıları gelecekte kullanılmak üzere saklanabilir ve YÜT için ek bir kaynak olabilir sonucuna varıldı (13).

Sonuç

YÜT ile elde edilen gelişmeler günümüzde erkek infertilitesi tedavisindeki yaklaşımları büyük oranda değiştirmiştir. Bu teknolojiler subfertil erkekte sperm elde etmede açık ve perkütan tekniklerin gelişimini hızlandırmıştır. Sperm elde etmede uygun metod işlemin endikasyonuna, maliyetine, laboratuvar olanaklarına, kriyoprezervasyonun uygulanabilirliğine ve en önemlisi spermi içeren doku veya rezervuara nasıl ulaşılabilmesine bağlıdır. Minimal invaziv ve düşük maliyetli sperm elde etme yöntemleri diğer tekniklere karşı avantajlı duruma gelecektir. Pahalı ve başarı oranları nispeten düşük yapay spermatosel uygulamalarının yerine, doğal spermatosellerden perkütan olarak elde edilen spermin IVF uygulamalarında kullanılabileceği ve dondurulabileceği belirlenmiştir. Bu yöntemin alternatif sperm elde etme yöntemlerine göre daha az travmatik ve ağrılı olacağı ve özellikle ülkemiz koşullarında daha ekonomik bir işlem olacağı aşikardır. Toplumda %30'a varan sıklıkta saptanırken, infertil obstrüktif azospermili olgularda bildirilen % 4 spermatosel sıklığı ve YÜT' de başarılı kullanımları infertil erkekteki spermatosel ve epididim kistlerini değerli ve ucuz bir sperm deposu haline getirecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar:

1. Itoh M, Li XQ, Miyamoto K, Takeuchi Y. Degeneration of the seminal epithelium with ageing is a cause of spermatoceles? *Int J Androl.* 1999 22:91-96.
2. Goldstein M. Surgical Management of male infertility and other scrotal disorders. In *Campbell's Urology*, 7th edn, Vol. II. Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ (eds) Philadelphia, Saunders Co., USA, 1998 1354.
3. Koçak İ, Dündar M, Yenisey Ç, Serter M, Günaydin G. Pro-inflammatory cytokine response of the fluid contents of spermatoceles and epididymal cysts. *Andrologia* 2002 34, 112-115.
4. Rifkin MD, Kurtz AB, Goldberg BB: Epididymis examined by ultrasound. Correlation with pathology. *Radiology* 1987 163: 537.
5. Srigley JR, Artwick RW. Tumors and cysts of the paratesticular region. *Pathol Annu.* 1990 25: 51-54.
6. Gunaydin G, Ozyurt C, Kocak I, Badak Z, Girgin F. Anti-bacterial activity of the fluid contents of spermatoceles and epididymal cysts. *Br J Urol.* 1995 75:68-70.
7. Grantmyre, JE, Thomas AJ Jr, Falk RM, Wazzan W, Houlihan D, Coburn M, Lipshultz LI, Belker AM, Nagler HM. Development of a new alloplastic spermatocele demonstrating successful sperm retrieval in an animal model. *Fertil Steril* 1995 Jul;64(1):179-84.
8. Miura K, Matsushashi M, Takanami M, Ishii N, Shirai M. Clinical experience and successful impregnation using an artificial spermatocele. *Urol Int.* 1991;47(3):149-52.

9. Takihara H. The treatment of obstructive azoospermia in male infertility--past, present, and future. *Urology* 1998 May;51(5A Suppl):150-5.
10. Belker AM, Jimenez-Cruz DJ, Kelami A, Wagenknecht LV. Alloplastic spermatocele: poor sperm motility in intraoperative epididymal fluid contraindicates prosthesis implantation. *J Urol*. 1986 Aug;136(2):408-409.
11. Wittmer C, Arbogast E, Moreau L, Ohl J, Feger B, Plumere C, Dellenbach P. Pregnancy by micromanipulation in a case of excretory azoospermia associated with a natural spermatocele. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1993;22(5):467-470.
12. Hirsh AV, Dean NL, Mohan PJ, Shaker AG, Bekir JS. Natural spermatoceles in irreversible obstructive azoospermia--reservoirs of viable spermatozoa for assisted conception. *Hum Reprod*. 1996 Sep;11(9):1919-1922.
13. Fischer MA, Grantmyre JE. Retrieval and cryopreservation of sperm from spermatocele fluid. *Urology* 2003 Feb;61(2):417-420.

Testisin vasküler anatomisi

Uz. Dr. Necati Gürbüz

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Testiküler-skrotal arter sistemi: Testisler, vazal ve kremasterik arterlerin katkılarıyla esas olarak testiküler arter tarafından kanlanmaktadır. Böylece üç ayrı arteriyel sistem tarafından emniyet altına alınmıştır.

1. İnternal spermatik (Testiküler) arter
2. Eksternal spermatik (Kremasterik) arter
3. Deferensiyel (Vazal) arter

İnternal spermatik (Testiküler) arter: Ana testiküler arterdir, testis kan akımının 2/3'sini sağlar. Abdominal aortadan, renal arterin hemen altından anteriolateral yüzden çıkar, posterior olarak periton dış yüzünde ilerler, ureter ve eksternal iliak arterin alt kısmını çaprazlayarak inguinal kanal iç halkasında spermatik korda katılır, kordda internal spermatik fasya içinde seyrederek, testise girmeden önce skrotal seviyede yüksek oranda kıvrılma ve dallanma gösterir ve epididimal dalları verir. Testis orta polde, posteriorunda, epididimisin altında tunikayı oblik olarak geçerek testise girer. Tunika albuginea kontraktıl yapısının testis kan akışı üzerine rolü olup olmadığı açık değildir. İnsan testiküler parankimi 100 mg dokuya yaklaşık 9 ml/dk kan sağlar (1). Metabolik ihtiyaca göre kan akışı değişkenlik göstermektedir.

İnternal spermatik arter testise girdikten sonra subtnikal olarak testiküler parankimin posterior yüzeyi boyunca anteriora uzanan transvers dallar vererek inferior olarak iner, alt pol üzerinde anterior olarak ilerler, daha sonra parankimal dalları vererek ön yüzey boyunca superior olarak seyrederek ve üst polde end arter özelliği göstererek sonlanır. Bu traseyi gösteren major süperfisyal bir arterin %98 oranında bulunduğu ortaya konmuştur (2). Orşiopeksi ve testis biopsisi esnasında arterin kesintiye uğramasına dikkat edilmelidir. İnternal spermatik arter alt polde deferensiyel ve kremasterik arterlerle (2.3), üst polde deferensiyel arterle (2) anastomoz yapar.

Eksternal spermatik (Kremasterik) arter: Testis kan akımının 1/6'ini sağlar, esas olarak tunika vajinalisi besler. A. iliaka eksterna'nın dalı olan a. epigastrika inferior'dan

internal inguinal ring içinde ayrılır, testiküler mediastinumda internal spermatik ve deferensiyel arterlerle anastomoz yapar, tunika vaginalis üzerinde ağ yaparak sonlanır.

Deferensiyel (Vazal) arter: Testis kan akımının 1/6'ini sağlar, a. iliaka interna'nın uç dalı olan a. vezikalis süperior veya inferior'dan çıkar, vaz deferens ve epididimisin globus minör'ünü besler, testise yakın yerde int. spermatik arterle anastomoz yapar. İnternal spermatik arter bağlanırsa kremasterik arterinde katkısıyla testis kan akımını artırarak regülasyon sağlar. Bu regülasyon testis atrofisini önlemede yeterli olsa bile spermatogenezi desteklemek için yeterli olmayabilir. Varikoselektomide testis arterini koruma konusunda tam bir görüş birliği olmamasına karşın insan ve hayvan modellerinde arter ligasyonuna bağlı testis iskemisinin germinal epitel ve spermatogenez üzerindeki bozucu etkilerini gösteren kanıtlar vardır (4-6).

Testiküler-skrotal venöz sistem: Testiküler venöz drenaj dört ayrı sistemle olmaktadır.

1. İnternal spermatik (Testiküler) ven,
2. Eksternal spermatik (Kremasterik) ven
3. Deferensiyel (Vazal) ven
4. Gubernekuler ven

İnternal spermatik (Testiküler) ven: İnternal spermatik artere eşlik eder, solda renal vene dik olarak, sağda v. cava inferiora oblik olarak açılır. İnce duvarlı ve zayıf muskülerize olduğu için durgunlaşma eğilimi gösterir, sol internal spermatik ven daha yüksek konumu ve sol testisin daha aşağı pozisyonu nedeniyle sağdakinden 8-10 cm daha uzundur, inferior vena cava'nın daha fazla akmasıyla olan bir çekiş etkisiyle sağdaki drenajı arttırdığı düşünülmektedir (10).

Deferensiyel (vazal) ven: Vaz deferense eşlik eder, sup-inf. vezikal ven'ler yoluyla internal iliak ven'e dökülür.

Eksternal spermatik (kremasterik) ven: Spermatik kordun posteriorunda yer alır, eksternal inguinal ring bölgesinde yüzeysel ve derin inferior epigastrik venlere ve yüzeysel eksternal ile derin pudental venler yoluyla eksternal iliak vene açılır.

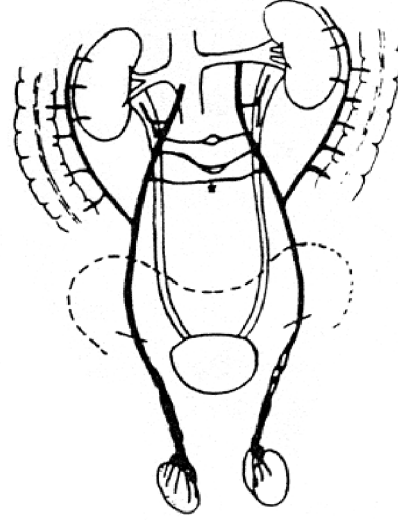
Gubernakular ven: Eksternal pudental ven, safen ven yoluyla eksternal iliak ven'e dökülür.

Pleksus pampiniformus: İntratestiküler küçük venler, testis yüzeyel venlerine ve rete testis'de hiler venlere açılırlar, daha sonra testis ve epididimden kaynaklanan venler, mediastinumdan çıkar ve ductus deferens önünde ve testiküler arter çevresinde 8-12 venden oluşan bir şebeke halinde serbest anastomoz yapan 3 ayrı ven grubu pampiniform pleksusu oluşturur. Pampiniform pleksustaki vasküler yapı, bazı alanlarda sadece damar duvarlarının kalınlığıyla ayrılan karşılıklı akan arter ve venlerle, ısının ve küçük moleküllerin değişimini kolaylaştırır (7). Testosteron konsantrasyon gradientine göre pasif diffüzyonla venden artere taşınır (8). Spermatik kordda, ısının karşılıklı akımla değişimi, normal bireylerde rektal ısıdan 2-4°C daha düşük olan testise kan sağlayarak ısı regülasyonuna katkıda bulunur (9). Pampiniform pleksus, epididim ve skrotal duvarın drenajını sağlayan kremasterik pleksus ve deferensiyel ven sistemi arasında, scrotum ve inguinal kanal seviyesinde birbirleriyle anastomozlar vardır, pleksuslar tekrar kendi aralarında birleşerek venleri oluştururlar, böylece deferensiyel ve kremasterik gruplar, internal spermatik ven grubunun ligasyonundan sonra testisten venöz dönüş için kollateral yol sağlamış olur.

Venöz Sistem Anastomozları: Venöz drenaj iki anastomotik sistem yoluyla meydana gelmektedir. Bunlar testiküler, kremasterik, deferensiyel, skrotal, gubernakular, superfisial epigastrik, eksternal pudental, superfisial circumfleks, safenöz, femoral venler yoluyla olan bir yüzeyel sistem ve penil, krural, üreteral, obturator, renal kapsüler, kolonik, lumbal venler yoluyla olan bir derin sistemden oluşmaktadır. Ayrıca sağ-sol arasında üreterik (L₃₋₅), spermatik, skrotal, retropubik, sakral seviyelerde anastomozlar oluşmaktadır (4,11-16).

Detaylı anatomik çalışmalar, sağ ve solda tek bir gövde olan spermatik venlerin L₄ seviyesinde medial ve lateral bölümlere ayrıldığını ortaya koymuştur. Medial parça, sağda vena cava inferiora, solda renal vene açılır, medialde üreteral venlerle anastomoz yapar ve kontralateral spermatik venlerle L₃ seviyesinde çapraz ilişki kurar (%55). Lateral parça, kolonik venlerle (%76), renal kapsüler venlerle (%100) anastomoz yapar ve perinefrik yağlı dokuda sonlanır. Ana trunkus bifurkasyonu L₄ seviyesindedir, L₄ seviyesi üzerinde yapılan uygulamalar spermatik venin dallanmaları nedeniyle nüks için yüksek risk taşır. İdeal varikozel

oklüzyon/ligasyon alanı L₄ altı olmalıdır, yüksek ligasyon alanı bu bölgeye uymaktadır (15). (Resim 1)



Resim 1. Venöz Sistem Anastomozları

Varikozelin tedavi riskini en aza indirmek için çok değişken olan testis venöz anatomisinin iyi bilinmesi gerekir. Varikosektomi sonrası nükslerin %89'unun cerrahi veya perkütan oklüzyon bölgesini by-pass yapan kollaterallere bağlı olduğu gösterilmiş (17), İnternal spermatik ven dallarının %60, eksternal spermatik venin %30 ve gubernakuler venin %0-10 oranlarında rekürrenslerden sorumlu oldukları bildirilmiştir (17-19). Ayrıca testiküler atrofi arteriyel olduğu gibi, testis venöz dolaşımının tümünün kesilmesine bağlı olabilir, post-op erken dönemde görülen epididimit tablosu gösteren vakaların venöz yada arteriyel infarkt olduğu düşünülmelidir. Bu da sonuçta testiküler atrofi ile beraber semen kalitesinde bozulmaya yol açar. Testisin arteriyel ve venöz üçlü kan akış sisteminin bilinmesi ve mikrocerrahi yaklaşım vasküler hasara bağlı testiküler atrofiyi ve nüksü önlemek için gereklidir. Optik büyütme tüm kord yapısının belirlenmesine imkan verir, arter ve lenfatiklerin korunmasını sağlar ve rekürrens riskini azaltır (13,20). AUA Best Practice Policy Committee varikosektomi sırasında anatomik yapıları etkin bir şekilde belirleyebilmek için optik büyütme kullanılmasını tavsiye etmektedir (21).

SPERMATİK KORD MİKROANATOMİSİ

İnguinal ve subinguinal disseksiyonlarda optik büyütme kullanılarak spermatik kord yapıları aşağıda anlatıldığı

şekilde bulunmuştur.

Gubernakuler ven: İnguinal disseksiyon sırasında %79, subinguinal'de %71 oranında bulunmuştur. İnguinal ve subinguinal seviyelerde sol/sağ bulunma oranları (%) sırasıyla (86/64) (70/60)'dir. İnguinal disseksiyonda yarıçapı ≥ 2 mm ven %48, subinguinal'de %40 bulunmuştur (13,22).

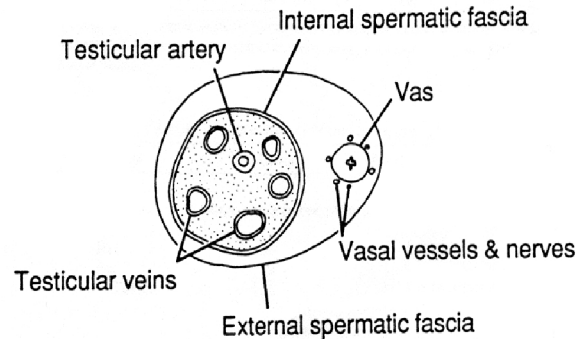
Eksternal spermatic ven: İnguinal disseksiyon sırasında yarıçapı ≥ 2 mm ven %74, subinguinal'de %93 oranında bulunmuş ($p < 0.05$), yarıçapı ≥ 5 mm ven inguinal seviyede belirlenmemiş, subinguinal'de %5 bulunmuştur. Eksternal spermatic venin, inguinal kanal medial tabanından %37 oranında ayrıldığı gözlenmiş, bunların ancak testis doğurtulmadan önce %19'u belirlenebilmiştir (13). Subinguinal'de ise her kordda yarıçapı ≥ 5 mm ven sayısı 0.05, 2-5mm arası yarıçaplı ven sayısı 1.1, yarıçapı ≤ 2 mm ven sayısı 4.2, toplam ven sayısı 5.4 adet olarak bulunmuştur (22).

İnternal spermatic ven: İnguinal seviyede her kordda yarıçapı ≥ 5 mm (büyük) ven sayısı 1.9, 2-5mm arası yarıçaplı (orta) ven sayısı 2.2, yarıçap ≤ 2 mm (küçük) ven sayısı 4.7 olarak, subinguinal seviyede sırasıyla 0.4, 2.8, 7.9 olarak bulunmuş, toplam ven sayısı inguinal seviyede 8.7 iken subinguinal'de 11.1 olarak bulunmuştur. İnguinal seviyede büyük ven sayısı subinguinal seviyenin yaklaşık 5 katı kadar iken, küçük ven sayısı yarısı kadardır. Subinguinal seviyede her kordda ortalama maksimum ven boyutu 4.4mm olarak bulunmuş, maksimum ven boyutunun klinik varikosel derecesi ile korele olmadığı ancak yarıçapı ≥ 2 mm olan internal spermatic ven sayısının korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ($p < 0.001$).

Spermatic arterler

İnguinal seviye: Klasik bilgi, internal spermatic arterin skrotum seviyesinde dallanmaya başladığı ve kord içinde sadece bir arter olduğu yönündedir (23,24). Korman ve Suoranta tarafından otopsi spesmeni anjiyografisiyle %56 tek, %31 iki, %13 üç veya daha fazla arterin skrotuma girdiği bildirilmiş (25). Ogle ve arkadaşları İntraoperatif doppler ve optik büyütme kullanarak internal ve eksternal arter ayırımı yapmadan spermatic kordda, %31 tek arter, %44 iki, %25 üç arter olduğunu bildirmişlerdir (26). Jarow ve arkadaşları internal ring seviyesinde internal spermatic arterin dallanmaya başladığını ve proksimal spermatic kord

seviyesinde intraoperatif doppler kullanarak %81 iki arter olduğunu, kadavradan histolojik çalışmaların tümünde ise 2.4 arter bulunduğunu gösterdiler (27). Histolojik kesitlerde bulunan arterlerin int. spermatic, krameterik ya da testise kan sağlamayan bir arter olup olmadığı açık değildir (13). Histolojik olarak arter sayısının fazla bulunması korda ait olmayan arterlerin tesbitinden kaynaklanabilir. Spermatic kord karakteristiğini inceleyen bir çalışmada inguinal seviyede her kordda %69 tek arter, %27 iki arter, %4 üç arter bulunmuş, tek arterlerin %50'si büyük internal spermatic bir venin posterior yüzeyine komşu, %20'i büyük venden ayrı olarak ve %30'u yoğun bir ven kompleksi içinde çevrili olarak, %27 oranında bulunan iki arter'in %51'i her arter ayrı bir ven kompleksi içinde olacak şekilde bildirilmiştir (13). İnternal spermatic arter ve venler, spermatic kordda, internal spermatic faysa içinde, arter merkezde ve venlerle çevrelenmiş durumda seyreder, arter yarıçapı 0.5-1mm arasındadır. Vaz deferens ve onun damarları eksternal spermatic faysa içindedir (Resim-2) (13).



Resim 2. Spermatic kord mikroadnotomisi

Eksternal spermatic arter inguinal seviyede bulunmazken, subinguinal seviyede %55 oranında bulunmuştur.

Subinguinal seviye: İnternal spermatic arterin, %57 tek, %35 iki, %8 üç veya daha fazla, eksternal spermatic arterin %38 tek, %11 iki, %6 üç veya daha fazla olduğu gösterildi. Subinguinal seviyede bulunan bir korddaki tüm arterler hesaba katıldığında %25 tek, %42 iki, %33 üç veya daha fazla arter olarak ortaya çıktığı ve %95'inin yoğun bir ven kompleksi ile çevrili olduğu bulunmuştur (22).

İnguinalde, her kordda ortalama 3.6 lenf bulunmuş ve bunların yarısının orta veya büyük venlere bitişik olduğu gösterilmiş (13), subinguinalde ise lenf sayısı 3.2 olarak bulunmuştur (22).

Özetle inginalden, subinguinale inildikçe arter ve ven sayısı artarak yarıçapları küçülmektedir. İnguinalde tek arter %69 iken subinguinalde %25'e ($p<0.003$) düşmekte, iki ve daha fazla arter %31'den %75'e artmaktadır. Spermatik arterlerin yoğun bir ven kompleksi ile çevrili olması inginalde %30 iken subinguinalde %95 ($p<0.001$) ol-

maktadır, bu durum kordun subinguinal kısmının anatomisinin inginalden daha kompleks olduğunu ortaya koymaktadır. Subinguinalde eksternal oblik aponörozunu açmama, postop ağrı azlığı ve iyileşme sürecinin kısa olmasına rağmen bu kompleks oluşum subinguinal bölgedeki cerrahiye inginalden daha zor ve usandırıcı hale getirir.

Kaynaklar:

- Pettersson S, Soderholm B, Persson JE, et al: Testicular blood flow in man measured with versus occlusion plethysmography and xenon-133. *Scand J Urol Nephrol* 1973;7:115-119.
- Jarow JP. Intratesticular arterial anatomy. *J Androl*. 1990;11(3):255-9.
- Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust New Zeal J Surg*. 1959;29:92-106.
- Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: Evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril*. 1992;57(1):174-7.
- Silber SJ. Microsurgical aspects of varicocele. *Fertil Steril*. 1979;31(2):230-2.
- Steinberger E, Tjioe DY. Spermatogenesis in rat testes after experimental ischemia. *Fertil Steril*. 1969;20(4):639-49.
- Harrison RG: The comparative anatomy of the blood supply of the mammalian testis. *Proc Zool Soc London* 1949a;119:325-344.
- Bayard F, Boulard PY, Huc A, Pontonnier F; Arterio-venous transfer of testosterone in the spermatic cord of man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:345.
- Agger P: Scrotal and testicular temperature: Its relation to sperm count before and after operation for varicocele. *Fertil Steril* 1971;22:286-297
- Shafik A, Moftah A, Olfat S, Mohi-el-Din M, el-Sayed A. Testicular veins: anatomy and role in varicocelogenesis and other pathologic conditions. *Urology*. 1990;35(2):175-82.
- Coolsaet BL The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. *J Urol*. 1980;124(6):833-9.
- Dennison AR, Tibbs DJ. Varicocele and varicose veins compared. A basis for logical surgery. *Urology*. 1986;28(3):211-7.
- Beck EM, Schlegel PN, Goldstein M. Intraoperative varicocele anatomy: a macroscopic and microscopic study. *J Urol*. 1992;148(4):1190-4.
- Wishahi MM. Anatomy of the venous drainage of the human testis: testicular vein cast, microdissection and radiographic demonstration. A new anatomical concept. *Eur Urol*. 1991;20(2):154-60.
- Wishahi MM. Detailed anatomy of the internal spermatic vein and the ovarian vein. Human cadaver study and operative spermatic venography: clinical aspects. *J Urol*. 1991;145(4):780-4.
- Turek PJ, Lipshultz LI. The varicocele controversies. I. Etiology and pathophysiology. AUA update series, Vol.14, Lesson 13. Baltimore: American Urological Association; 1995. P.106-11.
- Murray RR Jr, Mitchell SE, Kadir S, Kaufman SL, Chang R, Kinnison ML, Smyth JW, White RI Jr. Comparison of recurrent varicocele anatomy following surgery and percutaneous balloon occlusion. *J Urol*. 1986;135(2):286-9.
- Tefekli A, Cayan S, Uluocak N, Poyanli A, Alp T, Kadioglu A. Is selective internal spermatic venography necessary in detecting recurrent varicocele after surgical repair? *Eur Urol*. 2001;40(4):404-8.
- Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol*. 1992;148(6):1808-11.
- Marmar JL, DeBenedictis TJ, Prais D. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril*. 1985;43(4):583-8
- Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R; Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association Inc. Best practice policies for male infertility. *J Urol*. 2002;167(5):2138-44
- Hopps CV, Lemer ML, Schlegel PN, Goldstein M. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J Urol*. 2003;170(6 Pt 1):2366-70.
- Warwick R, Williams PL: *Angiology*. In: gray's anatomy, philadelphia: W.B. Saunders Co., chapt.6, p 666, 1973.
- Woodburne RT: *Essentials of Human Anatomy*. 6th ed. Newyork: Oxford University Press, p 456, 1978.
- Kormano M, Suoranta H. An angiographic study of the arterial pattern of the human testis. *Anat Anz*. 1971;128(1):69-76
- Ogle A, Kaspar J, Hopkins M, Jarow JP. analysis of testicular artery arborization within the spermatic cord. *J Urol*, suppl,145: 283A, abstract 282, 1991.
- Jarow JP, Ogle A, Kaspar J, Hopkins M. Testicular artery ramification within the inguinal canal. *J Urol*. 1992;147(5):1290-2.

İnmemiş testis: Desensus ve maldesensus teorileri

Doç. Dr. Tarkan Soyğür
A.Ü.T.F. Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD

Normal spermatogenezin meydana gelebilmesi için intrabdominal gelişen testislerin normal vücut ısısından daha serin bir ortam olan skrotuma inmeleri gerekmektedir. Gier ve Marion 1969'da testiküler inişi 3 faz halinde tarif etmişlerdir (1). Bunlardan ilki intaruterin (İU) 7-8. haftadaki mezonefrozun dejenere olması ile gelişen nefrojenik yer değiştirme fazı, ikincisi 21. haftaya dek süren ve metanefroz seviyesinden internal inguinal ringe kadar inişi içeren transabdominal faz ve sonuncusu ise 28. haftada başlayan ve prosesus vajianlis ile birlikte inguinal kanaldan geçişi içeren transinguinal fazdır.

Bugün için de kabul gören bu fazlardan; transabdominal geçişte, lomber vertebraların ve pelvisin hızlı büyümesi nedeni ile testisin rölatif olarak internal ring seviyesine geldiği kabul edilir. 28. haftadaki hızlı inguinal geçişten sonra testis 30-32. haftalara kadar ekstrakanaliküler geçişini de tamamlayıp skrotuma inmiş olur.

Bu iniş sırasındaki zamanlamalar ve ana hatlar birçok yazar tarafından kabul görse de 23. haftadan sonraki olayları, yani internal ring seviyesinden skrotuma kadar inişi açıklayabilen tek bir teori yoktur.

Endokrin Faktörler

Toppari ve Kaleva 1999'daki çalışmalarında testiküler iniş için normal çalışan hipotalamo-hipofiz-gonad aksının vazgeçilmez olduğunu ortaya koymuşlardır (2). Gonadotropin sentezindeki, androjen biyosentezindeki ya da androjen etkisindeki defektler inmemiş testis ile sonuçlanabilir.

Androjenler: Testesteron (T) ve dihidrotestesteron (DHT) direk ya da indirek olarak testiküler inişte rol oynamaktadır. Genel olarak bakıldığında intrauterin T yetersizliği; GnRH yetersizliğine ya da LH reseptörlerindeki defekte bağlı LH yetersizliğine, veya T biyosentezindeki proteinlerin fonksiyonel mutasyonlarına bağlı gelişebilir. Hutson 1994'de T ve DHT'nun nöroendokrin mekanizma ile genitofemoral sinirden (GFS) kalsitonin gen ile ilişkili pep-

tid (KGİP) salınmasını uyardığını ortaya koymuştur (3). Özellikle androjen insensitivite sendromlu hastalarda testislerin bilateral olarak internal ring seviyesinde kalmaları bu teoriyi destekler niteliktedir (4). Hutson ve Shono'nun çalışmaları ise transabdominal geçişte androjenlerin rolünün olmadığını, yetersiz androjenizasyonun özellikle transinguinal geçişte etkili olduğunu ortaya koymuştur (5). Lim ve arkadaşlarının 2000 yılındaki çalışmasında, DNA örneklerinde androjen reseptörü çalışılmış ve inmemiş testisli olgularda ekson-1 bölgesindeki CAG trinükleotidinde farklılıklar olduğu saptanmış ve bunun androjen reseptörlerini etkileyerek inmemiş testis patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (6). Diğer taraftan Hadziseli-movic'in yaptığı çalışmalarda androjenlerin, özellikle intaruterin dönemde, gonosit'lerin Ad spermatogonia'lara transformasyonuna yol açtıkları, yetersiz İU- LH, FHS ve T piklerinin bu transformasyonun yetersiz olmasına rol açtıkları ve bu durumun da gelecekteki fertilitate potansiyeli ile yakından ilgili olduğu gösterilmiştir (7). Bu görüşten hareketle bazı merkezlerde inmemiş testisli olgularda post-natal ilk 6 ay içinde GnRH nasal spreyleri uygulanmaktadır. Bu tedavi şekli ile testisler skrotuma inmele dahi gonosit transformasyonunun sağlanacağı ve gelecekteki fertilitate potansiyelinin arttırılabileceği öne sürülmektedir.

Mülleriye İnhibe Edici Faktör (MİF): Normalde MİF seviyeleri postnatal ilk yılda, 4-12. aylarda, pik yapar ve daha sonra düşer. Yamanaka ve arkadaşları inmemiş testisli olgularda olması gereken MİF pikinin olmadığını ortaya koymuşlardır (8). MİF'in özellikle intrabdominal iniş fazında rol oynadığını ve bilateral inmemiş testisli olgularda, unilateral olgulara göre MİF eksikliğinin daha anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Ancak MİF'den yoksun farelerde de testiküler inişin gerçekleşmesi, MİF aşırı ekspresyonu olan dişi farelerde ovaryen inişin gözlenmemesi ve intraabdominal testisli olguların çoğunda diğer müller kanallı artıklarının olmayışı MİF'in testiküler inişteki rolünü sor-

gular nitelikteki bulgulardır (9).

Östrojenler: Östrojenlerin hatalı testiküler inişte rol oynayabilecekleri üzerinde durulmaktadır. Bazı hayvan çalışmalarında, prenatal östrojen uygulamalarının trans-abdominal testiküler inişi durdurduğu gösterilmiştir (6). Skakkebaek ve arkadaşları inmemiş testis, hipospadias ve yetersiz semen kalitesi insidansının giderek arttığını ve buna neden olan temel olayın da çevresel östrojenlere aşırı maruziyet olduğunu iddia etmişlerdir (10). Buna karşın inmemiş testisli olguların anneleri ile kontroller arasında, hamilelik döneminde, anlamlı bir östrojen farkının olmadığı da gösterilmiştir (11).

Desendin: Gubernakular gelişimde androjen sitümlasyonunun rolü üzerine çelişkili birçok sonucunun ortaya konması, gubernakular gelişimde desendin adı verilen, androjenden bağımsız, gubernakuluma spesifik bir büyüme faktörünün rol oynadığı hipotezinin ortaya atılmasına yol açmıştır. Fetal domuz modellerinde yapılan çalışmalarda intraabdominal geçiş fazı sırasında gubernakular hücre büyümesini uyaran, düşük molekül ağırlıklı bir faktörün salgılandığı gösterilmiştir (12). Bu parakrin büyüme faktörünün desendin olduğu, testisten salındığı ve androjenlerden bağımsız olarak gubernakular hücre büyümesini ve birlikte glikozaminoglikan, hyaluronik asit ve kollajen sentezini arttırdığı belirtilmiştir (12).

Gubernakulum

Gubernakulumun testiküler inişteki rolü hakkında pek çok teori ortaya atılmıştır. Bunlar arasında, gubernakulumun testise kılavuzluk ederek inişi kolaylaştırması, şişerek inguinal kanalı genişletmesi, gubernakulumun kontraksiyonu, traksiyonu ve involusyonu sayılabilir. Bu teorilerden hiçbirisi tek başına inişi açıklamasa da gubernakulumun testiküler inişte major bir rol oynadığı kesindir. Gubernakulum ile skrotum arasında tam fikse bir yapışma söz konusu değildir. Gubernakulum iniş sırasında testisi eksternal ring seviyesinde tutmaktadır. Böylelikle embriyonun diferansiyel büyümesi sırasında böbrekler kraniale doğru giderken, testis kaudal bir migrasyon göstermektedir. Bu migrasyon sırasında açık olan prosesus vajinalis testisin abdominal geçişini kolaylaştırmaktadır (13). Gubernakulumun bu fonksiyonu sırasında bir çok hormon, transkripsiyon faktörü ve nöral faktor rol oynamaktadır. Bunlardan önemli bir tanesi KGİP'dir.

Genitofemoral Sinir ve Kalsitonin Gen-İlişkili Peptid

İlk olarak Hutson GFS'in testiküler inişi ve gubernakular farklılaşmayı indüklediğini ortaya koymuştur (14). Burada androjenler önemli bir rol oynarak GFS hücrelerini arttırmakta ve bunlar da KGİP yolu ile gubernakular migrasyonu uyarmaktadır. Gerçekten daha sonra yapılan çalışmalar KGİP'nin GFS ve dallarında aktif nörotransmitter olarak görev yaptığını göstermiştir (15). Cain, daha sonra intrauterin dönemde, maksimal androjen aktivitesi başlamadan hemen önce, lomber spinal kord seviyesinde, kremaster nükleusuna yakın androjen reseptörlerinin varlığını göstermiş ve bu reseptörlerin androjenlerce uyarılması ile gubernakulumun ritmik kontraksiyonlar ile yüksek derecede motilite gösterdiğini belirtmiştir (16). Buradan hareketle, androjenlerin, testiküler iniş sırasında KGİP yolu ile seksüel olarak dimorfik olan GFS'in gelişmesini ve morfolojisini regüle ettikleri hipotezi ortaya atılmıştır. Ancak bu görüşün karşısında olan ve KGİP salınımının, tam tersi, androjen çekilmesi ile arttığını ve kremaster nükleusunun androjen bağımlı olmadığını öne süren görüşler de mevcuttur (17,18). Ayrıca Heyns, gubernakulumun kas komponenti içermediğini ve bu nedenle GFS ve KGİP'in testiküler iniş sırasında bir rolü varsa bile bunun gubernakulum üzerinden değil, kremaster kası üzerinden olabileceğini belirtmiştir (19).

Epididim

Inmemiş testisli olgularda sıklıkla epididimal anomalilerin de birlikte görülmesi, testiküler iniş ile epididim arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Bu anomalilerin inmemiş testise yol açan bir sebep mi yoksa inmemiş testisin bir sonucu mu olduğu ise belli değildir. Normal testiküler iniş için mutlaka epididime gereksinim olduğu hipotezi, epididimal eliminasyonun ya da epididimal agenezinin testiküler inişi engellemediğinin ortaya konulması ile çürütülmüştür (20,21). Genel olarak kabul edilen görüş, inmemiş testis ile birlikte görülen epididimal füzyon anomalilerine, inmemiş testise yol açan benzer faktörlerin neden olduğu yönündedir. Gerçekten, inmemiş testisli olgularda %36 ile %90 arasında değişen oranlarda epididimal ve vazal anomaliler bildirilmektedir (22,23). Ektopik testislerin ise %39'unda ciddi epididimal anomaliler saptanırken, %33 olguda sadece epididimal

elongasyon saptanmış ve kalan %29 olguda ise epididim normal olarak bulunmuştur (23). Epididimal anomaliler ile birlikte görülen inmemiş testisli olgularda ise patent prosesus vajinalis oranları normal inmiş testislere göre (%34) oldukça yüksek (%72) bulunmuştur (24). Elder, patent prosesus vajinalisi olan herni ya da hidroselli olguların %50'sinde epididimal anomali saptarken, prosesusu kapalı olgularda bu oranı %10 olarak rapor etmiştir (25). İnmemiş testisli olgular incelendiğinde ise eğer prosesus vajinalis kapanmamışsa, epididimal anomali oranı %71 iken, prosesusu kapanmış olgularda bu oran %16 olarak bulunmuştur (25). Sonuç olarak; inmemiş testisler ile birlikte bulunan epididim anomalilerinin en önemli etkisi bu olguların gelecekteki fertilitate potansiyelleri üzerine olmaktadır. İnmemiş testisli olgular erken yaşta tedavi edildiklerinde

spermatogenez korunurken var olan duktal füzyon anomalileri infertiliteye yol açabilmektedir.

İntraabdominal Basınç

Konjenital olarak abdominal kas gelişimi yetersiz ya da ajenetik olan ve bu nedenle düşük intraabdominal basıncı olan; Prune-Belly Sendromlu, Kloakal Ekstrofli, Omfalo-selli ya da Gastroşizisli olgularda inmemiş testis sıklıkla görülmektedir. İntraabdominal basıncın, intraabdominal iniş fazında yardımcı bir rol üstlendiği ancak, transinguinal geçişte oldukça önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (13,26). İntrauterin dönemdeki patent prosesus vajinalis, muhtemelen artan intraabdominal basınç ile birlikte rol oynarak transinguinal geçişi kolaylaştırmaktadır.

Kaynaklar:

- Gier HT, Marion GB: Development of mammalian testes and genital ducts. *Biol Reprod.* 1969 1:Suppl 1:1-23.
- Toppari J, Kaleva M: Maldescendus testis. *Horm Res.* 1999, 51(6):261-269.
- Hutson JM, Baker M, Terada M, Zhou B, Paxton G: Hormonal control of testicular descent and the cause of cryptorchidism. *Reprod Fertil Dev.* 1994;6(2):151-6.
- Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, Shimura N, Tait AD, Hughes IA: Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome.
- Shono T, Ramm-Anderson S, Goh DW, Hutson JM: The effect of flutamide on testicular descent in rats examined by scanning electron microscopy. *J Pediatr Surg.* 1994, 29(6):839-44.
- Lim HN, Chen H, McBride S, Dunning AM, Nixon RM, Hughes IA, Hawkins JR: Longer polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with moderate to severe undermasculinized genitalia in XY males. *Hum Mol Genet.* 2000, 22;9(5):829-34.
- Hadziselimovic F: Cryptorchidism, its impact on male fertility. *Eur Urol.* 2002 41(2):121-3.
- Yamanaka J, Baker M, Metcalfe S, Hutson JM: Serum levels of Mullerian inhibiting substance in boys with cryptorchidism. *J Pediatr Surg.* 1991 26(5):621-3.
- Behringer RR: The in vivo roles of mullerian-inhibiting substance. *Curr Top Dev Biol.* 1994;29:171-87.
- Jensen TK, Jorgensen N, Punab M, Haugen TB, Suominen J, Zilaitiene B, Horte A, Andersen AG, Carlsen E, Magnus O, Matulevicius V, Neramo I, Vierula M, Keiding N, Toppari J, Skakkebaek NE: Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol.* 2004, 159(1):49-58.
- Key TJ, Bull D, Ansell P, Brett AR, Clark GM, Moore JW, Chilvers CE, Pike MC: A case-control study of cryptorchidism and maternal hormone concentrations in early pregnancy. *Br J Cancer.* 1996, 73(5):698-701.
- Fentener van Vlissingen JM, Koch CA, Delpech B, Wensing CJ: Growth and differentiation of the gubernaculum testis during testicular descent in the pig: changes in the extracellular matrix, DNA content, and hyaluronidase, beta-glucuronidase, and beta-N-acetylglucosaminidase activities. *J Urol.* 1989, 142(3):837-45.
- Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF: Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev.* 1997 18(2):259-80.
- Beasley SW, Hutson JM: The role of the gubernaculum in testicular descent. *J Urol.* 1988;140(5 Pt 2):1191-3.
- Hutson JM, Williams MP, Attah A, Larkins S, Fallat M. Undescended testes remain a dilemma despite recent advances in research. *Aust N Z J Surg.* 1990, 60(6):429-39.
- Cain MP, Kramer SA, Tindall DJ, Husmann DA: Expression of androgen receptor protein within the lumbar spinal cord during ontologic development and following antiandrogen induced cryptorchidism. *J Urol.* 1994, 152(2 Pt 2):766-9.
- Barthold JS, Mahler HR, Newton BW: Lack of feminization of the cremaster nucleus in cryptorchid androgen insensitive rats. *J Urol.* 1994, 152(6 Pt 2):2280-6.
- Barthold JS, Mahler HR, Szyzak TJ, Newton BW: Lack of feminization of the cremaster nucleus by prenatal flutamide administration in the rat and pig. *J Urol.* 1996, 156(2 Pt 2):767-71.
- Heyns CF: The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. *J Anat.* 1987 Aug;153:93-112.
- Frey HL, Rajfer J: Incidence of cryptorchidism. *Urol Clin North Am.* 1982, 9(3):327-9.
- Hutson JM, Williams MP, Fallat ME, Attah A: Testicular descent: new insights into its hormonal control. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1990;12:1-56.
- Koff WJ, Scaletsky R: Malformations of the epididymis in undescended testis. *J Urol.* 1990 143(2):340-3.
- Mollaeian M, Mehrabi V, Elahi B: Significance of epididymal and ductal anomalies associated with undescended testis: study in 652 cases. *Urology.* 1994 43(6):857-60.
- Barthold JS, Redman JF: Association of epididymal anomalies with patent processus vaginalis in hernia, hydrocele and cryptorchidism. *J Urol.* 1996 156(6):2054-6.
- Elder JS: Epididymal anomalies associated with hydrocele/hernia and cryptorchidism: implications regarding testicular descent. *J Urol* 1992a, 148:624-26.
- Attah AA, Hutson JM: The role of intra-abdominal pressure in cryptorchidism. *J Urol.* 1993, 150(3):994-6.

Yardımcı üreme tekniklerinde gebeliği öngörme için bir algoritm

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

Spermin fertilitite potansiyelini öngörmeye sperm nükleer (n) DNA bütünlüğünün kullanışlı bir indikatör olduğu kabul edilmektedir. İleri derecede nDNA hasarı olan spermilerin IVF ve ICSI'den sonra düşük fertilizasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Sperm, DNA kaynağı olarak nükleustan başka mitokondriada da genoma sahiptir. Bir çok hastalıkta mitokondrial (mt) DNA mutasyonları tanımlanmıştır. mtDNA delesyonu; yetersiz oksidatif fosforilasyona ve yetersiz sperm motilitesine neden olabilir. mtDNA tamamen karakterize edilmiş değildir ve yardımcı üreme tekniği başarısındaki potansiyeli de henüz tam anlamıyla ortaya konamamıştır.

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

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

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

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

Çeviri:

Doç. Dr İzak Dalva

Bayındır Hastanesi Üroloji Bölümü, Ankara

Mikrodisseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (Mikro TESE) ile azoospermik faktör (AZF) delesyonlu hastaların klinik analizi

Tsujimura A, Matsumiya K, Takao Y, Miyagawa Y, Koga M, Takeyama M, *Int J Androl.* 2004 Apr;27(2):76-81

Y kromozomundaki AZF'nin (azoospermia faktor) mikrødelesyonu idiyopatik erkek infertilitesinin önemli bir genetik bileşeni olarak gösterilmektedir ve AZF delesyon vakaları non-obstrüktif azoospermili (NOA) erkeklerde %15-20 arasında bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda AZF delesyonlu azoospermik hastaların ve delesyonu olmayan hastaların klinik karşılaştırması net bir şekilde belirtilmemiştir. Testiküler sperm çıkartılmasında yeni bir teknik olan mikrodisseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (Mikro TESE), NOA'lı hastalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Testiküler spermatozoa güvenli bir şekilde bulunmasına rağmen AZF delesyonlu hastalarda sperm ekstraksiyon oranları net bir şekilde bilinmemektedir.

İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile birleştirilmiş TESE tedavisi şu anda NOA vakalarında ilk adım tedavi olarak kullanılmaktadır. Seminifer kanalların mikroskopla ayırt edildiği bir mikro cerrahi TESE prosedürünün son zamanlarda kullanıldığı bildirilmiştir. Mikroskopla direkt görüntüleme avantajlıdır. Çünkü daha fazla spermatogonik olarak aktif germ hücreleri içerdiği tahmin edilen daha büyük, daha opak, beyazımsı tübüller ayırt edilebilir. Spermatozoa eğer testislerde mevcutsa böylelikle ayırt edilebilir ve elde edilebilir. NOA'lı hastalarda Mikro TESE ile spermatozoa elde etme oranının (%42.9) konvansiyonel TESE'den (%35.1) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Tsujimura ve arkadaşları, 2002a). Bununla birlikte AZF delesyonlu NOA hastalarında Mikro TESE'nin etkinliği iyi bir şekilde dekümante edilmemiştir.

Bu yeni çalışmada NOA hastalarında AZF delesyonları analiz edilmiş ve sonra AZF delesyonlu ve delesyonsuz hastalar arasında Mikro TESE'den sonraki cerrahi sonucu da içeren çeşitli faktörlerin kıyaslaması yapılmıştır.

Mikro TESE geçiren 60 hasta bu retrospektif çalışmada yer almıştır. NOA'lı bütün hastalar özgeçmişleri, fizik muayene ve endokrinolojik profilleri temel alınarak değerlendirilmiştir. Bu hastalar TESE ve sperm dondurulması için programa alınmıştır. Kromozom anomaliği olan hastalar

çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar 32.4 ± 4.6 yaşlarındadır ve infertilite süreleri 42.4 ± 31.0 aydır.

AZF bölgesinin delesyonu 60 hastada genomik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyonu ile analiz edilmiştir. Büyüklük, varikozel varlığı, histoloji, kanalların mikroskopik görünümü ve sperm elde etme sonucunu içeren testiküler özellikler AZF delesyonlu ve delesyonsuz hastalarda kıyaslanmıştır. Ayrıca lüteinize hormon (LH), folikül-stimüle hormon (FSH), total testosteron (TT), serbest testosteron (FT), östradiol (E-2) ve prolaktini de (PRL) kapsayan endokrinolojik profiller de gruplar arasında kıyaslanmıştır.

Genomik PCR, %10'luk bir delesyon oranı vererek 60 hastanın 6'sının AZF delesyonu olduğunu açığa çıkartmıştır. Bu 6 hastanın 3'ü AZF bölgesinin birden fazla yerinde delesyon içermektedir. Halbuki geriye kalan 3 hastanın hepsi sadece AZF'de yeralan tek bir delesyona sahiptir. AZF delesyonlu ve delesyonsuz iki grup arasında testis büyüklüğü, varikozel oranları ve sperm elde etme oranları büyük farklılıklar göstermemektedir. Testiküler histoloji için sertoli cell-only sendrom (SCO) AZF delesyonlu hastalarda delesyonsuz hastalara nazaran daha yaygındır. Cerrahi mikroskop altında testiküler kanalların görünümü AZF delesyonlu 6 hastanın 3'nün heterojen kanallara sahip olduğunu göstermiştir. Hormonal değerler de bu iki grup arasında kıyaslanmış fakat herhangi bir farklılık görülmemiştir.

Sonuç olarak gruplar arasında testis büyüklüğü, varikozel oranları, testiküler histoloji benzerlik göstermektedir. Endokrinolojik profillerde ve sperm ekstraksiyon oranlarında büyük farklılıklar görülmemiştir. AZF delesyonları NOA hastalarında spesifik özellikleri ortaya çıkarmış görünmemektedir.

Çeviri:

Dr. Mehmet Çetinkaya

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Üroloji AD**

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

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

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

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

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

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

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

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

Çeviri:

Dr. Fazlı Polat

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Spermin morfolojik değerlendirmesinde değerlendirilen total sperm sayısının belirlenmesi

Kuster CE, Singer RS, Althouse GC.
Theriogenology. 2004 Feb;61(4):691-703

Spermatozoa'nın morfolojik değerlendirilmesi, semen analizinin önemli bir komponentidir. Klinisyenler, androloji laboratuvarlarından tanı ve tedavi amaçlı yardım alırlar ve sperm morfolojisinin araştırılması fertilité çalışmalarının bir parçasıdır. Morfolojik değerlendirmede sağlıklı karar verebilmek için, spermatozoa sayısı önemlidir. Sağlıklı karar örneğin niteliği, gözlenen miktarda sperm örneğinin güvenlik sınırı ve örnek miktarının etkileşimi gibi temel istatistiksel prensiplerin uygulanmasıyla verilebilir. Bu yazı spermatozoa'nın morfolojik değerlendirmesiyle, bu istatistiksel prensiplerin uygulanması arasındaki ilişkileri ayrıntılı olarak belirtmektedir.

Yazıda, okuyucuya sperm morfolojisi değerlendirilirken gözlemlenen spermatozoa sayısının önemi hakkında bilgi vermek ve bir kılavuz oluşturarak, pratikte nasıl kullanılacağı hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır. Başarılı bir fertilizasyon elde edilmesi ve erken embriyonik gelişimin devamının sağlanması spermatozoaya bağlıdır. Tek bir ejakülatın potansiyel fertilitéyi belirlemedeki güvenilirliği ni tek bir in vitro testle belirlemek güçtür.

Damızlık hayvan programlarında, sperm morfolojisinin eşik değerlerini bilimsel olarak tanımlama ve bu eşik değerlerin uygulanabilirliği tartışılmıştır. Günümüzde bir ejakülatındaki morfolojik olarak normal sperm oranının %70-80 oranında olmasının, optimum fertilité için gerekli olduğu görüşü büyük oranda destek görmektedir.

Bir ejakülatındaki morfolojik olarak normal tahmin edilen spermatozoa yüzdesi normal hücrelerin, total spermatozoa sayısına bölünmesiyle ve 100 ile çarpılmasıyla elde edilir. Ejakülat, milyonlarca hücre içerdiğinden spermelerin tek tek sayılması mümkün değildir. Fakat güvenlik aralığı [Confidence Interval (CI)] olarak bilinen sınırların uygulanmasıyla, istatistiksel olarak tahmini miktarı belirtebiliriz. Araştırmacılar bilinen güvenlik aralığı ile klinik olarak normal yada anormal sperm sayısını tahmin edebilirler. Gü-

venlik aralığı sayılan hücre sayısı ile ilişkilidir. Sayılan hücre sayısı arttıkça, güvenlik aralığı daralır ve daha net sonuçlar alınır. Yeterli sayıda sayılan sperm örneğinde, normal morfolojiye sahip sperm oranı %75'in üzerinde ise ejakülat kalitelidir. Örneğin; bir ejakülatta 50 sperm sayıldığında ve bunların 43'ü (%85.1) normal morfolojiye sahip olduğunda, bu örnek normal kabul edilebilirken, toplam 10.000 sperm sayıldığında; bunların 7571'i (%75.7) normal morfolojiye sahip olduğunda yine normal kabul edilmektedir. Bu da sayılan total sperm sayısı arttıkça eşik değer in düştüğünü göstermektedir. Ara değerlerde ise daha fazla sayım yapılmalıdır.

Laboratuvarlar arası kıyaslama problemleri olabileceğinden, aynı kaynaktan alınan örnekler simültane olarak incelenmelidir. Ejakülatın transferi, preparasyonu ve teknisyenin deneyimi sistematik hatalara yol açabilir. Laboratuvarlar arasındaki klasifikasyon sistemlerinin farklı olması, morfolojik alt kategorilerin belirlenmesinde farklı sonuçlar doğurabilir. Ki-kare testi yada güvenlik aralığı baz alınarak elde edilen sonuçlar, çeşitli nedenlere bağlı olarak farklılık oluşturabilir. Bu nedenle laboratuvarlar arası ortak karara varılabilmesi için alternatif yaklaşımlara gerek duyulmaktadır.

Her örnekte, minimum 50 hücrenin sayılması pratik olacaktır. Normal morfolojiye sahip spermatozoa sayısı ara değerde ise saymaya devam edilir. Bu durumda 100 hücre sayılması uygun olacaktır. 200'den fazla hücre sayılması, kesin bir karara varılmasını netleştirmesine rağmen zaman alıcıdır. Referans androloji laboratuvarlarından beklentilerin yüksek olması, sonuçlardaki kesinlik ve güvenliliğin laboratuvar sonuçlarına yansımaları gerektirir.

Çeviri:

Dr. Engin Doğantekin, Yrd. Doç. Dr. M. Murat Şamlı
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sperm reaktif oksijen türevleri üretimi, sperm morfolojik defektleri ve sperm deformite indeksi arasındaki ilişki

Aziz N, Saleh RS, Sharma RK, Jones IL, Esfandiari N
Fertil Steril. 2004 Feb;81(2):349-54

Spermatozoanın düşük miktarda ürettiği reaktif oksijen türevlerinin (ROT) spermin kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunda etkisi bilinmektedir. Seminal yüksek ROT düzeyleriyle, membran yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu sperm fonksiyonları ve canlılığının azaldığı bildirilmektedir. İnfertil erkeklerin %40'ında görülen yüksek ROT düzeylerinin IVF sonuçlarıyla ters orantılı olup, düşük ROT bulunan infertil erkeklere göre beş kat az gebelik ihtimali bildirilmektedir.

Sperm deformite indeksi (SDI), sayılan sperm başına hesaplanan ortalama morfoloji kusurudur. Spermin morfolojik kalitesinin yeni sayısal ifadesi olarak sperm fonksiyonu ve in-vitro fertilizasyon başarısını öngörmede normal morfolojik kriterlere veya diğer anomali indekslerine göre daha başarılı olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada semen ROT düzeyleri ile sperm morfolojisi ve sperm deformite indeksi ilişkilendirilmeye çalışılmaktadır.

Sperm konsantrasyonu 10^6 /ml olan 39 infertil, 13 sağlıklı fertil erkekten semen alınmaktadır. Peroksidaz pozitif lökositler myeloperoksidaz boyama ile test edilip, $<10^6$ /ml lökosit normal kabul edilmektedir. Luminal prob ile kemiluminans assay yapıp, 39 infertil hastadan 14'ü düşük ROT (1×10^6 cpm per 20×10^6 sperm), 25' i yüksek ROT ($>1 \times 10^6$ cpm per 20×10^6 sperm) grubunu oluşturmaktadır.

Morfoloji Eliasson ve arkadaşlarının modifiye ettiği kesin sperm morfoloji kriterleri ile değerlendirilmiş. Burada anormal sperm birden fazla morfoloji kusuru gösteriyorsa birden fazla sınıfa dahil edilip morfolojik bozukluğun tipine bakılmaksızın tümü toplanıp sayılan sperme bölünerek SDI hesaplanmaktadır. Başı hafif uzamış spermatozoa, yuvarlak başa ve sağlam akrozoma sahip spermatozoa, normal başa ve kalınlaşmış orta parçaya sahip spermatozoa gibi ara formlar da anormal olarak kabul edilmektedir.

Sağlıklı donörler ve düşük ROT grubunda sperm ROT

üretimi farklı olmayıp yüksek ROT grubunda lökosit sayısı önemli derecede yüksek bulunmuştur. Sağlıklı donörler ve düşük ROT grubu, yüksek ROT grubuna göre anlamlı derecede yüksek sperm konsantrasyonu ve motilitesine sahiptirler. Sağlıklı donörler ve düşük ROT grubunun sperm konsantrasyonu aynı olup sperm motilite yüzdesinin fark gösterdiği tespit edilmiştir. Ortak analizde sperm ROT üretimi ve sperm konsantrasyonu ve sperm motilite yüzdesi arasında negatif korelasyon bulunduğu belirtilmektedir.

Seminal ROT düzeyleri ve amorf baş, kusurlu akrozom, orta parça defektleri, sitoplazmik dropletler, kuyruk anomalileri ve SDI skorları arasında belirgin bir pozitif korelasyon görülmektedir. Ancak seminal ROT düzeyleri ve küçük baş, büyük baş, piriform baş veya nükleer defektli spermatozoa sayısı arasında belirgin bir bağlantı bulunmamıştır. Sperm ROT üretimi ve sitoplazmik droplette sahip spermatozoa sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Artmış kuyruk defektli sperm sayısı ve yüksek sperm ROT üretimi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Çoklu kuyruk anomalileri, cinsiyet kromozomlarının anöploidisi dahil olmak üzere kromozomal anomalilere ilişkilendirilmiştir. Kuyruk bölgesindeki artmış sitoplazmanın artmış sperm ROT üretimiyle alakalı olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak sperm motilitesi, sperm morfolojisi ve SDI skorlarının belirlendiği standart semen analizi, seminal ROT düzeylerini ölçmek için gerekli olanakların bulunmadığı infertilite kliniklerinde, yüksek seminal ROT düzeyli infertil erkeklerin belirlenmesinde kullanılabilecek faydalı bir araç olarak belirtilmektedir.

Çeviri:

**Tıbbi Biyolog Aslı Karan, Uz. Dr. A. Arman Özdemir
S. B. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Hastanesi**

Yuvarlak hücre enjeksiyonundan sonra sitogenetik anomaliler ve gelişim duraklaması

Benkhalifa M, Kahraman S, Biricik A, Serteyl S, Domez E, Kumtepe Y, Qumsiyeh MB.
Fertil Steril. 2004 May;81(5):1283-8

Ogura Yanagimachi ve Kimura-Yanagimachi ROSI'nin olgun hayvan oositlerine enjeksiyonu yapıldığında uygun embriyo gelişimini başlatabildiğini rapor etmişlerdir. İnsan klinik araştırmaları daha dikkat çekici ve karışık sonuçlar vermiştir. 1998 yılından önce alınan bir literatür taramasında 648 oosit enjeksiyonu ve 80 siklusda sadece 10 hamilelik ve 9 doğum gerçekleştirilebilmiştir. Bu oran elon-ge spermatid enjeksiyonunun yarısından daha azdır ama daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır. Çoğu sağlıklı doğumların geç dönem spermatid enjeksiyonunun sonucunda olduğu görülmüştür. Kromozom ve gen defektleri erken gelişim döneminde implantasyon başarısızlıklarında ve hamilelik kayıplarında önemlidir. Bu çalışma ROSI'nin sınırlı başarısının nedenini saptamak ve implantasyon öncesi gen taramasından (PGD) sonra anöploidi olmayan implante embriyoların akıbetini saptamak için yapılmıştır.

Hastalar risklerine ve alternatiflerine dikkat edilerek uygun biçimde seçilmişlerdir. Prosedüre en az 3 ejakulasyon örneği ile saptanmış azoospermik hastalar dahil edilmiştir. Oositlerin alındığı aynı günde lokal anestezi altında açık biyopsi ile testiküler doku elde edilmiştir. Testiküler örnek içindeki yuvarlak spermatidler diğer yuvarlak hücrelerden ayrılmıştır. Spermatidlerin çapları 8-10 mikrometre arasındadır ve çekirdeğin periferinde yoğunlaşmış materyel bulunmaktadır. Overin hormon stimülasyonu ve oosit toplanması standart IVF protokolleriyle yapıldı. Fertilizasyon enjeksiyondan 16-18 saat sonra değerlendirildi ve tam olarak 2 farklı prekürsör nükleer cisim içeren pronükleusun bulunması normal olarak değerlendirildi. Embriyonun özelliği 24 saatlik kültürden sonra incelendi. Embriyo transferi PGD prosedürüne uygun biçimde kültürün 3. ve 4. gününde yapıldı. Transferden sonra hamilelik B-hCG düzeyleri ile değerlendirildi.

Çalışmada 14 erkeğin genetik ve fenotip özelliği takip edildi. Bu non-obstrüktif azoospermik hastaların 2'sinde germinal aplazi, 4'ünde matürasyon duraklamasıydı. Birinde 47XXY ve altısında G-band karyotipi saptandı (iki-

sinde AZFc delesyonu). 14 kadından 143 oosit çıkarıldı ve bunlar sadece 7 erkekten alınan yuvarlak spermatidlere enjekte edildi. 92 oositte fertilizasyon başarısızlığı ve dejenerasyonu saptandı ve fertilizasyon oranı %36 olarak saptandı. Ancak biyokimyasal ve klinik hamilelik hiçbir hastada gerçekleşmedi.

Erkek infertilite vakalarında ROSI ve ROSNI'den sonra gelişimin neden durduğunu açıklayan birkaç bilgi var. Anormal veya hasar görmüş sentrozom anormal iğ formasyonuna ve gelişim duraklamasına neden olmaktadır. Ayrıca mayoz eksiklikleri, cinsiyet kromozom anomalileri gibi geniş sayısal ve yapısal rearanjmanlarla birlikte bulunabilir. Bu çalışma daha çok erkek infertilite vakalarında ROSI'nin başarısızlığını açıklar. Olgunlaşmamış spermatid sitoplazması oositleri aktive etmeyebilir ve/veya genetik eksiklikler gelişimi engelleyebilir. Bu çalışma yardımcı üreme tekniği olarak ROSI'nin başarısızlığının sitolojik ve sitogenetik hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bu bilgi ne başarılı ROSI'den sonra artmış kromozom anomalilerini ne de imprinting anomalilerini açıklamaz. Doğal seleksiyon açık bir şekilde anormal zigotların oositlerin ve embriyoların eliminasyonunda rol oynamaktadır. PGD bu seleksiyon işleminden kaçan embriyoların değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bununla birlikte seçilmiş embriyoların transferi ve implantasyonu başka şansı olmayan vakalarda ROSI'nin şansını arttırmasına rağmen günümüzdeki bilgiler ışığında ROSI'nin uygun bir yardımcı üreme tekniği olduğunu söyleyemeyiz.

Çalışmadan çıkarılabilecek sonuç ROSI'nin alternatif bir seçeneği olmayan çiftlerde denenmesi gerektiği, eğer denenecekse dikkatlice seçilmiş embriyoların bu metotta kullanılması zorunluluğudur.

Çeviri:

Dr. Mehmet Umul, Prof. Dr. Bülent Semerci
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Ejakulasyon sıklığı ve zamanın semen kalitesindeki değişime etkisi

Carlsen E, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE.
Fertil Steril. 2004 Aug;82(2):358-66

İnfertil erkeğin klinik değerlendirmesinde genellikle birden fazla semen örneğinin incelenmesi daha sağlıklıdır. Bu konuda en önemli değişkenlerden birisi cinsel perhiz süresi ve ejakülasyon sıklığıdır. Yine mevsimsel farklılıklara bağlı değişikliklere ait yayınlar da mevcuttur; yaz aylarında azalan semen kalitesi veya hiçbir değişikliğinin gösterilemediği çalışmalar gibi. Ateşin de semen kalitesini azalttığı bilinmektedir. Buna artifisiyel vücut ve skrotum artışları da dahildir.

Kopenhag Üniversitesi'ne Mart 1998-Haziran 1999 tarihlerinde başvuran 27 sağlıklı erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Grubun ortalama yaşı 24.4 yıldır, 5 erkek daha önce fertil olduklarını bilmektedir ve diğerleri bu konuda herhangi bir tedavi görmemiştir. Yine ortalama testis çapları sağ için 18.2 mL, sol için 18.4 mL olarak hesaplanmıştır. Çalışma boyunca olguların aylık semen ve kan örnekleri alınmış ve ejakülasyon sayıları ile ateşli oldukları dönemler kaydedilmiştir. Semen örnekleri WHO kriterlerine göre incelenmiştir.

Tüm erkekler 11-17 semen örneği getirmiş ve toplam 419 örnek incelenmiştir. Sperm konsantrasyonu 4 günlük perhiz döneminde %25.2/gün artış gösterirken, 4-6 gün arasında %11/gün ve 6 günden sonra %6.7/gün artış göstermiştir. Semen hacmi ilk 4 gün için gün başına %11.9, daha sonraki günler için %7.1 artış sağlamaktadır. Yine total sperm sayısı ilk 4 gün için gün başına %37.2, daha sonra ise %15.1 artmaktadır. Motilite ve morfoloji ise cinsel perhiz süresinden etkilenmemektedir. Mevsimsel olarak da; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Mayıs ayında Ekim'e göre daha yüksek sperm konsantrasyonu tanımlanmaktadır.

Ayrıca kışa göre bahar aylarında ejakülasyon sıklığında %18.4 daha fazla artış bulunmuştur. Ateş öyküsü olanlarda ilk 33-56 günde sperm sayısı %32.6 ve ilk 8-32 günde %35 azalmaktadır. Yine ateşten sonra ilk 8-32 günlük dönemde normal morfolojideki sperm sayısı %7.4 azalmakta, immotil sperm ise %20.4 oranında artış göstermektedir.

27 sağlıklı erkekte 17 aylık dönemde semen parametrelerindeki değişiklikler incelenmiş ve tek bir semen örneği ile sperm parametrelerini değerlendirmenin yeterli olmayacağı görüşüne varılmıştır. Buna göre en az 3 semen örneği ile değişkenlere bağlı hataların asgariye indirilebileceği görüşüne varılmıştır. Sperm sayısındaki pik artış 3-5. günlerde sağlanmaktadır, daha sonra ise anlamlı artış söz konusu değildir. Bu çalışmada perhiz süresiyle paralel sayı ve hacim artışı gösterilmekle beraber, eldeki data optimum perhiz süresini belirlemeye yeterli değildir. Motilite ve morfoloji ise hiçbir şekilde cinsel perhiz süresinden etkilenmemektedir.

Bu çalışmada vurgulanan veriler özellikle infertil erkek değerlendirilirken öyküde nelere dikkat etmemiz konusunda bir kez daha uyarıcı olması açısından önemlidir. Yine ÜYT ile hastadan semen örneği alınırken, sayı ve hacim açısından cinsel perhiz süresinin belirleyiciliği vurgulanmaktadır.

Çeviri:

Doç. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Yaşlı erkeklerde sperm miktarı

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

Çiftlerin yaşla birlikte fertilitesindeki düşme, daha çok 30 yaşla birlikte bayan fertilitesindeki düşmeye bağlıdır ve menopoza birlikte tamamen sonlanır. Bayan fertilitesindeki bu hızlı düşüş, çiftlerin yaşları birbirine çok yakın olduğundan, erkeklerde de yaşla birlikte fertilitite azalması olup olmadığını gölgelemekte ve bunu tespit etmek için yapılan çalışmaları zorlaştırmaktadır. Çok az sayıdaki çalışmada, yaşlı erkeklerdeki gerçek fertilitite azalan kadın fertilitesiyle birlikte ele alınarak çalışılmıştır.

Testiküler fonksiyonlarda yaşla birlikte, menopozdaki overlere benzer belirgin bir düşüş olmamasına rağmen, yaşlı erkeklerde testosteron üretiminde aşama aşama ve değişken bir düşüş görülmektedir. Yaşlı erkeklerdeki sperm miktarıyla ilgili yapılmış az sayıda çalışma, genel olarak infertilite kliniğine başvuran ve az sayıdaki 50 yaş üzeri erkeğe dayanmaktadır. Bu nedenden dolayı sağlıklı, infertil olmayan erkeklerdeki sperm miktarı, tespit edilmemiş prostat hastalıklarının medikal taramasının bir parçası olan prostat sitolojisi için verilen semen örneklerinde çalışıldı.

Seminal sitolojiye dayanan prostat kanser tespit çalışması için, asemptomatik ve prostat biyopsisi gerektirecek yüksek PSA düzeyleri olan 55 yaşlı erkek çalışmaya alındı. Katılımcılar transrektal ultrason ve prostat biyopsisinden hemen önce aynı gün tek semen örneği verdiler. Kontrol grubu 52 yaş altında 409 sağlıklı erkekten oluşmaktaydı. Standart semen toplama prosedürleri, fertiliteleri konusunda endişeleri olmayan bu yaşlı erkekler için modifiye edildi. Cinsel ilişkisiz periyod belirtilmedi. Kişiler spemenleri evlerinde verdiler. Örnek toplanması mevcut motiliteyi değerlendirmek için uygun olmadığından sadece sperm konsantrasyon ve morfolojisi değerlendirildi. Sperm konsantrasyonları ve morfolojisi için, boyasız örneklerde faz kontrast mikroskopisi kullanıldı. Defektler; baş defektleri, boyun ve orta parça defektleri ve kuyruk defektleri şeklinde sınıflandırıldı. Sonuçta yaşlı erkeklerin semen hacmi, sperm yoğunluğu ve toplam sperm mikta-

rı sırasıyla %20, %22 ve %22 oranında daha düşük bulundu. Tamamen normal semen analizi olan erkeklerin miktarı yaşlı erkeklerde (%30) genç erkeklere (%72) oranla belirgin şekilde düşüktü. Yaşlı erkeklerin daha yüksek oranda anormal morfolojili sperm, daha düşük sperm canlılığı ve daha yüksek oranda sperm kuyruk defekti, sitoplazmik atık ve teratozoospermi indeksi mevcuttu. Bunun aksine, yaşlı ve genç erkekler arasında sperm baş ve boyun morfoloji defektleri yönünden fark yoktu. Bu çalışmada, sperm konsantrasyonunun yaşla azalmadığı, semen hacminin yaklaşık %50, total sperm miktarının da %64 azaldığı gösterilmiştir. Ek olarak, sperm morfolojisi ve canlılığı, özellikle sperm kuyruk defektleri daha sık saptanmıştır. Sperm miktarı, ejakülat başına toplam sperm sayısı şeklinde ölçülür ve net olarak yaşlı erkeklerde azalırken, sperm hacmindeki azalmaya bağlı sperm dansitesi korunmaktadır. Normal sperm morfolojisi ve canlılığı azalmış olarak gözlemlendi. Bu bozuk morfoloji en fazla kuyruk morfolojisinde belirgindi. Bu tür artmış defektler germinal epitel ve/veya spermatogenezi yöneten iç programdaki dejeneratif değişiklikleri yansıtmaktadır.

Daha önce yapılmış sadece iki çalışmada 50 yaş üzeri infertil olmayan erkeklerde semen bulguları incelenmiştir. Çocuk sahibi olmuş 60 yaş üzeri 23 erkekle 20 genç erkek karşılaştırıldığı örnek sayısı az olan bir çalışmada semen hacminde anlamlı olmayan %20 azalma, sperm densitesinde anlamlı artma ve sperm miktarı ve morfolojisinde belirgin olmayan değişiklik gözlemlendi. 97 sağlıklı sigara içen erkekle, yaşı 50'nin üzerinde 47 sağlıklı laboratuvar çalışanının incelendiği başka bir çalışmada, özellikle 70 yaş üzerinde erkeklerde sperm dansitesinin aksine, semen hacmi ve toplam sperm miktarında artan bir düşüş eğilimi gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar yaşlılığın testis boyutlarına etkisinin sadece hayatın 8. dekadında anlamlı olduğunu gösteren post mortem bulgularla örtüşmektedir.

İnfertil olmayan yaşlı erkekler genç erkeklerle karşılaştırıldığında; sperm dansiteleri azalmamakta fakat azalmış

semen hacmi toplam sperm miktarındaki azalmayı maskeleyemektedir. Sperm morfolojisi ve canlılığı yaşla birlikte azalmaktadır. Bununla birlikte, bu yaş bağımlı azalmalar ciddi oranlarda olmamaktadır. Artan ilerlemiş yaş evlilikleri, tekrar evlenme sıklığı ve teorik olarak yaşam boyu baba olabilme kapasitesi olan erkeklerin uzun yaşam beklentisi gibi durumlar göz önüne alındığında, bu alandaki

çalışmaların yetersizliği dikkati çekmektedir. İnfertil olmayan erkeklerde daha detaylı çalışmalar gerekmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Dr. Taylan Oksay
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji AD, Isparta

Varikoselli infertil erkeklerde spermatozoadaki çekirdek hasarının değerlendirilmesi

Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Said TM, Sikka SC, Thomas AJ
Fertil Steril. 2003 Dec;80(6):1431-6

Varikoselli birçok hastada renal ya da adrenal toksik metabolitlerin reflüsü, bozulmuş hormon dengesi, spermatik venöz hipertansiyon, testiküler hipoksiye sekonder staz ve anormal ısı regülasyonu nedeniyle değişken bir spermatogenez gözlenir. Bu faktörlerin nasıl sperm fonksiyonuna zarar verdiği konusu tam olarak anlaşılamamıştır. Fujisava ve arkadaşları varikoselli infertil erkeklerde DNA polimeraz düzeylerinde belirgin bir düşüklük bulmuşlardır. Sonuç olarak DNA polimerazdaki düşüklüğün bu hastalarda spermatogenezde delesyonel etkiler oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bir diğer faktör ise oksidatif strez (OS). Hendlin ve arkadaşları bir çalışmada seminal OS'in artmış reaktif oksijen türevleri (ROS) ve azalmış total antioksidan kapasite (TAC) ile saptanabileceğini göstermişlerdir. Sperm membranının lipid peroksidasyonu, sperm metabolizmasındaki düzensizlikler, motilite ve fertilizasyon kapasitesini de içerecek şekilde sperm disfonksiyonu, artmış seminal OS düzeyleri ile korelasyon gösterir. Buna ek olarak OS, çift ya da tek iplikçikli DNA da kırıklara neden olmakta, sperm kromatininin bütünlüğünü etkilemektedir. Mevcut bilgiler göstermektedir ki artmış sperm çekirdek DNA hasarı, güçlü ve negatif bir şekilde doğal ve asiste fertilizasyonu etkilemektedir. Buna ek olarak sperm kalitesinin ölçümünde kromatin/DNA'nın bağımsız bir ölçüt olduğu ve standart sperm parametrelerinden (konsantrasyon, motilite, morfoloji) daha iyi diyagnoz ve prognoz tayini yapabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızın amacı, sperm kromatin yapısal incelemesi (SCSA) ve OS kullanılarak varikoselli infertil erkeklerin, varikoseli olmayan infertil erkeklerin ve normal sağlıklı donörlerin karşılaştırıldığı gruplarda sperm nükleer DNA hasarının araştırılmasıdır. Çalışmaya 31 varikoselli infertil hasta, 15 normal genital muayene bulgulu infertil hasta ve 16 normal fertil gönüllü katılmıştır. Bu gruplarda sperm parametreleri karşılaştırıldığında varikoselli infertil erkeklerde normal fertil kontrol gruplarına göre belirgin düşüklük izlenmiştir. Ayrıca, varikoseli olmayan infertil gruplara

göre de belirgin düşüklük izlenmiştir. Varikosel grubunda TAC seviyesi belirgin olarak az bulunmuştur.

Varikoselin sperm fonksiyonlarını negatif etkilediğinin bilinmesine rağmen kesin mekanizma henüz açıklanamamıştır. Varikosel OS ile güçlü bir birliktelik göstermektedir. Bu birliktelik nitrik oksit düzeylerindeki artışa, dilate venlerden salınan NO sentaz ve ksantin oksidaz'a bağlanabilir. Bir diğer faktör ise seminal ve kan plazmasındaki antioksidan savunmanın azalmış olmasıdır. Yüksek düzeydeki OS'in DNA fragmentasyonuna yol açtığı bilindiğinden varikoselli infertillerde artan OS spermatozoadaki DNA hasarını açıklamaktadır. Suni olarak üretilen ROS, bazlı veya bazsız alanları etkilemekte, delesyonlara, frame shift'lere ve DNA cross-linklerine hasar vermektedir.

Çalışmadaki varikoselli infertil hastalarda belirgin olarak artmış ROS, azalmış TAC ve düşük ROS-TAC skorları elde edilmiştir. Bu nedenle artan DNA hasarının kısmi olarak OS ile ilgili olduğu söylenebilir. Başka bir açıklama ise artmış intratestiküler ısı olabilir. Bu hipotez, seminer tubul seviyesinde DNA'ya direkt termal hasar ile açıklanabilir. Diğer sonuçlara ek olarak çalışmamızda varikoselli hastalarda fertil donörlere oranla sperm motilitesi belirgin farklılık göstermekte, ancak normal genital muayane bulgusu olan infertil hastalarla ise belirgin farklılık saptanmamıştır.

Varikosektomi sonrasında artan gebelik oranlarını açıklamada belki de rutin semen analiz parametrelerinde olmayan bir faktör neden olabilir. DNA hasarı buna bir örnek olabilir. Çalışmada varikoselsiz infertil erkeklerde, varikoselli gruba göre normal sperm parametreleri ve düşük seminal OS seviyelerinde belirgin farklılıklar saptanırken, varikoselsiz grupla normal fertil grup arasında belirgin farklılık saptanmamıştır.

Bu bulgular ışığında tekrarlayan analizlerde normal sperm parametrelerine sahip infertil erkeklerde açıklanamayan ya da idiyopatik olarak tanımlanan zayıf fertilitenin nedeninin artmış DNA hasarı olduğu sonucu çıkabilir. Bu

gözlem fertil ve infertil populasyonun farklılıklarını saptamada sperm DNA hasarının yüksek bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bir diğer önemli nokta ise varikoselin mevcut DNA hasarını daha da arttırdığıdır.

Sonuç olarak elde edilen yeni bulgu, varikoselli infertil erkeklerde belirgin olarak artmış DNA hasarı olduğudur. Sonuçlar varikoselli hastaları ele alırken artmış DNA hasarının fertilitate potansiyeline olumsuz etkilerinin önemini vurgulamaktadır. Bu hastalardaki yüksek seminal OS,

DNA hasarı patogenezinde rol oynamaktadır. Ne var ki varikoselli erkekte DNA hasarının spermatozoada nasıl arttığını, varikoselektomi sonrasında bu hasarın nasıl azalma gösterdiği gibi mekanizmaları anlamada daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çeviri:

Dr. Çağrı Güneri

Gazi Üniversitesi, Üroloji AD

Adolesan varikosel ilerleyici bir hastalık mıdır?

Diamond AD, Zurakowski D, Atala A, Bauer SB
J Urol. 2004 Oct;172(4 Pt 2):1746-8

Adolesan varikosel bazı araştırmacılar tarafından ilerleyici bir hastalık olarak tanımlansa da, testiküler volüm değişiklikleri ve sınırlı semen analizi verilerine dayalı olan bu konsept halen tartışmalıdır. Eğer adolesan varikoselde patolojinin ilerleyici olduğu konusunda kuvvetli klinik bulgular saptanabilirse, bunun tedavi prosedürünü etkileyeceği kuşkusuzdur. Bu çalışmada yazarlar adolesan varikoselli popülasyonda zaman içinde varikosel derecesinde ilerleme olup olmadığını veya testiküler hacim farklılıklarını değerlendirmişlerdir.

Çalışmaya 7.3 ile 19 yaşları (ortalama yaş 13.7, SD 2.5) arasında belirli sürelerde izlenen 41 hasta dahil edilmiş. Bilateral varikoselli vakalar çalışma dışı tutulmuştur. Hastalar ortalama 2 ile 4 kez muayene edilmiştir, 1 ve 2. muayeneler arasında ortalama takip süresi 16 ay idi. (ortalama 12, range 3-63, SD 11). Varikosel derecesi Dubin ve Amelar sistemine göre değerlendirilmiştir (I- Valsalva ile palpabl II- Valsalva olmadan palpabl III- görülebilir). Ultrason ile hesaplanan testiküler hacim farklılıkları aynı radyolog tarafından değerlendirilmiştir. İlk ultrason incelemesini takiben her iki testis arasındaki hacim farklılıkları %10'dan az, %10 ve 20 arası ve %20'den fazla olarak 3 kategoriye ayrılmıştır. Seri hacim değişikliklerini değerlendirmek için çift t testi, varikosel derecesindeki farklılıkları karşılaştırmak için ise nonparametrik Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan 41 hastanın hepsi en az iki kez muayene edilmiştir. Varikosel derecesi 33 hastada sabit kalırken, 4 hastada artmış (ikisinde grade 1'den 2'ye, ikisinde grade 2'den 3'e), 4 hastada azalmış olarak (grade 3'den 2'ye) ikinci muayenede tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan 41 hastanın sadece 4'ünde ilerleme tespit edilmiştir (%10'dan az). Ultrasonla ölçülen hacim farklılıkları, 41 hastanın 20'sinde değişmemiş, 13 hastada (%31) testiküler hacim farklılığı artarken, 8 hastada (%20) azalmıştır.

Adolesan varikosel tedavisi için endikasyonlar varikoselli ve normal testis arasında belirgin hacim farklılığı ve birden fazla semen analizinde anormallik tesbit edilmesidir. Yazarlar ünitelerinde yıllık skrotal ultrason ve semen analizi ile adolesan hastaları takip etmekte ve varikoselli hastalarda

patolojinin ilerlediğinin tesbiti durumunda profilaktik amaçlı spermatik ven ligasyonu uyguladıklarını bildirmişlerdir.

Daha önce başka araştırmacılar da hacim ve semen parametrelerindeki değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Okuyama ve arkadaşları tedavi edilmeyen hastalarda testiküler atrofinin %28'den %44'e arttığını bildirmişlerdir. Yamamoto ve arkadaşları ise tedavi edilmemiş varikosellilerde testiküler hacim farklılığında artış tespit etmezken, tedavi edilen grupta %8'lik düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada tedavi edilmemiş gözlem grubunun takibinde semen parametrelerinde belirgin bozulma saptanmamıştır. Tedavi grubunda ise sperm motilitesi ve morfolojisi dışında sperm konsantrasyonunda da düzelme tespit edilmiştir. Laven ve arkadaşları varikoselli adolesanların bir yıllık takibinde testis hacim farklılıklarında artış saptamamışlardır. Benzer şekilde, Paduch ve Niedezielski bir yıl takip ettikleri varikoselli adolesanlarda atrofi indeksinin (etkilenen ve etkilenmeyen testisler arasındaki ultrasonla hesaplanan hacim farklılıkları) %0.8 azaldığını bulmuşlardır.

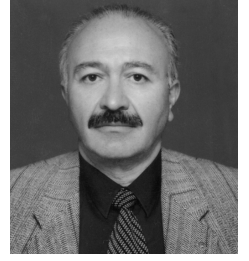
Bu çalışmada yazarlar, zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı testiküler hacim farklılıkları ve varikosel derecelerinde ilerleme tespit etmemişlerdir. Yayının zayıf tarafı başlangıç muayenesinde hastaların %54'ünde grade-3 varikosel bulunmasıdır (41 hastanın 22'si). Bu sonuçta tüm hastaların sadece %46'sının varikosel derecesinde artış takibine olanak tanımıştır. Ayrıca ortalama takip süresi olarak 16 ay progresyon bulgularını tam olarak saptayabilmek için yeterli bir süre olarak kabul edilmeyebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada zaman içinde yapılan muayenelerde varikosel derecesi ve testiküler hacim farklılığında istatistiksel anlamlı değişiklikler tespit edilmemiştir. Bu bulgular varikoselin ilerleyici bir hastalık olduğu fikrine karşıdır. Ancak daha uzun süreli takip ve tekrarlanan semen incelemelerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Op. Dr. Nurettin Cem Sönmez, Doç. Dr. Turhan Çaşkurlu
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Kadri Anafarta



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

Kadri Anafart 1945’de Ankara’da doğdu. İlk ve Orta öğretimini Ankara’da yaptı ve 1964 yılında girdiği Ankara Tıp Fakültesini, 1970 yılında bitirerek aynı fakülteye üroloji asistanı oldu. Erkeklerde seksüel yetmezlik ve önemi adlı uzmanlık tezi ile 1974’de uzman, Tübitak tarafından desteklenen “deneysel kronik piyelonefrit ve immüno-supresyonla önlenmesi” adlı teziyle de 1979’da doçentliğe yükseldi.

1982 Kasım’ında yürürlüğe giren YÖK yasası nedeniyle 7 yıl süreyle Üniversite dışında serbest çalıştı ve o yıllarda Obstrüktif infertilite olgularında mikroskopik vazo vazal ve vazo epididimal anastomoz ve alloplastik spermatosel uygulamaları yaptı.

Dr. Kadri Anafarta 1989 yılı başında 7 yıl süren davalar sonucu Üniversiteye döndü ve 1990’dan başlayarak And-

roloji’de yoğunlaştı. Dr. Kaan Aydos’la birlikte bir Androloji Ünitesi oluşturarak penil protez uygulamaları ve günün heyecan veren bir yöntemi olarak yer alan dorsal ven ligasyonu uygulamalarını başlattı. Dr. Önder Yaman’ın katılımıyla genişleyen ünite, ayrı bir kısırlık ünitesi açılımıyla çalışmaların sağlam bir temele oturttu. Dorsal ven ligasyonlarının beklenen sonucu vermemesi sonucunda korpus kavernozum revaskülarizasyonu ameliyatlarını başlattı.

Dr. Kadri Anafarta androloji konusunda çok sayıda çalışma gruplarına katılmış, ülkenin çeşitli yerlerinde pratisyen hekimler ve farklı uzmanlık alanlarında çalışan hekimlere erektil disfonksiyon konusunda konferanslar vermiş, sempozyum ve kurslar düzenlenmiştir. Androloji Derneği çatısı altında günümüz androloglarının yetişmesine katkıda bulunmaktadır.

Kadında alt üriner sistem semptomlarının seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi

Uz. Dr. Mehmet Gülüm
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kadınlarda yaşlanmayla alt üriner sistemde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilen bir çok faktör alt üriner sistem semptomlarına (LUTS) da neden olabilir (1,2). Kadınlarda LUTS prevalansı ile ilgili çok sınırlı çalışma mevcuttur. LUTS prevalansı iki Danimarka çalışmasında %19 ve %22 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir (4,5). Gerek kadınlarda gerekse erkeklerde LUTS semptomlarının yaşla birlikte ortaya çıkma meyli bazı araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Bu bağlamda, İsviçre’de yaşları 46-86 arası 10.000 kadın tarandı ve LUTS’un yaşla doğrusal bir artış gösterdiği ortaya kondu. Bu çalışmada 46 yaşlarında LUTS prevalansı %12, 86 yaşında ise %25 olarak bulundu (6). Bu konuyla ilgili başka bir çalışmada 20 yaşından sonra her bir dekat için LUTS’da ortalama artış %3.9 olarak bulundu. Erkeklerde ise bu oran %7.3 idi (3).

LUTS; aşağı üriner sistemin idrarı depolama veya boşaltma safhaları sırasında ortaya çıkabilir. Boşaltma semptomları duraksama, zorlu, azalmış veya aralıklı işeme ve üriner retansiyon iken, dolma/depolama semptomları ise sık sık işeme, acil işeme ve idrar kaçırmadır (7). LUTS ile altta yatan patofizyoloji arasındaki ilişkinin pek korele olmadığı bilinmektedir (8). Bundan dolayı kadında LUTS’un teşhise yönelik değerlendirmesinde primer hedef altta yatan gerçek sebebin tespiti olmalıdır. Ancak bu şekilde doğru tedavi seçilebilir (7). Alt üriner sistemin endoskopik muayenesinden başka, LUTS’un araştırılmasında primer metodlar; ürodinamik çalışmalar, radyolojik görüntülemeler ve magnetik rezonans görüntülemelerdir (7).

Kadında seksüel fonksiyon ve disfonksiyon üzerine çalışmalar pek köklü olmadıkları gibi sayıları da oldukça sınırlıdır. Kadınlarda seksüel disfonksiyon prevalansı ile ilgili pek net bilgiler olmamakla beraber, kadınların %30-50’sinin etkilendiği tahmin edilmektedir (9-12). Kadınlarda LUTS ile seksüel problem ilişkisini ele alan çalışma son birkaç yılda çıkan bir-iki makale hariç tutulursa hemen hemen hiç yok gibidir (13). İnkontinanslı kadınlarda seksüel disfonksiyon prevalansı %41-71 gibi geniş bir aralıkta bil-

dirilir. Bu kadınların çoğunluğu da urge inkontinanslıdır (14). Salonia ve arkadaşları (15) kadınlarda üriner inkontinans ve LUTS ile seksüel disfonksiyon birlikteliğini araştırmak ve bunları genel kadın popülasyonu ile karşılaştırmak amacıyla üriner inkontinanslı ve/veya LUTS’lu 216 kadını değerlendirdiler.

Çalışma grubuyla aynı yaş aralığında, 102 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Hastaların %46’sında seksüel disfonksiyon tespit ettiler. Bunların %34’ü hipoaktif seksüel arzu, %23’ü seksüel uyarı bozukluğu, %11’i orgazm bozukluğu ve %44’ü seksüel ağrı bozukluğu (disparoni, vajinismus ve non-koital genital ağrı) idi. Seksüel uyarı bozukluğu olanların %60’ında ve seksüel ağrı bozukluğu olanların %61’inde tekrarlayan bakteriyel sistit bulundu. Orgazm bozukluğu olanların %46’sında urge inkontinans tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarında FSFI değerleri sırasıyla arzu için 2.0-3.2, $p<0.01$; uyarı için 2.8-3.6, $p>0.05$; lubrikasyon için 3.2-4.4, $p=0.01$; orgazm için 4.1-4.4, $p>0.05$; seksüel tatmin için 2.7-4.0, $p<0.01$ ve seksüel ağrı için 1.8-4.0, $p<0.001$ olarak bulunmuştu. Sonuç olarak yazarlar üriner inkontinanslı ve LUTS’lu kadınlarda seksüel disfonksiyonun genel popülasyondan daha yüksek olduğunu iddia ettiler.

Bu konuyla ilgili bir başka çalışmada Hansen ve arkadaşları (13) LUTS’un hem kadınlarda hem de erkeklerde seksüel fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırdılar. Bu çalışmada 7741 kişiyle anket yapıldı. Ankete katılan 208 kadının inkontinansı vardı ve bu kadınların %43’ü disparoni koitus sırasında idrar kaçağı ve gece ıslatmaları nedeniyle daha az cinsel ilişkiye girdiklerinden, inkontinansın kendi cinsel hayatlarını olumsuz etkilediklerine inanıyorlardı. Sonuç olarak yazarlar, 40-65 yaş arası kadın ve erkeklerde LUTS’un seksüel fonksiyonlar üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu kanaatine vardılar.

LUTS’lu kadınlarda seksüel problemlerin yüksek oranda görülmesinin patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. LUTS ve seksüel disfonksiyon, östrojen seviyelerinin

azalmasına bağlı olarak vajina, üretra, trigon epitelinin ve pelvik taban kaslarının atrofi sonucu oluştuğu tahmin edilmektedir. LUTS; seksüel ilişki sırasında ortaya çıkabilen inkontinans, utanma, fiziksel sıkıntılara neden olarak da seksüel disfonksiyona neden olabilir (16).

Sonuç olarak, kadınlarda LUTS semptomları ciddiye alınmalı ve bu semptomlara neden olabilecek patolojilere ihtiyatla yaklaşılmalıdır. Genel kanaat olarak LUTS, seksü-

el disfonksiyon için bir risk faktörüdür. Ancak, LUTS'un etyo-patogenezinde rol oynayan karışık mekanizmaların anlaşılmasını sağlayan veriler henüz kesin olmadığından, seksüel problemlere indirekt veya direkt yollarla etki ettiğini bilmiyoruz. Belki de her iki hastalığa henüz ortaya koyamadığımız bir üçüncü etken/hastalık neden olmaktadır. Bu problemin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu ortadadır.

Kaynaklar:

1. Fultz NH, Herzog A. Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. *Urol Clin North Am* 1996;23:1-10
2. Elbadawi A, Diokno AC, Millard RJ. The aging bladder: Morphology and urodynamic. *World J Urol* 1998;16(Suppl 1):10-34.
3. Schatzl G, Temml C, Waldmüller J, Thurridl T, Haidinger G, Madersbacher S. A comparative cross-sectional study of Lower Urinary Tract Symptoms in both sexes. *Eur Urol* 2001;40:213-9.
4. Hording U, Petersen KH, Sidenius K, Hedegard L. Urinary incontinence in 45-year-old women. *Scand J Nephrol* 1986;20: 183-6
5. Lam G, Foldspang A, Elving LB, Mommsen S. Urinary incontinence in women aged 39-59 years. An epidemiological study. *Ugeskr Laeg* 1990;152:3244-6.
6. Molander U. Urinary incontinence and related urogenital symptoms in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:832-4.
7. Rovner S, Eric, Wein Alan J.: Evaluation of lower urinary tract symptoms in females. *Current Opinion in Urology* 2003, 13:273-278
8. Summitt RL Jr, Stovall TG, Bent AE, Ostergard DR. Urinary incontinence: correlation of history and brief office evaluation with multichannel urodynamic testing. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(6 Pt 1):1835-1840.
9. Berman JR, Berman L, Goldstein I.: Female sexual dysfunction: incidence, pathophysiology, evaluation, and treatment options. *Urology* 1999;54:385-91.
10. Rosen RC, Taylor JF, Leiblum SR, Bachmann GA. Prevalence of sexual dysfunction in women: results of a survey study of 329 women in an outpatient gynecological clinic. *J Sex Marital Ther* 1993; 19:171-88.
11. Read S, King M, Watson J. Sexual dysfunction in primary medical care: prevalence, characteristics and detection by general practitioner. *J Public Health Med* 1997;19:387-91.
12. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.
13. Hansen Bjarne Lühr: Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and Sexual Function in Both Sexes. *European Urology* 46 (2004) 229-234
14. Fields M, Hilton P. The prevalence of sexual problems in women attending for urodynamic investigation. *Int Urogynecol J* 1993;4:212-5.
15. Salonia Andrea, Zanni Giuseppe: Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: Results of a cross-sectional study. *European Urology* 45 (2004) 642-648
16. Mauritsen L. Sex and urogynecological problems—a survey. *Nordisk Sexologi* 1997;15:89-98.

Kanserde cinsel sağlık

Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz Can

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, İç Hastalıkları Hemşireliği AD

Cinsellik biyolojik, psikolojik, kişilerarası ve davranışsal boyutları olan çok boyutlu karmaşık bir kavramdır ve yaşa, cinsiyete, kişisel tutumlara, örf ve adetlere dayanarak her birey tarafından farklı şekillerde tanımlanabilmektedir. Kanser tanısı ve tedavisinin cinsel sağlığa ve fonksiyonlara etkisini anlayabilmek için sağlıklı insanlarda cinsel sağlığın yanı sıra neyin normal ve neyin anormal olduğunu bilmek gerekir. Sağlıklı insanlarda cinsel yaşam yaş, cinsiyet, anksiyete durumuna ve kronik hastalıklara bağlı olarak etkilenebilir. Diğer hastalıklarda olduğu gibi kanserde de cinsel yaşam önemli ölçüde etkilenebilir. Kanser hastalarında cinsel yaşam beklenmeyen kanser tanısına; yaşa bağlı gelişen cinsel fonksiyonlardaki değişikliklere (erkeklerde erektil disfonksiyonlar, kadınlarda menopozal değişiklikler gibi); kanser tedavilerinin neden olduğu vücut imajındaki değişikliklere, infertiliteye, yorgunluğa; ağrıya ve tanıdan önce partneri ile olan iletişim sorunlarına bağlı olarak etkilenebilir. Kanser hastalarında cinsel disfonksiyonlar tek etkenden çok, pek çok etkene bağlı olarak meydana gelebilir.

Sağlıklı popülasyonda kadınların %43'ünde, erkeklerin %31'inde görülen cinsel disfonksiyonların prevalansı, kanser hastalarında kanser türüne ve uygulanan tedavi yaklaşımına göre farklılık göstermektedir. Kanser hastalarında genel anlamda %40-100 arasında olan cinsel disfonksiyonlar meme kanseri ve jinekolojik kanserlerde %50, prostat kanserinde radikal prostatektomiden sonra %60-90, eksternal radyoterapiden sonra %67-85 ve Hodgkin Lenfoma'da ve testis kanserinde %25'dir.

Kanser hastalarında en sık ortaya çıkan cinsel sorunlar kadın ve erkeklerde cinsel istek kaybı, erkeklerde erektil disfonksiyon ve kadınlarda dispareni'dir. Erkeklerde buna ek olarak anejekülasyon, retrograde ejakülasyon veya orgazm yetersizliği, kadınlarda da orgazm ulaşma yeteneğinde azalmanın yanı sıra ağrı veya duyu kaybına ve uyusukluğa bağlı genital duyarlılıkta değişiklikler görülebilir. Kanser hastalarında genellikle kanser ve tedavisine bağlı

gelişen cinsel sorunlar diğer fizyolojik yan etkilerinden farklı olarak hastalıksız sürvide, ilk 1-2 yılda çözülebilir veya hastada ciddi bir sorun olarak devam edebilir.

Özellikle ilk tanı aşamasında anksiyete veya depresyon bu hastada sık yaşanan sorunlardır. Literatürde psikolojik distres düzeyi yüksek olan kanser hastalarında cinsel sorunların daha fazla ifade edildiği ve bu hastalarda cinsel ilişkiye ilgide azalmanın, cinsel uyarıda azalmanın ve orgazm ulaşmada yetersizliğin önemli sorunlar olduğu ileri sürülmektedir. Buna ek olarak hastalığa bağlı fiziksel fonksiyonların bozulması, yorgunluk ve ağrı cinsel fonksiyonları bozabilir ve partnerle olan iletişimde meydana gelen sorunlar bu durumu daha da kötüleştirebilir.

İlk tanıdan sonra başlayan tedavi süreci ile hastaların cinsel fonksiyonları etkilenecek, cinsel yaşamları olumsuz yönde etkilenebilir.

Cerrahi tedaviyi takiben birkaç hafta boyunca cinsel fonksiyonları etkileyen en önemli etkenler postoperatif ağrı ve yorgunluktur. Buna ek olarak özellikle başkaları tarafından görülebilecek yerde ise cerrahi tedaviye bağlı cinselliği etkileyecek vücut imajında değişiklikler (uzuv amputasyonu, memenin kaybı, radikal boyun diseksiyonu) de meydana gelebilir. Erkeklerde prostat, mesane veya rektal kanser tanısı ile uygulanan cerrahi tedavi penis ereksiyonuna neden olabilir. Kadınlarda mesane veya rektal kanser tanısı ile uygulanan pelvis cerrahisi, vajinada skar dokusunun oluşmasına, kışalmasına ve daralmasına neden olabilir. Testis kanseri tanısı ile retroperitoneal lenfadenektomi yapılan retrograde ejakülasyon görülebilir. Erkeklerde radikal prostatektomiden ve radikal sistektomiden sonra prostat ve seminal vesiküllerin alınması ile kuru orgazm meydana gelebilir. Tüm bu değişiklikler hastaların cinsel yaşamının farklı boyutlarını etkileyebilir.

Hem erkeklerde hem de kadınlarda kemoterapi istek kaybına ve cinsel ilişki sıklığında azalmaya neden olabilir. Kemoterapiyi takiben meydana gelen bulantı-kusma, diyare, konstipasyon, stomatit ve tad/koku duyusundaki

değişiklikler bireyin kendisini asexual hissetmesine neden olabilir. Kemoterapiye bağlı gelişen alopesi (saçların, kaşların, kirpiklerin, pubik ve aksiller kılların dökülmesi) ve kilo değişiklikleri (hastalığa veya tedaviye bağlı kilo kaybı, kortikosteroidlere bağlı kilo alımı) cinsel açıdan bireyin çekicilik ve özgüven duygusunu azaltabilir. Bazı ajanlar infertiliteye neden olabilir. Kadınlarda sitotoksik ajanlar vajinal kuruluğa, dispareniye, orgazma ulaşma yeteneğinde azalmaya neden olabilir. Kemoterapiye bağlı premenstrüel over yetmezliği ani östrojen yoksunluğuna neden olarak vajinal atrofiye, vulva dokusunda ve vajinada incelmeye, doku elastikiyetinin azalmasına, vajinal kayganlıkta azalmaya, sıcak basmalarına, duygu durumunda değişikliklere, yorgunluk ve irritabiliteye neden olabilir. Erkeklerde özellikle sinir hasarına neden olan bazı kemoterapötik ajanlar nadiren, kalıcı olduğu bildirilen geçici erektil disfonksiyonlara neden olabilir. Nörotoksik ajanlar prostatın, sperm keseciklerinin kasılmasını sağlayan otonomik sinirlerin harabiyetine neden olduğundan orgazm sırasında semen ejakulasyonu engellenebilir.

Kemoterapiye benzer radyoterapi de cinsellik duygusunu azaltabilen yorgunluk, bulantı ve kusma, diyare ve başka semptomlara neden olabilir. Radyoterapiye bağlı yorgunluk ve barsak alışkanlıklarındaki değişiklikler hem kadınlarda hem de erkeklerde libido kaybına ve cinsel aktivitenin azalmasına neden olabilir. Kadınlarda pelvik ışınlamaları vajinada değişikliklere neden olabilir. Hem eksternal radyoterapi hem de uygulanan implantlar vajinal stenoza ve vasküler fibrozlara neden olan vajinal epitelde ve mukozanın bazal tabakasında hasar yaratabilir. Bu etkenler uzun süreli cinsel disfonksiyonlara, dispareniye, olası gonadal toksisiteye, infertiliteye sebep olabilir. Erkeklerde prostat veya mesane kanserlerinde primer pelvis ışınlaması cerrahide olduğu gibi erektile sinir hasarına neden olarak ereksiyona ulaşmada/sürdürmede zorlanmalara neden olabilir. Cerrahide bu sorun hemen ortaya çıkarken, radyoterapide 18-36 ay gibi uzun süre sonra, yavaş yavaş ortaya çıkmaya başlayabilir.

Hormonoterapisinde en sık kullanılan ajan tamoksifen'dir. Breast Cancer Prevention Trial (BCPT) çalışmasının sonuçlarına göre tamoksifen ve plasebo alan hastaların cinsel aktivitesinde azalma olduğu ve iki grup arasında cinsel disfonksiyon açısından herhangi bir fark olmadığını bildirmektedir. Buna ek olarak vajinal akıntıda, genital kaşıntıda ve cinsel ilişki sırasında ağrı artışı olduğu saptanmasına rağmen cinsel fonksiyonların bazı alanlarında (cinsel ilgi, cinsel uyarılma, orgazm) çok az değişikliğin olduğu bildirilmiştir. BCPT tamoksifen alan ve plasebo grubu arasında cinsel aktivite açısından bir fark olmadığı ifade edilse de, literatürde meme kanseri hastalarında tamoksifen kullanımının seksual fonksiyonlarına etkisini araştıran küçük çaplı bir çalışmada, cinsel isteksizliğin ve orgazm sorunlarının artmadığını fakat hastaların 1/4'nin cinsel ilişki sırasında ağrı, yanma ve rahatsızlık ifade ettiğini ve kayganlaştırıcı kullanmak zorunda kaldığını belirlemişlerdir.

Hormonoterapide kullanılan diğer bir ajan megestrol acetate olup en önemli yan etkilerinden biri kilo artışıdır. Kilo artışı vücut imajının bozulmasına neden olarak hastaların cinsel yaşamını etkileyebilmektedir. Gonadotropin-releasing hormon analogları kullanımı, kadınların erken menapoza girmesine neden olarak cinsel fonksiyonlarını sürdürmesini engellemektedir.

Cinsellik Türk kanser hastalarının da yaşam kalitesi kapsamında önemli bir sorun olmakla birlikte toplumsal özelliklere dayanarak genellikle kanser tedavi süreci içinde göz ardı edilen bir sorundur. Sağlık uzmanları bu yönde hastaları değerlendirmemekte veya uygun birimlere göndermemektedir. Hastaların cinsel yaşamı tedaviye bağlı etkilenmenin yanı sıra çoğu hastada önceden de cinsel yönde sorunlar yaşanmakta ve özellikle kadınlar, kanser tanısının arkasına gizlenerek cinsel yaşamını tamamen kesmektedir. Şunu belirtmekte de yarar var, eğer hastaların cinsel yaşamı tedavi öncesi iyi ise, tedavi sonrası dönemde de iyi olmakta ve hastalar kanser tedavilerinin cinsel yaşama etkisi ile kolaylıkla başa çıkmaktadır.

Kaynaklar:

1. Ganz PA, Litwin MS, Meyerowitz BE. *Sexual Problems in Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 3032-3049, 2001.*
2. *Kanser Kemoterapi Rehberi ve Uygulamaya Yönelik Öneriler.* Çev. G Can, Çev. Ed. Z Durna, A Aydın, Nobel Tıp Kitapevleri 2003.
3. Lamb MA. *Sexuality and sexual functioning in McCorkle R, Grant M, Frank-Stromborg M and Baird SB (eds): Cancer Nursing - A Comprehensive Textbook, 2nd Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, pp.1105-1127.*
4. Shell JA. *Evidence-Based Practice for Symptom Management in Adults With Cancer: Sexual Dysfunction, Oncology Nursing Forum 29(1), 53-66, 2002.*

Multipl skleroz (MS) ve seksüel disfonksiyon

Araş. Gör. Zeliha Tülek¹, Öğr. Gör. Zeynep Kurtuluş²

¹Ü Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, ²Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu

Santral sinir sistemindeki inflamasyon ve demiyelinizasyon süreçlerine bağlı aksonal hasar ile karakterize kronik ve progresif bir hastalık olan multipl skleroz (MS), yaşam süresinin önemli bir bölümünü etkileyen, bireyin fiziksel, emosyonel, sosyal ve bilişsel fonksiyonlarında sınırlılıklara neden olan önemli bir sağlık sorunudur (1).

Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülmektedir. MS'in başlama yaşı genellikle 15-50 yaş arasındadır. Beyaz ırkta daha sık görülmekte ve insidansı özellikle ılıman kuşakta (45-65. paraleller arasında - Kuzey Avrupa, Kanada ve ABD'nin kuzeyi) maksimuma ulaşmaktadır (1). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlığı olan kişilerde viral bir enfeksiyona verilen otoimmün yanıt sonucunda hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bazı kaynaklarda çevrenin de hastalık oluşumunda etkili olduğu belirtilmekle beraber, üvey kardeşlerde ve evlatlık edinilen çocuklarda yapılan çalışmalar ile hastalıkta ki ailevi sıklıktan çevrenin değil, genotipin sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (1,2).

Relaps varlığı ve progresyon durumuna göre sınıflandırılan MS'te, tutulan bölgeye göre değişiklik gösteren serebellar, motor, duysal, emosyonel, seksüel ve eliminasyona ilişkin semptomlar görülür. Semptomlar primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılabilir: Primer semptomlar, demiyelinizasyonun direkt sonucu olarak görülen yorgunluk, tremor, ağrı, mesane/barsak disfonksiyonu, parezi, spastisite, görmede bozulma ve seksüel disfonksiyondur. Sekonder semptomlar altta yatan bozukluğun neden olduğu komplikasyonlar olan travma, günlük yaşam aktivitelerinde sınırlılık, uyku sorunları, üriner enfeksiyon, inkontinans, kontraktür ve ortam güvenliğine ilişkin sorunlardır. Tersiyer semptomlar ise işini kaybetme, rol değişikliği, evlilik sorunları, finansal, sosyal sorunlar, depresyon gibi psikososyal ve rekreasyonel sorunlardır (1-3).

Semptom spektrumu oldukça geniş olan MS'te tedavi, ataklar sırasında kullanılan methylprednisolonedan; hastalık seyrini değiştirme, relaps oranını ve dizabilite

progresyonunu azaltmada kullanılan immunomodülatör ilaçlardan (interferonlar, glatiramer acetate); ve inkontinans, yorgunluk, depresyon, spastisite gibi semptomların tedavisinde kullanılan multivitamin, antiinflamatuvar, antikolinergik vs ilaçlardan oluşmaktadır (1,2,4).

MS VE SEKSÜEL DİSFONKSİYON

Bilindiği gibi, seksüel siklus endokrin ve vasküler faktörlerin yanı sıra birçok santral ve periferik nöral sistemin kontrolü altındadır. Seksüalitenin nörofizyolojisinde etkili santral supraspinal sistemler limbik sistem (olfaktöryel çekirdek, medial preoptik alan, nucleus accumbens, amygdala, hippocampus), hipotalamus ve onun paraventriküler ve ventromedial çekirdekleridir. Nöral enformasyon beyin sapı, spinal kord ve otonom sinir sistemi (hipogastrik ve pelvik sinirler) ile pudendal sinirlerle inerve olan genital bölgeye taşınır (5). MS'te bu nöral yapılarda meydana gelen hasar seksüel sağlığı etkilemekte ve hastalarda tedavi gerektiren düzeyde seksüel disfonksiyon görülebilmektedir. MS'te seksüel disfonksiyon primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç şekilde görülebilmektedir (6):

Primer → MS'in genital sinirlerde meydana getirdiği hasara bağlı olarak görülen sorunlardır.

Sekonder → MS'in neden olduğu fiziksel değişiklikleri ve ilaçların yan etkilerini ifade eder.

Tersiyer → Seksüel fonksiyon üzerindeki psikososyal ve kültürel etkileri işaret eder.

Çoğu kez disfonksiyonun nedenini izole olarak belirlemek güç olsa da, bu hastalarda disfonksiyon sık görülmektedir. Birçok çalışmada farklı sonuçlar rapor edilse de genel olarak kadınlarda seksüel ilgide azalma %29-86, genital duyuda azalma %43-62, orgazm kapasitesinde azalma %24-58, vaginal kuruluk %12-40, disparoni %6-40 oranında; erkeklerde libidoda azalma %37-86, ereksiyon sorunları %34-80, ejakülasyon sorunları %34-61 oranındadır (7). Yapılan çalışmalar seksüel disfonksiyon ile di-

zabilite, klinik seyir veya hastalık süresi arasında ilişki olmadığını; ancak seksüel disfonksiyonun mesane/barsak fonksiyonları, alt ekstremité duyu ve motor fonksiyonları, MR lezyon yükü, depresyon ve bilişsel sorunlar ile korelasyon gösterdiğini bildirmektedir (7-9).

SEKSÜEL DİSFONKSİYONDA TEDAVİ VE BAKIM

MS'te seksüel disfonksiyon tedavisinde vazoaaktif/hormonal ajanların oral, intraüretal, intrakavernöz yolla verildiği farmakolojik tedaviden; masturbasyon, vibratör, klitoral/penil vakum cihazları, elektriksel stimülasyon yöntemlerinin kullanıldığı nonfarmakolojik tedaviden ve ayrıca psikososyal danışmadan yararlanılır. Eskiden daha sık uygulanan cerrahi yöntemlerin kullanımı ise oral tedavi seçeneklerinin artmasıyla sınırlanmıştır (7,10).

Son yıllarda özellikle erektil disfonksiyon için birçok tedavi yöntemi geliştirilmesine rağmen kadın seksüalitesi yeterince ilgilenilmeyen bir konu olarak kalmıştır. Kadınların erekte penisin pasif alıcısı olduğu düşünüldüğünden ve kadındaki fizyolojik seksüel yanıt henüz tam olarak anlaşılamamış olduğundan, kadın seksüel disfonksiyonundaki tedavi lubrikan kullanımını önermekten öteye geçmemektedir. Ancak görüntüleme ve diğer tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve erkeklerde etkili bazı vazoaaktif ajanların kadınlarda da uygulanabilir görünmesi umut vaat etmektedir (8).

Çok sayıda ve kompleks bakım gereksinimleri olan MS'li hastalarla her türlü ortamda karşılaşabilecek olan hemşirenin hastayı değerlendirmede, hastanın esenliğini sürdürmede (dinlenme/aktivite, diyet önerileri, kaçınılması gereken durumlar), akut alevlenme/idame tedavisinde (tedavi planına uyum), semptom yönetimi (yorgunluk, spastisite, barsak/mesane disfonksiyonu, bilişsel sorunların kontrol altına alınması) ve psikososyal destek, danışmanlık /hasta eğitiminde sorumlulukları vardır (1-3,6).

MS'te hasta bakımı, birçok hastanın dile getirmede güçlük çektiği seksüel sorunların ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi ile başlar. Sağlık profesyonellerinde dahi görülen "dizabilite kişileri seksüel varlıklar olarak görmeme" eğilimi hastaların seksüel sorunlarının sorgulanmasını ve dolayısıyla ortaya çıkmasını engellemektedir. 44 hastada yapılan bir çalışmada MS'li hastaların %94'üne hastalıklarına ilişkin seksüel sorunlar hakkında hiç soru sorulmadığı rapor edilmiştir (11). MS'li hasta ile görüşürken bu durum dikkate alınmalı ve tüm süreç boyunca objektif olmaya ve mahremiyete

özen gösterilmelidir. Premorbid seksüel fonksiyonlar, mevcut seksüel yaşam özellikleri (seksüel ilgi, aktivite tipi, sıklık, dominans), seksüaliteyi etkileyebilecek özellikler ve psikososyal sorun varlığı (özellikle partneri ile iletişimi) sorgulanmalıdır. Kadında menstrüel siklus, vaginal lubrikasyon ve orgazm kapasitesi; erkekte ise ereksiyon ve ejakülasyon değerlendirilmelidir. Değerlendirme ile hastanın sorunları, gereksinimleri belirlendikten sonra seksüel sorunlar konusunda gerekli minimum bilgi verilmeli (sınırlı bilgilendirme), ardından pozisyonlar ve stimülasyon teknikleri konusunda bilgilendirilmeli ve son adım olarak da spesifik medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Sorunların bakım ve tedavisi için aşağıda belirtilen girişimlerde bulunulmalıdır. Disfonksiyon tedavi süreci boyunca hastaya psikolojik destek sağlanmalı ve danışmanlık/egitim verilmelidir (7).

Primer Seksüel Disfonksiyon

MS'in genital sinirlerde meydana getirdiği hasara bağlı olarak erkekte genital duyuda bozulma, erektil disfonksiyon, prematüre, gecikmiş, retrograd ejakülasyon; kadında libidoda azalma, genital duyuda değişiklik, vaginal lubrikasyonda ve orgazm şiddet/frekansında azalma gibi sorunlar görülür.

Libidoda azalma/artma: Kalıcı veya geçici olarak görülen libidoda azalma sorunu, miyelin hasarına bağlı olarak görülmekle birlikte, yorgunluğa ve/veya depresyona bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Daha az olmakla beraber bazı hastalarda yeni serebral lezyon varlığında libidoda artış da görülebilmektedir (7).

Genital/vajinal duyuda azalma: Genital/vajinal bölgede oluşan hipo/parestesi için çeşitli ilaçlar kullanılabilir. Bazı elektrodiagnostik testler (dorsal klitoral sinirin uyarılmış potansiyelleri) ve klitoris vibrasyon eşliği ölçümleri ile kadınlarda orgazm için pudendal somatosensoryel innervasyonun gerekli olduğu belirlenmiştir. Bunu sağlamak için vagina ön duvarının direkt stimülasyonu önerilmektedir. Genital duyu kaybı için vibratör veya vakum cihazı önerilebilir (7).

Vajinal lubrikasyonda azalma: Cinsel ilişkide ağrı yaşanmasına neden olan bu sorunun çözümünde suda çözünen lubrikanlar kullanılabilir.

Ereksiyon sorunları: Genellikle ereksiyon sorunları barsak mesane sorunlarına eşlik eder. Miyelin hasarının direkt sonucu olarak pudendal sinir veya bulbokavernöz refleksdeki fonksiyon bozulmalarıyla görülebileceği gibi,

kullanılan ilaçlar ve stres de bu sorunu ağırlaştırabilir. Tedavide oral, intraüretral ve intrakavernöz yolla uygulanan vazodilatör/hormonal ajanlar kullanılır (12).

Ejakülasyon sorunları: Ejakülasyon, genitallerden gelen afferent liflerin taşıdığı impulsların ve supraspinal düzeydeki yüksek merkezlerden taşınan impulsların bir spinal merkezde toplanarak belli bir "orgazmik eşik değeri"ni aşmasıyla oluşur. Bu hastalarda penisten aferent impuls iletiminde sorun olduğundan bu eşik aşılamaz. Bu durum ejakülasyon sorunlarına neden olur. Ejakülasyonun nasıl kontrol edilebileceği kişiye özgü olup deneme yanılma yoluyla öğrenilebilir (12).

Sekonder Seksüel Disfonksiyon

MS'in neden olduğu fiziksel değişiklikler (motor, duyu, barsak/mesane fonksiyonlarında değişiklik, yorgunluk, serebral/mental değişiklik) ve ilaçların (steroidler, antitardine, antikolinergikler, antidepresanlar) yan etkileri de seksüel yaşamı olumsuz etkileyebilir (1-3,6)

Motor Fonksiyonlarda Değişiklik: Farmakoterapi, soğuk uygulama, masaj, stretching; koitus sırasında uygun pozisyon önerilebilir.

Duyusal Değişiklik: Duyu kaybı olan bölgeleri partnerine söylemesi; body mapping (haz bölgelerinin belirlenmesi) önerilir.

Barsak/Mesane Fonksiyonlarında Değişiklik: Kegel egzersizleri, ilişkiden 1-2 saat öncesinde sıvı alımını azaltması, inkontinan ise genital bölge hijyenine dikkat etmesi önerilir.

Yorgunluk: Order edilen ilacı düzenli olarak ve ilişkiden önce alması, ılımlı egzersiz, ılık-soğuk duş, sedatiflerden kaçınması; koitus öncesi yemekten/aşırı alkolden ve fiziksel aktiviteden kaçınması önerilir.

Serebral/Mental Değişiklik: Gerekirse farmakoterapi denenebilir.

Tersiyer Seksüel Disfonksiyon

Primer ve sekonder sorunların neden olduğu beden imajında bozulma, reddedilme korkusu, performans kaygısı, rol değişikliği gibi psikososyal sorunlar da seksüaliteyi etkiler. Psikososyal sorunlar değerlendirilirken bunların son derece bireysel olduğu unutulmamalı, hastalara sorunları hakkında konuşacak zaman tanınmalıdır. Görünümünü nasıl algıladığı, kendisine ve yakınlarına çekici görünüp görünmediği, ilişkileri, beden imajı ve öz saygısı, kabul görme duygusu gibi seksüaliteye ilişkin duygularını yeniden yapılandırmada hastaya destek olunmalıdır (11).

Beden İmajında Bozulma: Partnerin desteğinin önemli olduğu belirtilmeli, gerekirse profesyonel desteğe yönlendirilmeli; beden imajını güçlendirmek için eski giyinme ve hijyen alışkanlıklarına dönmesi sağlanmalıdır.

Reddedilme Korkusu: Eşler arasında karşılıklı anlayış ve etkili bir iletişim ile üstesinden gelinebilecek bir sorundur.

Performans Kaygısı: Performansın MS öncesi ile karşılaştırılmaması gerektiği, performans kaygısının performans kaybına yol açabileceği söylenmelidir.

Rol Değişiklikleri: Partnerin kendine de zaman ayırması, aksi takdirde tükenebileceği konusunda görüşülmelidir.

Özetle, seksüel disfonksiyon MS'li hastalarda sık karşılaşılan ancak gözardı edilen bir sorundur. Seksüel sorunlar, motor sorunlar kadar günlük yaşamı zorlaştırmaya da hastaların yaşamını önemli ölçüde etkilemektedir. Tedavi ve bakım protokollerinin sadece objektif laboratuvar sonuçlarıyla değil hastanın subjektif ifadesiyle de değerlendirildiği yani yaşam kalitesinin değer kazandığı günümüzde, üstelik seksüel disfonksiyon tedavisinde epey yol alınmışken, MS'li hastalarda yaşamın bu çok önemli boyutunun ihmal edilmesi kabul edilebilir bir yaklaşım değildir.

Kaynaklar:

- Lewis SM, Collier IC, Heitkemper MM. Medical Surgical Nursing. Mosby, St.Louis, 4th Ed, 1996, pp.1766-70.
- Halper J. The evaluation of nursing care in multiple sclerosis. International Journal of MS Care 2000; 3:13-20.
- Lisak D. Overview of symptomatic management of multiple sclerosis. J Neurosci Nurs. 2001 Oct;33(5):224-30
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993Neurology. 2001 Dec;57(12 Suppl 5):S3-9.
- Argiolas A, Melis MR. The neurophysiology of the sexual cycle. J Endocrinol Invest. 2003;26(3 Suppl):20-2.
- Costello K, Harris C. Differential diagnosis and management of fatigue in multiple sclerosis: considerations for the nurse. J Neurosci Nurs. 2003 Jun;35(3):139-48.
- Lundberg PO, Ertekin C, Ghezzi A, Swash M, Vodusek D. Neurosexology guidelines for neurologists. European federation of neurological societies task force on neurosexology. European Journal of Neurology 2001;8 (suppl.3):2-24.
- Sipski ML. Sexual function in women with neurologic disorders. Women's Issues 2001;12:1; 79-90.
- Hulter BM, Lundberg PO. Sexual function in women with advanced multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psych 1995; 59; 83-86.
- Berman J, Berman LA: Female Sexual Function and Dysfunction. 97th Annual Meeting of AUA Office of Education, USA, 29th May 2002.
- Koch T, Kralik D, Eastwood S. Constructions of sexuality for women living with multiple sclerosis. J Adv Nurs. 2002 Jul;39(2):137-45.
- Gallien P, Robineau S. Sensory-motor and genito-sphincter dysfunctions in multiple sclerosis. Biomed Pharmacother. 1999 Sep;53(8):380-5.

Klimakterik dönemde vazomotor bozukluklar ve cinsel işlevleri ile ilgili yakınmalarda hemşirelik danışmanlığının etkisi

Prof. Dr. Hediye Arslan, Öğr. Gör. Nevin Altınsoy
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği AD

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kadınlar klimakteriumu, yaşlılığın başlangıcı ya da hayatın sonbaharı olarak görmek yerine, kendilerine ve çevresine daha çok zaman ayırabilecekleri ve sıkıntılardan uzak geçirebilecekleri bir yaşam dönemi olarak algılamaktadır (1).

Klimakteriumda östrojen eksikliğine bağlı olarak, kadınlarda bir takım fiziksel ve psikolojik değişiklikler meydana gelmektedir. İlk ve belirgin klimakterik rahatsızlıklar vazomotor değişikliklerdir. Kadınlara en sık görülen vazomotor semptomlarından biri de sıcaklık basmalarıdır. Bu dönemde ayrıca ani östrojen çekilmesine bağlı olarak cinsel yaşamla ilgili sorunlar da ortaya çıkmakla birlikte vajinal kuruluk, cinsel ilgi azlığı gibi semptomların görülme sıklığı artmaktadır (2-4).

Sıcak basmaların sıklığı ve süresi, klimakterik döneme ve kişiye göre değişiklik göstermektedir. Hunter yaptığı çalışmada, sıcak basmalarının %18 premenopoz, %50 postmenopozda görülmekte olduğunu ileri sürmüştür. Lindsay ve arkadaşları sıcak basmalarını kadınlarda %89 olarak saptamışlardır. Aşırı yorgunluk, bireyin toleransından daha fazla aktivite, sigara, kafein, alkol, yağlı ve baharatlı yiyecekler ve çevresel faktörlerin sıcak basmalarının artmasında uyarıcı rolleri vardır. Bunun yanı sıra kadınların heyecanlanması ağlaması gibi emosyonel durumların sıcak basmalarına etkisi vardır (5-8).

Günümüzde yaşam standartlarının giderek yükselmesi ile birlikte son yirmi-otuz yılda ortalama yaşam süresinde belirgin bir artış olmuştur. Bu da klimakteriumla beraber yaşanan yılların gittikçe arttığını göstermektedir. Kadınların bu yıllarda da sağlığının korunması, geliştirmesi ve sürdürülmesi konusunda destek olunmalıdır (9-11).

Ülkemizde de 1990'lı yılların başlarına kadar, klimakterium sadece psikososyal açıdan değerlendirirken, günümüzde klimakterik kadına 'multidisipliner' yaklaşımın gerekliliğini ortaya konulmuştur. Kadının bu dönemi biopsikososyal iyilik halinde geçirmesi için bu dönemde, göz-

lem ve destek, multidisipliner ekip tarafından yapılmalıdır. Bu ekipte anahtar rolünü uzman hemşire oynamalı ve kadın sağlığının korunması, geliştirilmesi ve sürdürülmesinde danışmanlık, izlem yapmalı, bilimsel verilerin elde edilmesinde aktif görevler üstlenmelidir (12-14).

Çalışmamız, klimakterium döneminde sık görülen vazomotor bozukluklar ve cinsel işlevleri ile ilgili yakınmaları saptamak, bu konuda kadınları bilinçlendirmek ve hemşirelik desteğini sağlamak amacı ile planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı olarak planlanan bu çalışma; Eylül 2000-Eylül 2001 yılları arasında kadınların klimakterium döneminde sık görülen yakınmalarını belirlemek amacı ile oluşturulmuştur. Araştırmanın örnekleri 40-75 yaş grubu 'basit rastlantısal örnekleme' yöntemiyle seçilen 300 kadından oluşmuştur.

Çalışmamızda olguların demografik ve klimakterik özelliklerine ilişkin 40 soruluk bir görüşme formu, Hotun'un Menopozal Yakınma Tarama Listesi (MYTL), vazomotor bozuklukları ve cinsel yaşamla ilgili sorunları olanlarla, derinlemesine görüşme tekniği ile veriler elde edildi.

Olguların polikliğine başvurdıklarında bizzat araştırmacı tarafından karşılıklı görüşme yoluyla görüşme formu, MYTL uygulanarak veriler elde edilmiştir. Bu görüşme sonrasında, araştırmacı tarafından incelenen formlardan; Klimakteriumda sık görülen yakınmalar, sıcak basmaları ve cinsel yaşamla ilgili sorunları olan kadınlar belirlenerek 40 kişilik bir grup oluşturuldu. Bu kadınlarla telefonla teker teker görüşülerek 29 Mayıs Hastanesi'nde düzenlediğimiz 'Klimakteriumda Kadın Sağlığı' konulu eğitime davet edildi.

Üç aşamadan oluşan eğitime, 40 kadın katıldı. Olgularımıza, klimakteriumdaki sık görülen yakınmalara ve vazomotor semptomlara yönelik sorular sorulmuştur. Verilen eğitim, ön test ve son test çalışması yapılmış olup, elde edilen veriler SPSS programında değerlendirilmiştir.

BULGULAR:

Araştırma kapsamına alınanların çoğunluğu (%49,8) 40-50 yaş grubunda idi ve %72'si evliydi (Tablo 1).

Tablo 1. Kadınların Genel Özelliklerin Dağılımı

Özellikler	n	%
Yaş Dağılımı		
• 27-39 yaş	2	0,6
• 40-50 yaş	131	49,8
• 51-61 yaş	153	45,2
• 62-72 yaş	14	4,7
Medeni Durumu		
• Evli	216	72
• Dul	43	14,3
• Boşanmış	22	7,3
• Bekar	13	4,3

Kadınların günlük alışkanlıklarına bakıldığında: %27'si sigara kullanıyor ve kullananların %10'u günde 1 paketten fazla tüketiyor, %2,3'si alkol kullanmakta, %39,3'ün günlük çay içme miktarı bakıldığında 5 bardak ve üstü idi ve %50'si kahve içmezken, %44'ü 1-2 fincan kahve tüketmektedir (Tablo-2).

Tablo 4'te elde edilen veriler sonucunda, kadınların büyük kısmı; %31,3'ü sıcak basmalarının terleme ve sıcaklık hissi şeklinde meydana geldiğini, yine önemli bir kısmı %30,7'si gün içinde sıcak basmalarının 1-3 kez olduğunu ve %18,3'ü 1-3 dakika sürdüğünü bildirdiler.

Vazomotor semptomları olan kadınların sorunlarını de-

Tablo 2. Kadınların Günlük Alışkanlıkları

	n	%
Sigara Kullanımı		
Evet	83	27,3
Hayır	217	72,3
Günlük Sigara Adedi		
1-4 sigara	19	6,3
5-10 sigara	18	6,0
10 ve 10'dan fazla sigara	17	5,7
1 paketten fazla	30	10,0
Alkol Kullanımı		
Evet	5	2,4
Hayır	293	97,6
Günlük Alkol Miktarı		
1-2 kadeh kullananlar	5	1,7
3-4 kadeh kullananlar	2	0,7
5 ve üzeri kadeh kullananlar	-	-
Çay İçme		
İçmiyorum	14	4,7
1-2 bardak	82	24,0
3-4 bardak	96	32,0
5 ve fazlası bardak	118	39,3
Kahve İçme		
İçmiyorum	152	50,7
1-2 fincan	132	44,0
3-4 fincan	12	4,0
5 ve üzeri fincan	4	1,3

rinlemesine incelemek üzere sorular soruldu ve kadınların ortamdaki etkilenme, duygusal durum değişikliği, uyku değişikliği yönünden bakıldığında;

“ortamdan etkileniyorum” diyen olguların eğitim öncesi %25 iken eğitim sonrası %62,5 olduğu, kadınlarda olu-

Tablo 3. Kadınların Günlük Alışkanlıklarının Sıcak Basmalarına Etkisi

Kadınlarda Sıcak Basmaları	Günlük Alışkanlıkları		P'nin ve x ² 'nin değeri
	Sigara Kullanma Alışkanlıkları		p=0,26
	Evet	Hayır	0,01<p<0,05
Var	57	177	x ² =7,327
Yok	25	100	
	Alkol Kullanma Durumu		p=0,720
	Evet	Hayır	p>0,05
Var	5	168	x ² =1,268
Yok	2	124	
	Çay İçme Durumu		p=0,720
	Evet	Hayır	p>0,05
Var	166	8	x ² =1,340
Yok	120	6	
	Kahve İçme Durumu		p=0,348
	Evet	Hayır	p>0,05
Var	88	84	x ² =4,452
Yok	57	68	

Tablo 4. Kadınlarda Görülen Sıcak Basmalarının Görülme Şekli, Sıklığı ve Süresi

Sıcak Basmaları Görülme Şekli	n	%
1. Tekrarlayan Geçici Kızarma Periyotları	53	17,7
2. Terleme ve Sıcaklık Hissi	94	31,3
3. Titreme ve Çarpıntının Beraber Görüldüğü Durum	7	2,3
4. Gece Uyandıracak Kadar Şiddetli Olur	24	8,0
Sıcak Basmaların Gün Boyu Görülme Sıklığı		
1 ile 4 arası	92	30,7
4 ile 6 arası	39	13,0
7 ile 9 arası	26	8,7
10 ile 12 arası	15	5,0
Sıcak Basmaların Süresi		
1 ile 3 dakika arası	85	28,3
5 ile 10 dakika arası	68	22,7
20 ile 30 dakika arası	23	7,7
1 saat ve daha fazlası	2	0,7

şan duygusal durum değişikliğinin, vazomotor semptomlara etkisi bakıldığında; eğitim öncesi %37,5 iken ,eğitim sonrası %92,5 olduğunu, kadınların uyku düzenin vazomotor semptomlara etkisi bakıldığında; eğitim öncesi %42,5 iken,eğitim sonrası %92,5 olduğu ve aralarında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (p=0,000) (Tablo-5). Burada eğitim sonrası oranların yükselmesi olumlu gelişmeyi yansıtan, 'hayır' yanıtların değerlendirilmesiyle elde edilmiştir.

Klimakteriumda cinsellikle ilgili sorunlara bakıldığında; %44,3'ü cinsel ilginin azaldığını %0,7'si cinsel ilginin arttı-

Tablo 6. Klimakteriumda Cinsellikle İlgili Sorunlar

Cinsellikle İlgili Sorunlar	n	%
Cinsel ilginin azaldığını düşünüyorum	133	44,3
Cinsel ilginin arttığını düşünüyorum	2	0,7
İlişki sırasında ağrı duyabiliyorum	20	6,7
İlişki sırasında kuruluk hissedebiliyorum	6	2,0

ğını, %6,7'si ilişki sırasında ağrı duyduğunu, %2'si ilişki sırasında kuruluk hissettiğini bildirdi.

(Tablo-6) Olgularımız arasında problemi olanların yalnızca %24'nün yardım aldıkları belirlendi.

Cinsel yaşamıyla ilgili sorunları olan kadınlara, problemlerini derinlemesine incelemek üzere "cinsel işlevlerine yönelik sorular" soruldu ve kadınlar iletişim, cinsel performans, doyuma ulaşma, sosyal yaşamdan etkilenme yönlerinden değerlendirildi.

Klimakterik dönemde cinsel sorunların eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ve kadınların bu sorunlarını arttıran etkenlere baktığımızda; iletişimi iyi olan olguların eğitim öncesi %37,5 iken, eğitim sonrası %80 olduğu; cinsel performans düzeyinin, cinsel sorunlara etkisi bakıldığında; eğitim öncesi %25 iken, eğitim sonrası %62,5 olduğu; cinsel ilişkide doyuma ulaşma düzeyine bakıldığında, eğitim öncesi %47,5 iken, eğitim sonrası %85 olduğu ve aralarında anlamlı ilişki olduğu bulgulanmıştır (Tablo-8). Elde edilen verilere göre kadınların aldıkları eğitim

Tablo 5. Klimakterik Dönemde Vazomotor Semptomların Verilen Eğitimlerle Karşılaştırılması

Sorunlar	Eğitim Öncesi		Eğitim Sonrası		p'nin değeri
	n	%	n	%	
Ortamdan etkilenme*	10	25	25	62,5	p=0,000
Duygusal durum değişikliği*	15	37,5	37	92,5	p=0,000
Uyku düzeni*	17	42,5	37	92,5	p=0,000
Giderici önlemler**	28	70	40	100	p=0,000

*Sorunların giderildiğini yansıtan "hayır" yanıtları değerlendirmeye alınmıştır.

**Sorunların giderildiğini yansıtan "evet" yanıtları değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 7. Klimakterium Öncesi ve Klimakterium Sonrası Cinsel İlişki Durumu

K.S K.Ö		Klimakterium Sonrası Cinsel İlişkide Değişme Durumu		x ² ve p'nin değeri
		Evet	Hayır	
Klimakterium	Hiç girmiyor	-	4	x ² =12,673
Öncesi	Haftada 1 kez	49	21	p=0,013
Cinsel İlişki	Haftada 2-3 kez	131	141	0,01<p>0,05
Durumu	Haftada 3 ve üstü	31	10	

Tablo 8. Klimakterik Dönemde Cinsel Sorunların Eğitim Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

Sorunlar	Eğitim Öncesi		Eğitim Sonrası		p'nin değeri
	n	%	n	%	
İletişim*	15	37,5	32	80	p<0,001
Cinsel performans*	10	25	25	62,5	P<0,01
Doyuma ulaşma*	19	47,5	34	85	P=0,000
Sosyal yaşamı etkileme**	17	42,5	37	92,5	p=0,001

*Olumlu gelişmelerin görüldüğünü yansıtan "evet" yanıtları dikkate alınmıştır

**Olumlu gelişmelerin görüldüğünü yansıtan "hayır" yanıtları dikkate alınmıştır

sonrasında,cinsel yaşamlarında sorunların azaldığı ve bu konuda bilinçlendikleri ortaya çıkmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Klimakterik kadınları çalışmamızda değişik yaş grupları oluşturmakla birlikte en fazla (%49,8) 40-50 yaş grubunda ve %72'si evliydi.

Olgularımızın sigara,alkol,çay,kahve gibi uyarıcı ve serum östrojeni azaltan içeceklerin günlük tüketiminin, sık klimakterik yakınmaların etkisine bakıldığında, sadece sigaranın sıcak basmalarını arttırdığı saptanmıştır. Sigara içme oranlarına baktığımızda bu oran %27 olup, Hotun ve Özsoy'un çalışma bulguları ile paralellik göstermektedir.

Araştırmamızda, kadınların günlük alışkanlıklarının sıcaklık basmasına etkisi karşılaştırıldığında; alkol kullananlarda, çay ve kahve içenlerde bir ilişki yok iken, sigara kullananlarda, anlamlı ilişki saptanmıştır (0,01<p<0,05) (Tablo-3).

Klimakterium döneminde, kadınların %58'inde sıcak basmalarının görüldüğü bulgulanmıştır.

Bu konuda ülkemizde yapılan araştırmalar, Hotun'un %70, Uptan'ın %40 gibi benzer sonuçlar göstermekte ve en sık yakınılan semptom olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar:

1. Ertüngenalp, E. Menopoz ve Osteoporoz, Form Hizmetleri, İstanbul, 2000;11-22.
2. Calvin, N.: Menopause Digest, Volume 12, Issues, 2000.
3. Şahin, N.: Menopoz. Çevik Matbaacılık, İstanbul,1998;24-32.
4. Arslan, H., Can, Ö., Engin, F. ve ark.: Menopoz Dönemindeki Kadınların CinselYaşamlarının Değerlendirilmesi III.Ulusal Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi, İstanbul,13-16 Eylül 2001;
5. Atası, T., Şahmay, S.: Jinekoloji, Form Reklam Hizmetleri, İstanbul,1996;657-674.
6. Archer, F.D, Pickar, Y.: Hormone Replacement Therapy Effect of Progestin Dose and Time Since Menopause On Endometrial Bleeding, Obstetric and Gynecology, 2000; December, 96:6.
7. Hassa, H.: Klinikte Menopoz, Organon Yayınları, İstanbul, 1996;42-50.
8. Ergöl, Ş.: Klimakterium Dönemindeki Kadınların Bakımlarına Yönelik Bilgi,Uygulama ve Tutumları,Yüksek Lisans Tezi, H.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü,1999.
9. Closkey, j. Bulleocherk,g.: IOWA Intervention Project,Nursing Interventions Classfication(NIC), 3edition, London,2000.
10. Hotun, N.: Kadınların Klimakterium Dönemine Özgü Gereksinimleri ve Hemşirenin Rolü, Doktora Tezi,İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü,İstanbul, 1996.
11. Chervenak, J, Santoro, N.: Prenopausal Changes: What are They and How Can We Manage the Symptoms and Problems,Infertility and Reproductive Medicine1999;10:2:343-358.
12. Oskay, Ü.:Kadınların Menopoz Dönemi Sağlık Sorunlarının allışkin Bilgilerin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1995.
13. Tekin.: İstanbul İlinde Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezlerine Başvuran Evli Kadınların Cinsel Sorunları ve Sağlık Ekibi Üyelerinin Konuya Yaklaşımı, Doktora Tezi, İstanbul, 1995.
14. Yürekli, A.: Menopoz ve Psikolojik Destek,Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 1988; 4:2, 21-25.

18. Uluslararası Diyabet Federasyonu Kongre Raporu

Doç. Dr. Rukiye Pınar
Marmara Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu İç Hastalıkları Hemşireliği AD

18. Uluslararası Diyabet Federasyonu Kongresi 24-29 Ağustos 2003 tarihleri arasında Paris'te yapıldı. Her üç yılda bir yapılan kongreye 105 farklı ülkeden 15000'in üzerinde sağlık çalışanı katıldı. Kongrede 219'u sözlü bildiri, kalanı poster bildirisi olmak üzere 3218 bilimsel çalışma sunuldu. Bu çalışmalardan 8'i erektil disfonksiyon (ED) konusunda idi.

ED prevalansının incelendiği beş çalışmanın ilkinde International Index of Erectile Dysfunction (IIEF-5) ile değerlendirilen ve yaş ortalaması 54 olan 156 tip 2 diyabetlide total ED prevalansı %76.3 olarak bulunmuş, bu olguların da %40'ında ciddi derecede ED saptanmış. Aynı çalışmada ED'nin hasta, hastalık yaşı ve retinopati varlığı ile ilişkili olduğu bulunmuş (1).

Aynı konudaki diğer çalışma Kore'de yaş ortalaması 49 olan 1266 diyabetlide IIEF-5 kullanılarak gerçekleştirilmiş. Çalışmada ağır derecedeki ED prevalansı yaşa göre gruplanmış ve prevalans sırasıyla 40, 50 ve 60 yaşındaki erkekler için %47.5, %67 ve %67 olarak bulunmuş, hasta, hastalık yaşı, insülin kullanımı, nöropati ve makrovasküler hastalığın ED için risk oluşturduğu ortaya konulmuş (2).

Bu çalışmanın bir bölümü olarak yürütülen başka bir çalışmada ED prevalansı açısından diyabetik ve nondiyabetikler karşılaştırılmış ve total ED prevalansının diyabetiklerde nondiyabetiklere göre 2-3 kat fazla, ağır ED prevalansının 5-24 kez daha fazla olduğu bulunmuştur (3).

Özbekistan'da yapılan çalışmanın adı her ne kadar "Diyabetes Mellituslu Erkeklerde Erektil Disfonksiyon İnsidansı" olsa da içerik incelendiğinde bunun bir prevalans çalışması olduğu görülmektedir. Yaşları 24 ile 74 arasında değişen 221 diyabetli erkekte yapılan bu çalışmada yine IIEF-5 kullanılmış ve değişen derecelerdeki ED prevalansı %59.3 olarak bulunmuş. Tip 2 diyabetlilerde prevalans %60.5, tip 1'de %43.1 olup, hasta, hastalık yaşı ED prevalansı ile ilişkili bulunmuş (4).

Prevalans çalışmalarının en kapsamlısı Polonyalı araştırmacılara ait idi. Büyük çoğunluğunu tip 2 diyabetlilerin

oluşturduğu bu çalışma, 2629 diyabetli ile yapılmış ve prevalans tip 2 diyabetlilerde %72.4 olarak bulunmuş. Tip 2 diyabetlilerde tanıyı takiben yaklaşık üç, tip 1 diyabetlilerde dokuz yıl sonra ED geliştiği, hasta ve hastalık yaşının ED ile ilişkili olduğu belirlenmiş. Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, bacakların vasküler hastalığı, retinopati, nefropati ve nöropatinin süresi ile ED varlığı arasında pozitif korelasyon saptanmış. Ayrıca bu çalışmadaki çarpıcı nokta, çalışmaya katılan hastaların yalnızca %33'ünün takip edildikleri, diyabet kliniklerinde bu konuda, hekimleri ile konuştuklarını belirtmeleridir (5).

İsrail'de %88'i tip 2 diyabetli olan 1043 erkekte yapılan çalışmada, diyabetik erkeklerdeki kardiyovasküler hastalık ED için önemli bir risk belirtici olarak ele alınmış. Bu çalışmada olguların %63'ünün değişen derecelerde, %29'unun ciddi derecede ED'ye sahip olduğu, kardiyovasküler hastalıklı diyabetlilerin %82.2'sinin değişen derecelerde, %44.9'unun ciddi derecede ED'ye sahip olduğu saptanmış. Çalışmanın sonunda yaş, hastalık süresi, nöropati gibi diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalığın ED için risk belirtici olduğu ortaya konulmuştur (6).

Kongredeki iki çalışma ED'nin tedavisine yönelikti. İtalya'da IIEF-5 puanı <20 olan 999 ED'li diyabetli erkekte yapılan çalışmada 50 mg ve 100 mg Sildenafil'in etkinliği 'self-evaluation of coitus' (Koitusun bireysel değerlendirilmesi) testi ile karşılaştırılmış. Çalışmada öncelikle hastalara, koitustan bir saat önce 50 mg Sildenafil verilmiş, bu grubun %68.6'sında tedavi çok ileri derecede istatistiksel anlamlı fark yaratacak şekilde koitusu olumlu etkilemiş. 50 mg Sildenafil tedavisinin başarılı olmadığı geri kalan olgularda (%31.4) 100 mg Sildenafil uygulanmış ve bu grubun da %73.8'inde tedavi koitusu olumlu etkileyerek başarılı olmuş (7).

Yine İtalya'da yapılan bir diğer çalışmada Sildenafil tedavisine başarılı yanıt veren olgularla (n: 55), tedaviye yanıt vermeyen ve daha sonra PGEI ile başarılı şekilde teda-

vi edilen olgular (n: 69), otonom sinir sistemi değişiklikleri açısından karşılaştırılmış ve Sildenafil tedavisine yanıt vermeyen ve takiben PGEI ile tedavi edilen olgularda otonom sinir sistemi değişikliklerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (8).

Yukarıdaki bildirilere ilave olarak kongrede, Bayer ve GlaxoSmithKline firmalarının sponsorluğunda “Diyabette Erektile Disfonksiyon: Benim işim mi, değil mi? (Erectile

Dysfunction in Diabetes: It’s Not My Job, or Is It?) isimli sempozyum yapıldı. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İngiltere ve Almanya’dan uzmanların katıldığı sempozyumda ED’nin diyabetin göz ardı edilen komplikasyonlarından biri mi yoksa majör belirtilerinden biri mi olduğu tartışıldı, diyabette ED için risk faktörleri ve ED’nin patofizyolojisi, ED’nin getirdiği sosyo-ekonomik yük, ED’nin tedavisi konularına yer verildi, olgu sunumları yapıldı.

Kaynaklar:

1. Ismail AA, Isa S, WanMohd.: High prevalence of erectile dysfunction among patients with diabetes in Northern Malaysia. Poster No: 2406
2. Ahn CW, Park JY, Lee HW, Chol DS, Park TS, Kim IJ, Ahn TY, Cho NH.: Epidemiologic study of diabetes erectile dysfunction in Korean population. Poster No: 2399
3. Choi DS, Lee HW, Park TS, Park JY, Kim IJ, Ahn TY, Cho NH.: Diabetes erectile dysfunction epidemiologic study in Korea: case-control study. Poster No: 1417
4. Mukhamedova FA, Akbarov AZ, Rakhimova GN.: Erectile dysfunction incidence in males with diabetes mellitus. Poster No: 2942
5. Dembe K, Jasic M, Kasnafel V.: Erectile dysfunction – the most frequent complication of diabetes. Poster No: 2398
6. Kalter-Leibovici O, Cohen J, Khanina H, Kish E, Norymberg C, Herzkovits TA, Roitman A, Abdul-Ghani MA, Zoabi M.: Cardiovascular Disease (CVD) in diabetic men: a significant risk marker for erectile dysfunction (ED). Poster No: 1437
7. Pata P, Smedile G, Glammusso B, Di Mauro M.: Trinacria Project: efficacy of Sildenafil (s) in Sicilian diabetic men with erectile dysfunction. Poster no: 2407
8. Bax G, Piarulli F, Sartore G, Fedele D.: Autonomic neuropathy evaluation and choices of therapeutic regimens for erectile dysfunction in Type 2 diabetes. Poster no: 2408

Meme kanseri ve cinsellik

Henson HK.

Sexuality and Disability 20 (4) 2002: 261-275

Meme kanseri bugün kadınlar arasında en sık görülen kanserdir. Meme kanseri teşhisinin ve tedavisinin kadının cinsel yaşamı üzerine önemli etkileri vardır. Meme kanseri, teşhisinden sonra 5 yıllık sağ kalım oranının %75 olması nedeniyle de en iyi yaşam süresine sahip olan kanserdir. Cinsellik, bireyin cinsel aktivite ile ilgili dokunma ihtiyacı, yeterlilik duyguları ve iletişim için bir eş ihtiyacı gibi kavramları içine alır. Kadınlar için cinsellik arzu edilebilir olma, çocuk doğurma kapasitesi, beden imajı düşüncelerini kapsar. Cinsel ilişkide yeterliliğin ötesinde emosyonel, entellektüel ve sosyokültürel bileşenleri de içine alan geniş bir kavramdır.

Patricia Ganz ve arkadaşları, 1998'de meme kanserli 864 kadını cinsel fonksiyon yönünden incelediklerinde, sağ kalan meme kanserli hastaların iyi bir sağlık algısı olduğunu, depresyon düzeylerinin de, düşük depresyon bulguları gösteren yaşlı kadın (70 yaş ve üzeri) popülasyonuna benzer olduğunu ifade etmişlerdir. Schover (1997) meme kanserli hasta grubunda cinsel istekte azalmanın sebepleri olarak; meme dokusundaki kayıp, saçların dökülmesi, ağrı, beden imajında, çocuk doğurma kapasitesinde ve sağlık durumunu algılamadaki değişiklikleri göstermiştir. İlave olarak, ilaç uygulamaları, hormonal değişiklikler, aşırı yorgunluk ve kadınlarda nüks korkusunu da cinsel yaşamı olumsuz yönde etkileyen diğer faktörler arasında ele almıştır. Kennedy (1999), tedavi edilmiş majör depresyon bozukluğu olan kadın hastaların %50'sinde libido ve uyarılmada azalma, %15'inde de orgazm olma güçlüğü ve cinsel istekte azalma bildirmiştir. Monoamine oxidase inhibitörleri, benzodiazepinler ve trisiklik antidepresanların vajinal lubrikasyon ve libidoda azalmaya sebep olabileceğini vurgulamıştır. Etnik geçmişleri ne olursa olsun, meme kanseri teşhisi konmuş kadınların, ölüm, kanser nüksü, tedavinin fiziksel ve maddi etkileri, eşlerinin sadakatinin yok olması, reddedilme ve terkedilme korkuları yaşadıkları bilinmektedir. Bunların hepsi cinselliği olumsuz olarak etkilemekte, cinsel aktivite sı-

rasında beklenen ağrı, rahatsızlık ve başarısızlık korkusu da bu etkiyi şiddetlendirebilmektedir.

Meme koruyucu cerrahi (MKC), beden imajı ve özgüveni koruması nedeniyle, radikal prosedürlere göre psiko-sosyal açıdan daha avantajlı bulunmaktadır. Gerard (1982), rekonstrüktif cerrahi olanlarda, olmayanlara göre cinsel istek ve uyarılmanın daha hızlı olduğunu belirtmektedir. Al-Ghazal ve arkadaşları (2000), geç ile acil rekonstrüksiyonun psikolojik etkilerini araştırdıklarında; acil rekonstrüksiyon yapılan grupta anksiyete, depresyon, özgüveni, cinsel çekicilik hissi ve doyumda anlamlı bir üstünlük olduğunu bildirmişlerdir. Rowland (2000) çalışmasında, rekonstrüktif cerrahiye tercih eden kadınların, modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılan kadınlardan daha varlıklı, cinsel ilişkisinde doyumlu, yüksek eğitilmiş ve genç olduklarını, MKC olan kadınlarda diğer gruba göre cinsel yaşamları üzerine olumsuz etkisinin daha az olduğunu saptamıştır. Meme rekonstrüksiyonu operasyonunun enfeksiyon, ağrı, skar oluşumu ve hastanede kalış süresinin uzaması gibi risklerinin olduğu, ayrıca memede hissizlik, meme başı yokluğu, memenin daha sert ve asimetrik olmasının da uzun süreli psikolojik sorunlara neden olabileceği belirtilmektedir.

Over yetmezliği, kemoterapi alan meme kanserli kadınlarda yaşa ve doza bağlı olarak değişmekle beraber, %89 gibi büyük oranda görülebilmektedir. Ganz (1998), 50 yaş altındaki kemoterapi uygulanan kadınlarda en büyük riskin cinsel işlev bozukluğu olduğunu, vaginal kuruluk, uyarılamama, orgazm güçlüğü çektiklerini belirtmiştir. Young-McCaughan (1996), tamoxifen ile tedavi edilen kadınları tamoxifen almayan kadınlar ile karşılaştırdığında, tamoxifen kullananlarda anlamlı düzeyde cinsel işlev bozukluğu bildirmiştir. Meme kanseri tedavisinin bulantı, yorgunluk gibi sonuçlarının, cinsel doyuma anlamlı düzeyde engel olduğu araştırmalarda vurgulanmaktadır. Kemoterapi uygulanan meme kanserli hastalardaki yorgunluk düzeyinin, kemoterapi uygulanmamış hastalara göre

daha şiddetli ve sürekli olduğu belirtilmiştir. Radyasyon tedavisi altındaki kadınların %80'inde, tedavisi tamamlananların da %30'unda yorgunluk rapor edilmiştir. Barni (1997-1998) çalışmasında, sağ kalan meme kanserli hastaların, tedavi sonrası kötüleşme yoksa, ciddi bir hastalık ortaya çıkmadıysa yaşam kalitesi açısından yaş karşılaştırmalı kontrollerden çok farklı olmadığını vurgulamıştır.

Meme Kanserli Hastalarda Cinsel Problemlerin Tedavisi

Sağ kalan meme kanserli hastalarda cinsel işlev bozukluğunun tedavisi, bir çok sebebinin olabileceği dikkate alınarak bireysel olarak yapılmalıdır. Bazı yazarlar, testosteron düzeyindeki azalmanın kadın ve erkek hastalarda cinsel istekte azalmaya sebep olduğunu ve meme hastalarında da düşük doz testosteron kullanılabileceğini savunmaktadırlar. Kaplan (1992), Kemoterapi uygulanan meme kanserli hastalarda testosteron replasman tedavisiyle cinsel istek ve orgazm düzeyinde gelişme bildirmiştir. Bu

hasta grubunda vajinal kuruluğun tedavisinde, oral veya patch östrojen ilavelerinin dikkatli kullanılması gerekmektedir. Östrojenin vajina duvarından absorpsiyonunun sınırlı olduğu göz önüne alınırsa, vajinal östrojen veya yavaş östrodiol salımlı vajinal ring kullanımı, atrofik vajina duvarının olgunlaşması için bir seçenek olabilir. Yağlı jel, krem ve analjezik jeller vajinal lubrikasyon ve ağrıyı en aza indirerek cinsel ilişkiyi kolaylaştırabilir. Sağlık profesyonellerinin zaman sınırlılığı, bilgi eksikliği, cinsel sorunları görüleme ile ilgili kişisel anksiyeteleri hastalar ile bu konuyu konuşmalarına ve çözüm üretmelerine engel olabilmektedir. Klinisyenlerin meme kanserli hastaların cinsel işlev bozuklukları ile ilgili bilgi alma, yönlendirilme ve tedavi gereksinimlerinin farkında olmaları gerekmektedir.

Çeviri:

MSc. Dilek Aygün

Sakarya Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

Sistektomi ve ortotopik ileal neobladder: Kadın seksüalitesi üzerine olan etkisi

Volkmer BG, Gschwend JE, Herkommer K, Simon J
J Urology, Dec 2004;172, 2353-2357

İleal neobladderin amacı sistektomi sonrası vücut bütünlüğünü ve işeme işlevini koruyarak yaşam kalitesini arttırmak olup, onkolojik sonuçları sistektominin radikalliğine ve pelvik lenfadenektomiye bağlıdır. Sistektomi endikasyonları; kas invaziv mesane kanseri, mesaneyi dolduran malignansiler ve ilerleyici mesane disfonksiyonuna yol açan benign hastalıklardır. Mesane kanseri, genital tümörler ve interstisyel sistit daha genç yaşlarda görüldüğünden, sistektomi ile yüzleşen seksüel aktif kadınların sayısı da giderek artmaktadır. Tümörlü hastalarda, uterus ve vajen ön duvarının bazı bölümlerinin de çıkartılması standart iken, benign nedenlerden dolayı sistektomi yapılan hastalarda iç genitalar korunabilir. Yüksek doz radyoterapi de iç genitalerin fonksiyonuna ek olarak zarar verebilir. Benign hastalığa sahip genç bayanlarda fertilitenin korunması ise, dikkate alınması gereken diğer bir konudur.

Postoperatif kadın seksüalitesi sadece cerrahi tekniğe değil, aynı zamanda partner potensi, onkolojik sonuç, eşlik eden hastalık, üriner inkontinans, psikolojik durum gibi faktörlere de bağlı olduğundan kadın seksüalitesi çok faktörlü ve çok boyutlu bir durumdur. Bu çalışmada sistektomi ve ileal neobladderin kadın seksüalitesi üzerine olan etkisi araştırılmış.

Ocak 1990 ve Ekim 2003 arasında 86 kadına üretra korunarak radikal sistektomi yapılmış. Malign tümörü olan hastalarda uterus ve ön vajen duvarının proksimal segmenti de çıkarılmış. Tüm hastalara sinir korumadan ve vajinal stump fiksasyonu yapılmadan klasik Hautmann tekniği uygulanmış.

86 hastanın 44'ü çalışmaya uygun bulunmuş ve 29'u (%65.9) çalışmaya katılıp anket formunu doldurmuş. Pre ve postoperatif kadın seksüel fonksiyonunu değerlendirmek için kadın seksüel fonksiyon indeksinden (FSFI) geliştirilmiş bir anket kullanılmış. Anket istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin ve ağrı ana başlıklarını içeren 19 soru içermektedir. Soruların cevapları her başlık için, FSFI skorumla sistemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya katılan 29 hastanın cerrahi geçirdikleri ortalama yaşı 61, mevcut ortalama yaşı ise 65'miş. Altı hastanın benign, 23'ünün ise başta mesanenin değişici epitel karsinomu olmak üzere malign hastalıkları mevcuttu. 22'sinin sistektomi olduğu anda, 19'unun da çalışma yapıldığı süreçte partneri bulunmaktaymış. Çalışmaya katı-

lan hastaların 15'i (%51.7) günde en az bir kez aralıklı temiz kateterizasyona ihtiyaç duymaktaymış. Beş hastanın (%17.2) günde üç veya daha fazla ped gerektiren stres üriner inkontinansı mevcuttu.

Toplam FSFI skorlarında 16.1'den 11.9'a gerileme gözlenmiş. Tüm skorlarda azalma gözlenirse de anlamlı ölçüldü azalma lubrikasyon sıklığı ve lubrikasyonu sürdürmede gözlenmiş. 29 hastadan 17'si sistektomi öncesinde seksüel olarak aktifmiş. İnterstisyel sistiti olan bir hasta postoperatif dönemde seksüel aktif hale geçmiş. Çalışma yapıldığı anda, 12 hasta seksüel olarak aktifken, altı hasta postoperatif süreçte seksüel inaktif duruma geçmiş. 11 hasta ise sistektomi sonrasında seksüel olarak inaktif durumlarını sürdürmüşler. Postoperatif FSFI skorlarının, preoperatif seksüel durumdan veya mevcut andaki seksüel aktif (p=0.935) ve inaktif (p=0.739) durumdan etkilenmediği görülmüş. Mevcut anda seksüel olarak aktif 12 hastanın neredeyse tüm FSFI skorlarında anlamlı olmasa da hafif yükselme gözlenmiş. Operasyon öncesinde seksüel olarak aktif olan altı hasta, cinsel ilgilerini yitirdiklerini belirtmişler ve seksüel olarak inaktifleşmişler. Bu değişikliğin sebebi üç hastanın partner ölümü ve iki hastada partnerin prostat kanserine bağlı erektil disfonksiyonu olarak belirtilmiş. Bir hasta ileal neobladdere zarar vereceği endişesiyle seksüel aktiviteyi reddetmiş.

Cerrahi yaşının veya mevcut andaki yaşın 60'tan düşük olması, tanı anında veya mevcut anda partner mevcudiyeti, benign hastalık ve sistektomi öncesindeki dört haftada ve anket sırasında seksüel aktif olma, postoperatif kadın seksüalitesini olumlu yönde etkileyen faktörler olarak gözlenmiş. Üriner retansiyon, stres inkontinans, hormonal tedavi, interstisyel sistit ve beş yıldan uzun izlemin kadın seksüalitesi üzerine ciddi bir etkisi olmadığı belirtilmiş. Anterior vajinal duvarın üst kısmının rezeksiyonunun, lubrikasyonu, vajinal duyarlılığı ve seksüel ilişki girişimini etkilemediği belirtilmiş. Sakral ageneziye bağlı benign mesane disfonksiyonu nedeniyle sistektomi olan bir hasta 10 yıl sonra hamile olarak sezaryenle sağlıklı bir erkek bebek doğurmuş.

Çeviri:

Dr. Tuncer Şenkul, Op. Dr. Memduh Aydın

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği