

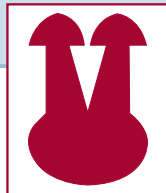
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Mart 2005

Sayı 20



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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahattin Çayan

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*)



Doç. Dr. Selahattin Çayan



Uz. Dr. Memduh Aydın



Uz. Dr. Ertan Sakallı

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Ejakülasyo Prekoks



Prof. Dr. Ahmet Metin



Doç. Dr. Haluk Erol

Rekonstrüktif Cerrahi



Prof. Dr. Erdal Apaydın

ED ve Farmakoterapisi



Uz. Dr. Ertan Sakallı



Uz. Dr. Melih Beysel

Psikolojik ED



Doç. Dr. Doğan Şahin

Yaşlılık ve Cinsellik



Prof. Dr. Yaşar Özgök



Doç. Dr. Ali Atan



Uz. Dr. Önder Cangüven

Temel Araştırma



Doç. Dr. Emin Özbek



Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan



Yard. Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta

INFERTİLİTE

Varikozel



Doç. Dr. Selahittin Çayan



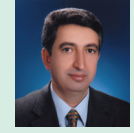
Uz. Dr. Necati Gürbüz



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



Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Genetik



Yard. Doç. Dr. Murat Şamlı

Obstrüktif İnfertilite



Doç. Dr. Hamdi Özkara



Doç. Dr. İrfan Orhan

Kadın İnfertilitesi



Prof. Dr. Cihat Ünlü



Doç. Dr. Erkut Attar

Pediatrik Androloji



Doç. Dr. Tarkan Soygur



Yard. Doç. Dr. Kenan Karademir

Androloji Laboratuvarı



Yard. Doç. Dr. Engin Kandıralı



Kim. Gülşen Aktan

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI



Yard. Doç. Dr. Sezgin Güvel



Doç. Dr. Ercan Yeni



Doç. Dr. Bülent Alıcı



Yard. Doç. Dr. Abdullah Armağan

Kadın – Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Cerrahi Hastalıklar



MSc. Dilek Aygün

Kardiyolojik Hastalıklar



MSc. Hicran Yıldız

Psikiyatri



Doç. Dr. Sevim Buzlu



MSc. Leyla Küçük

Kadın Hastalıkları ve Doğum



Prof. Dr. Hediye Aslan



Prof. Dr. Nuran Kömürcü



Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

Diyabet



Doç. Dr. Rukiye Pınar



Yard. Doç. Dr. Şeyda Özcan

Nöroloji



MSc. Zeynep Kurtuluş

Onkolojik Hastalıklar



Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz Can



MSc. Birsan Küçük Dikencik

Ergen Cinselliği ve Cinsel Eğitim



MSc. Tülay Yılmaz

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ



Doç. Dr. Murad Başar

BİR PORTR



Uz. Dr. Memduh Aydın

Yayıncı
Yerküre Tanıtım ve
Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

Sıracevizler Cad. 43/3
Şişli 34381 İstanbul

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

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

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ'NİN ÜLKEDEKİ ROLÜ

Türk Androloji Derneği, eğitim-bilim ve teknoloji politikası doğrultusunda; eğitimde güncel bilginin Türk ürologlarına aktarılmasına ve androloji uygulamalarında standardizasyonun sağlanmasına, bilim ve teknolojiye, bilgi üretiminin artırılmasına ve özgün düşüncenin hakim kılınmasına çalışmaktadır.

Ülkemizde doğal olarak androloji eğitimi konusunda başka dernek ve kuruluşların (Türk Üroloji Derneği, TÜYK)'da girişimleri mevcuttur. Türk Üroloji Derneği, üroloji dergisinde “Androloji Bölüm Editörlüğü'nü Dr. Ateş Kadioğlu'na vermiştir. Bu Türk Androloji Derneği'nin androloji alanında eğitim ve bilgi aktarma konusunda Türk Üroloji Derneği ile aynı zeminde hareket etmesini sağlamıştır.

Türk Androloji Derneği, ülkedeki Androloji alanında tüm eğitim ve bilgi üretme faaliyetlerinde birikimini diğer tüzel kuruluşlarla da paylaşmaya hazırdır. Eğitim alanında sorumluluk üstlenmek, programın yapılması, konuşmacıların ve yazarların belirlenmesi ile programdan tam olarak sorumlu olmak anlamına gelmelidir.

Haziran ayında ulusal kongrede görüşmek dileğiyle...

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm Editörleri	II
Yazım Kuralları	IV
Başkandan Mesaj	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Erektile disfonksiyon ve diyabet <i>Dr. Gürdal İnal</i>	1
Kalsiyum duyarlı düz kas kontraksiyonu: RhoA / Rho-kinaz yolu <i>Op. Dr. Sinan Kireççi, Doç. Dr. Emin Özbek</i>	4
Androlojide tarihi bir ilaç: Yohimbin <i>Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kaygılı</i>	7
Sirkumsizyonun erişkin cinsel yaşamına etkisi <i>Dr. Asım Özyay, Doç. Dr. Tarkan Soygür</i>	9
Penil fraktür: Etiyoloji ve erken cerrahi tedavi <i>Eryıldırım B., Tahran F., Erbay E., Faydacı G., Şirin G., Kuyumcuoğlu U.</i>	11
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Testosteron replasman tedavisi: Acele bir karar <i>Çeviri: Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel</i>	14
Yaşlanan erkekte parsiyel androjen yetersizliğinin klinikle uygunluğu var mı? <i>Çeviri: Yard. Doç. Dr. H. Cem Irkalata, Prof. Dr. Yaşar Özgök</i>	16
Tek başına sildenafille yanıt vermeyen erektil disfonksiyonlu hipogonadal erkeklerde, sildenafille ek tedavi olarak testosteron gel randomize çalışması <i>Çeviri: Dr. Ege Can Şerefoğlu, Op. Dr. Ali Fuat Atmaca</i>	17
Peyronie hastalığında transdermal elektromotiv verapamil ve deksametazon verilmesi ile yapılan prospektif randomize bir çalışma <i>Çeviri: Dr. Murat Çakan</i>	18
Erkek göğüs kanseri – androlojik bir hastalık: Risk faktörleri ve tanı <i>Çeviri: Yard. Doç. Dr. Kenan Karademir, Dr. Bülent Şen</i>	19
Bisiklete binme ve erektil disfonksiyon <i>Çeviri: Doç. Dr. Semih Ayan</i>	20
YC-1 korpus kavernozum'da nitrik oksit/siklik GMP yolunu güçlendirir ve ratlarda penil ereksiyonu kolaylaştırır <i>Çeviri: Dr. Kahraman Topsakal</i>	21
Ratlarda, transforming growth faktör beta1 eksprese eden fare NIH3T3 fibroblastları ile oluşturulan penil fibrozis modeli <i>Çeviri: Dr. Çağrı Güneri</i>	22
Vazo-aktif intestinal polipeptid, penil ereksiyonda androjen bağımlı bir mediatör değildir <i>Çeviri: Dr. Devrim Tuğlu, Doç. Dr. M. Murad Başar</i>	23
Nitrik oksit salan PDE5 inhibitörleri, endojen NO yokluğunda insan korpus kavernozumunu gevşetir <i>Çeviri: Doç. Dr. Haluk Erol</i>	25
Sıçanlarda eksitator aminoasit reseptör agonistlerinin CA3 hipokampal alanına uygulanmasının penil ereksiyon üzerine uyarıcı etkisi <i>Çeviri: Dr. Levent Özcan, Op. Dr. L. Sinan Kireççi, Doç. Dr. Emin Özbek</i>	26
Vasküler endotelial büyüme faktörü diyabetik rat penil krurasında apoptozis inhibisyonu yoluyla erektil disfonksiyonu restore eder <i>Çeviri: Doç. Dr. Uğur Kuyumcuoğlu, Op. Dr. Bilal Eryıldırım</i>	27
Kronik sildenafil kullanımı sıçanlarda erektil fonksiyonu ve endotele bağılı kavernoza kasılmaları iyileştirici etkisi: Taşifilaksinin olmaması <i>Çeviri: Yard. Doç. Dr. İ. Atilla Aridoğan</i>	28
Kronik tadalafil tedavisi kardiyovasküler riski yüksek erkeklerde endotelial fonksiyonu iyileştirmektedir <i>Çeviri: Dr. Tuncer Şenkul, Op. Dr. Memduh Aydın</i>	29
Ağrılı orgazm tedavisinde tamsulosin kullanılması <i>Çeviri: Dr. Gökhan Gürsoy, Op. Dr. Ertan Sakallı</i>	31
Standart ve yavaş salınımlı doksazosinin BPH ve aynı zamanda seksüel disfonksiyonu olan hastalar üzerindeki etkisi <i>Çeviri: Dr. Cüneyt Adayener, Doç. Dr. Kenan Karademir</i>	32
INFERTİLİTE	
D e r l e m e İnfertil çiftin tedavisinde pratik yaklaşım <i>Prof. Dr. Kaan Aydos</i>	33
Varikozel patofizyolojisinde güncel durum <i>Yard. Doç. Dr. Sadık Görür, Doç. Dr. Selahittin Çayan</i>	37

Sperm motilite fizyolojisi <i>Doç. Dr. Barış Altay</i>	41
İnhibinler, aktivinler, follistatin ve inhibin subünitleri <i>Dr. H. Cem Irkılata, Prof. Dr. Murat Dayanç</i>	44
Sigara, spermatogenez ve infertilite <i>Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut</i>	49
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	52
KONGRE TAKVİMİ	53
İNFERTİLİTE'NİN DEVAMI	
Derleme Çeviri İnsan Y kromozom genomu: Erkek infertilitesi ile ilişkisi <i>Doç. Dr. Cem Güler, Yard. Doç. Dr. Murat Şamlı</i>	54
Güncel Makale Özeti	
Robotik mikrocerrahi vazovazostomi ve vazoepididimostomi: Rat modelinde prospektif randomize bir çalışma <i>Çeviri: Doç. Dr. İsa Özbey</i>	58
Vazektomi sonrası obstruktif azospermi ortaya çıkan erkeklerde vazektomi sonrası geçen sürenin ve maternal yaşın intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu başarısına etkisi <i>Çeviri: Op. Dr. Burak Turna</i>	60
IUI, IVF ve ICSI sonuçları açısından sperm kromatin yapısı (SCSA) değerlendirme parametrelerinin prediktif değeri <i>Çeviri: Yard. Doç. Dr. Sedat Şoyupek, Dr. Burak Hoşcan</i>	61
Intrauterin inseminasyonda gebeliği belirleyici olarak, yıkama sonrası motil sperm sayısının etkinliği: Meta-analitik değerlendirme <i>Çeviri: Dr. M. Murat Yıldız</i>	62
Yaşın insan sperm hücrelerinde apoptozis ve DNA çift sarmal kırıklarının üzerine etkisi <i>Çeviri: Dr. Aydın Erkul, Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut</i>	63
Testiküler germ hücrelerinin uzun süreli kültürü ve transplantasyonu <i>Çeviri: Uz. Bio. Çiğdem Gündüzbey</i>	65
Kültür ortamında bekletilen immotil insan sperminde yapısal kromozomal aberasyonlar sıklığı <i>Çeviri: Dr. Umut Özdemir, Prof. Dr. Bülent Semerci</i>	66
Azospermik erkek değerlendirme raporu <i>Çeviri: Dr. Bahattin Ulu, Yard. Doç. Dr. Murat Demirbaş</i>	68
Spermatik ven lökosit DNA'sında 8'hidroksi 2' deoksiguonozin'in oksidatif stres markırı olarak varikoselli hastalarda kullanılması <i>Çeviri: Op. Dr. Serdar Arısan, Doç. Dr. Turhan Çaşkurulu</i>	69
Subinguinal varikosektomiye yeni bir cerrahi yaklaşım: Arter ve lenfatik izolasyon tekniği <i>Çeviri: Uz. Dr. Nadir Kalfazade, Uz. Dr. Necati Gürbüz</i>	71
BİR PORTRE	72
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
Derleme Kadın genital cinsel uyarılmasında biyokimyasal mediyatörler ve disfonksiyonun potansiyel mekanizmaları <i>Abdullah Armagan, M.D., Noel N. Kim Ph.D., Abdulmaged M. Traish, Ph.D.</i>	73
Stoma ve cinsellik <i>Yard. Doç. Dr. İkbâl Çavdar, Yard. Doç. Dr. Ayfer Özbaş</i>	79
Yayın Hemşirelerde kadın cinsel fonksiyonları konusunda bilgi düzeyinin sorgulanması <i>Sezgin Güvel, Fatma Çulha, Fatma Yaşar, Şenay Volkan, Fatma Boyam, Levent Peşkirioğlu</i>	82
Güncel Makale Özeti Sildenafil sitratla tedavi edilen erektil disfonksiyonlu erkek hastalarda kadın partner tatmini <i>Çeviri: Uzm. Dr. Ömer Faruk Karataş, Doç. Dr. Ercan Yeni</i>	84
Stres üriner inkontinans ve / veya pelvik organ prolapsus ameliyatları sonrası cinsel yaşam: Çok merkezli prospektif bir çalışma <i>Çeviri: Msc. Gülay Yıldırım</i>	86
Radikal sistektomi sonrasında kadın cinsel disfonksiyonu: Yeni sonuçlar <i>Çeviri: Op. Dr. Önder Cangüven, Dr. Elif Aygün</i>	87
Kadın cinsel uyarımının kantitatif belirlenmesi için nonkontrast dinamik manyetik rezonans görüntüleme <i>Çeviri: Prof. Dr. Y. Özgök, Yrd. Doç. Dr. H. Cem Irkılata</i>	89
Kadın cinsel disfonksiyonu tedavisinde üroloğun rolü <i>Çeviri: Öğr. Gör. Dr. Murat Savaş</i>	90

Eretil disfonksiyon ve diyabet

Dr. Gürdal Inal

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Eretil disfonksiyon (ED), cinsel birleşme için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmakta ve sürdürmekte yetersizlik olarak tanımlanır ve diyabetik hastalar çoğunlukla ereksiyon yetersizliğinden şikayetçi olurlar. Diyabetik hastalarda ED normal popülasyona göre 3 kat daha sık görülmektedir (1). Tipik olarak ED, orta yaş ve üstü diyabetik hastalarda gelişmektedir. 20-24 yaş gurubu diyabetik erkeklerde ED prevalansı % 6 bulunurken, 55-59 yaş gurubunda % 52 olarak bulunmuştur (2). Genel olarak diyabetik hastalarda ED gelişimi için ileri yaş, diyabet süresi, kötü glikemik kontrol, obezite, sigara kullanımı, düşük HDL seviyeleri, nöropati ve retinopati varlığı önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (3).

Fizyopatoloji

Ereksiyon nöral ve vasküler fonksiyonların birlikte gerçekleşmesi ile sağlanır. Penise gelen kan akımının penisten dolaşıma geri dönmenden daha fazla olması esastır. Bu, trabeküle düz kas gevşemesi ile hem kavernoöz cisme gelen kan akımının artması hem de sağlanan distansiyonla emisser venlere yapılan kompresyon aracılığıyla dolaşıma dönen kan miktarının azalması yolu ile gerçekleşmektedir (4). Ayrıca kavernoöz arterleri ve trabeküle düz kasları innerve eden S2-S4 kaynaklı parasempatik tonusun artması ile T12-L2 kaynaklı sempatik tonusun azalması gerekmektedir (4). Bu innervasyon, kas gevşemesi için gerekli olan Nitrik Oksit (NO)'in yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşmasına yol açmaktadır (4,5). Kısaca bahsedilen bu kompleks mekanizmanın her hangi bir yerindeki bozukluk karışımıza ED tablosu ile çıkmaktadır (6).

Diyabet ile birlikte görülen ED'nin multifaktöriyel olduğu düşünülürken kesin mekanizma aydınlatılabilmiş değildir. Genel olarak nöral, vasküler ve psikolojik nedenlerin karışımı olarak izah edilebilir (7). Yapılan çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda, diyabet varlığında pudental sinir ileti hızının yavaşlaması (8), NO gibi nörotransmitterlerin sinir

hücrelerinden salınım ve postsinaptik etkilerinde azalma (9), kavernoöz cisimlerde düz kas yoğunluğunda azalma ve endotelial disfonksiyon (10), insulin-like growth faktör bağlayıcı proteindeki değişimler (11) diyabetle birlikte görülen, ED üzerinde etkili faktörler olarak görülmektedir. Ayrıca son yıllarda birçok araştırmacının yoğunlaştığı, diyabet varlığında yükselen serbest oksijen radikalleri (SOR) (12), ED'a özgü olmayıp ancak ED'a neden olan nöral, vasküler ve endorgan hasarından sorumlu tutulmaktadır. Yüksek seviyelerdeki SOR'leri çoğunlukla diabetiklerde aşırı seviyelerde bulunan serum glukozu'nun oksidasyonu neticesinde gelişerek düz kas gevşemesi için gerekli olan NO ile etkileşime girip nötralize etmekte (13) ve periferik sinirlerin perfüzyonunun bozulmasına sebep olarak diabetiklerde görülen nöropati gelişiminden de sorumlu tutulmaktadır (14).

Tedavi yaklaşımları:

ED tedavisinde çeşitli yöntemler olmasına karşın hiçbir yöntem diyabetle birlikte görülen ED'ye spesifik değildir. Sıkı glikemik kontrolün erken dönemlerde endotelial fonksiyon üzerine olumlu etkileri olacağı yönünde çalışmalar vardır. Endotelial disfonksiyon da bir ED nedeni olduğu için erken diyabetik dönemlerinden itibaren ve diğer potansiyel etkileri de göz önüne alındığında glikemik kontrol zorunlu olarak görülmektedir (7).

Oral tedavi

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri ED tedavisinde günümüzde en çok kullanılan ilaçlardır. Diyabetik ED'lu hastalar oral tedaviye diğer ED gruplarına oranla daha düşük cevapları ile en zor tedavi edilen grup hastalar olarak kabul edilseler de halen PDE5 inhibitörleri ilk tercih edilen tedavi yöntemi olmayı sürdürmektedirler (15). Kullanımda olan her üç PDE5 inhibitörünün (sildenafil, vardenafil, tadalafil) etkileri başa baş olup ortalama % 70'tir. Daha

ciddi diyabetik komplikasyonu olan hastalarda bu oran % 50-60 olarak bildirilmiştir (15). Ancak bu etkinlik düzeyleri için genellikle, hastalarda en yüksek dozların kullanılması gerekmektedir.

Oral tedavi başarısız olduğunda, yaklaşımda esas noktada tedavi arayışlarını bırakmamaktır. Oral tedavi başarısızlığını kabul etmek için öncelikle ilacın en yüksek dozunun ve uygun kullanım şeklinin denendiğinden emin olmak gerekmektedir. Tedavi başarısız kabul edildiğinde, hastalarda ilaç değişimi denenebilir. Bu konuda elimizde yeterli bilgi olmamasına rağmen hasta açısından kabul edilebilir bir deneme olduğu açıktır (16). Diğer bir alternatif ise daha yüksek doz ilaç kullanımıdır. McMahon ve ark. 200 mg sildenafil kullanımıyla daha önce cevap alınamayan hastaların % 24'ünde sonuç aldıklarını bildirmişlerdir (17). Ancak yüksek doz kullanımı, yan etkilerin artması ve yeterli güvenlik bilgileri olmadığı için önerilmemektedir (16).

Lokal tedavi (Minimal invaziv tedavi)

Medical urethral system for erection (MUSE) diğer bir tedavi seçeneğidir. 125-1000µgr. dozlarda alprostadil içeren formları üretral yoldan kullanılır. Çeşitli serilerde ortalama % 65-70 başarı oranları bildirilirken, şiddetli vakalarda başarı oranı % 30 olarak bildirilmiştir (18). Yüksek dozlarda penil ağrı ve hipotansiyon yapabilen ilaç, sınırlı başarı oranı ve yan etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılsa da oral tedavinin ilk alternatifi olarak kabul görmektedir (19).

İntrakavernozal enjeksiyon tedavisi özellikle insülin bağımlı diyabetiklerce kolay kabul edilen bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Alprostadil enjeksiyonu kullanılan bir seride % 94 oranında seksüel aktivite bildirilmiştir (20). % 10 oranında penil ağrı olurken çok az bir hasta grubunda priapizm ve fibrotik plak oluşumu görülmüştür. Ayrıca düşük dozlarda PGE1, fentolamin ve papaverin karışımı, priapizm sıklığını azaltmaktadır (20).

Vakum düzenekleri

Vakum düzenekleri, mekanik yolla penis içindeki kan

ve dolayısıyla basıncı artırarak çalışan sistemlerdir. Ereksiyon oluşturmadaki etkinlikleri % 50-70 oranında bulunurken, hasta memnuniyeti % 25-49 arasında bildirilmiştir (7).

Cerrahi tedavi

Non-invaziv ve minimal invaziv tedaviler başarısız kaldığında cerrahi tedavi düşünülmelidir. Vasküler cerrahi endikasyonu diyabetik ED'lu hastalarda nadiren koyulur (7). Bu nedenle diyabetik hastalarda protez implantasyonu öncelikle düşünülmelidir. Organik nedenli ED tedavisinde başarı oranı % 95'in üzerindedir (21). Erozyon ve enfeksiyon en sık rastlanan komplikasyonlar olup semi-rijit implantlarda % 3-8 oranında görülmektedir. İnflatable protezlerde ise hasta tarafından daha doğal ve fizyolojik olarak nitelendirilirken nadir de olsa mekanik sorunlarla karşılaşılabilir (22,23).

Çoğu diyabetik hastada bir ya da daha fazla organik ED nedeniyle, psikolojik faktörler de birliktelik gözlenir. Bu hastalarda psikolojik destek her türlü tedavi yöntemiyle birlikte yardımcı ve destek olarak kabul edilebilir (7).

Gelecekte antioksidan tedavi

Bahsi geçen tedavi yöntemlerinin yanında SOR'lerinin diyabetle birliktelik gösteren ED fizyopatolojisindeki rolleri aydınlatıldıkça çeşitli antioksidan maddelerin diyabet varlığındaki ED gelişimini engellemedeki rollerinin araştırılması son yıllarda oldukça ilgi görmektedir. Hemen hepsi laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular, çoğunlukla diyabetin erken dönemlerinde başlanan ve farklı şemalar ile kombinasyonlarda uygulanan antioksidan tedaviler ile elde edilmiş ve hemen çoğunda diyabetiklerde erektil fonksiyonun korunmasında etkili bulunmuşlardır (23,24,25,26,27,28). Antioksidan maddeler, standart tedavi yöntemleri yanında, diyabetli hastalarda gelişen ED ve multiorgan hasarından korunmada gelecekte yeni tedavi stratejileri için ümit vermekle birlikte, kullanılan farklı antioksidan maddelerin farklı dozlarının deneneceği çok sayıda laboratuvar ve klinik deneylere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151:54-61.
2. McCulloch DK, Campbell IW, Wy FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* 1980; 18:279-283.
3. Klein R, Klein BEK, Lee KE, Moss SE, Cruikshanks KJ. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19:135-141.
4. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 342: 1802-1813.
5. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75:191-236.
6. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. *CMAJ* 2004; 170(9): 1429-1437.
7. Hijazi RA, Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR. Gonadal and erectile dysfunction in diabetics. *Med Clin N Am* 2004; 88: 933-945.
8. Fishel B, Chen J, Alon M, Zhukovsky G and Matzkin H. Pudental nerve conduction to evaluate organic erectile dysfunction. *Am J Phy Med Rehabil* 2000; 80: 885-888.
9. Vernet D, Cai L, Garban H, Babbitt ML, Murray FT, Rajfer J, Gonzales-Cadavid NF. Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WORdp (type 1) and BB/WORdp (type 2) rats with erectile dysfunction. *Endocrinology* 1995; 136: 5709-5717.
10. Burchardt T, Burchardt M, Karden J, Buttyan R, Shabsigh A, de la Taille A, Ng PY, Anastasiadis AG, Shabsigh R. Reduction of endothelial and smooth muscle density in the corpora cavernosa of streptozotocin induced diabetic rat. *J Urol* 2000; 136:1807-1811.
11. Abdelbaky TM, Brock GB and Hunth H. Improvement of erectile function in diabetic rats by insulin: possible role of the insuline-like growth factor system. *Endocrinology* 1998; 139- 3143-3147.
12. Baynes JW. Role of oxidative stress in the development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40:405-412.
13. Palmer AM, Thomas CR, Gopaul N, Dhir S, Anggard EE, Poston L, Tribe RM. Dietary antioxidant supplementation reduces lipid peroxidation but impairs vascular function in small mesenteric arteries of the streptozotocin rat. *Diabetologia* 1998; 41: 148-156.
14. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: s31-37.
15. Jackson G. Sexual dysfunction and diabetes. *Int J Clin Pract* 2004; 58(4): 358-362.
16. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. Treatment options for erectile dysfunction in patients failing oral drug therapy. *EAU Update Series* 2004; 2:75-83.
17. McMahon CG. High dose sildenafil citrate as a salvage therapy for severe erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002; 14: 533-538.
18. Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Noltner WE, Norwood PC, Peterson CA, Shabsigh R, Tam PY. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(1): 1-7.
19. Montorsi F, Salonia A, Zanon M, Pompa P, Cestari A, Gazzoni G, Barbieri L, Rigatti P. Current status of local penile therapy. *Int J Impot res* 2002; 14(suppl. 1): 70-81.
20. Linet OI, Ogring FG, for the Alprostadil study group. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *NEJM* 1996; 334: 873-877.
21. Montague DK, Angermier KW. Penile prosthetic implantation. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 335-361.
22. Kearse WS, Sago AL, Peretsman SJ, Bolton JO, Holcomb GR, Reddy PK, Bernhard PH, Eppel SM, Lewis JH, Gladsteyn M. Report of a multicenter clinical evaluation of the Dura-II penile prosthesis. *J Urol* 1996; 155(5):1613-6. Erratum in: *J Urol* 1996 Aug; 156(2 Pt 1):486.
23. Garber BB. Inflatable penile prosthesis: results of 150 cases. *Br J Urol* 1996; 78: 933-935.
24. De Young L, Yu D, Bateman R, Brock GB. Oxidative stress and antioxidant therapy: Their impact in diabetes-associated erectile dysfunction. *J Androl* 2004; 25(5): 830-836.
25. De Young L, Yu D, Freeman D, Brock GB. Effect of PDE5 inhibition combined with free oxygen radical scavenger therapy on erectile function in diabetic animal model. *Int J Impot Res* 2003; 15: 347-354.
26. Shotton HR, Clarke S and Lincoln J. The effectiveness of treatments of diabetic autonomic neuropathy is not the same autonomic nerves supplying different organs. *Diabetes* 2003; 52: 157-164.
27. Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Effects of diabetes and treatment with antioxidant alpha-lipoic acid on endothelial and neurogenic responses of corpus cavernosum in rats. *Diabetologia* 1999; 42: 343-350.
28. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a causal antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589-1596.

Kalsiyum duyarlı düz kas kontraksiyonu: RhoA / Rho-kinaz yolu

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

Penil vasküler yatağın vazorelaksasyonunun regülasyonu üzerine çok geniş çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, penil flasksiditenin sürdürülmesinde rol alan mekanizmalar üzerinde ancak son zamanlarda bir artış görülmektedir.

Penisin erektile kapasitesini belirleyen major faktör, penil düz kasının relaksan ve kontraktile yolları arasındaki dengedir (1). Penis flask durumunda iken düz kas kontrakte-dir, bu basal noradrenerjik aktivite tarafından sağlanmaktadır. NA, sempatik sinir uçlarından salgılanır ve penil düz kas üzerindeki $\alpha 1$ -adrenoreseptörlere etkilir, bunun sonucunda düz kas membranındaki G protein- fosfolipaz C yolu aktiflenir. Aktif haldeki fosfolipaz C; fosfatidilinositol bifosfatı (PIP 2), İnositol trifosfat (IP3) ve diacilgliserole (DAG) dönüştürür. IP3, endoplazmik retikulumdaki reseptörlere bağlanarak sitozole Ca^{+2} salınımına ve ekstrasellüler alandan hücre içine kalsiyum geçişini sağlayan hücre membranı üzerindeki Ca^{+2} kanallarının açılmasına neden olur (2). Normalde intrasellüler kalsiyum, kalmodulinle kompleks halde bulunur. Bu kompleks myozin hafif zincir kinazına (MLCK) bağlanarak enzimi aktive eder. Aktiflenmiş MLCK, myozin hafif zincirini (MLC) fosforile ederek, aktin-myozin çapraz köprü oluşumuna neden olur ve kontraktile süreç başlar. Ancak intrasellüler kalsiyum artışı geçicidir ve kontraktile süreç devam etse bile Ca^{+2} düzeyi bazal seviyelere döner. Ancak kalsiyumdaki bu geçici yükselme sonrasında tonus artmış olarak kalır (3-5).

Son çalışmalarda, bu devam eden düz kas kontraktile-tesi için ilave mekanizmalar da sunulmaktadır; Eksitator reseptörlerin aktivasyonu ile G proteinleri üzerinden, Ca^{+2} düzeyinde değişim olmaksızın Ca^{+2} duyarlılığındaki artış ile düz kas kontraksiyonu olmaktadır. Bu, RhoA/Rho-kinaz yolu ile gerçekleşir. RhoA, küçük monomerik bir G proteindir ve Rho-kinazı aktifler, aktif Rho-kinaz fosforile olur ve bu şekilde düz kas myozin fosfatazının regülatör alt birimini (SMPP-1M) inhibe ederek myofilamentlerin kalsiyum sensitizasyonu sağlar. Penil düz kas tonusunda hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonu kadar, tonusun

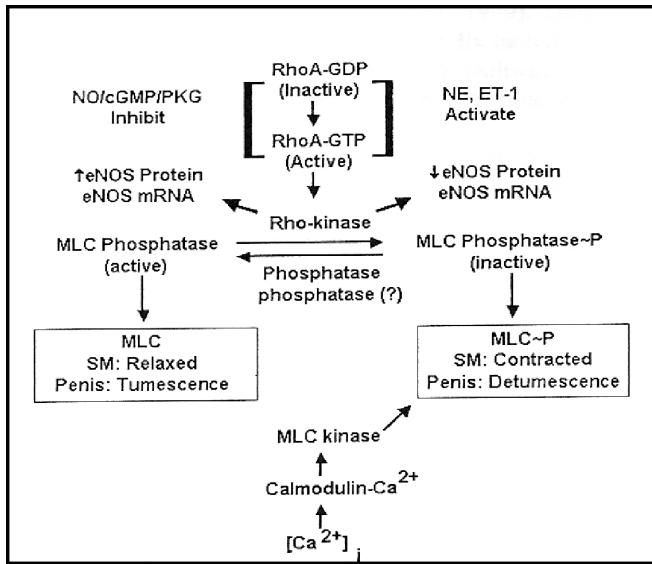
devamında kalsiyum sensitizan yolların önemi vurgulanmaktadır (5-7).

RhoA; Sitoskeletal fonksiyonlar, sekresyon ve düz kas kontraksiyonunda rol oynamaktadır. İnaktif durumda iken sitozolde GDP'ye ve Guanin nükleotid disosiyasyon inhibitörü (GDI) ile bağlı olarak bulunur. Noradrenalin ve endotelin-1 gibi agonistlerle veya diabet, hipertansiyon gibi vasküler yatağı ilgilendiren hastalıklarda aktiflenir. GDP'ye bağlandığında inaktif durumda olan RhoA, ligand bağlanması sonucunda GDP, GTP'ye dönüştüğünde oluşan RhoA-GTP kompleksinin post-translasyonel modifikasyona (geranil-geranilasyon) uğraması ile aktiflenir ve hücre membranına migre olur. Bu aktivasyon sürecinde GDP den GTP'ye değişim için guanin exchange faktörleri (GEF) kullanılır. Aktif durumdaki RhoA, RhoA-kinazın ekspresyonunu stimüle ederek eNOS protein ve eNOS mRNA stabilitesini azaltır ve myozin hafif zincir fosfatazın, fosforilasyonunu (inaktivasyonunu) katalize eder ve sonuçta düz kas kontraksiyonu gerçekleşir (8,9).

NO/cGMP/PKG yolu ile RhoA'nın membran translokasyonu inhibe olur, RhoA-kinase ekspresyonu azalır; MLC fosfataz, fosforillenemez (aktif hali) ve myozin hafif zincirin defosforilasyonunu katalize eder; sonuç olarak düz kas relaksasyonu gelişir. (Şekil 1) RhoA-kinase ekspresyonunun azalması aynı zamanda eNOS ekspresyonunda arttırır. RhoA ve RhoA kinazın penil düz kasında eksprese olduğu gösterilmiştir. Fakat RhoA kavernal düz kasda vasküler düz kasa oranla 17 kat daha fazla eksprese olmaktadır (10,11).

RhoA/Rho-kinaz yolağının, penil vasküler endotelial fonksiyonunun önemli sinyal mediatörü olduğu belirtilmektedir. Bu yolak endotelial hücrelerdeki eNOS gen ekspresyonunun ve enzim aktivitesinin supresyonunda ve sonucunda endotelial kaynaklı NO biosentezinin azalmasında önemli rol oynar (12).

RhoA'nın endotelial disfonksiyon üzerine olan potansiyel rolü statinlerle yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır.



Şekil 1. Rho/RhoA-kinaz sinyal ileti yolu

Düşen kolesterol seviyesi ve endotelial fonksiyondaki düzelme; RhoA GTPase'in posttranslasyonel akrilasyonunun azalması ve eNOS protein ve gen ekspresyonundaki azalmanın restorasyonu ile birliktedir. Bu mekanizma; diabet gibi vasküler yapıyı etkileyen hastalıklarla ilişkili olarak penil endotelial hücrelerin fonksiyonunun regülasyonunda yer alır (12,13). Ereksiyonda RhoA/RhoA-kinazın rolünü araştıran çalışmalarda selektif RhoA-kinaz inhibitörü olan Y-27632 kullanılmıştır. Bir piridin devresi olan Y-27632 RhoA-kinaza diğer protein kinazlardan 200 kat daha spesifik, etki mekanizmasının RhoA-kinaz üzerindeki ATP bağlanma sahalarını inhibe ederek MLC fosfatının fosforillenmesini önleyerek yaptığı düşünülmektedir (4,10).

Chitaley ve ark. yaptığı çalışmada Y27632'nin direkt tunica albugineasına uygulandığı sağlam ratlarla, erektil cevabın baskılandığı kastre ratların glans penis ve cilt derisine uygulayarak yaptıkları çalışmada tunica albugineaya, penis cildine veya glans penise lokal uygulanan Rho kinaz inhibitörü Y-27632'nin penil ereksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Y-27632'nin intrakavernosal uygulaması topikal yoldan daha çabuk (topikal 10-15dak, intrakavernozal 5dak) maksimum intrakavernosal basıncı sağladığı gösterilmiştir. Kastrasyon NO üretimini azaltarak erektil cevabı azaltmakta ve alfa adrenerejik vazokonstriktif ajanlara duyarlılığı arttırmaktadır. Bu çalışmada kastre ratlarda Y-27632 penil cilde ve glans penise uygulanarak erektil cevap sağlanmıştır (14). Son yapılan bir çalışmada kastre ratlarda Rho kinaz yolunun değiştiği ve intrakaver-

nosal Y-27632 enjeksiyonu ile erektil cevapların tamamen düzeldiği belirtilmiştir (14,15). Daha önce AAV-dominant negative RhoA mutant (T19NrhoA) geni rat penisine enjekte edilerek gen tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Ölçülen intrakavernozal basınç değerlerinin gen transferi uygulanan ratlarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir (16).

Düz kas kontraksiyonunu sağlayan Rho kinaz molekülünün diabetik dokularda belirgin olarak arttığı bilinmektedir. Diabetik ratlarda, AAV-dominant negative RhoA mutant (T19NrhoA) gen terapisi sonrası RhoA-kinaz yolunun inhibisyonu ile penil eNOS ekspresyonu, NOS aktivitesi, cGMP seviyelerinde artış ve erektil fonksiyonun belirgin olarak düzeldiği saptanmıştır (13). Büyükaşar ve ark., iki farklı Rho-kinaz inhibitörünün (Y-27632 ve fasudil) diabetik ratlar üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmada diabetik rat corpus cavernosumunun, Rho kinaz inhibitörlerine nondiabetik ratlarla aynı relaksan cevabı verdikleri belirtilmiştir (17).

Wingard ve ark. yaptıkları çalışmada RhoA-kinaz antagonistisi kullanılarak (Y-27632) nitrik oksitten bağımsız olarak erektil cevabı başlattıkları ve corpus cavernosum basınçlarını arttırdıkları tespit edilmiştir (18). Fenilefrinle kontrakte olmuş tavşan klitoris striplerine, Y-27632 eklenmesi ile relaksasyon gözlenmesi, RhoA/Rho-kinaz yolunun kadındaki seksüel disfonksiyonda da önemli olabileceğini düşündürmektedir (19). Western blot analizi ile Rho kinaz proteini olan Rok alpha fare vas deferensinde gösterilmiştir ve nörojenik kontraktıl aktivitede rol oynamaktadır ki, ileride potansiyel tedavi seçeneği olarak verilebilecek olan Rho-kinaz inhibitörlerinin ejakülasyon üzerine negatif etkisi olabileceği göz önünde tutulmalıdır (20).

RhoA ve RhoA-kinazın in vivo ve in vitro diğer etkileri, farmakolojik inhibitörleri kullanılarak yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu amaçla çeşitli bakteriyel toksinler (Clostridium botulinum (C3) – ADP ribosilasyonu ile, Clostridium difficile toksin B – UDP glikozilasyonu ile) kullanılarak RhoA'nın etkileri inhibe edilmiş ve trombositler, nöronlar ve endotelial hücreler gibi kas haricindeki hücrelerde de RhoA/RhoA-kinaz myozin fosfataz inhibisyonu sonuçları gözlenmiştir (4,9).

Myozin, kas ve kas dışındaki hücrelerin major moleküller motorudur ve sadece sitoplazmik kalsiyum değişimleri ile değil aynı zamanda RhoA gibi diğer sinyal ileti mekanizmaları ile de düzenlenir. RhoA yolağı penil vazo-

konstrüksiyon dışında, hipertansiyon, astma, ateromatöz plak formasyonu, postanjioplasti restenozu, malign hücrelerin motilitesinden (migrazyonu, transellüler invazyonu, metastazı) sorumlu tutulmaktadır (9).

Rat penisinde NO'nun başlattığı erektil cevap, RhoA/Rho-kinaz kalsiyum duyarlı yolun inhibisyonu ile olduğu düşünülmektedir. Rho-kinazın vazokonstriktör aktivitesinin inhibisyonunda gözlenen endojen NO tarafından

oluşturulan vazodilatasyon da bu hipotezi desteklemektedir (21,22). Yapılan çalışmaların sonuçlarında, Rho A/ Rho kinaz yolunun inhibisyonunun ED tedavisinde yeni bir tedavi metodu olarak sunulmaktadır; her ne kadar uygulamalarda hipotansif etkiler gözlenirse de, yapılan ileri çalışmalarda RhoA/Rho kinazın dokuya spesifik izoformları saptanmıştır. Önümüzdeki yıllarda ED tedavisinde önemli bir alternatif olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar:

1. Kalsi JS, Celtek S, Muneer A, Kell PD, Ralph DJ, Minhas S. Current oral treatments for erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2002 Nov;3(11):1613-29.
2. Himpen B, Missiaen L, Casteels R. Ca²⁺ homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res*. 1995 Jul-Aug;32(4):207-19.
3. Chitaley K, Webb RC, Mills TM. Rho-kinase as a potential target for the treatment of erectile dysfunction. *Drug News Perspect*. 2001 Dec;14(10):601-6.
4. Chitaley K, Webb RC, Mills TM. RhoA/Rho-kinase: a novel player in the regulation of penile erection. *Int J Impot Res*. 2001 Apr;13(2):67-72.
5. Celtek S, Rees RW, Kalsi J. A Rho-kinase inhibitor, soluble guanylate cyclase activator and nitric oxide-releasing PDE5 inhibitor: novel approaches to erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002 Nov;11(11):1563-73.
6. Andersson KE, Hedlund P. New directions for erectile dysfunction therapies. *Int J Impot Res*. 2002 Feb;14 Suppl 1:S82-92.
7. Takahashi R, Nishimura J, Hirano K, Naito S, Kanaide H. Modulation of Ca²⁺ sensitivity regulates contractility of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2412-6.
8. Andersson KE. Neurophysiology/pharmacology of erection. *Int J Impot Res*. 2001 Aug;13 Suppl 3:S8-S17.
9. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol*. 2000 Jan 15;522 Pt 2:177-85.
10. Mills TM, Lewis RW, Wingard CJ, Linder AE, Jin L, Webb RC. Vasoconstriction, RhoA/Rho-kinase and the erectile response. *Int J Impot Res*. 2003 Oct;15 Suppl 5:S20-4.
11. Wang H, Eto M, Steers WD, Somlyo AP, Somlyo AV. RhoA-mediated Ca²⁺ sensitization in erectile function. *J Biol Chem*. 2002 Aug 23;277(34):30614-21.
12. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl*. 2003 Nov-Dec;24(6 Suppl): S17-37.
13. Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Celtek S, Chitaley K, Webb RC, Lewis RL, Mills TM, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jun 15;101(24):9121-6.
14. Dai Y, Chitaley K, Webb RC, Lewis RW, Mills TM. Topical application of a Rho-kinase inhibitor in rats causes penile erection. *Int J Impot Res*. 2004 Jun;16(3):294-8.
15. Wingard CJ, Johnson JA, Holmes A, Prikosh A. Improved erectile function after Rho-kinase inhibition in a rat castrate model of erectile dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 Jun;284(6):R1572-9.
16. Chitaley K, Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Hellstrom WJ, Mills TM, Webb RC. Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA enhances erectile function in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;298:427-432.
17. Buyukafsar K, Un I. Effects of the Rho-kinase inhibitors, Y-27632 and fasudil, on the corpus cavernosum from diabetic mice. *Eur J Pharmacol*. 2003 Jul 11;472(3):235-8.
18. Chitaley K, Wingard CJ, Clinton Webb R, Branam H, Stopper VS, Lewis RW, Mills TM. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. *Nat Med*. 2001 Jan;7(1):119-22.
19. Park JK, Lee SO, Kim YG, Kim SH, Koh GY, Cho KW. Role of rho-kinase activity in angiotensin II-induced contraction of rabbit clitoral cavernosum smooth muscle. *Int J Impot Res*. 2002 Dec;14(6):472-7.
20. Buyukafsar K, Levent A, Ark M. Expression of Rho-kinase and its functional role in the contractile activity of the mouse vas deferens. *Br J Pharmacol*. 2003 Oct;140(4):743-9.
21. Mills TM, Chitaley K, Wingard CJ, Lewis RW, Webb RC. Effect of Rho-kinase inhibition on vasoconstriction in the penile circulation. *J Appl Physiol*. 2001 Sep;91(3):1269-73.
22. 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.

Androlojide tarihi bir ilaç: Yohimbin

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

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

Yohimbin Orta Afrika'da yetişen coryanthe yohimbehe ağacı kabuklarından elde edilen bir alkaloiddir. Yohimbin asırlarca afrodizyak olarak kullanılmış olup 1998'de silde-nafilin pazara girmesiyle eski önemini ve satış rakamını kaybetmiştir. Avrupa'da erektil disfonksiyonun medikal tedavisinde % 4-6'lık bir dilimi oluşturmaktadır. Günümüzde erektil disfonksiyon haricinde, obesite tedavisinde ve veteriner hekimlikte kullanılmaktadır. 1938 yılında FDA onayını almıştır.

Yohimbin potent bir selektif $\alpha 2$ adrenerjik reseptör blokeri olup, $\alpha 1$ etkisi zayıftır. Yohimbinin seksüel fonksiyonu hangi mekanizmayla artırdığı tam olarak bilinmemektedir. Presinaptik reseptörler üzerine post sinaptik reseptörlere oranla 50-100 kat daha yüksek aktiviteye sahiptir. Santral etki haricinde penis arterlerine ait alfa 2 adrenerjik reseptörlere de etkilidir. Yohimbin ile presnaptik $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlerin blokajı bir dizi olaydan sonra penis damar endotelinden nitrik oksit (NO) ve prostanoid salınımını artırmakta, bu da hücre içi cGMP düzeyini artırarak penis düz kaslarında gevşemeye yol açmaktadır. Yohimbin, adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin (NE) vasıtasıyla olan $\alpha 2$ adrenerjik reseptör stimülasyonunu önlemekte ve sonucunda hücre içi Ca azalmakta ve penis düz kaslarında gevşeme artmaktadır. Yohimbin aynı zamanda presnaptik non-adrenerjik non-kolinerjik sinirlerin presinaptik inhibisyonunu bloke ederek, NO salınımını artırmaktadır. NO salınımının artması cGMP'yi uyarmakta ve sırasıyla hücre içi Ca azalmakta ve penis düz kaslarında gevşeme sağlanarak ereksiyon gerçekleşmektedir (1). Özet olarak yohimbinin esas etkisi sempatik tonusu azaltması ve dolayısıyla ereksiyonu kolaylaştırması olarak kabul edilmektedir.

Yohimbinin lipolitik etkisi de vardır. Erkeklerde yağlar en çok abdominal bölgede kadında ise genitofemoral bölgede depolanmaktadır. Bu iki bölge yüksek oranda $\alpha 2$ adrenerjik reseptörlere sahip olup, yohimbinle $\alpha 2$ adre-

nerjik blokaj yağ dokusunda kan akımını artırmakta ve yağların bu bölgelerde depolanması engellenmektedir. Kilo kaybettirici özelliği haricinde, yohimbin iyi bilinen bir cinsel uyarıcıdır. Son çalışmalarda; hayvan deneylerinde fareler üzerinde cinsel aktiviteyi artıcı rol oynadığı gösterilmiştir (2). İnsanlarda ise yohimbinin NO salınımını artıran ilaçlarla kombinasyonunun erektil disfonksiyonda etkili olduğu (1), kadınlardaki uyarılma bozukluklarında yohimbin+L-arginin glutamat kombinasyonunun cinsel uyarılmayı artırdığı gösterilmiştir (3). Erkeklerde serum testosteron düzeyini de artırdığı gösterilmiştir (4).

Yohimbinin en önemli yan etkisi anksiyetedir. Bu etki yüksek dozlarda daha fazla olmakta, panik atak ve stres sonucu ortaya çıkan bozuklukları olanlarda kullanılmamalıdır (5,6). Diğer yan etkisi kalp atım hızında artma olup kilo kaybetme amacıyla kullanılan dozlarda bir problem yaratmamaktadır (7). Bir diğer yan etki ise artmış NE'e bağlı uykusuzluk ve iritabilite olup, ilaç kesildiğinde bu yan etkiler ortadan kalkmaktadır (1).

Yohimbin, bitkisel yohimbin ekstraktları veya saf yohimbin HCl yanı sıra topikal yağ kaybettirici solusyonlar (Lipoderm-Y) şeklinde de bulunmaktadır. Tabletleri 5,4 mg'lık-tır. Ülkemizde preparatı mevcut olmayıp yurtdışında Actibine, Aphrodyne, Baron-X, Dayton Himbin, Prohim, Thybine, Yocon, Yohimar, Yohimex, Yoman ve Yovital preparat adlarıyla bulunmaktadır. Dozu; 2 ay süreyle günde 3 kez 5-10 mg veya gerektiğinde koitustan 1-1,5 saat önce alınmak üzere 10-15 mg'dır. 2 aylık kullanımda etki 2. haftada ortaya çıkmaktadır. Pratikteki dozu günde 3 kez 5,4 mg'dır. Kadınlarda cinsel fonksiyon amaçlı oral kullanımıyla ilgili bir çalışmada hipoaktif cinsel isteği olan $41 \pm 1,0$ yaşlarındaki 11 kadına yohimbin monoterapi olarak günde 3 kez 5,4 mg 3 ay süreyle verilmiş ve yohimbinin kadında cinsel isteği artırmadığı gösterilmiştir (8). Buna karşın kadında cinsel isteği arttıran L-arginin glutamat ile kombine kullanımlar bildirilmiştir (3). Erektil dis-

fonksiyon tedavisinde 2 hafta süreyle 6 mg yohimbin + 6 mg L-arginine glutamat kullanımı ile tek başına 6 mg yohimbinin cinsel ilişkiden 2 saat önce kullanımının IIEF skorlarıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada kombine tedaviden daha iyi sonuç alındığı bildirilmiştir. Gerekli zaman alınan bu kombinasyonun IIEF'nun erektil disfonksiyon kısmına etkili olduğu bildirilmiştir (9).

Yedi büyük yohimbin çalışmasını içeren meta analiz sonrasında yohimbinin plaseboya göre üstün olduğu gösterilmesine karşın AUA Clinical Guidelines Panel on Erectile Dysfunction yohimbini standart tedavi yöntemleri ara-

sına almamıştır. Yohimbinin orgazm bozukluklarından gecikmiş ejakülasyon ve orgazm üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Fluoksetine bağlı anorgazmi yohimbin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (10). Yohimbin major organik patoloji tespit edilemeyen vakalara verilebilir (4). Eretil disfonksiyon tedavisinde bir devrim yapan sildenafil ve türevlerinin bu konudaki medikal marketin % 90'ını eline geçirmesine karşın, kardiyovasküler hastalarda ve nitrat türevleri kullananlarda dikkatli kullanılması gerekliliği, medikal marketlerde az da olsa bir miktar boşluk bırakmaktadır.

Kaynaklar:

1. Tam SV, Worcel M, Wyllie M: Yohimbine: a clinical review. *Pharmacology and Therapeutics* 91:214, 2001
2. Carro-Juarez M, Rodriguez-Manzo G; Yohimbine reverses the exhaustion of the coital reflex in spinal male rats. *Behav Brain Res.* 141:43, 2003
3. Meston CM, Worcel M; The effects of yohimbine plus L-arginine glutamate on sexual arousal in postmenopausal women with sexual arousal disorder. *Arch Sex Behav.* 31:323, 2002
4. Guay AT, Spark RF, Jacobson J, ve ark: Yohimbine treatment of organic erectile dysfunction in a dose-escalation trial. *Int J Impot Res.* 14:25, 2002
5. Southwick SM, Morgan CA, Charney DS, ve ark: Yohimbine use in a natural setting: effects on posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 46:442, 1999
6. Cameron OG, Zubieta JK, Grunhaus L, ve ark.: Effects of yohimbine on cerebral blood flow, symptoms, and physiological functions in humans. *Psychosom Med.* 62:549, 2000
7. Berlan M, Galitzky J, Riviere D, ve ark: Plasma catecholamine levels and lipid mobilization induced by yohimbine in obese and non-obese women. *Int J Obes.* 15:305, 1991
8. Segraves JE, Feng KB, Maguire YZ ve ark: Plasma MHPG response to yohimbine treatment in women with hypoactive sexual desire. *J Sex Marital Ther* 24:43, 1998
9. Lebre T, Herve JM, Gorny P ve ark: Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction. *Eur Urol*, 41:608, 2002
10. Adeniyi AA, Andrews HD, Helal MA ve ark. Yohimbine in orgasmic dysfunction *Int J Impotence Res* 12:7, 2000

Sirkumsizyonun erişkin cinsel yaşamına etkisi

Dr. Asım Özayar, Doç. Dr. Tarkan Soygür*
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD*

Sirkumsizyon en eski cerrahi tekniklerden bir tanesi olup, günümüzde dini inançlar nedeni ile bir çok toplumda rutin olarak uygulanmaya devam etmektedir. Tıbbi açıdan sirkumsizyonun gerekliliği konusunda yapılan tartışmalar ise halen devam etmektedir. Günümüzde yenidoğan döneminde yapılan sirkumsizyonun; üriner sistem enfeksiyonu açısından koruyuculuğu tartışmalıdır. Sirkumsizyonun penil kanser gelişimi riskini azalttığı ve cinsel yoldan bulaşan hastalıkları önlediği konuları da halen çok tartışmalı olup literatürde birçok çelişkili çalışma sonucu bulunmaktadır.

Prepisyumun insan cinsel yaşamındaki fonksiyonu ise ayrı bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bazı ülkelerde sirkumsizyonun erişkin hayattaki cinsel fonksiyonu kalıcı olarak olumsuz yönde etkilediğine ve sirkumsizyonun adeta bir cinsel mutilasyon olduğuna inanan ve bu nedenle de sirkumsizyona karşı çıkan sivil toplum örgütleri bile bulunmaktadır.

Sirkumsizyonun cinsel fonksiyonları olumsuz yönde etkileyip etkilemediğini değerlendirmeden önce prepisyumun fonksiyonlarından bahsetmek gerekmektedir. Prepisyum, ağız mukozası, vajina veya özefagus gibi yassı epitelle döşeli, özelleşmiş bir dokudur. Parmak ucu ve dudaklardaki sinir uçlarına benzer şekilde serbest sinir uçlarında zengindir ve birçok Meisner korpüskülü içermektedir (1). Prepisyumun, cinsel ilişki sırasında penisin vajine girişini kolaylaştıran kayganlaştırıcı bir mekanizma rolü oynadığına ve vajinal sekresyonların kaybını engellediğine inanılmaktadır (2). Sirkumsizyon prepisyumu, yani adeta glansın koruyucu bariyerini, kaldırarak glansta artmış keratinizasyona neden olmaktadır. Ayrıca prepisyumun alınması, smegmanın yapımını durdurmaktadır. Smegma ölü deri hücrelerinden ve yağ bezlerinin sekresyonundan oluşmaktadır. Smegmanın karşı cinsi etkilediği düşünülen (pheromonic) bir koku salgıladığı düşünülmektedir (3). Yapılan çalışmalarda sünnetli ve sünnetsiz erkeklerin glanüler taktıl duyuları arasında bir fark bulunmamıştır (4). Ancak, prepisyum kaybı nedeni ile hassas duyu kaybı

olabileceğini iddia eden farklı görüşler de bulunmaktadır (5). Glans, hassas duyuya, soğuk ve sıcakta prepisyumdan çok daha az duyarlıdır (5). Bu nedenle glans duyusunun ancak sirkumsizyon öncesi ve sonrası değerlendirilmesi prepisyum kaybının muhtemel olarak yol açabileceği duyu kaybını doğru olarak tanımlayabilir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada sünnet olan erişkin erkeklerin önemli bir kısmında azalmış penil hassasiyet ve azalmış erektil fonksiyon ancak buna karşın artmış cinsel memnuniyet olduğu rapor edilmiştir (6). Ancak bu çalışmada erişkin sirkumsizyonlarını içermekte olup, çalışmaya katılan erkeklerin % 64'üne fimosis ve % 17'sine tekrarlayan balanit nedeni ile sirkumsizyon yapılmıştır (6). Prospektif olarak yapılan ve sirkumsizyon sonrası cinsel fonksiyonları değerlendiren bir başka çalışmada, erkekler sirkumsizyon öncesi ve 12 hafta sonrası değerlendirilmiştir. Sirkumsizyon sonrasında, öncesine göre cinsel istek, ereksiyon, ejakülasyon ve genel tatmin düzeylerinde herhangi bir istatistiksel fark olmadığı belirtilmiştir (7). Laumann ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise sirkumsizyonun cinsel yolla bulaşan hastalıklar, cinsel disfonksiyon ve cinsel alışkanlıklar üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır (8). Sirkumsizyonlu ve sirkumsizyonsuz gruplar arasında cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve cinsel disfonksiyon arasında herhangi bir fark bulamazken, ilginç olarak, sirkumsizyonlu erkeklerde masturbasyon ve anal ilişki gibi değişik deneyimlere eğilimin daha fazla olduğu belirtilmiştir (8). Araştırmacılar bu ilginç sonucu prepisyumun alınmasının penil duyu kaybına yol açabileceği, ve kişileri alternatif uyarılma yollarını araştırmaya itebileceği şeklinde yorumlamışlardır. Ondokuzuncu yüzyıl Avrupa'sında sirkumsizyonun, masturbasyonu önlemek amacı ile yapıldığı düşünülürse bu son çalışmanın sonucu ve yorumu biraz kafa karıştırıcı görünmektedir (9).

Sirkumsizyonun karşı cins üzerine etkileri de araştırılmıştır. O'Hara ve O'Hara sirkumsizyonlu ve sirkumsizyonsuz erkeklerle ilişkiye giren kadınları değerlendirdikleri ça-

lışmalarında kadınların önemli bir kısmının, sünnetsiz erkeklerle ilişkide daha iyi vajinal orgazm, daha az rahatsızlık ve daha özel olma duygusu hissettiklerini ortaya koymuşlardır (2). Bu çalışmanın metodolojik kusurları olsa da sirkumsizyon sonrası cinsel fonksiyonları araştıran çalışmaların her iki cinsi de kapsayacak şekilde tasarlanması

önemini göstermesi açısından değerli bulunabilir.

Sonuç olarak sirkumsizyonun erişkin cinsel fonksiyonlarına etkilerini değerlendiren iyi dizayn edilmiş çalışmaları bulunmamaktadır. Sirkumsizyon ile ilgili pek çok konuda olduğu gibi, sirkumsizyonun cinsel fonksiyonlara etkileri de çok tartışmalıdır.

Kaynaklar:

1. aylor JR, Lockwood AAP, Taylor AJ: *The prepuce: specialized mucosa of the penis and its loss to circumcision*. Br J Urol 1996;77:291-295.
2. O'Hara K, O'Hara J: *The effect of male circumcision on the sexual enjoyment of the female partner*. BJU Int 1999; 83 (suppl1): 79-84.
3. Immerman SR, Mackey WC: *A biocultural analysis of circumcision*. Soc Biol 1997; 44(3-4): 265-275.
4. Masters WH, Johnson VE: *Human sexual response*. Boston: Little Brown; 1966.
5. Hutcheson JC: *Male neonatal circumcision: indications, controversies and complications*. Urol Clin North Am 2004; 31: 461-467.
6. Fink KS, Carson CC, De Vellis RF: *Adult circumcision outcomes study: effect on erectile function, penile sensitivity, sexual activity and satisfaction*. J Urol 2002;167(5): 2113-2116.
7. Collins S, Upshaw J, Rutchik S, Ohannessian C, Ortenberg J, Albertsen P: *Effects of circumcision on male sexual function: debunking a myth?* J Urol. 2002 May;167(5): 2111-2112.
8. Laumann EO, Masi CM, Zuckerman EW: *Circumcision in the United States: prevalence, prophylactic effects, and sexual practice*. JAMA 1997;277: 1052-1057.
9. Dunsmuir WD, Gordon EM: *The history of circumcision*. BJU Int 1999;83 (suppl1): 1-12.

Penil fraktür: Etyoloji ve erken cerrahi tedavi

Eryıldırım B. , Tahran F. , Erbay E. , Faydacı G. , Şirin G. , Kuyumcuoğlu U
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Üroloji Kliniği

ÖZET

Penil fraktür erekte penisin künt travması sonucu oluşan nadir bir durumdur. Bu çalışmada 1991 ile 2004 yılları arasında kliniğimizde acil cerrahi girişim ile tedavi edilen penis fraktürlü hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Olguların yaş ortalaması 27.8 idi (22-51 yaş). Travma ile tedavi arasında geçen süre ortalama 8 saat (2 saat-3 gün) idi. Penil fraktürün sebebi olguların 22'sinde (% 59.45) detümesans sağlamak için yapılan penis bükülmesi idi. 8 olguda (% 21.62) gece uyku esnasında yatakta dönme, 3 olguda (% 8.10) yataktan düşme sonucu fraktür meydana gelmişti. Sadece 4 olguda (% 10.81) fraktür cinsel ilişki esnasında meydana gelmişti. 22 olguda rüptür sağ korpus kavernozumunda 15 olguda ise solda idi. Bir olguda penil fraktürle birlikte inkomplet üretra rüptürü tesbit edildi. Opere edilen tüm olgular postoperatif 1. gün taburcu edildi. Erken postoperatif komplikasyon olmadı ve postoperatif takiplerde olguların hiçbirinde seksual disfonksiyon görülmedi.

Penil fraktür gerçek bir ürolojik acil durumdur. Bizim serimizde penil ereksiyonu sonlandırmak için yapılan zorlu manüplasyon penil fraktürün en sık sebebi olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Penil fraktür, etyoloji, tedavi

GİRİŞ

Penil fraktür erekte penisin künt travması ile tunika albuginea'nın yırtılması sonucu meydana gelen nadir bir durumdur. Bu durum intrakorporeal basınçta ani yükselmeye neden olan; künt travma veya peniste bükülme sonucu oluşur. Tipik olarak olgularda kırılma sesi ile birlikte peniste şiddetli ağrı, ani detümesans, şişlik ve ekimoz mevcuttur (1,2).

Penil fraktür batılı ülkelerde sıklıkla cinsel ilişki sırasında

da meydana gelirken, ortadoğu ülkelerinden yapılan yayınlarda en önemli sebebin ereksiyonu sonlandırmak için yapılan zorlu manüplasyon olduğu dikkat çekmektedir. Daha nadir görülen diğer sebepler arasında ise uyku esnasında yatakta dönme, yataktan düşme, mastürbasyon sayılabilir (3).

Penil fraktür tanısı zor değildir, dikkatli anamnez ve fizik muayene tanı koymak için genellikle yeterlidir. Ancak şüpheli durumlarda kavernoziyografi, renkli Doppler ultrasonografi veya MRI, yine üretral travma şüphesi olan olgularda üretrografi tetkikleri yapılabilir.

Penil fraktür ile ilgili ilk yayınlarda önerilen konservatif tedavi seçeneğinin uzun süreli izlemlerde önemli komplikasyonları beraberinde getirdiği gözlenmiştir. Bu nedenle son yayınlarda erken cerrahi onarım desteklenmekte ve bunun hastanede kalış süresi ve morbiditeyi azalttığı vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada 1991 ile 2004 yılları arasında kliniğimizde acil cerrahi girişim ile tedavi edilen penis fraktürlü olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1991 ile 2004 yılları arasında kliniğimizde acil cerrahi girişim ile tedavi edilen penis fraktürlü 37 olgu alındı. Olguların yaşı, penil fraktür sebebi, klinik muayene ve operasyon bulguları, peroperatif ve postoperatif komplikasyonları retrospektif olarak değerlendirildi.

Olguların tamamı kliniğimize peniste ağrı, şişlik ve ekimoz yakınmaları ile başvurdu. Ayrıca 14 olgu kırılma sesi tanımlamaktaydı. Penil travma ile tedavi arasında geçen süre ortalama 8 saat (2 saat-3 gün) idi. Teşhis anamnez ve fizik muayene sonucu kondu. Üretral yaralanma şüphesi olan olgulara çekilen retrograd üretrografi dışında radyografik çalışma yapılmadı.

Tüm olgulara erken cerrahi girişim ile primer onarım yapıldı. Eski sirkümsizyon hattından yapılan sirküler insiz-

yonla katlar geçildi, hematoma boşaltılarak rüptür tesbit edildi ve 2/0 vikril kullanılarak sütüre edildi. Olguların tümüne profilaktik parenteral geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Postoperatif olarak da antibiyoterapi ve antienfiamatuar tedavi devam edildi. Bütün olgulara peroperatif Foley sonda ve postoperatif elastik bandaj uygulandı. Sonda üretral yaralanması olan 1 olgu dışında postoperatif 1. günde çıkarıldı.

Opere edilen tüm olgular 6 hafta cinsel perhiz önerilerek postoperatif 1. gün taburcu edildi. Olguların tamamı postoperatif 8. haftada kontrole çağrılarak fibrotik plak, ağrılı ereksiyon, penil kurvatur ve erektil disfonksiyon gibi komplikasyonlar yönünden değerlendirildi. Takip süresi 5 ay ile 151 ay arasında değişen olgular uzun dönem tedavi sonuçlarını değerlendirmek için yeniden kontrole çağrıldı ve ulaşılabilen 18 olgu değerlendirilmeye alındı.

BULGULAR

Yaş ortalaması 27.8 olan (22-51 yaş) olguların 22'sinde penil fraktürün sebebi detümesans sağlamak için penisin zorlu manüplasyonu idi. 8 olguda gece uykusu esnasında yatakta dönme, 3 olguda yataktan düşme sonucu fraktür meydana gelmişti. Sadece 4 olgu fraktürün cinsel ilişki esnasında meydana geldiğini söyledi (Tablo 1).

Tablo 1. Penil fraktürün etyolojisi

Etyoloji	Hasta sayısı	%
Penisin zorlu manüplasyonu	22	59.45
Uyku esnasında yatakta dönme	8	21.62
Yataktan düşme	3	8.10
Cinsel ilişki	4	10.81

22 olguda rüptür sağ korpus kavernozumunda 15 olguda ise solda idi ve rüptür uzunluğu 1-2.5 cm arasında değişmekteydi. Bir olguda penil fraktürle birlikte inkomplet üretra rüptürü tesbit edildi ve 5/0 vikril ile primer onarım yapıldı. Üçüncü haftada transüretal Foley sondası çekilen bu olguda miksiyon problemi görülmedi.

Olguların takibinde erken postoperatif komplikasyonlara (hematom, enfeksiyon, fibrotik plak, ağrılı ereksiyon, penil kurvatur ve erektil disfonksiyon vb.) rastlanmadı. Takip süresi 5 ay ile 151 ay arasında değişen olguların uzun dönem tedavi sonuçlarını değerlendirmek için ulaşılabilen 18 olgunun anamnez ve fizik muayene ile yapılan kontrollerinde sadece bir olguda hafif penil kurvatur (20°) mev-

cuttu, bunun dışında komplikasyon ve seksüel disfonksiyon tesbit edilmedi.

TARTIŞMA

Penil fraktür penis tunika albuginea'sının genellikle ereksiyon esnasında künt travma sonucu yırtılması ile meydana gelen nadir bir durumdur. 2 mm olan tunika albuginea kalınlığının ereksiyon esnasında yaklaşık 0.5-0.25 mm'ye kadar incilmesi ve bu esnada meydana gelen künt travma veya penisde bükülme sonucu oluşan ani intrakorporeal basınç artışı penil fraktürün temel nedenidir (4). 1935 ile 2001 yılları arasında 183 yayın ile 1331 penil fraktür olgusu bildirilmiş ve bu yayınların önemli bir kısmı Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinden gelmiştir (5).

Literatürde penil fraktürün en sık sebebi cinsel ilişki olarak rapor edilmektedir (% 33-60) (1,6). Bununla birlikte özellikle ortadoğu ülkelerinde detümesans sağlamak için erekte penisin bükülmesi temel neden olarak karşımıza çıkmaktadır (2,7). Penil fraktür konusunda 172 olguluk en büyük seriyi yayınlayan Zargooshi olguların % 69.1'inde fraktür nedeninin detümesans sağlamak için erekte penisin bükme olduğunu belirtmiştir. Bu seride hastaların sadece % 8.1'inde sebep cinsel ilişkidir (8). Yine Özen ve arkadaşları serilerinde olguların % 64'ünde (16/25)(9), Asgari ve arkadaşları % 78'inde (25/32)(10), El-Sherif ve arkadaşları ise % 61.9'inde (13/21)(11) fraktür sebebinin detümesans sağlamak için penisin zorlu manüplasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Bizim serimizde de bu oran benzer şekilde % 59.45'dir (22/37). Penil fraktürün diğer muhtemel nedenleri arasında uyku esnasında yatakta dönme, yataktan düşme, masturbasyon ve erekte penise gelecek çeşitli travmalar sayılabilir.

Penil fraktür tanısı zor değildir, hastalar genellikle penisde ani ağrı ve ereksiyon kaybı ile birlikte şişme, ekimoz ile başvurlar. Bazen kırılma sesi ile birlikte bu şikayetlerinin başladığını belirtirler. Bazı yazarlar tarafından dorsal ven rüptürüne bağlı akut penisin penil fraktürden ayırt etmek ve olgularda tedavi planını daha sağlıklı yapabilmek için tüm vakalarda kavernoziyografi yapılması önerilmiştir (4,12). Yine penil fraktür tanı ve tedavisinin planlanabilmesi için renkli Doppler ultrasonografi ve MRI tetkiklerinden yararlanılabileceği belirtilmiştir (13). Ancak Zargooshi'nin de vurguladığı gibi genel kanı dikkatli anamnez ve fizik muayenenin tanı koymak için yeterli olduğu, sadece

şüpheli vakalarda kavernoziyografi, ultrasonografi ve MRI tetkiklerinden faydalanılabileceği yönündedir. Penil fraktür vakalarının yaklaşık %10-20'sinde, aynı zamanda üretral yaralanma mevcuttur (1,6,8,13). Üretral yaralanma insidensi İran Körfezi ve Japonya'dan gelen yayınlarda düşük iken (% 0-3), İngiltere ve diğer Avrupa ülkelerinden gönderilen serilerde çok daha yüksektir (% 20-38) (8). Bu durumun nedeni penil fraktürün etyolojisinin bu bölgeler arasında farklı olmasından kaynaklanabilir. Üretral yaralanma şüphesi olan hastalarda retrograd üretrografi çekilmesi ise bütün yazarlar tarafından önerilmektedir. Bizim olgularımızda anamnez ve fizik muayene tanı koymak için yeterli oldu. Makroskobik hematürisi veya üretral kanaması olan 7 olguya retrograd üretrografi çekildi. Bir olguda (% 2.70) anterior üretrada parsiyel rüptür tesbit edildi.

Penil fraktür tedavisi ile ilgili ilk yayınlarda soğuk uygulama, baskılı sargı, antibiyotik, antienflamatuvar ve fibrolitik medikasyonunu içeren konservatif tedavi desteklenmekteydi. Ancak konservatif tedavinin fibrotik plak oluşumu, penil kurvatur, ağrılı ereksiyon, arteriovenöz fistül ve erektil disfonksiyon gibi komplikasyon oranlarının uzun dönem takiplerde yüksek olduğu (% 10-53) görüldü (1,2,14). Konu ile ilgili tecrübelerin artması ve erken cerrahi girişim ile konservatif tedavinin uzun dönem takip so-

nuçlarının karşılaştırılması sonucu, son yıllardaki konsensus, penil fraktür tedavisinde erken cerrahi onarımdır. Erken cerrahi onarım ile penil kurvatur, fibrotik plak oluşumu, ağrılı ereksiyon gibi komplikasyonlar büyük oranda önlenmekte, cinsel fonksiyon korunmakta ve hastanede kalış süresi son derece kısalmaktadır (1,2,5,8,10).

Bizim de olgularımızın hepsine erken cerrahi onarım uygulandı. Erken dönem takiplerimizde olguların hiçbirinde komplikasyon görülmedi. Uzun dönem tedavi sonuçlarını değerlendirmek için ulaşılabilen 18 hastanın alınan anamnez ve yapılan fizik muayeneleri sonucunda sadece bir olguda hafif penil kurvatur belirlendi, bunun dışında komplikasyon ve seksüel disfonksiyon tesbit edilmedi. Ancak Nane ve arkadaşları bu hastaların uzun dönem takiplerinde yaptıkları penil renkli Doppler ultrasonografik inceleme ile % 54.3 oranında organik nedenli erektil disfonksiyon oluşabildiğini saptamışlardır (15).

Sonuç olarak ülkemizde penil fraktürün en sık sebebi diğer Ortadoğu ülkelerinde olduğu gibi detümesans sağlamak için penisin zorlu manüplasyonudur. Penil fraktür tedavisinde erken cerrahi onarım, konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında düşük morbiditesi, iyi fonksiyonel sonuçları ve hastanede kısa kalış süresi nedeniyle önemli avantajlara sahiptir ve şiddetle önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. El-Bahnasawy MS, Gomha MA. Penil fractures: the successful outcome of immediate surgical intervention.; *Int J Impot Res.* 2000; 12: 273-277.
2. Mydlo JH. Surgeon experience with penile fracture.; *J Urol.* 2001; 166: 526-529.
3. Fergany AF, Angermeier KW and Montague DK. Review of Cleveland clinic experience with penile fracture.; *Urology.* 1999; 54: 352-355.
4. Karadeniz T, Topsakal M, Arıman A et al. Penile fracture: differential diagnosis, management and outcome.; *Br J Urol.* 1996; 77: 279-281.
5. Eke N. Fracture of the penis.; *Br J Surg.* 2002; 89: 555-565.
6. Tsang T, Demby AM. Penile fracture with ürethral injury.; *J Urol.* 1992; 147: 466-468.
7. Ruckle HC, Hadley HR and Lui PD. Fracture of penis: diagnosis and management.; *Urology.* 1992; 40: 33-35.
8. Zargooshi J. Penile fracture in Kermanshah, Iran: report of 172 cases.; *J Urol.* 2000; 164: 364-366.
9. Özen HA, Erkan I, Alkibay T et al. Fracture of penis and long-term results of surgical treatment.; *Br J Urol.* 1986; 58: 551-552.
10. Asgari MA, Hosseini SY, Safarinejad MR et al. Penile fractures: evaluation, therapeutic approaches and long-term results.; *J Urol.* 1996; 155: 148-149.
11. El-Sherif AE, Dauleh M, Allowneh N et al. Management of fracture of penis in Qatar.; *Br J Urol.* 1991; 68: 622-625.
12. Beyse M, Tekin A, Gürdal M et al. Evaluation and treatment of penile fractures: accuracy of clinical diagnosis and the value of corpus cavernosography.; *Urology.* 2002; 60: 492-496.
13. Gontero P, Sidhu PS and Muir GH. Short paper, penile fracture repair: assessment of early results and complications using color Doppler ultrasound.; *Int J Impot Res.* 2000; 12: 125-129.
14. Mydlo JH, Gershbein AB and Macchia RJ. Nonoperative treatment of patients with presumed penile fracture.; *J Urol.* 2001; 165: 424-425.
15. Nane I, Tefekli A, Armağan A et al. Penile vascular abnormalities observed long-term after surgical repair of penile fractures.; *Int J Urol.* 2004; 11: 316-320.

Testosteron replasman tedavisi: Acele bir karar

Kevin R. Loughin
J Urol 172 (3): 827-828, 2004

Kaufman ve Graydon'un makalesi küratif radikal prostatektomiye takiben verilen testosteron replasman tedavisinin güvenilirliğini göstermektedir. Bu rapor cevaptan daha fazla soruya neden olmaktadır. Hastaların hiçbirisinde gözlem süresi esnasında klinik olarak rekürren prostat kanseri saptanmamıştır. Tanı öncesinde 7 hastanın 4'ünün testosteron tedavisi alması dikkatten kaçmamalıdır. Literatürde testosteronun prostat kanseri gelişiminde nasıl bir rol oynadığı konusunda kesin bir bilgi yoktur. Bu durum hala tartışma ve araştırma konusudur.

Ayrıca tedavi almış 7 hastanın 2'sinin ögonadal düzeye ulaşmamış olmalarında dikkate değerdir. Tedavi sonrasındaki testosteron değeri 1 hastada bildirilmemiştir. Diğer birinde başlangıçta tedavi sonrası testosteron düzeyi hipogonadal düzeydeydi. Başlangıçta tedavi sonrasında ögonadal testosteron düzeyine sahip 3 hastanın 1'inde tedavi öncesinde düzeyleri ölçülmemiş, 1'inde tedavi öncesi ögonadaldı. Son olarak, tedavi emniyeti bu seride gösterilmiş olmasına rağmen hayat kalitesi açısından objektif deliller yoktur.

Testosteron replasmanı ve andropoz konusu bilimsel topluluklarda ve yazılı basında ciddi ilgi çekmeye devam etmektedir. Testosteron replasmanının erektil disfonksiyonda, libido azlığında, depresyonda, anemide, osteoporozda ve sarkopenide faydalı olması amaçlanır. 2002 yılında 1.75 milyon testosteron ürünü reçete edilmiş ve 400 milyon dolarlık testosteron ürünü satılmıştır. Bu yüksek kullanıma rağmen, tanı, tedavi riskleri, tedavi ve etkinliğin takibi ile ilgili sorular tam olarak cevaplanmamıştır.

TANIMLAR: Erkeklerde testosteron düzeyi yaşla azalır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, 200 ng/ml altındaki testosteron düzeyini hipogonadizm olarak kabul ederken diğerleri genç erkeklerdeki normal laboratuvar değerlerinin 2 standart deviasyon altı değerleri hipogonadizm olarak tanımlarlar. 2002 yılında testosteron replasmanı alan erkeklerin % 28'inin 18-25 yaşlar arasında olduğunu ve bunların sadece bir kısmının hipogonadizmin

herhangi bir tanımına uygun olduğunu bilmek önemlidir.

Ayrıca testosteron düzeyleri hem diurnal hem de mevsimsel değişim gösterir. Gelecekteki hipogonadal çalışmalarda bunun dikkate alınması gerekir mi? Tek bir testosteron düzeyi hipogonadizm tanısı için yeterli midir? Son olarak, bioavailable testosteron düzeyi erkekler 30-40'lı yaşlara gelinceye kadar oldukça sabittir. Daha sonra yılda % 1-2 civarında azalma gösterir. Bazı laboratuvarlar 50 yaş altı ve üstü erkekler için ayarlamalar yapmalarına rağmen serum prostat spesifik antijen (PSA) ölçümünde yapıldığı gibi her bir dekat için serbest ve total testosteron düzeylerini gruplandırmaya gerek duyar mıyız?

TEDAVİ HEDEFLERİ: Hipogonadizm tedavi edildiğinde hangi testosteron düzeyi etkinliği başarmak için gereklidir? Normal testosteron düzeyinin 10., 50. ve 90. persantili anlamlı bir hedef midir? Ancak hipogonadizm semptomlarının düzelmesi için testosteron düzeyi kişiden kişiye değişim gösterebilir. Örneğin, hipogonadizme bağlı depresyonun tedavisi için hipogonadizme bağlı sarkopeni veya libido azlığının tedavisine göre daha farklı hedef düzeyler gerekli olabilir. Günümüzde, basılı literatürde bu soruların cevabı yoktur.

RİSKLER: Koroner arter hastalığının artışı, lipid profilindeki değişim, karaciğer disfonksiyonu, polisitemi ve benign prostat hiperplazisinin belirginleşmesi gibi durumlar testosteron tedavisinin potansiyel riskleri olarak bilinmektedir. Ürolog için en büyük endişe, testosteron tedavisi ile prostat kanseri arasındaki ilişkidir. Basılı literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda testosteron düzeyi ile prostat kanseri arasında bir ilişki gösterilmemiş olmasına rağmen bazılarında düşük testosteron düzeyi ile prostat kanseri arasında bir bağlantı saptanmış ve bazılarında ise yüksek serbest testosteron düzeylerinin prostat kanseri için ciddi risk artışına yol açtığı bildirilmiştir. Devam eden esas endişe ekzojen testosteron prostat kanserine yol açmamasına karşın tedavinin başlangıç zamanında var olan gizli prostat kanserinin klinik olarak belirgin hale gelmesi-

ne yol açmasıdır. Bu endişe testosteron replasmanı alan hastalarda uygun takibin nasıl olacağı sorusuna neden olmaktadır.

TAKİP: Henüz testosteron replasmanı öncesinde ve esnasında erkeklerin nasıl değerlendirileceği konusunda bir fikir birliği yoktur. Çoğu araştırmacı için başlangıçta parmakla rektal muayene ve serum PSA düzeyi zorunlu olarak kabul edilir. Palpe edilebilen nodülü ve yüksek serum PSA düzeyi olan bir erkek testosteron tedavisi öncesi biyopsiye gitmelidir. Diğerleri tedavi öncesi hematokrit ve lipid profilini de dahil ederler. Bazı araştırmacılar testosteron tedavisi başlamadan önce palpe edilebilen nodül ve serum PSA yüksekliği olmasa bile girişte prostat biyopsisi yapmaktadırlar. Bu abartılı bir yaklaşımdır. Çünkü sadece serum PSA ile yapılan takibe göre bu stratejinin ek bir faydasının olduğu gösterilmemiştir.

Bhasin ve arkadaşları tedavinin ilk 6 ayı esnasında serum PSA düzeyi 1 ng/ml'den fazla artarsa veya her yıl 0.4 ng/ml'lik bir serum PSA düzey artışı olursa prostat biyopsisi yapılmasını önermişlerdir. Ancak bu öneri diğerleri tarafından henüz önerilmemiştir.

Hipogonadal erkeklerde testosteron replasmanın artan kullanımına ve prostat kanseri üzerindeki testosteronun potansiyel etkisine rağmen literatürde risk, optimal tedavi ve takip önerileriyle ilgili verilerde eksiklik vardır. Son yıllarda, Tıp Enstitüsü gelecek araştırmalara yön vermek üzere aşağıdaki önerileri yapmıştır: 1) Faydalanması en muhtemel popülasyona odaklanmak, 2) Önleyici bir işlem olarak değil de tedavi edici bir girişim olarak testosteron kullanmak, 3) Uzun dönem riskleri saptamadan önce açık bir fayda saptamak, 4) Etkinlik önerilerinin olduğu ve güvenli ve etkili tedavi opsiyonlarının günümüzde mevcut olmadığı klinik sonuçlar üzerinde odaklanmak ve 5) Araştırmaya katılanların emniyetinden emin olmak. Bu öneriler doğrultusunda elde edilen bilgiler bize testosteron replasmanı gerektiren hastalar için daha iyi bir bakım sağlamalıdır.

Çeviri:

Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

3. Üroloji Kliniği

Yaşlanan erkekte parsiyel androjen yetersizliğinin klinikle uygunluğu var mı?

Christ-Crain M, Mueller B, Gasser TC, Kraenzlin M, Trummel M, J Urol. 2004 Aug;172(2):624-7

Erkeklerde orta yaşlardan ileri yaşlara doğru bazı fizyolojik fonksiyonlarda yavaş yavaş azalmalar olur. Bu durum klinik belirti ve bulgu olarak; seksüel ilgide azalma, erektil disfonksiyon, depresif ruh hali, kaslarda ve kemik kütlesinde azalma olarak karşımıza çıkar. Bu değişiklikler tedavi edilmemiş hipogonadizmlili hastalarda gözlenenlerle benzerdir. Bu nedenle yaşlanan erkeklerdeki klinik değişikliklerin serum düzeyindeki azalma ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Her ne kadar epidemiyolojik çalışmalar testosteron (T) düzeyi ile aterosklerotik lipid profili arasında ters bir ilişki olduğunu gösterse de, karşıt çalışmalar tam bir korelasyon olduğunu doğrulamamıştır. Böylece yaşa bağlı androjen düzeyindeki azalmanın klinikle ilişkisi tartışmalıdır. Ayrıca bu yaş grubunda T tedavisinin prostat hiperplazisi ve kanseri sıklığını artırması potansiyel yan etkileridir. Ancak andropoz veya PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male) olarak varsayılan hastalara T replasman tedavileri şiddetle savunulmaktadır.

Dolaşımdaki proteine bağlı T'un büyük kısmı seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) ve daha azı albümine bağlıdır. Ancak T'un albümine afinitesi düşüktür. Böylece serbest T (ST) ve albümine bağlı T birlikte bioavailable T (BT) olarak kabul edilir. Periferik hedef organlarda bioaktif hormonun en iyi temsil eden formunun hangisi olduğu belirlenmemiştir.

Bu çalışmada yaşlı erkeklerde dolaşımdaki endojen T konsantrasyonları ölçülerek, androjen etkisinin klinik ve metabolik ölçümü ile total T (TT), ST ve BT arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, yaşları 55 ile 75 arasında değişen, herhangi bir ciddi veya kronik hastalığı bulunmayan 51 yaşlı erkek çalışmaya alınmıştır. Vücut kitle indeksi 35 kg/m^2 'den büyük veya son 6 ayda hormonal tedavi alanlar çalışmadan çıkarılmış. Hiçbir hasta T düzeyine etki ettiği bilinen bir ilaç kullanmamıştır. Serum TT ve total estradiol (E2) düzeyleri ölçülmüş. ST, Vermeulen formülü ile hesaplanmış (STcalc). BT, serum SHBG'un amonyum sülfat ile çöktürülmesi ile elde edilmiştir. Testis volümleri ölçülmüş. Serum albümin, SHBG, total kolesterol, HDL, LDL, Apoprotein A1 ve B düzeyleri belirlenmiştir.

Lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral dansiteleri (BMD) ölçülmüş. Anketler; bir hafta süresince depresif belirtilerin şiddetini ölçmek için 21 maddelik bir anket (BDI: Beck-Depression-Inventory), ADAM (Androgen Deficiency of the Aging Male) anketi ve IIEF sorgulanmıştır. Ayrıca Dalbert anketi ile genel ruh halinin durumu ve hayattan memnuniyeti sorgulanmıştır.

Çalışma sonucunda, TT ile STcalc arasında anlamlı korelasyon bulunmuş. Zıt olarak, BT ve STcalc arasında çok zayıf korelasyon ve BT ile TT arasında korelasyon olmadığı belirlenmiştir. TT düzeyinin günler arasında değişkenlik gösterdiği ve bazen normal bazen hipogonadal düzeyde olduğu belirlenmiştir. TT ve BT ile SHBG arasında anlamlı korelasyon bulunmuş. TT ve STcalc düzeyleri ile testiküler volüm, anlamlı olarak korele olarak bulunmuş. Androjen düzeyleri ile BMD arasında korelasyon bulunmamış TT ve FTcalc ile HDL düzeyleri arasındaki zayıf korelasyon dışında, T düzeyleri ve kolesterol düzeyleri arasında korelasyon yokmuş. Benzer şekilde ApoB ile BT arasında zayıf bir korelasyon varken, ApoA1 ile farklı T düzeyleri arasında korelasyon yokmuş.

Farklı T düzeyleri ile BDI ve Dalbert anketleri arasında korelasyon bulunamamış. Benzer şekilde farklı T düzeyleri ile IIEF arasında korelasyon saptanamamış. ADAM anketindeki sorulara pozitif ve negatif cevap verenlerin T düzeyleri arasında anlamlı fark yokmuş.

Sonuç olarak; STcalc ve BT, androjen yetersizliği şüphesi olan yaşlı erkek grubunu karakterize etmede TT'dan üstün değil. Spesifik olarak androjen etkisinin klinik ve metabolik ölçümleri sadece zayıf olarak serum TT ve STcalc düzeyleri ile koreledir. Bu çalışmaya göre düşük-normal T düzeyi (6 nmol/l 'den daha yüksek) olan orta-ile-eri yaşlarda sağlıklı erkeklerde ortaya çıkan klimakterik semptomlar nonspesifiktir ve multifaktoryal olabilir ve primer olarak PADAM ile ilişkili değildir.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. H. Cem Irkalata, Prof. Dr. Yaşar Özgök
GATA Üroloji AD

Tek başına sildenafille yanıt vermeyen erektil disfonksiyonlu hipogonadal erkeklerde, sildenafille ek tedavi olarak testosteron gel randomize çalışması

Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H.
J Urol. 2004 Aug;172(2):658-63.

Eretil Disfonksiyon (ED), tatmin edici seksüel aktivite için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve sürdürülemezli durumudur. Sildenafil sitrat, oral uygulanan, genellikle ED tedavisinde kullanılan fosfodiesteraz 5 inhibitörüdür. Etkinliğine rağmen olguların yaklaşık % 30 ile % 50'sinde sildenafil kullanımı yeterli yanıt vermemektedir. ED'li erkeklerde düşük serum serbest testosteron düzeyleri ile bozulmuş kavernoöz vazodilatasyon arasında gözlenen korelasyon temel alınarak, tek başına sildenafille yeterli yanıt vermeyen ED'li hipogonadal erkeklerde, sildenafille ek olarak androjen replasmanının efektif bir tedavi olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür.

Çalışmanın amacı, bu hasta popülasyonunda sildenafille ek olarak transdermal % 1 testosteron gel (T-gel)'in plaseboya karşı güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmektir. Bu değerlendirme IIEF (International Index of Erectile Function) kullanılarak yapılmıştır.

Yaşları 18-80 arasında değişen, 3 ay ya da daha uzun süredir ED şikayeti bulunan, 6 ay ya da daha uzun süredir kadın partneriyle düzenli cinsel ilişkisi süren, sabah serum total testosteron seviyesi 400 ng/dl'den az olan ve 100 mg sildenafil monoterapisine cevap vermeyen 75 olgu, bu tedaviye ek olarak % 1 (5gm) T-gel ya da plasebo gel almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Çalışmaya katılan olgulardan sildenafil ile T-gel alanlarda, sildenafil ile plasebo alanlara oranla erektil disfonksi-

yonun daha fazla düzeldiği gözlenmiştir. Eretil fonksiyondaki bu iyileşme T-gel alan grupta ilk 4 hafta içinde belirdiği ve göreceli olarak daha kalıcı olduğu gözlenmiştir. Sildenafille ek olarak T-gel alan olgular, IIEF skorunun erektil fonksiyon alanı dışındaki alanlarda da (orgasmik fonksiyon, cinsel istek, cinsel birleşme tatmini, genel tatmin), plasebo alan olgulara göre daha fazla iyileşme göstermiştir.

Başlangıçta her iki grupta ortalama serum testosteron ve ortalama serbest testosteron seviyelerinin birbirine yakın olduğu kaydedilmiştir. T-gel alan gruptaki olgularda total ve serbest testosteron seviyelerinde istatistiksel açıdan belirgin artış gözlenmiştir. Çalışmanın bitiminde her iki grupta serum total veya serbest testosteron seviyeleriyle IIEF skoru arasında istatistiksel açıdan belirgin korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada sildenafil ile birlikte transdermal T-gel kullanımı, tek başına sildenafille yanıt vermeyen ED'li hipogonadal erkeklerde seksüel aktiviteyi iyileştirmiştir.

Çeviri:

Dr. Ege Can Şerefoğlu, Op. Dr. Ali Fuat Atmaca
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği

Peyronie hastalığında transdermal elektromotiv verapamil ve deksametazon verilmesi ile yapılan prospektif randomize bir çalışma

Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Giurioli A
J Urol. 2004 Apr;171(4):1605-8.

Verapamil ve deksametazonun plak içine elektromotiv uygulamasıyla yapılan kontrolsüz çalışmalarda PD'de objektif düzeltilmeler olduğu görülmüştür. Prospektif kontrol-lü olarak yapılan bu çalışmada plak içine elektromotiv verapamil/deksametazon uygulanmasının etkinliği elektromotiv lidokain uygulaması ile karşılaştırıldı. Çalışma grubunda 47, kontrol grubunda 49 hasta vardı. Çalışmaya alma kriterleri; plak ve penil deformite ve ağrı idi. Ca kanal blokerleri ve steroidlerin yakın zamanda kullanılmış olması ve PD dışındaki nedenlere bağlı erektil disfonksiyon varlığı ise çalışma dışı bırakma kriterleriydi. Hasta değerlendirmesine ait klinik inceleme ve objektif ölçümler tedavi öncesi ve tedavi bittikten 4 hafta sonra yapılmış. Çalışma grubunda 5 mg verapamil ve 8 mg deksametazon suyla 5 ml.'ye dilüe edilerek; kontrol grubunda ise % 2'lik lidokain suyla 5 ml.'ye tamamlanarak kullanılmış. Bir jeneratörle pulsatil direkt akım 2,4 mA, 2500 Hz'de 20 dk. süreyle uygulanarak işlem sırasında ve sonrasında kan basıncı ve kalp hızı monitörize edilmiş.

Çalışma grubundan 37, kontrol grubundan 36 hasta tedaviyi tamamlamış. Tedavi grubunda ortalama plak volümü 824 mm³'ten 348 mm³'e; penil eğrilik 43°'den 21°'e düşmüş. Kontrol grubunda ortalama plak volümü ve kurvaturda değişiklik gözlemlenmemiş. Plak çalışma grubunda 5 hastada tamamen kaybolurken 20 hastada % 50'den fazla, 12 hastada ise % 50'den az küçülmüş. Kontrol grubunda ise 15 hastada plak volümünün değişmediği veya arttığı, 21 hastada ise % 50'den daha az oranda küçüldüğü gözlenmiş. Çalışma grubunda 5 hastada penil deviasyon tamamen düzelirken 16 hastadaki düzelme >20° idi. Bunun ötesinde peniste daralma veya kum saati deformitesi varlığında da benzer oranlarda düzelme sağlandı. Kontrol grubunda ise penil eğrilik 32 hastada değişmez veya artarken hiçbir hastada 15 derece veya daha fazla düzelme görülmedi. Her iki grupta da penil ağrı kayboldu. Ancak kontrol grubundaki ağrısızlık geçiciydi ve tedavi sırasında oluşuyor, 9-25 saat kadar devam ediyordu. Çalışma grubundaki ağrısızlık ise çalışma boyunca devam ettiği gibi sonrasında da sürüyordu. Kontrol grubunda % 15, çalışma grubunda ise % 51 hastadaki erektil disfonksiyon düzeldi. Tüm hastalarda elektrod bölgesinde görülen eritem dışında başka bir yan etki görülmedi.

PD tedavisinde plak içine veya etrafına lokalize ilaç uygulaması hasta bölgede yüksek konsantrasyon sağlamakta ve sistemik etkileri minimal olmaktadır. Verapamil'in intra-lezyoner enjeksiyonu hastalarda anlamlı iyileşmeye neden olmakla birlikte enjeksiyon çok sayıda hastayı rahatsız etmekte ve penil dokuda travmaya neden olabilmektedir. Verapamil kreminin kullanılması ise alttaki tunikada tespit edilebilecek düzeyde ilaç seviyesi sağlayamamaktadır. Verapamil'in transdermal elektromotiv uygulaması sonrası incelenen örneklerin % 70'inde tunikadaki ilaç düzeyi saptanabilecek seviyededir. 23 hasta çalışmayı tamamlamadan bıraktı bunun en önemli sebebi 6 hafta boyunca haftada 4 kez hastaneye gitmenin onların yaşam tarzını etkilemesiydi. Verapamilin PD tedavisinde kullanılmasının bilimsel temeli artmış elektromotiv ilaç verilmesi anod ile pozitif yüklü verapamil iyonları arasındaki elektriksel repulsiyondandır. Deksametazonun elektromotiv uygulaması alışılmış bir uygulama değildir. Ester olarak bulunan deksametazon zayıf negatif elektrik yüklüdür ve anoda doğru olan elektriksel etkinliği suyun elektroosmotik akışı ve bununla birlikte pozitif yüklü iyonların (Verapamil) anoddan olan akışı deksametazonu koulumbik gradiente karşı taşır. Elektrik akımı lidokainin transdermal etkinliğini arttırmaktadır ve vasodilatör ve lokal anestezi etkinlikleri nedeniyle kontrol grubunda kullanılmıştır. Elektriksel akım veya çok sayıda enjeksiyon yapıldığında rastlanılan ve önceden tahmin edilmeyen veriler bu işlemlerin hastalık sürecini durdurduğunu veya geri çevirdiğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada kontrol grubunda hiçbir anlamlı değişiklik olmaması yukarıdaki görüşle çelişmektedir. Bu ve buna benzer çalışmalarda plasebo ajanlara dikkat gösterilmelidir. Örneğin lidokain membran stabilize edici etki gösterir ve bu doku remodeling olayına katılır veya onunla etkileşir.

Peyronie hastalığında elektromotiv verapamil ve deksametazon kullanılması güvenli ve efektif bir tedavi yöntemidir. Lidokainin elektromotiv uygulaması ise sadece geçici ağrısızlık sağlamaktadır.

Çeviri:

Dr. Murat Çakan

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

Erkek göğüs kanseri – androlojik bir hastalık: Risk faktörleri ve tanı

Krause W.
Andrologia. 2004 Dec;36(6):346-54

“Erkek göğüs kanseri” başlığı altında pubmed taramasında 924 makale bulunmuş fakat bunların hiçbirisi androloji dergisinde androlojik bir hastalık olarak görülüp yazılmamıştır.

Rudan ve ark. yaptığı bir çalışmada erkeklerde göğüs kanseri görülme sıklığını 0.83/100 000 ve mortalite oranını 0.2/100 000 olarak rapor etmişlerdir. Bayanlarda bu oranlar 60/100 000 ve 29/100 000’dir. Erkeklerde en sık görülme yaşı 80-84 arasındır.

Risk faktörleri olarak, östrojen seviyesinin artması veya androjen-östrojen arasındaki dengenin bozulması olduğu ileri sürülmektedir. Olguların % 60’ında jinekomasti öyküsü mevcuttur fakat jinekomastinin tek başına bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir. Klinikfelter’s sendromlu erkeklerde risk 50 kat daha fazladır. Özellikle transseksüel erkeklerde uzun süreli östrojen kullanımının göğüs kanserlerine neden olduğu tespit edilmiştir. Sirozlu hastaların daha fazla riske sahip olduğunu bildirmiştir fakat bu görüş fazla desteklenmemiştir. Bundan başka simetidin ve finasterid kullanımının riski arttırdığını belirten yayınlar mevcuttur. Hiperprolaktineminin risk faktörü olabileceğini belirten birkaç çalışma vardır. Prostat kanserinde östrojen tedavisinin riski arttırdığını belirtmiş fakat bu görüş kabul görmemiştir.

Erkek ve bayanlarda görülen göğüs kanserlerinin yaklaşık % 10’unda genetik mutasyonlara rastlandığı bildirilmiştir. Ailesel geçişli göğüs kanserinin % 80’inden BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları sorumludur. BRCA 1 geni 17q21 bölgesinde haritalanmış olan bu gen mutasyonlarının prostat kanseri riskini arttırmadığı fakat göğüs kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. BRCA2, 13q12-q13 bölgesinde tespit edilen tümör baskılayıcı gendir. Erkek göğüs kanseri oluşumunda BRCA1’den çok daha riskli bir faktör olarak bulunmuştur. 114 göğüs kanserli erkeklerde yapılan çalışmada, CHEK2 gen mutasyonunun da önemli bir risk faktörü olduğu ve göğüs kanserinin Li Fraumeni sendromu ile beraber görülebileceği belirtilmiştir. Ailesel göğüs kanserinde görülen Glutasyon transferaz M1 ve T1delesyonlarının lösemi oluşumunda

da önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir.

Erkek göğüs kanserinin klinik semptom ve bulguları bayanlara benzer özelliktedir. Bunlarda, göğüste ağrısız ve düzensiz sert şişkinlik veya kitle, göğüs ucunda çekilme, erozyon gibi değişikliklerdir. Erkeklerde göğüs ucu değişiklikleri önemlidir, çünkü malign lezyon genellikle göğüs ucunun hemen arkasında gelişir. İnflamasyon, ödem, aksiller lenf nodlarında büyüme görülebilir. Bu hastalar genellikle ağrısız, meme ucu çevresinde ele gelen kitle ile hekime müracaat ederler.

Kesin tanı çıkarılan dokunun histolojik incelemesi ile yapılır. Diğer tanı kriterleri; göğüste şişkinliği ve kitlesi olan olgulardan biyopsi alıp almama kararını kolaylaştırmaktadır. Malign olmayan olgularda palpasyonun duyarlılığı % 85, mamografinin % 88.8, sitolojinin % 93.7, ultrasonun % 100 olarak rapor edilmiştir. Özgüllükleri ise sırasıyla 95.3, 94, 95.6 ve % 97.9’dur. Palpasyon ve mamografi birlikte tanısallı duyarlılık değeri % 100’dür.

Duktal karsinoma gibi spesifik olgularda meme başından alınan akıntının sitolojik incelemesi ile tanı konabilir. İnce iğne biyopsinin tanısallı güvenilirliği yüksektir. 51 jinekomastili ve 6 malign olgunun ince iğne biyopsileri histolojik olarak karşılaştırıldığında malign olgularda negatif ve pozitif prediktif değerleri % 100 olarak bulunmuşlardır.

Ultrasonografi göğüs kanseri tanısında en basit ve tanısallı değeri yüksek bir araçtır. Ancak ultrason ile glandüler doku ve yağ birikimi arasında ayırmanın yeterli yapılamadığı olgularda MR’in tanısallı değeri yüksek olduğunu bildirilmiştir. Bundan başka PET kullanıldığı bir kaç çalışma vardır.

Sonuç olarak, kadın göğüs kanserinin jinekologlar tarafından önemli bir jinekolojik hastalık olarak düşünüldüğü gibi, erkek göğüs kanserli olgularını da androloglar sahiplenmelidirler.

Çeviri:

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

Bisiklete binme ve erektil disfonksiyon

Taylor JA 3rd, Kao TC, Albertsen PC, Shabsigh R.
J Urol. 2004 Sep;172(3):1028-31.

Dünyada hem transport hem de spor amacı ile çok yaygın olan bisiklet binmenin, uzamış pudendal basıncı ile erkekte cinsel fonksiyonu olumsuz etkilediğine dair şüpheler mevcuttur. Bu çalışmada, erektil disfonksiyon (ED) ile korelasyon gösterebilecek bisiklet binmeye özgü risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı. ABD’de bulunan bisiklet kulüpleri ve organizasyonları ile ilişki kurularak, üyelerinden internet aracılığı ile bir soru formunu yanıtlamaları istendi. Üç ana bölüme ayrılan formda, uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF), tıbbi öykü ve bisiklet binme ile ilgili sorular bulunmakta idi. Bisikletçiler tarafından yanıtlanmış soru formlarından 688 adeti çalışmaya dahil edildi. Yaşları 18 ile 77 arasında değişen gruptaki 117 erkekte (% 17) ED tespit edildi. ED olan ve olmayan grupların yaş ortalamaları sıra ile 38.9 ± 1.3 ve 40.1 ± 0.4 yıl, erektil fonksiyon skorları da sıra ile 13.6 ± 0.6 ve 29.6 ± 0.1 idi. Grup, yaş sınıflamasına göre 18-29, 30-39, 40-49, ve 50 ve üzeri olarak ayrıldığında, ED prevalans oranları sıra ile % 27, % 12, % 11 ve % 21 idi. Tüm grupta ED ile birlikte bulunabilecek komorbideteler olan hipertansiyonun oranı % 7, diyabetin oranı % 2, koroner arter hastalığının oranı % 2 ve tütün alışkanlığı % 3 idi. Tek değişkenli analiz yapıldığında, bisiklete binme sonrası genital parestezi olanlarla ve bu parestezinin süresi ile ED arasında pozitif bir ilişki var iken ($p < 0.05$), ilginç olarak bisiklete binme

yılı ile ED arasında negatif bir ilişki vardı. ED ile bir haftada bisiklet binilerek yapılan yol uzunluğu, bisiklet tipi, binme esnasında kullanılan ped veya giysi, selenin açısı, sele yüksekliği ve bisiklet gövdesinin üretim materyali arasında ise bir ilişki yoktu. Yaş gruplarına göre ayrılmış alt grupların tekrar değerlendirilmesinde, ED ile risk faktörleri arasında anlamlı birliktelik bulunmadı.

Perineal kompresyonun ED gelişmesi ile ilişkisini araştıran çalışmalarda biniş esnasında pudendal arter akımında ve/veya glanstaki parsiyel oksijen basıncında azalma olduğu gösterilmiştir. Motorsiklet sürücüleri üzerinde yapılan bir çalışmada da, bu gruptaki erkeklerde perineal parestezi prevalansının çok yüksek olmasından hareketle artmış bir ED riskinin bulunduğu bildirilmiştir. ED tanısı için etkinliği kanıtlanmış bir araç olan IIEF skorlamasının kullanıldığı bu çalışmada, perineal kompresyondan kaynaklandığı sanılan parestezinin varlığı ve süresi ile ED arasında birliktelik gözlenirken, nörovasküler kompresyonu etkileyebilecek diğer risk faktörleri ile ED arasında bir bağlantı kurulamadı ve ED prevalansının speküle edildiği gibi bisiklete binenlerde çok yüksek olmadığı sonucuna varıldı.

Çeviri:

Doç. Dr. Semih Ayan

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

YC-1 korpus kavernozum'da nitrik oksit/siklik GMP yolunu güçlendirir ve ratlarda penil ereksiyonu kolaylaştırır

Hsieh GC, O'Neill AB, Moreland RB, Sullivan JP, Brioni JD.
Eur J Pharmacol. 2003 Jan 1;458(1-2):183-9.

NO (nitrik oksit) penil ereksiyonu etkileyen önemli bir relaksandır. Nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANK) sinir uçlarından, kolinerjik uyarılmış korpus kavernoza endotelial hücrelerden salınır ve komşu düz kas hücrelerine diffüze olur. NO düz kas hücrelerinde çözünebilir guanilat siklaz'ı (sGC) aktive eder ve guanozin 5'-trifosfatın cGMP'ye (siklik guanozin monofosfat) dönüşümünü katalize eder. Artan cGMP sonucunda protein kinaz ve iyon kanalları aktive olur ve hücre içi kalsiyum azalması sonucunda penis kavernoza düz kas hücresinde gevşemeye neden olur. Peniste cGMP'nin fizyolojik etkisi 3'5' bağının fosfodiesteraz tip 5 enzimi tarafından hidrolize edilmesi ile sonlandırılır. Bu hidrolizasyon sonucunda cGMP GMP'ye indirgenir.

YC-1 (3-(5'-hidroksimetil-2'-furyl)-1-benzil indazol) ilk trombosit agregasyonu için tanımlanmıştır. Direkt olarak sGC aktivatörüdür. cGMP oluşumu için Vmax'ı artırır. İlave olarak YC-1 ve NO kombinasyonlarında sinerjistik etki gösterilmiştir. YC-1'in etkisi çözünür guanilat siklaz inhibitörü ODQ (1H-[1,2,4]oksadiazolo[4,3-a]quinoksalin-1-one) ile bloke edilebilir. YC-1'in invitro doku örneklerinde korpus kavernozumda kas gevşemesine sebep olduğu gösterilmişken bu gevşemenin invivo olarak memelilerde penil ereksiyon yapabileceği henüz gösterilememiştir.

Bu çalışmada, düz kas tonusu invitro değerlendirmesi için erişkin Yenizelanda beyaz tavşan korpus kavernozum düz kas doku örnekleri kullanılmış. Önceden fenilefrin ile kontrakte edilen tavşan korpus kavernozumunda YC-1 ve sodyum nitroprusid'in (SNP) gevşetici etkileri ve ODQ'nun inhibisyon etkisi değerlendirilmiştir.

İnvivo değerlendirme için ise erişkin erkek wistar ratları kullanılmış. İki gruba ayrılmış. İlk gruba apomorfin sırt bölgesine deri altı 1ml/kg dozunda verilmiş. Diğer gruba YC-1 intraperitoneal verildikten 10 dakika sonra suboptimal dozda 0.001 µmol/kg deri altı apomorfin verilmiş. Penil ereksiyon epizotları direkt gözlem ile 60 dakikalık periyotlar ile kayıt edilmiş.

İnvitro grupta 1.5 µM fenilefrin ile kontrakte edilmiş tavşan korpus kavernozum düz kaslarının bulunduğu doku örneklerine artan konsantrasyonlarda YC-1 (10^{-8} - 10^{-4} M) verilmiş. YC-1'in korpus kavernozum düz kas doku örneklerinde konsantrasyon bağımlı gevşemeye sebep ol-

duğu gözlenmiş. YC-1 30 µM üzerindeki dozlarda doku örneklerinde komplet bir gevşemeye yol açmış. Bu gevşeme sGC'in ODQ ile inhibisyonu sonrası parsiyel olarak antagonize edilebilmiş. Otuz µM ODQ verilen doku örneklerine 100 µM YC-1 eklendiğinde gevşeme yanıtının parsiyel olarak geriye döndüğü izlenmiş (yanıt %100'den % 40'a gerilemiş). SNP'in benzer şekilde konsantrasyon bağımlı gevşemeye sebep olduğu gözlenmiş. Yanıtın daha hızlı başladığı ve 10 µM üzerindeki konsantrasyonlarda komplet gevşeme yaptığı gözlenmiş. SNP'ye bağlı gevşeme ODQ ile komplet geri döndürülmüş. Sonuç olarak, YC-1'in sGC'yi NO hedefi olan hem grubundan farklı bir bölgeye bağlanarak aktive ettiği saptanmış.

Doku örneklerine YC-1 eklendiğinde cGMP seviyesinin bazal seviye olan 2fmol'den 109.1'e, SNP kullanıldığında ise 54.4 fmol'e çıktığı tesbit edilmiş. Sildenafil kullanımında seviyede anlamlı değişiklik olmamış. Suboptimal konsantrasyonda SNP varlığında (1.5 µM) doku örneklerine artan dozlarda YC-1 verilmiş ve 5µM konsantrasyonunda bazal cGMP seviyesinde 25 kat artış saptanmış. YC-1 ile SNP'nin sinerjistik etki gösterdiği tesbit edilmiş.

İnvivo grupta dopaminerjik reseptör agonisti apomorfin deri altı verilmiş doz bağımlı ereksiyon gözlenmiş. Maksimal etki 0.1µmol/kg dozda gözlenmiş. Öncesinde YC-1 verilen grupta suboptimal dozda (0.01µmol/kg deri altı) apomorfinin ereksiyon insidansını % 44'den % 81'e çıkardığı gözlenmiş. Etkinin 0.1 µmol/kg apomorfin ile yapılan maksimal etkiye benzer olduğu gözlenmiş.

Sonuç olarak, bu çalışmada YC-1'in sGC'yi stimüle ettiği ve NO varlığında sinerjistik olarak cGMP'yi artırdığı tesbit edilmiş. Bu artış sonucunda kavernoza düz kaslarda gevşeme meydana gelmiş. Tüm bu biyokimyasal olayların in vivo olarak proerektal aktiviteyle ilişkili olabileceği tesbit edilmiş.

YC-1 benzeri ajanlar sGC'ye allosterik olarak bağlanırlar ve NO/cGMP yolunda endojen NO'nun etkisini güçlendirirler. Bu veriler ışığında penil fonksiyon çalışmalarında yeni yaklaşımlar sunulabilir.

Çeviri:

Dr. Kahraman Topsakal

Cumhuriyet Üniversitesi, Üroloji AD

Ratlarda, transforming growth faktör beta1 eksprese eden fare NIH3T3 fibroblastları ile oluşturulan penil fibrozis modeli

Ryu JK, Song SU, Han JY, Chu YC, Lee M, Kim JS, Kim SJ, Suh JK.
Biol Reprod. 2005 Apr;72(4):916-21

Korpora kavernoza trabekülleri primer olarak düz kas ve ekstraselüler bağ dokusu matriksinden oluşmaktadır. Erkeklerde trabeküler düz kas yapıları bunun % 42-50'sini oluşturmaktadır. Vaskülojenik erektil disfonksiyonlu hastalarda trabeküler düz kaslarda % 10-36 arasında azalma gözlenmiştir. Bu azalma belirli bir miktarın üzerinde olursa venooklüziv mekanizma yetersizlik gösterir. Halen vaskülojenik ED'de kullanılan terapötiklerde üzerinde en çok durulan faktör düz kas-bağ dokusu dengesi üzeri-nedir. Hale fibrojenik sitokin olarak TGF beta1 birçok organda fibrozisi indüklemektedir. Bu sitokin aynı zamanda Peyronie hastalığındaki plaklarda da overeksprese edilmektedir. Daha önceki hayvan modellerinde rekombinant insan TGFβ1 enjeksiyonu, tavşanlarda korporal düz kas yapılarında doz bağımlı bir azalmaya neden olduğu görülmüştür. Ama bu değişiklik kısa bir süre olarak izlenmiştir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada ise NIH3T3-TGFβ1 hücreleri ve beraberinde bulunan transgenik TGFβ1 geni (tavşanlardaki kartilaj defektinden suni olarak üretilmiştir.) enjeksiyonu korpus kavernoza uzun süreli ve güçlü bir TGFβ1 üretimine neden olmuştur.

Transforming büyüme faktörü beta-1'in (TGF β1) kavernoza fibrozis ve sonucu olan erektil disfonksiyonda önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bu yeni kavernoza fibrozis modelini açıklamak için NIH3T3 hücreleri rekombinant TGFβ1 retrovirusleri ile enfekte edilmiştir. Intrakavernoza enjeksiyon sonrasında TGFβ1 ekspresyonu 5. günde pik yapmış ve 10 güne kadar devam etmiştir. 3 ayrı dozda yapılan enjeksiyonlar sonrasında görülen, doza bağımlı bir korporal fibrozis gelişimidir. Enjeksiyonlar sonrasında gelişen fibroz skarlar sadece enjeksiyon yeri çevresinde değil, bilateral olarak izlenmiştir. Bilgisayar destekli histomorfolojik analizler sonucunda ilginç olarak ortalama düz kas miktarı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış bulunmuştur. Kavernoza sinirinin elektrosti-

mülasyonu sonucunda gelişen ICP NIH3T3-TGFβ1 enjeksiyonu yapılan grupta belirgin olarak azalmış ve 20 gün boyunca maksimum ICP değerine ulaşmada uzamış bir latens göstermiştir.

Sonuçlara göre eksojen TGFβ1 geni içeren fibroblastların in-vivo ortamdaki enjeksiyonundan sonra ekspresyon 10 gün daha devam etmektedir. Her ne kadar fibroblastların bizzat kavernoza fibrozis yapıcı etkisi olduğu bilinse de, eksojen TGFβ1 içermeyen NIH 3T3 hücrelerinin enjeksiyonu sonrasında belirgin bir kavernoza fibrozis oluşmuştur. Bu yapılan çalışmada etkinin azalmasının nedenleri, korpusun vasküler natürüne bağlı olarak gelişen hızlı bir turn-over mekanizma yüzündendir.

Yapılan bu çalışmada enjeksiyon sonrası 5-10 gün arasında inflamatuvar süreç gelişmiştir. Gelişen bu fibrozis Mason Trikrom boyaması ile tespit edilmiştir. Buna ek olarak immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda enjeksiyon sonrası 20. güne kadar immünreaktivite gözlenmiştir. Bilgisayar destekli histomorfometrik çalışmalar sonucunda ilginç olarak özellikle fibroz skar etrafında artmış düz kas miktarı tayin edilmiştir. Bu bulgu aslında beklenmeyen bir bulgudur. TGFβ1'in düz kas proliferasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Çalışmadaki düz kas artışının olası nedenleri hücre aracılı bir mekanizma olabilir, ya da bölgeye göçen diğer sitokinler nedeniyle olabilir. TGFβ1, bulunduğu üzere karaciğer sirozunda, kronik hepatitte, glomerulonefritte, pulmoner fibrozis etyolojilerinde rol oynamaktadır. Özetle, bu hayvan modeli çalışması penil fibrozis patogenezinde ve vaskülojenik ED tedavisinde yeni terapötiklerin geliştirilmesinde yapılacak yeni çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Çeviri:

Dr. Çağrı Güneri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Vazo-aktif intestinal polipeptid, penil ereksiyonda androjen bağımlı bir mediatör değildir

Cormio L, Gesualdo L, Maiorano E, Bettocchi C, Palumbo F, Selvaggi FP
Int J Impot Res. 2005 Jan-Feb;17(1):23-6

Nörotransmitter olarak Nitrik Oksit (NO) ve Vazo-aktif İntestinal Polipeptid'in (VIP) kullanıldığı non-adrenerjik non-kolinerjik sinir sistemi penil ereksiyonun esas yoludur. Bu her iki madde güçlü vazodilatatördür ve bunların antagonistlerinin ilavesi in vivo ve in vitro şartlarda penis düz kas hücrelerinin elektrik stimülasyonu ile gerçekleşen vazorelaksasyonu inhibe etmektedirler. İnsan korpus kavernozaumunda, perivasküler sinir liflerinin % 50'sinden fazla ve trabeküler sinir liflerinin % 90'ından fazlasının Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) ve VIP ile pozitif olarak boyanması, her iki nörotransmitterin penil ereksiyon için ko-mediatör olduğunu göstermektedir. NO helisin arter dilatasyonu yaparak ve trabeküler ağın relaksasyonunu sağlayarak penil ereksiyona neden olmaktadır. Ancak, NO'nun vazorelaksasyon etkisi sadece birkaç saniye sürmektedir. Yarı ömrü 10 dakikadan fazla olan VIP ise relaksasyonun devamından sorumlu gibi görünmektedir. NO başlatıcı etkisinin yokluğunda VIP'in korpus kavernozaum düz kas hücrelerinin relaksasyonunu sağlayıp sağlamadığı henüz anlaşılmamıştır.

Bu çalışmada, kimyasal kastrasyonun insan korpus kavernozaum sinir liflerinde VIP'in immün ekspresyonunu azaltıp azaltmadığını ve buna göre kastre edilmiş hastalarda penil ereksiyon ile VIP immüno ekspresyon arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Lokale prostat kanseri nedeni ile radikal prostatektomi yapılan hastalar ile randomize bir şekilde veya radikal prostatektomiye ilave olarak 3 aylık neo-adjuvan kimyasal kastrasyon (LHRH agonist + Antiandrojen) uygulanan hastalar çalışmaya alındı. Eretil fonksiyon detaylı medikal ve cinsel anamnez, fizik muayene ve radikal prostatektomiden bir gün önce total serum testosteron ve DHT ölçümleri ile değerlendirildi. Çalışmanın başlangıcında, IIEF değerleri belli değildi. Bununla birlikte, cinsel öykü ile ilgili sorular IIEF-5'in sorularıydı ve bu nedenle soruların IIEF-5 puanlarına dönüştürmek yeterli görüldü.

Her iki korpus kavernozaumdan 2 adet olmak üzere

toplam 4 korpus kavernozaum biyopsisi radikal prostatektomi sonrasında, 18G Topnotch otomatik biyopsi iğnesi ile alındı. İşlem sonrası hematoma oluşumunu önlemek için 1 dk süre ile baskı uygulandı. Örnekler, % 4 formalinle tamponize edildi ve anti-human VIP antikoru ile boyandı. Görüntüleme analizi ile spesifik boyanma ölçüldü ve arbitrary unit olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme Student-t testi ile yapıldı.

Yirmi altı hasta çalışmaya alındı. Diyabetes Mellitusu (DM) olan 6 hasta çalışmadan çıkarıldı. DM'nin VIP'in ekspresyonunu engellediği bilinmektedir. Kalan 20 hastadan 10'una neo-adjuvan kimyasal kastrasyon uygulandı (Grup1). Diğer 10 hastaya ise kastrasyon yapılmadı (Grup2). Grup 1'de ortalama yaş 68'dir (53-75). Kimyasal kastrasyon öncesi yapılan ankette 6 hastada normal eretil fonksiyon (IIEF-5>21), 3 hastada hafif (IIEF-5 puanı 17-21) ve 1 hastada şiddetli eretil disfonksiyon (IIEF-5 puanı 5-7) saptandı. Radikal prostatektomi sonrası ankette ise 2 hastada normal eretil fonksiyon (Puan >21), 5 hastada hafif (Puan 17-21), 2 hastada orta (Puan 12-16) ve 1 hastada şiddetli eretil disfonksiyon (Puan 5-7) bulundu. Ereksiyonu azalmış 7 hasta daha çok libidonun azalması ve ereksiyonu gerçekleştirmek için kendine olan güveninin azaldığından şikayetçi idi. Ortalama IIEF-5 puanı kastrasyon öncesi 19.4±5.1 ve kastrasyon sonrası 16.7±4.5 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Ortalama serum testosteron 0.2 ng/ml (2.9-11.5 ng/ml) ve ortalama serum DHT değeri 29 ng/dl (25-100 ng/dl) idi. Grup 2'de ortalama yaş 65 (53-74) idi. Radikal prostatektomi öncesi 7 hasta normal ereksiyon (Puan >21), 2 hasta hafif-orta (Puan 12-16) ve 1 hasta orta eretil disfonksiyon (8-11) olduğunu belirtmekteydi. Ortalama serum testosteronu 4.3 ng/ml ve ortalama serum DHT 44 ng/dl idi.

Korpus kavernozaum biyopsisinden kaynaklanan komplikasyon olmadı. Ortalama VIP içeriği Grup-1'de 34.5 AU (10-60), Grup-2'de ise 39 AU (10-70) olarak bu-

lundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.325$). Sadece, IIEF-5 puanı 12'den az olan 2 hastada VIP içeriği 20 AU'dan düşük idi, ancak bu sayı bir sonuca varmak için çok azdı. Kimyasal veya cerrahi kastrasyonun, cinsel aktivitede testosteron seviyesinin korunmasının önemli olduğunu düşündürecek şekilde, hastaların % 80'den fazlasında cinsel ilgide azalma ve % 60'ında ereksiyonda azalmaya neden olduğu bildirilmektedir.

Testosteronun en önemli etkisi cinsel istek için direkt olarak metabolitleri aracılığı ile veya nöral androjen metabolizması aracılığı ile santral uyarıda bulunmasıdır. Testosteronun başka bir santral etkisi de NO düzeyinin artışı, dopamin salınım artışı ve böylece ereksiyonun dopaminerjik yollun aktivasyonuna neden olmak üzere medial preoptik alanda NOS'un stimülasyonudur.

Son zamanlarda, testosteronun korpus kavernozumun sinir liflerinde NOS'un ekspresyonunu sağlayarak periferik etki de gösterdiği bilinmektedir. Sıçan deneylerinde kastrasyon sonrası korpus kavernozumda NOS ekspresyonu azalmış ve androjenlerin yerine konulmasıyla ekspresyon yeniden sağlanmıştır. Bu da NOS'un penil ereksiyonda androjene bağımlı nöromediatör olduğunu göstermektedir. Bu periferik etki kimyasal veya cerrahi kastrasyon sonrası ereksiyon kaybına neden olmaktadır. Bununla birlikte, bazı bulgular penil ereksiyon için androjenden bağımsız bir başka nöromediatörün varlığını da düşündürmektedir.

Bu çalışma, kastrasyonun testosteronun santral etkisine bağlı olarak ortaya çıkan cinsel ilgi ve ereksiyon için

kendine güvenin azalması ve periferik etkisine bağlı olarak ereksiyon sağlama yeteneğindeki azalmaya yol açtığını desteklemektedir. Bu çalışma, kastrasyonun insan korpus kavernozumunda VIP immünoekspresyonunu etkilemediğini gösteren ilk çalışmadır. Daha önceki çalışma sonuçlarını destekler şekilde, VIP androjen bağımsız bir nörotransmitterdir ve kastre edilmiş hastalarda uyarı ile oluşan ereksiyondan sorumludur. Bu nörotransmitterin androjen bağımsız olması, NO ile oluşan vazodilatasyonun cGMP yolu ile düzenlenirken, VIP bağımlı vazodilatasyonun cAMP yolu ile düzenlendiği gerçeği ile de desteklenmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, VIP-cAMP yolu androjen bağımsız bir yoldur ve kastre hastalarda cinsel uyarıyla oluşan ereksiyondan sorumludur. Yaşlı hastalarda androjen eksikliği büyük bir sorundur ve epidemiyolojik çalışmaların gösterdiği gibi yaşa bağlı erektil disfonksiyona neden olabilir. Yaşlanma NOS ekspresyonunu azaltmaktadır. Fakat korpus kavernozum sinir liflerinde VIP ekspresyonunu etkilememektedir. Bu da VIP'in yaştan da bağımsız olduğunu göstermektedir. Androjen ve yaş bağımsız nörotransmitterler hakkında bilgi edinilmesi, yaşla ve hipogonadizmle ilişkili erektil disfonksiyonun tedavisinde faydalı gelişmeler sağlayabilir.

Çeviri:

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

Nitrik oksid salan PDE5 inhibitörleri, endojen NO yokluğunda insan korpus kavernozumunu gevşetir

Kalsi JS, Ralph DJ, Thomas P, Bellringer J, Celtek S
J Sex Med, 2005; 2:53-57

Penil ereksiyon için gerekli olan vasküler ve kaverno-
zal düz kas gevşemesinde başlatıcı aşama, nöral ve endo-
tel kaynaklı NO'nun çözünür guanilat siklazı aktive etme-
sidir. Kaskatin devam eden aşamasında oluşan cGMP'in
metabolize olmasını engelleyen PDE5 (fosfodiesteraz tip
5) inhibitörleri, bugün için ilk basamak tedavi seçeneğidir.
Ancak bu tedavinin uzun süreli diyabet ya da radikal pros-
tatektomi sonrası olgulardaki başarısı daha düşük olmak-
tadır. Bu durumun açıklaması olarak "endojen NO eksikli-
ği" önerilmekte ve çözüm olarak endojen NO gerektirme-
yen yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Sildenafil,
NO salınımı yapan bir türevi olan NCX-911 bu seçenekler-
den biridir. Bu salınının nasıl gerçekleştiği tam olarak ay-
dınlatılmamış olsa da biyolojik dokularla temas sonucu
esteraz ve P450 gibi enzimlerin etkisi öngörülmektedir.
Bu preparatların sistemik kullanımlarının ciddi bir yan et-
kiye sebep olmadığı gösterilmiştir.

NCX-911, endojen NO yokluğunda tavşan kavernöz
dokusunda, konsantrasyon bağımlı olarak cGMP seviyesi-
ni artırırken, aynı durumda sildenafilin etkisi düşük kal-
maktadır. Hiperkolesterolemik tavşan modelinde, NCX-
911'in sildenafilden 5-10 kat daha güçlü etkisi olduğu bil-
dirilmiştir. Ancak, bu iki preparatın etkinliklerinin, endojen
NO varlığında değişiklik gösterip göstermeyeceği bilin-
memektedir ve bu çalışmada cevap aranmaktadır.

Çalışmada, cinsiyet değişikliği nedeniyle penektomi
uygulanan 10 hastaya ait korpus kaverno-
zum yapıları ve superfüzyon odacıkları kullanılmıştır. 3x8 mm'lik korpus
kaverno-
zum şeritlerinde fenilefrin ile sağlanan tonusta, adı
geçen preparatlarla meydana gelen izometrik değişiklikler,
konsantrasyon-cevap eğrileri ile değerlendirilmiştir. Orta-
ma eklenen L-NAME (NG-nitro-L-arginine metil ester: bir
NOS inhibitörü) ve ODQ (çözünür guanilat siklaz inhibitö-
rü) ile bu eğrilerde oluşan değişiklikler incelenmiştir.

Gerek NCX-911 gerekse sildenafil, konsantrasyon ba-

ğımlı bir şekilde ve benzer EC50 değerleri ile kaverno-
zal şeritlerde gevşemeye yol açmıştır. L-NAME varlığında
NCX-911'in etkinliği değişmezken sildenafilinki belirgin
azalmıştır ($p=0.0003$). ODQ varlığında ise her iki preparat
da gevşetici etkiyi başlatmada başarısız kalmıştır.

Bu çalışma ile her iki ajanın, fenilefrin ile kontrakte
edilmiş insan kaverno-
zal şeritlerinde eşit güçte gevşeme
sağladığı gösterilmiştir. Noradrenalin ile kontrakte edilmiş
insan kaverno-
zal şeritlerinde NCX-911 ile sildenafilden
daha güçlü gevşeme bildiren çalışmalar ile farklı sonuç el-
de edilmesinin sebebi olarak kullanılan tekniklerin farklı
olması gösterilmektedir. Süperfüzyon odacıklarında,
"shear stress" etkisinin organ banyosundakinden daha
yüksek seviyede oluşabileceği ve böylece endotelial NO
salınımının (dolayısıyla sildenafil etkinliğinin) daha yüksek
olabileceği öne sürülmektedir.

Çalışma ile ayrıca, NCX-911'in endojen NO gerektir-
mediği gösterilmektedir. Dolayısı ile hiperkolesterolemi
ve uzun süreli diyabet sonucu endojen NO azaldığından
sildenafil etkinliği azalırken NCX-911'inki değişmeye-
cektir. Oysa her iki preparat da çözünür guanilat siklaz ge-
rektirmektedir. Ancak ODQ ile oluşan inhibitör etki kısmi
olmaktadır ve her iki preparat da 1mM'ün üzerindeki kon-
santrasyonlarda maksimum kapasitelerinin % 50'sine va-
ran gevşeme cevabı oluşturabilmektedirler. Bu inhibitör
etkinin kısmen oluşunun kesin sebebi bilinmemekle bera-
ber, ODQ'nun seçici olarak NO-aracılı aktivasyonu inhibe
ettiği ve NO dışındaki endojen uyaranların var olabilece-
ği, ya da sildenafilin yüksek konsantrasyonlarda NO-
cGMP yolundan bağımsız olarak düz kas gevşemesine yol
açabileceği açıklamaları yapılmaktadır.

Çeviri:

Doç. Dr. Haluk Erol

Adnan Menderes Üniversitesi, Üroloji AD

Sıçanlarda eksitator aminoasit reseptör agonistlerinin CA3 hipokampal alanına uygulanmasının penil ereksiyon üzerine uyarıcı etkisi

Song Y, Rajasekaran M.
Urology. 2004 Dec;64(6):1250-4.

Bu çalışmada otörler, glutamat iyonotropik (NMDA, AMPA) ve metabotropik (ACPD) reseptörlerinin spesifik agonistlerinin hipokampal injeksiyonu ile penil ereksiyonun düzenlenip düzenlenmeyeceğini araştırmışlardır. Hipotalamusun paraventriküler nükleusu ve hipokampusun, erektil fonksiyonda santral rol oynadığına inanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, penil ereksiyonun fizyolojik mekanizması, hemodinamik, periferik ve farmakolojik regülasyonu hakkında fazlasıyla bilgi vermiştir. Penil ereksiyon penis içine arteriyel kan akımı sonrasında sinozoidlerin distansiyonu ve korpus kavernozumlardan venöz çıkışın kısıtlanması sonucudur. Penil ereksiyonun santral nöral kontrolü hakkındaki mevcut bilgilerimiz hala kısıtlıdır. SSS'de hipotalamik bölgede; özellikle median preoptik ya da paraventriküler nükleusun birkaç odağı araştırılmaktadır. Nörotransmitterler arasında major eksitator aminoasit (EAA) olan glutamat, penil ereksiyonda önemli role sahiptir ve onun hipotalamik reseptörleri ve subtipleri iyi karakterize edilmiştir.

Başlangıçta EAA reseptörleri 2 major sınıfta toplanmıştır: NMDA ve non NMDA reseptörleri. Daha sonra selektif agonistlerle beraber AMPA ve ACPD reseptörleri bu gruba dahil edilmiştir. NMDA veya AMPA ile aktive edilip depolarize eksitator potansiyelleri ile tanımlanan reseptörler iyonotropik glutamat reseptörleri olarak bilinirler ve katyon spesifik iyon kanallarını birleştirip hızlı eksitator sinaptik yanıt oluştururlar. ACPD ile aktive olan reseptörler inozitol fosfat metabolizmasında değişiklik oluşturur ve metabotropik glutamat reseptörleri olarak adlandırılır. G protein ve 2. haberci sistemiyle bağlantılı olarak yavaş

sinaptik cevap oluştururlar.

Bu çalışmada ratlar 4 gruba ayrılmıştır: 1. grup kontrol grubu, 2, 3 ve 4. gruplar sırasıyla hipokampal NMDA; AMPA ve ACPD reseptörleri için çalışma grubu. Sıçanlara genel anestezi uygulanarak hipokampal kimyasal injeksiyon sterotaxic aygıtla uygulanmıştır: 10nmol NMDA, AMPA ve ACPD 2 sıçan grubuna intraserebral olarak injekte edilmiştir. İşlem sırasında arteriyel ve intrakavernozal basınçlar kaydedilmiştir.

Çalışmanın sonunda hayvanlar öldürülüp beyin dokuları % 30 sükröz ve % 10 formalinle fikse edilip frozen işlemi uygulanmış. İnce dilimlere ayrılarak kristal viyole ile boyanarak ışık mikroskobu altında kimyasal olarak işaretlenen alanlar incelenmiştir.

Sonuç olarak kontrol grubunda arteriyel ve intrakavernozal basınçta bir değişiklik olmazken, Glutamat reseptör agonistlerinin (NMDA, AMPA gibi) hipokampal CA3 alanına uygulanması anlamlı olarak intrakavernozal basıncı yükseltmiştir. Bu sonuçlara dayanarak otörler glutamat reseptör subtiplerinin penil ereksiyonun başlangıcında gerekli olduğunu ileri sürmektedirler. Ayrıca iyonotropik reseptörlerin bu düzenleyici mekanizmada önemli role sahip oldukları ve NMDA reseptörlerinin AMPA reseptörlerine göre daha önemli oldukları görüşü savunulmaktadır.

Çeviri:

Dr. Levent Özcan, Op. Dr. L. Sinan Kireççi,

Doç. Dr. Emin Özbek

Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

2. Üroloji Kliniği

Vasküler endotelial büyüme faktörü diyabetik rat penil krurasında apoptozis inhibisyonu yoluyla erektil disfonksiyonu restore eder

Yamanaka M, Shirai M, Shiina H, Tanaka Y, Enokida H,
J Urol. 2005 Jan;173(1):318-23.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiogenez stimülasyonu ve apoptozis inhibisyonunda rol oynayan çok fonksiyonlu bir proteindir. Son zamanlarda erektil disfonksiyonu (ED) olan hiperkolesterolemik tavşan ve travmatik arteriyojenik ED'ü olan sıçan modellerinde kullanımının tedavide başarılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca klinik çalışmalarda VEGF'ün iskemik kalp hastalıkları ve dolaşım yetmezliğine bağlı iskemik durumlarda kollateral kan akımı sağlayarak başarılı sonuçlar verdiği de rapor edilmiştir.

VEGF anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2'yi artırarak hücreleri apoptozisten korumaktadır. Son çalışmalarımız diyabetlilerde ED oluş mekanizmalarından birisinin; penil dokuda anti-apoptotik proteinler olan Bcl-x ve Bcl-2'nin azalması ve buna bağlı apoptozis artışı sonucu olduğunu göstermiştir. Bunlardan dolayı bizim hipotezimiz; VEGF'ün kavernoöz dokuyu apoptozisten koruyarak diyabete bağlı ED'ü düzeltebileceği yönündedir.

	Ortalama ICP $\pm$ SD (cm/H2O)
Kontrol	149.8 $\pm$ 18.9
STZ	99.4 $\pm$ 17.9
STZ+VEGF	142.9 $\pm$ 29.5

Çalışmaya alınan toplam 30 adet 6 aylık rat, 20'si diyabetli ve 10'u kontrol olmak üzere iki gruba ayrılmış. Bir hafta aryla 2 kez intraabdominal 40 mg/kg streptozototsin (STZ) verilerek diyabet oluşturulan 20 rattan randomize olarak seçilen 10 tanesine STZ enjeksiyonundan 6 hafta sonra 4 µg VEGF intrakavernoöz olarak enjekte edilmiş ve 12 hafta sonra bütün ratlarda kavernoöz sinir stimülasyonu sonrası intrakavernoöz basınç (ICP) ölçülmüş. Diyabetik gruptaki (STZ) ortalama intrakavernoöz basınç, VEGF verilen diyabetik grup (STZ+VEGF) ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuş ($P<0.05$). Veriler VEGF tedavisinin intrakavernoöz basınç üzerine önemli etkisi olduğunu göstermiştir.

Fonksiyonel çalışma tamamlandıktan sonra kavernoöz dokudaki apoptotik değişikliklerin analizi için moleküler ve immünohistokimyasal çalışmalar yapılmış. Bu çalışmalarda kavernoöz dokuda apoptozis regülasyonunda rol oynayan pro-apoptotik (Bak, Bax) ve anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-x)

proteinlerin gen ekspresyonları değerlendirilmiş.

Pro-apoptotik (Bak, Bax) ve anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-x) proteinlerin mRNA transkriptleri bütün grupların rat penis kruralarında mevcut ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış.

İmmünohistokimyasal analizde pro-apoptotik proteinler (Bak ve Bax); kontrol, diyabetik (STZ) ve VEGF tedavisi verilen (STZ+ VEGF) gruplardaki ratlarda, kavernoözal düz kas hücreleri ve sinüzoidal alanda pozitif boyanma ile tespit edilmiş. Ancak; anti-apoptotik (Bcl-2 ve Bcl-x) protein ekspresyonu kontrol grubunda pozitif olmasına rağmen, diyabetik grupta boyanma olmamış. VEGF tedavisi verilen grupta ise, kontrol grubu ile benzer şekilde pozitif boyanma tespit edilmiş.

Diyabetik gruptaki ratların kavernoözal düz kas ve sinüzoidal alanlarındaki ortalama "Apoptotik İndeks" (apoptotik/toplam hücre oranı), kontrol ve VEGF tedavisi verilen gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ($P<0.05$).

Diyabetik rat kruralarında anti-apoptotik protein ekspresyonu kaybının ve özellikle Bcl-2/Bax oranındaki azalmanın VEGF verilen sıçan kruralarında düzeldiği görülmüş. Bu sonuçlar Gerber ve arkadaşlarının insan umbilikal ven endotel hücrelerinde VEGF'ün anti-apoptotik Bcl-2 proteini üzerinde "up-regülasyon" yaptığı gözlemi ile uyumludur. Ayrıca son çalışmalar VEGF'ün kavernoözal düz kas hücrelerinde anti-apoptotik etkileri olduğunu kanıtlamıştır.

Anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-x) protein ekspresyonunun eksikliği ile apoptoziste artış meydana gelmesi diyabetiklerde ED oluş mekanizmalardan bir tanesidir. ED'ü olan diyabetli hastalarda VEGF'ün intrakavernoözal enjeksiyonu bu dokuda anti-apoptotik protein ekspresyonunu artırarak tedavide etkili olabilir. Ayrıca erektil disfonksiyonda sildenafil ve intrakavernoözal vazodilatör ajanlar gibi diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığı zaman VEGF tedavisinde etkinin kalıcı olması önemli bir avantajdır.

Çeviri:

Doç. Dr. Uğur Kuyumcuoğlu, Op. Dr. Bilal Eryıldırım
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği

Kronik sildenafil kullanımının sıçanlarda erektil fonksiyonu ve endotele bağlı kavernoza kasılmaları iyileştirici etkisi: Taşifilaksinin olmaması

Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Giuliano F.
Eur Urol. 2005 Jan;47(1):87-91

Sildenafil erektil disfonksiyonun tedavisinde oral olarak kullanılan ilk ilaçtır ve standart tedavi olarak 110 ülkeden fazla yerde kullanılmaktadır. Etkisi kanıtlanmış olmakla birlikte uzun süreli kullanımının taşifilaksiye sebep olabileceği rapor edilmiştir. Ancak daha uzun süreli takibi olan klinik çalışmalarda, sildenafilin etki etmediğini düşündükleri için ilacı bırakan hastaların oranı % 5'ten daha az olarak bildirilmiştir. Aynı zamanda farmakolojik ve insan üzerindeki çalışmalardan taşifilaksinin ihtiyaç halinde alınan ilaçlarda gelişmediği bilinmektedir. Yine kronik sildenafil kullanımının korpus kavernozaumdaki düz kas hücrelerinin morfolodinamik bütünlüğünü sağlayarak gece ereksiyonlarını da iyileştirdiği bildirilmiştir.

Yazarların bu çalışmadaki hipotezi kronik sildenafil tedavisinin, taşifilaksi yerine, tedaviye cevap vermeyen hastalara yardımcı olacaktır. Ancak taşifilaksi gelişiyorsa bu gruptaki diğer ilaçların (PDE-5 inhibitörleri) benzer şekilde etkileri açısından da önemlidir.

Bu çalışmanın ana amacı uzun süreli sildenafil tedavisinin; sıçanların kavernoza endotelyumu üzerindeki etkisi ve anestezi altında, elektriksel kavernoza sinir stimülasyonuna verdiği erektil cevapları inceleyerek, erektil fonksiyonları hakkında bir karara varmaktır. İkinci olarak kronik uygulamanın sensitizasyon üzerine etkisi sildenafilin akut verilmesinden önce ve sonra ölçülen elektriksel cevaplar değerlendirilmesi sureti ile incelenmiştir. Bu çalışma için 44 adet erkek Sprague-Dawley sıçanı kullanılmış. Sıçanlara 8 hafta boyunca günlük 60mg/kg subkutan sildenafil mesilat veya izotonik solüsyon enjekte edilmiş. Günlük vücut ağırlığı ölçümü ve ayda iki kez enjeksiyonu takip eden 6-8 saat içerisinde kan örneği alınmış. Tüm deneyler 36 saatlik bir temizlenme süresi sonrasında yapılmış. Sonuç olarak her iki grup arasında istatistiksel olarak vücut ağırlığı ve MAP açısından bir farklılık gösterilmemiş. Fonksiyonel in vitro çalışmalarda ise asetil kolin tarafından indüklenen endotelyal gevşemede kronik sildenafil verilen grupta verilmeyen gruba göre pD2'de bir farklılık gözlenmeden % 35 oranında bir artış saptanmıştır. Aksine kalsiyum ionoforu ve sodyum nitropurid ile elde edilen gev-

şemelerde her iki grup arasında bir farklılık saptanmamıştır.

In vivo çalışmalarda ise serbest sildenafilin ve aktif n-desmetil metabolitinin 8 haftalık kronik uygulama süresi içinde 30 nM'un üzerine çıkmıştır. İlaç verilmemiş sıçanlarda ilaç veya metabolite rastlanmamıştır. Otuzaltı saatlik temizlenme süresinin ardından yapılan ölçümlerde serbest sildenafil veya metabolite rastlanmamıştır. Uzun süreli sildenafil verilen vakalarda artmış sıklıkta erektil cevaplara rastlanmıştır. Maksimal erektil cevabın % 50'sini oluşturmak için gerekli stimülasyon sıklığı uzun süreli sildenafil verilen hastalarda çok daha azdır. Daha da enteresanı, uzun süreli sildenafil tedavisi alan sıçanlar izotonik solüsyon alanlara göre akut sildenafil enjeksiyonuna çok daha yüksek cevap vermişlerdir.

Bu deneysel çalışmanın sonucunda farelerde sildenafilin uzun süreli tedavisinin, asetil kolin tarafından indüklenen endotelyal kavernoza ve erektil cevaplarda artışa sebep olduğu gösterilmiş ancak bu cevaplar kalsiyum ionoforu ve sodyum nitropurid ortamında elde edilememiş. Bunun da endotelyal NOS aktivasyonuna sebep olan muskarinik reseptörlerin veya iletim mekanizmalarının uzun süreli sildenafil kullanımına bağlı olumlu düzelmelerinden dolayı olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak uzun süreli sildenafil kullanımının erektil fonksiyon üzerinde akut etkisinin yanında farklı yararları da olduğu gösterilmiş. Eğer bu sonuçlar insanlarda da elde edilebilirse tedaviye cevap vermeyenlerde kullanılabilir. Bunun yanı sıra endotele bağlı kavernoza kasılmalar üzerindeki etkilerinden dolayı kavernoza endotelyal disfonksiyona bağlı kardiyovasküler hastalıklardan dolayı meydana gelen erektil disfonksiyonda da yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu faydaların sildenafille özel mi? yoksa diğer PDE-5 inhibitörleri ile de görülüp görülmeyeceğinin belirlenmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. İ. Atilla Andoğan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Kronik tadalafil tedavisi kardiyovasküler riski yüksek erkeklerde endotelial fonksiyonu iyileştirmektedir

Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G.
Eur Urol. 2005 Feb;47(2):214-20

Vasküler endotelial fonksiyon hasarı, ateroskleroz gelişiminin başlangıç basamağı olup aterosklerotik hastalarda ve artmış kardiyovasküler riske sahip hastalarda endotelial fonksiyon hasar görmüştür. Reaktif hipereminin indüklediği akım bağımlı vazodilatasyonun (FMD) endotel bağımlı olduğu gösterilmiştir ve süperfisyel arterlerin yüksek rezolusyonlu ultrasonografisi ile in vivo, noninvaziv olarak endotelial fonksiyon değerlendirilmesi yapılabilmektedir.

Vasküler hastalık ve kardiyovasküler risk faktörlerine sahip erkeklerde erektil disfonksiyon sık görülmekte ve bu hastalarda bozulmuş endotelial fonksiyon, seksüel uyarılara, penil vasküler cevapların azalmasına yol açmaktadır. Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin farklı ED formlarının oral tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Tadalafil yeni bir PDE5 inhibitörü olup 17.5 saatlik yarı ömrü ile sildenafilden farklılık göstermektedir. Son çalışmalarda akut sildenafil tedavisinin ED'si olan ve olmayan erkeklerde 24. saatte brakial arter akımında olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yüksek kardiyovasküler riske sahip hastalarda kronik tadalafil tedavisinin endotelial fonksiyonu iyileştirip iyileştirmede ve bu etkinin uzun dönemde kalıcı olup olmayacağı araştırılmış.

Çalışmaya yüksek kardiyovasküler riske sahip ve 1 aydan uzun süre kardiyoloji kliniğine giden ve değişik derecelerde ED şikayeti olan 49 erkek alınmıştır. Hastaların yaşları 59-71 yıl arası olup 10 yıl içinde ED'den bağımsız olarak % 20'nin üzerinde kardiyovasküler riske neden olan, 2 veya daha fazla koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörüne sahiplermiş. Çalışmanın sonunda her hastaya son 4 hafta içinde kendilerine verilen tedavinin ereksiyonlarını iyileştirip iyileştirmede sorulmuş. (Global değerlendirme sorusu; GAQ) Tadalafil tedavisine engel fizik muayene bulguları olan veya ilaç kullanan, anstabil angina ve/veya aritmi, son 3 ayda MI, primer valvüler, konjenital kalp hastalığı, myokardiyal, perikardiyal veya endokardiyal hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalar çalışmadan çıkartılmış.

Değerlendirme sonrası 16'sı ED şikayetleri olan toplam 32 yüksek kardiyovasküler riske sahip hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma çift kör, plasebo kontrollü olarak planlanmıştır. Randomizasyon sonrası 4 hafta boyunca bir gruba günde 20 mg tadalafil, diğerine ise plasebo verilmiştir. Hastalar tedavinin başlangıcında, tedavi sonunda ve son tedavi dozundan 2 hafta sonra olmak üzere 3 kez değerlendirilmiştir. Değerlendirmede tüm hastalara FMD (Brakial arterin akım bağımlı ve nitrogliserinle indüklenen endotelialden bağımsız vazodilatasyon) çalışması yapılmış ve nitrit (NO₂), nitrat (NO₃) ve endotelial-1 (ET-1) seviyeleri ölçülmüş. Tedavi öncesi ve sonrası değerler ile tedaviye cevaptaki rölatif değişiklikler Wilcoxon Signed Rank Test ile, tadalafil uygulamasının vasküler fonksiyon ile nitrit, nitrat ve ET-1 üzerine olan etkisi ANOVA ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ek olarak FMD ile endotelial değerlerinin ilişkisini incelemeye lineer regresyon analizi kullanılmış.

Çalışmaya dahil edilen ve tamamlayan 32 kişide tadalafilin en sık görülen yan etkileri olan dispepsi, baş ağrısı, bel ağrısı, myalji, spontan ereksiyon, nazal konjesyon ve enfeksiyon, 16 hastanın 2'sinde rapor edilmiştir. (% 12) Hiçbir hastada anormal görme veya priapizm gözlenmemiş. Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmamış. Başlangıçta ED şikayeti olan 16 hastanın 9'u tadalafil, 7'si plasebo almış. Tadalafil alanlarda pozitif GAQ yanıtı 9 hastanın 8'inde (% 88) gözlenirken, plasebo alan 7 hastanın sadece 1'inde (% 14) pozitif yanıt alınmıştır. ED'si olan ve olmayan hastalar arasında endotelial fonksiyon açısından fark gözlemlenmemiş. Brakial arter çapında, hem tadalafil hem de plasebo alanlarda 4. ve 6. haftalarda değişiklik tespit edilmemiş. 4 haftalık tadalafil tedavisi sonrasında hiperemik çaplarda önemli bir artış gözlenirken, plasebo alanlarda böyle bir etki bulunmamış. Dolayısıyla FMD değerleri kronik tadalafil tedavisi alanlarda artarken, plasebo alanlarda artmamış. Hem plasebo hem de başlangıç değerlerine göre, tedavi bitiminden 2 hafta sonra tadalafil

grubunda FMD değerlerindeki önemli yükselme sürmekteymiş. Tadalafil alan hastalarda, plasebo alanlara göre başlangıçtaki nitrit ve nitrat düzeylerinde önemli bir artış tesbit edilmiş. (% 37.7'ya karşın % 7.1, $p<0.01$) Bu değişiklikler tedavi bitiminden 2 hafta sonra da devam etmekteymiş. ET-1 düzeylerinde ise tadalafil grubunda plaseboya oranla azalma gözlenmiş (12'ye karşın % 20, $p<0.01$) ve benzer şekilde tedavi sonrasındaki 2. haftada da bu durum sürmekteymiş. Regresyon analizlerine göre FMD yüzdesindeki değişiklikler, ET-1 değerleri ile ters orantılı olarak bulunmuş. ($r = 0.91$; $R^2 = 0.81$, $p<0.0001$)

Bu çalışma kardiyovasküler riski yüksek erkeklerde kronik tadalafil tedavisinin endotelial fonksiyonu iyileştirdiğini ve bu etkinin tedavi sonrasında da sürdüğünü göstermektedir. Kronik tadalafil uygulamasında gözlenen endotelial fonksiyonun iyileşmesi, aynı zamanda nitrit ve nitrat seviyelerindeki artış, ET-1 seviyelerindeki azalma ile beraber gözlenmiştir

Bu etki, erkeklerde PDE5 inhibisyonunun endotelial fonksiyonu iyileştirdiği yönündeki çalışmalarla paralellik göstermekle birlikte, bu etkinin tedavi sonrasında da sürdüğünü göstermektedir.

Endotel, vasküler tonus ve geçirgenliğin düzenlenmesi, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki dengenin sağlan-

ması ve düz kas hücrelerinin çoğalması gibi birçok fonksiyona sahiptir. Çalışmadaki ET-1 seviyelerindeki azalma ile nitrit ve nitrat seviyelerindeki artış tadalafilin endotel üzerine yararlı etkileri olduğunu düşündürmektedir. Tadalafilin endotel üzerine olan iyileştirici etkilerinin tedavi sonrasındaki persistansı, NO üretiminin indüksiyonuna bağlı olabilir. Tadalafilin endotel üzerindeki muhtemel etkisi, shear stresin artması ve NO sistemindeki upregülasyona bağlı olarak NO salınımının artması olabilir. Tadalafilin persistan etkilerinin diğer bir sebebi ise bu çalışmada araştırılmamış olan, damar duvarındaki yapısal değişikliklere bağlı olabilir.

Sonuç olarak tadalafil tedavisi yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda endotelial fonksiyonu iyileştirmekte ve ED'yi iyileştirici etkilerinin yanında diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemili hastalarda endotelial disfonksiyonu zamanla azalttığı gösterilen statin, antihipertansif ve antidiyabetik tedavi ile birlikte ateroskleroz gelişiminin önlenmesi veya yavaşlatılmasında kullanımı gelecekte gündeme gelebilir.

Çeviri:

Dr. Tuncer Şenkul, Op. Dr. Memduh Aydın

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Ağrılı orgazm tedavisinde tamsulosin kullanılması

Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G.
Eur Urol. 2005 Feb;47(2):214-20

Orgazm seksüel yanıt siklusunun en az bilinen fazı, seksüel aktivitenin önemli inkar edilemez bir parçasıdır. Güçlendirilmesi ve ciddiye alınması gerekir. Normal orgazm sırasında pelvik ve genital kas kontraksiyonları, mesane boynu kapanması, kalp hızı artışı, kan basıncı yükselmesini içeren fizyolojik bulgularla ilişkilidir. Orgazmik fonksiyonda yaşam kalitesi önemlidir. Mutluluk ve tatmin ilişkisi, orgazm tutarlılığı, niteliği, memnuniyet ile korolelidir. Erkek seksüel disfonksiyon evlilikle alakalı uyumsuzluklarda çok önemli bir faktördür. Seksüel disfonksiyonun tedavisiyle evlilikteki mutlulukta artış görülür. Sildenafil sitratin etkisi, kadınlardaki orgazmik rahatsızlıklar ile ilgili, erektil disfonksiyona ait medikal literatürdeki yayınlarda masif artış vardır. Bununla beraber güncel medikal literatürde erkeklerde orgazmın ağrı ile ilişkisi ve orgazmik disfonksiyona ait yayınlardan yoksun olduğu gözlenmiştir. Prostata bağlı hastalıklardan tedavi gören hastalardaki seksüel disfonksiyonu değerlendiren geniş yayınlar mevcuttur. Bununla beraber bu çalışmaların bir çoğunda seksüel difonsiyonun bölümlere (libido, ereksiyon, ejakülasyon, orgazm) ayrılmasında başarısız olunmuştur. Orgazmik ağrı seyrek olarak bildirilmekle birlikte hastalar için endişe verici problemlere neden olur. Etiyolojiyi açıklayacak bir fikir birliği yoktur ancak beraber mesane boynu / pelvik taban spazmı neden olarak ileri sürülmüştür.

Bu çalışmada post orgazmik ağrıda Tamsulosin ve alfa bloker tedavinin etkisi analiz edilmiştir Plasebo grubu olmayan bu prospektif çalışmada, orgazmik ağrısı olan hastalara en az 4 hafta 0.4 mg tamsulosin verilerek hastalar gözlenmiş. Neticede, libido, ağrı, kontinansı içeren semptomlar, libido için IIEF (International Index of Erectile Function), ağrı için VAS (Visual Analog Skale) ve kontinans için inkontinans skalası ile tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş. Hastalar istatistiksel analiz için problemin etiyoloji-

sine göre çeşitli gruplara ayrıldı. (Radikal prostatektomi, Radyasyon terapi, ve diğer) 98 hasta çalışmaya alınmıştı. Penise lokalize ağrı baskın olup (% 72), abdomen, rektum ve testisi içeren diğer ağrılarda mevcuttu. Çoğu hastada (% 52) orgazm sonrası ilk 5 dakika içinde ağrı görülmüş. 76/98 (% 77)'lik hasta grubunda ağrıdaki iyileşme anlamlı olduğu ve 12/98 (% 12)'lik hasta grubunda ağrının komple iyileştiği rapor edilmiş VAS ile ağrı değerlendirilmesinde; tüm grupların tamsulosin ile ağrı tedavisine yanıtı anlamlı bulunmuş. Tüm grubun tedavi öncesi ve sonrası fazlar arasında ağrı skorunda 2.7 puan azalma ve IIEF skoru tüm gruplarda anlamlı artış göstermiş (ortalama 2.4 puan)

Tamsulosin, orgazmik ağrısı olan hastalarda orgazmik ağrının şiddetini azaltır. Bu datalar, orgazmik ağrının mesane boynu ve / veya pelvik taban kas spazmına bağlı olduğu hipotezini desteklemektedir.

Bu çalışmada varsayım; disorgazminin primer nedenin mesane boynu spazmı veya distoni olduğudur ancak bunu destekleyen elektromyografik data yoktur. Alfa bloker kullanımı ile şikayeti olan çoğu erkekte semptomatoloji iyileşmiştir. Mesane ve prostat düz kasına spesifik olan Tamsulosin prostatın çeşitli tedavileri ile ilişkili ağrı tedavisinde terapotik değere sahiptir. Önceden yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda alt üriner trakt semptomu olan hastalarda tüm seksüel fonksiyon anket skorlarında artışa neden olduğu gözlenmiştir. Ağrının azalmasıyla Tamsulosinin direkt etkisine bağlı seksüel aktivitede memnuniyet artacaktır. Bununla beraber, bu sadece bir başlangıçtır, ileriki araştırmalarda erkek disorgazminin etiyolojisi ve insidansı belirlenebilecektir.

Çeviri:

Dr. Gökhan Gürsoy, Op. Dr. Ertan Sakallı

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Standart ve yavaş salınlı doksazosinin BPH ve aynı zamanda seksüel disfonksiyonu olan hastalar üzerindeki etkisi

Kirby RS, O'Leary MP, Carson C.
BJU Int. 2005 Jan;95(1):103-9

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), erkeklerde yaşla artan sıklıkta görülen bir durumdur. Otopsi verilerine göre, görülme sıklığı 60 yaşında % 30-50 ve 80 yaş üzerinde ise yaklaşık % 90'dır. Erektile disfonksiyon (ED) ise yaşla beraber sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon tedavisi, depresyon tedavisi ve alkol kullanımı ile ilişkili olarak giderek büyüyen problemidir. Alt üriner sistem semptomları olan erkeklerde seksüel fonksiyon bozuklukları yaştan bağımsız olarak çok daha fazla görülmektedir. Toplum bazlı bir çalışmada BPH'lı erkeklerde ED görülme oranı % 50 olarak rapor edilmiştir.

Yazarlar Avrupa, Kanada ve Güney Afrika Cumhuriyetinde toplam 69 merkezde 50-80 yaşları arasında, standart doksazosin (1-8 mg/gün) ve yavaş salınlı doksazosin tedavisini iki gruba olarak randomize ederek, 680 erkekte başlangıç ve tedavi sonrası ED skorları arasındaki ilişkiyi rapor etmişlerdir. Çalışma başında ve 13 hafta sonraki değerlendirmelerin yer aldığı çalışma çift kör olarak uygulanmıştır. Olgular başlangıçta 15 soruluk uluslararası erektile fonksiyon indeksi (IIEF) sorgulama formu doldurmuşlar ve indeksteki 5 ana başlık değerlendirilmiştir (Tablo 1).

lamalı olduğunu, iyileşme oranları açısından yavaş salınlı tedavi ile ve standart doksazosin kullanımı arasında anlamlı farkın olmadığını rapor etmişlerdir.

Yazarlar, daha önce yapılan çalışmalardan örnekler vermiş ve bir çalışmada doksazosin ile tedavi edilen erkeklerde ED skorlarının düzeldiğini, finasterid ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise erektile fonksiyonlar üzerine olan kötü etkisinin finasterid grubunda bu etkinin çok az olduğunu hatta bunun plasebo grubundaki kadar olduğunu ifade etmişlerdir. Bir başka çalışmada ise, sildenafille cevap vermeyen ED'li olguların sildenafil-doksazosin kombinasyonunda plasebo grubuna göre daha iyi yanıt verdiğini hatırlatmışlardır.

BPH'lı olgularda TUR-P ile tedavi sonrası % 3-35 arasında ED gelişme riski olduğunu, finasterid ile tedavi sonrasında belli bir oranda (% 2.9 olguda) libido azalması olabileceğini ve 0.4 ve 0.8 mg/gün tamsulosin kullanan olgularda sırasıyla % 10 ve % 26 oranında anormal ejakülasyon görülebileceğini hatırlatan araştırmacılar, ED'si olan BPH'lı olgularda yavaş salınlı ve standart doksazosinin tercih edilmesini önermektedirler.

Tablo 1. Çalışmanın başında sorulara 3 ve daha altında puan veren olgu sayıları ve yüzdeleri

	Doksazosin (Yavaş salınlı)	Doksazosin (Standart)
Toplam Hasta Sayısı	335	320
IIEF Başlıklar		
Erektile fonksiyon (S1-S5 ve S15) skor 18 ve altında	75 (% 22.4)	71 (% 22.2)
İlişki tatmini (S6-S8) skor 9 ve altında	67 (% 20)	73 (% 22.8)
Orgazmik fonksiyon (S9 ve S10) skor 6 ve altında	80 (% 23.9)	84 (% 26.3)
Cinsel istek (S11 ve S12) skor 6 ve altında	121 (% 36.1)	116 (% 36.3)
Cinsel tatmin (S13 ve S14) skor 6 ve altında	94 (% 28.1)	96 (% 30)

Yazarlar sonuç olarak, iki gruptaki hastaların başlangıç ve tedavi sonrası seksüel fonksiyonlarını 5 ana başlıkta toplamış ve iyileşmedeki bu farkın istatistiksel olarak an-

Çeviri:

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

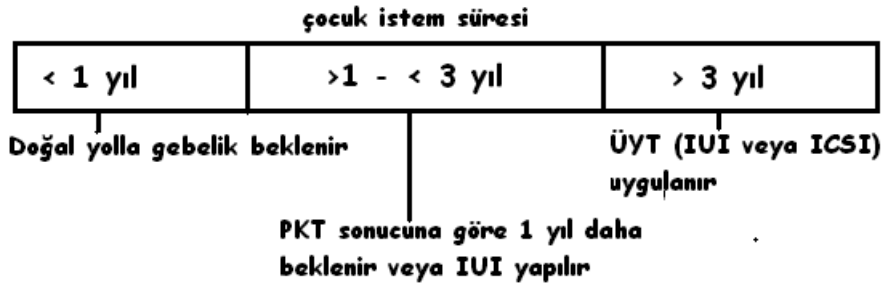
İnfertil çiftin tedavisinde pratik yaklaşım

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

Üremeye yardımcı tekniklerin (ÜYT) uygulanmaya başlanmasıyla, erkek infertilitesinin tedavisinde de yeni bir dönem başlamış oldu. Özellikle 1992 yılında Palermo tarafından ilk kez intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile başarılı gebelik elde edilmesinin ardından, daha önce tedavi şansı bulunmayan erkeklerin yaklaşık % 50'si baba olma şansını elde ettiler (1).

Artık infertilite yakınması ile gelen bir erkekte ÜYT alternatifinin de sunulması, hastayı takip eden hekime büyük bir güven ve ardından rahatlatma getirmiştir. Aşağıda, erkek yönüyle infertil bir çiftte ne zaman doğal yolla gebelik bekleneceği ve ne zaman ÜYT'ye geçileceği izah edilmiştir. Ancak ÜYT'nin önemini bilmekle, sperm de-

minasyon (IUI) denenebilir (PKT'in yeri tartışmalı olup, doktorun tecrübesine göre karar verilmelidir) (2). Çocuk olmasını bekleme süresi 3 yılı aşıttıktan sonra artık ÜYT'e geçilmesi gerekir. Bu durumda önce sperm yıkanır ve a + b total motil sperm (TMS) sonucuna göre IUI veya ICSI tercih edilir. Doğal olarak, azoospermi/aspermi durumları TESE veya retrograd ejakulasyon yönünden özel uygulamaları gerektirecektir. Tetkik yapılacak her durumda, kadının siklusunun 2-3. günü serum FSH ve östradiol değerleri ile 22-23. günü progesteron değerlerine bakılır, histerosalpingografi ile tubaların açıklığı ve uterus kavitesi değerlendirilir. Şüpheli durumlarda laparoskopi gibi daha ileri araştırmalara geçilir.



Şekil 1: İlk müracaatlarında infertil çiftin tedavi planı. Burada kadın yaşı, bazal hormon değerleri ve HSG sonuçları dikkate alınmalıdır. PKT: postkoital test.

ğerleri çok kötü bile olsa, kolay bir tedavi programı sunulabilir.

Genel prensip olarak, aksi bir engel bulunmadığı durumda ve çocuk isteyeli 1 yıldan az süre olmuş ve kadının yaşı da 35'den az ise, hiçbir müdahale yapılmaksızın 1 yılın tamamlanması beklenmelidir (Şekil 1) ama çift mutlaka bu yönde tetkik edilme arzusundaysa, bu durumda temel araştırmaya geçilebilir. 1 yılı geçen ama 3 yılı aşmamış süreler de ise, postkoital test (PKT) sonucunda servikal mukus içerisinde en az bir adet motil spermatozoa görülürse, 1 yıl daha doğal yolla gebelik beklenebilir ya da hiç motil sperm görülmez ise 3-6 siklus intrauterin inse-

Eğer tetkike başlanmasına karar verilmiş ise; ilk muayenede çiftlerin birlikte sorgusu yapılmalıdır. Ardından, erkeğin genital fizik muayenesi yapılır. Fizik muayene sırasında özellikle varikosel araştırılır, testislerin lokalizasyonu ve vazların varlığı kontrol edilir. Şüpheli durumlarda Doppler tetkiki istenebilir. Skrotal ultrasonografi (kitle, hidrosel, ekojenite değişikliği, mikrolitiyazis, kist, fibrozis için) faydalı olabilir. Klinik muayene bir hormon bozukluğundan şüphelendiriyorsa serum FSH, LH, testosteron ve östradiol tetkiki istenir. Hipofizer büyüme belirtileri, jinekoma, empotans bulunuyorsa prolaktine de bakılmalıdır (3).

Bu ön tetkikleri takiben ikinci görüşmede çift ile detaylı olarak konuşmak gerekir. Burada vaz agenezi ve hipogonadotropik hipogonadizm gibi nedenlere bağlı azoospermi yapıcı belirli hastalıklar bulunursa, TESE ya da hormon replasmanı gibi tek akılcı tedavi seçenekleri uygulanır. Varsa, prematür ejakulasyon ve cinsel fonksiyon bozuklukları da spesifik olarak tedavi edilmelidir.

Bunun dışında, ileri derecede oligoastenoteratozoospermi'den sperm parametreleri normale kadar değişen tüm olgularda hastaya 2 seçenek sunulmalıdır:

1. Kendiliğinden çocuk sahibi olmayı beklemek mi?,
2. Yoksa üremeye yardımcı tekniklerin (IUI veya ICSI) uygulanması mı?

Eğer tıbbi endikasyon dışında (kadında spontan gebeliği engelleyebilecek bir sorun olmamalı ya da tedavi edilmiş olmalıdır veya vakit kaybedilmeden ÜYT kullanılması gerektirecek ileri yaş gibi bir neden bulunmamalıdır) çift önce doğal yolla çocuk sahibi olma yolunu denemeyi tercih ederse bunun süresi, masrafı ve sonuçları detaylı olarak izah edilerek, takip programına alınır (Tablo 1).

Tablo 1. Doğal yolla gebelik beklenen çiftlerde erkeğin takibi

Varikozel, hormon bozukluğu, enfeksiyon, lökosperti, ASA, obstrüksiyon vb. spesifik nedenler tedavi edilir.

2 ay aralıklarla kontrole çağrılır.

Her kontrolde sperm analizi ve morfoloji değerlendirilir.

Hormonal tedavi verilmiş ise FSH, LH, testosteron, östrojen vd. kontrol edilir.

Lökosperti (peroksidaz boyama ile) ve ASA varsa, kontrol edilir.

Kadının siklusuna göre zamanlı koit önerilir.

Koiti teknikleri konusunda bilgi verilir.

Prematür ejakulasyon tedavi edilir.

Yaşam tarzı ve beslenmesi düzenlenir.

Sigara gibi gonadotoksinler kesilir.

Yukarıda izah edilen nedenlerden dolayı ilk seçenek olarak ÜYT'e karar verilmişse, o zaman hemen erkek ve kadının hazırlığına başlanılır (Tablo 2) (4)

Tablo 2. Doğal yolla gebelik beklenen çiftlerde erkeğin takibi

Tedavi	Amaç
Testiküler stimülasyon, 16-64 gün süreyle FSH, (5,6,7,8,9,10), hCG, aromataz inhibitörleri (11), tamoksifen (12)	1. FSH-responder erkeklerde spermatogenezin uyarılması 2. Testosteron/östrojen denge bozukluğunun düzeltilmesi 3. Testosteron düşüklüğünün tedavisi 4. Sperm DNA hasarından şüpheleniliyorsa
Antioksidan (vitamin E) (13)	1. Oksidatif strese bağlı teratozoospermi 2. Sperm DNA hasarları saptanmışsa
Endometazin (14)	1. Lökospertinin giderilmesi 2. PG inhibisyonu ile motilite stimülasyonu
Tetrasiklin (15,16,17)	Lökosperti durumunda spesifik veya olası klamidyaa/UU tedavisinde
Pentoksifilin (18)	1. Rezistivite indeksi yüksekliğinde testiküler mikrosirkülasyonu düzeltmek 2. cAMP stimülasyonu ile motiliteyi düzeltmek
Kortikosteroid (19)	ASA varlığında
Genetik araştırma ve danışmanlık	Kromozom anomalileri, Y-delesyonu ve kistik fibrozis gen mutasyonları araştırmasında

İster spontan gebelik beklenilsin, isterse doğrudan IUI, ICSI uygulanmasına karar verilsin, eğer erkek hormon responder (bu konuda yapılan bir çalışmada 150 IU rekombinan FSH enjeksiyonunu takiben 24-48 saat sonra bazal FSH'nın % 50'den fazla yükselmesi hormon responder olarak kabul edilmiştir) (20) yani hormona duyarlı ise, o zaman testiküler stimülasyonuna başlanılır (tercihen günası 150 IU rekombinan FSH SC verilerek) (10,21) ve ilk olarak 30. günde, arkasından 64 gün bittiğinde sperm analizi yapılarak, bundan sonraki tedavi şekline karar verilir: 1) Spontan gebelik beklenen olgularda 6 ay (>35 yaş kadınlarda) - 1 yıl (<35 yaş kadınlarda) içerisinde gebelik görülmezse ÜYT'e geçilmesi gerekebileceği özellikle belirtilmelidir. 2) ÜYT uygulanmasına karar verilmiş olanlar da ise tedavinin tamamlanmasını takip eden kadının ilk siklusunda uygulama yapılmalıdır.

ile ilgilidir. Ancak genel olarak görülen, 3 uygulama ile gebelik sağlanamayan çiftlerde daha sonra yapılan ICSI'lerle de başarılı olunamamaktadır. Ama istisnaları unutmamak lazım.

Yukarıda belirtilen durumlar çok genel kurallardır. Kadında jinekolojik ve endokrinolojik bir çok faktör bu protokölü etkiler. Bu nedenle kadının yeterli değerlendirilmesi yapıldıktan sonra karar vermek şarttır.

Unutulmaması gereken en önemli husus, ÜYT'in erkek infertilitesinde başarılı bir tedavi seçeneği olduğu ve bunu uygulamadan çocuk sahibi olunmamışsa tedavinin tamamlanmış sayılmayacağıdır. Bir başka ifadeyle, erkekte yapacağımız her türlü cerrahi ya da medikal tedavilerin başarılı olup olmadığına, ancak en son nokta olan ICSI uygulaması da yapıldıktan sonra karar verilmelidir, aksi takdirde tedavi henüz tamamlanmamış kalır. Çünkü, medikal

Tablo 3. Yıkama sonrası total sperm sayısına (TMS) göre seçilecek tedavi seçeneği

TMS (a + b)	Normal morfoloji (Kruger)	Seçilecek yöntem
> 5 milyon		4-6 siklus IUI
1-5 milyon	> %4	4-6 siklus IUI veya IVF
	< %4	ICSI
< 1 milyon		ICSI

ÜYT denilince 3 uygulama akla gelir: İntrauterin inseminasyon (IUI), klasik IVF ve ICSI. Ancak, klasik IVF artık çoğu merkezde fazla uygulanmamakta olup doğrudan ICSI yapılması tercih edilmektedir. IUI uygulayabilmek için sperm yıkandıktan sonra total 5 milyon'un üzerinde ilerimotil hücre (TMS) elde edilmiş olmalıdır (22). Eğer böyle bir yıkama sonucu geliyorsa çifte IUI önerebiliriz. Daha düşük değerlerde ise IVF ya da ICSI önerilmelidir (Tablo 3). Eğer TMS < 5 milyon ise, sperm morfolojisi önem kazanır. Orta derece teratozoospermi olgularında (Kruger'e göre % 4 ile % 14 arasında normal form bulunması) standart IVF tavsiye edilebilir (22). TMS'nin < 1.5 milyon ve kesin morfolojinin < % 4 olması durumunda ise ICSI uygundur. Ancak, bazı otörler geniş serilerine dayanarak, TMS 1 milyonun altına inmedikçe ve normal morfoloji > % 4 kaldıkça IUI'dan vazgeçilmemesini önermektedirler (23,24).

IUI en fazla 6 kez uygulanır. Sıklıkla 3-4 uygulamadan sonra tedavi stratejisi değiştirilir ve ICSI'ye geçilir (25). ICSI'nin en fazla kaç kez uygulanabileceği ise kadının sağlık durumu, hormonlara tepkisi, yaşı ve ekonomik durumları

tedavilerin gebelikle sonlanması üzerine sperm-zona etkileşim bozukluğu gibi çok sayıda başka faktör de etkilidir. Bu durumda medikal tedavi ne kadar sperm fertilizasyon gücünü arttırırsa arttırın, fertilizasyon ve gebelik elde edilemeyecek, sadece ICSI uygulanırsa gebelik sağlanabilecektir. Bu da medikal tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez, belki de ICSI başarısız olacakken, medikal tedaviyi takiben yapılan başarılı olunmuştur. Buna bir örnek; IVF'de fertilizasyon sağlanamayan erkeklerde IVF öncesi FSH kullandığı olgularda, IVF başarısının anlamlı artmasıdır (26). Aynı şey antisperm antikorlar (ASA) için de geçerlidir. ICSI yapılan çiftlerde, ASA'ların embriyo gelişimini ve gebeliğin sürdürülmesini anlamlı derecede bozduğu ortaya konmuştur (27) ASA (+) erkeklerde embriyo kalitesi daha düşük gelişmiş ve % 30'u düşükle sonuçlanmıştı. ASA (-)'ler de ise hem embriyo kalitesi daha iyi görülmüş hem de düşük oranı 0 olmuştur. O halde önce ASA tedavi edilmeli sonra ICSI yapılmalıdır. Zaten ÜYT uygulanmadan ASA araştırılması ve önce medikal tedavisi yapıldıktan sonra ÜYT'in uygulanmasının gerekliliği başka merkezler tarafından da önerilmektedir (28).

Sonuç olarak, infertilite yakınması ile gelen çiftlerde; ilk sorgulamanın yapılması ve spermiyogramın değerlendirilmesini takiben, spontan gebelik veya IUI, ICSI gibi üremeye yardımcı tedavi alternatifleri hemen sunulmalıdır. Tıbbi endikasyon ve hastanın beklentisi doğrultusunda biri seçilmelidir. Her iki durumda da erkeğin uygun şekilde hazırlanması yapılmalı, spesifik tedavi verilmeli, varsa varikosel opere edilmeli ve hormon duyarlı olgularda ilgili protokol ile testiküler stimülasyonu gerçekleştirilmelidir. En çok 6 ay -

1 yıl spontan gebelik beklenmelidir. Gerçekleşmez ise ÜYT'in zamanı tayin edilmeli ve ÜYT için kullanılacak spermin ne şekilde hazırlanması gerektiği belirlenmelidir. Uygun koşullar altında IUI veya ICSI yapılarak, fertilizasyon ve gebelik durumu kaydedilmelidir. Bu güne kadar çok sayıda hastadan elde edilen tecrübelerimiz, bu tetkik ve tedavi şemasının hem hekime tedaviyi yönlendirmesinde kolaylık sağlayan hem de hastanın beklentilerini en iyi karşılayan bir protokol olduğu kanısını vermiştir.

Kaynaklar:

- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992 Jul 4;340(8810):17-8.
- Glazener CM, Ford WC, Hull MG. The prognostic power of the post-coital test for natural conception depends on duration of infertility. *Hum Reprod*. 2000 Sep;15(9):1953-7.
- Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, et al. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association Inc. Best practice policies for male infertility. *J Urol*. 2002 May;167(5):2138-44.
- Aydos K: Üremeye yardımcı teknikler uygulanacak çiftlerde erkeğin hazırlanması. Klinik Adroloji, Özdliler E, Aydos K (ed), Ankara Üniversitesi Basımevi, 2000.
- Aydos K, Unlu C, Demirel LC, Evirgen O, Tolunay O. The effect of pure FSH administration in non-obstructive azoospermic men on testicular sperm retrieval. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 May 1;108(1):54-8.
- Baccetti B, Strehler E, Capitani S, Collodel G, De Santo M, Moretti E, Piomboni P, Wiedeman R, Sterzik K. The effect of follicle stimulating hormone therapy on human sperm structure (Notulae seminologicae 11). *Hum Reprod* 1997 Sep;12(9):1955-68.
- Bartoov B, Eltes F, Lunenfeld E, Har-Even D, Lederman H, Lunenfeld B. Sperm quality of subfertile males before and after treatment with human follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1994 Apr;61(4):727-34.
- Ben-Rafael Z, Farhi J, Feldberg D, Bartoov B, Kovo M, Eltes F, Ashkenazi J. Follicle-stimulating hormone treatment for men with idiopathic oligo-teratoasthenozoospermia before in vitro fertilization: the impact on sperm microstructure and fertilization potential. *Fertil Steril* 2000 Jan;73(1):24-30.
- Arnaldi G, Balercia G, Barbatelli G, Mantero F. Effects of long-term treatment with human pure follicle-stimulating hormone on semen parameters and sperm-cell ultrastructure in idiopathic oligo-teratoasthenozoospermia. *Andrologia* 2000 May;32(3):155-61.
- Caroppo E, Niederberger C, Vizzello GM, D'Amato G. Recombinant human follicle-stimulating hormone as a pretreatment for idiopathic oligoasthenoteratozoospermic patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2003 Dec;80(6):1398-403.
- Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):624-9.
- Adamopoulos DA, Nicopoulou S, Kapolla N, Karamertzanis M, Andreou E. The combination of testosterone undecanoate with tamoxifen citrate enhances the effects of each agent given independently on seminal parameters in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril*. 1997 Apr;67(4):756-62.
- Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el Malik EM, Nasr MA: Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl*. 1996 17: 530-7.
- Barkay J, Harpaz-Kerpel S, Ben-Ezra S, Gordon S, Zuckerman H. The prostaglandin inhibitor effect of antiinflammatory drugs in the therapy of male infertility. *Fertil Steril*. 1984 Sep;42(3):406-11.
- Toth A, Leser ML, Brooks C, et al: Subsequent pregnancies among 161 couples treated for T-mycoplasma genital tract infection. *N Eng J Med*. 1983; 308: 505-7.
- Vicar E: Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection. *Hum Reprod* 2000; 15: 2536-44.
- Berger RE, Smith WD, Critchlow CW, Stenchever MA, Moore DE, Spadoni LR, Holmes KK. Improvement in the sperm penetration (hamster ova) assay (SPA) results after doxycycline treatment of infertile men. *J Androl*. 1983 Mar-Apr;4(2):126-30.
- Aparicio NJ, Schwarstein L, de Turner EA. Pentoxifylline (BL 191) by oral administration in the treatment of asthenozoospermia. *Andrologia*. 1980 May-Jun;12(3):228-31.
- Hendry WF, Hughes L, Scammell G, Pryor JP, Hargreave TB. Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. *Lancet* 1990 Jan 13;335(8681):85-8.
- Kapolla N, Pappa a, Nicopoulou SC, Andreou E, Koukoku E, Gregoriou A, Karamertzanis M, Adamopoulos DA: Sertoli cell reserve capacity in normozoospermic and oligozoospermic men. *Int J Androl* 2000; 23 (Suppl 1), 1-68.
- Acosta AA, Khalifa E, Oehninger S. Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction: Norfolk's total experience. *Hum Reprod* 1992 Sep;7(8):1067-72.
- Oehninger S. Pathophysiology of oligoasthenoteratozoospermia: are we improving in the diagnosis? *RBM Online*. 2003; 7; 59-65.
- Lee RK, Hou JW, Ho HY, et al. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl*. 2002 Oct;25(5):277-80.
- Montanaro Gauci M, Kruger TF, Coetzee K, et al. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. *Andrologia*. 2001 May;33(3):135-41.
- Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, et al. Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Hum Reprod*. 1997 May;12(5):987-93.
- Acosta AA, Oehninger S, Ertunc H, Philput C. Possible role of pure human follicle-stimulating hormone in the treatment of severe male-factor infertility by assisted reproduction: preliminary report. *Fertil Steril*. 1991 Jun;55(6):1150-6.
- Lahteenmaki A, Reima I, Hovatta O. Treatment of severe male immunological infertility by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1995 Nov;10(11):2824-8.
- Krapez JA, Hayden CJ, Rutherford AJ, Balen AH. Survey of the diagnosis and management of antisperm antibodies. *Hum Reprod*. 1998 Dec;13(12):3363-7.

Varikosel patofizyolojisinde güncel durum

Yard. Doç. Dr. Sadık Görür¹, Doç. Dr. Selahittin Çayan²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, ²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erkek infertilitesinin en sık düzeltilebilir patolojisi olan varikosel, genel popülasyonda % 15, infertil erkeklerde ise % 19-41 görülme sıklığına sahiptir. Varikoseli olan erkeklerin bir kısmı fertil olmasına karşın bir kısmı ise varikoselektomiye rağmen infertildir. Bu durum erkek infertilitesinde sebebinin multifaktöryel olabileceğini ve varikosel ile birlikte genetik ve moleküler etkenlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda savunulan önemli bir görüşe göre; moleküler/genetik bozukluğu olmayan varikoselli olguların fertil olabileceği, bozukluk varlığında varikoselektomiye rağmen infertilitenin devam edeceği, sınırlı bozukluk varlığında ise varikoselektomi sonrası infertilitenin düzelebileceği savunulmaktadır (1-2). Son zamanlarda yapılan genetik ve moleküler çalışmalar ile varikoselin sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi üzerine olan etkisi daha iyi anlaşılmaktadır. Ayrıca, androjen deprivasyonunun, kadmiyum gibi toksik elementlerin sperm üretimi üzerine olan etkileri ve hücre morfolojisi ile ilgili olarak da hipoozmotik şişme ve akrozom reaksiyon indüksiyon testi (ART) araştırma konuları olmuştur. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) varikoselli hastalardaki etkisinin saptanması ile tedavi seçeneklerine yeni boyut katıldı. Bu derlemede varikosel patofizyolojisindeki güncel yenilikler tartışılmaktadır.

Varikosel ile birlikte karyotip bozukluğu ve/veya Y-kromozom mikrolelesyonları gibi genetik bozukluğa sahip infertil erkeklerde varikosel cerrahisine yanıt alınamaması, varikosel patofizyolojisinde genetik faktörlerin de rol oynayabileceğini ortaya koydu. Varikosele bağlı nonobstrüktif azoospermisi (NOA) olan 28 hastanın % 43'ünde varikoselektomi sonrası 24 ay izlem sonrası ejakülatlarında sperm gösterildiği bildirildi. Bu hastalara aynı zamanda testis biyopsisi de yapıldı ve operasyon sonrası düzelme görülen hastalarda hipospermatogenez veya spermatid seviyesinde spermatogenik arrest olduğu görüldü. Histopatolojik incelemesinde "Sertoli Cell-Only Sendromu" (SCO) saptanan hastalarda ise herhangi bir düzelme saptanmadı (3). Diğer bir çalışmada 200 azoos-

permik hastada genetik defekt varlığını araştırmak için Y-kromozom haritalaması yapıldı ve 70'inde varikosel ve ikisinde ise Y-kromozom mikrolelesyonu saptandı (4). Çayan ve arkadaşları ise, varikoseli olan 33 oligospermik hastanın genetik incelemesinde 7 hastada genetik anomali saptadılar (5). Genetik anomali saptanan 5 hastaya ve genetik anomali saptanmayan 14 hastaya mikrocerrahi subinguinal varikoselektomi uygulandığında, genetik anomali olan grupta semen parametrelerinde herhangi bir düzelme saptanmazken, genetik anomali olmayan grupta ise semen parametrelerinde düzelme elde ettiler. Bu bulgular varikoselli hastalarda tanımlanabilir bir genetik sorunun olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, azoospermi veya şiddetli oligospermisi olan varikoselli hastalarda Y-kromozom incelemelerinin önemli ön bulgular verebileceği ileri sürülmektedir.

Hücre membranında "Fas" ve "Fas ligand" olarak bilinen ve "Tümör Nekrozis Faktör" reseptör ailesinin hücre ölümü sinyallerini kontrol eden spesifik membran reseptörleri bulunur. İmmünohistokimyasal olarak Fas germ hücrelerinde, Fas ligand ise Sertoli hücrelerinde olduğu gösterildi (6). Sitoplazmik düzeyde "Caspas" olarak bilinen sistein proteazları içeren sinyal ileti yolları vardır. Fas Fas liganda bağlandığı zaman hücre membranının iç kısmında bulunan procaspas-8'i aktive eder ve aktive caspas-8, diğer caspaslar gibi apoptozisi kontrol eden caspas-3'ü aktive eder. Nükleer seviyede ise apoptozisi kontrol eden p53 ve pro-apoptotik Bax, anti-apoptotik Bcl-2 geni vardır. p53 geni, tümör süpresör bir gen olup DNA hasarına yanıt verir ve geçici olarak hücre siklusunu G1 fazında durdurarak DNA tamiri için yeterli süreyi sağlar (7). DNA hasarı geri dönüşümsüz ise p53 Fas reseptörlerini ve Fas genini aktive ederek hücre ölümünü başlatır. Bcl-2 ise mitokondriden sitokrom-C salınımını stimüle veya inhibe ederek apoptozisi başlatabilir veya inhibe edebilir. Bu enzimin varlığı caspas-9'u stimüle eder, bu da apoptozis yolağının bir parçası olan caspas-3'ü stimüle eder (8). Fas'a bağımlı

apoptozisin blokörü olan “soluble-Fas” (s-Fas)’ın seminal plazma içindeki konsantrasyonunun ölçüldüğü bir çalışmada, oligospermisi olan varikoselli hasta grubunda s-Fas miktarının azalmış olduğu ve bu yüzden apoptozun attığı, azalmış olan s-Fas miktarının varikoselektomi ile düzeldiği, bunun da apoptozisi azaltarak sperm parametrelerinde düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (9). Deneysel olarak oluşturulan bir varikosel modelinde, varikosel oluşturulduktan 7, 14 ve 28 gün sonra elektron mikroskobu ile seminifer tübül başına apoptotik hücre sayıları sırasıyla 0.15, 0.23 ve 0.27 saptanarak karşı testisteki apoptotik hücre sayılarına göre (0.14, 0.16 ve 0.17, sırasıyla) apoptoziste istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı ve bu artışın 14. günden sonra başladığı gösterildi (10). p53 ekspresyonunu ile apoptozisin araştırıldığı bir başka çalışmada ise varikosel ile apoptozis arasında bir ilişki saptanmadı (11). Bu bulgu, daha önce yapılan bir çok çalışma ile çeliştiğinden bu konunun daha fazla incelenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Varikoselli hastalarda bir diğer apoptozis nedeninin androjen deprivasyonu olduğu bildirilmiştir. Hayvan modeli ve insanlarda varikoselin testis dokusundaki pregnanolonun 3-hidroksi testosterona dönüşümü üzerine olan etkisine bakıldı ve azalma olduğu bildirildi (12). İmmatür ratlarda yapılan bir çalışmada hipofizektomiden 4 gün sonra apoptozisin başladığı gözlemlendi (13). Matür ratlarda ise GnRH antagonisti verildikten 5 gün sonra preleptoten ve pakiten spermatositlerde ve evre 7-8 spermatidlerde apoptozisin başladığı saptandı (14). Rekombinant LH ve rekombinant FSH verildikten sonra apoptoziste azalma saptandı. İntratestiküler testosteron (T) seviyesi ise normalde yükseldi. Bir in-vitro çalışmada, izole seminifer tübülleri serumdan arınmış bir ortamda inkübe edilmiş ve 48 saat içinde germ hücrelerinde apoptozisin başladığı görüldü. Ortama T eklendikten sonra apoptozisin baskılandığı gösterildi (15). Normal sağlıklı erkeklerin perkütan testiküler aspiratlarında intratestiküler T seviyelerine bakıldı ve ortalama T konsantrasyonu serum değerinden büyük olarak (485 ng/ml) bulundu (16). Bu teknik varikoseli olan infertil erkeklere de uygulanarak apoptozisi başlatmak için gereken intratestiküler T konsantrasyonu tespit edilmeye çalışıldı. Son zamanlarda androjen reseptörlerinin moleküler yapısı değerlendirildi ve aşırı glutamin tekrarına bağlı reseptör disfonksiyonu olduğu gösterildi. Yong ve arkadaşları bu mutasyonların infertil erkeklerin %

30’undan fazlasını etkileyebileceğini savunurken, Yoshida ve arkadaşları varikoseli olan 41 azospermik hastada androjen reseptörüne baktı ve reseptörlerde aşırı glutamin tekrarı olduğuna dikkat çekti (17,18). Defektif androjen reseptörünün varikoselle birlikte ko-insidental olarak bulunabileceğini belirterek androjen reseptörünün moleküler çalışmasının yapılması gerektiğini belirttiler.

Oksidatif stresin (OS) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) sperm parametreleri üzerine olan etkisi bilinmektedir. Fujisawa ve arkadaşlarının varikoseli olan infertil hastalarda DNA polimeraz enzim aktivitesinin azaldığını ve buna bağlı olarak spermatogenezin azaldığını göstermesinden sonra bu konuda çalışmalar hız kazandı (19). Sol varikoseli olan 16 hastalık bir seri ile yapılan çalışmada, ROS’un varikosel ile arttığı ve buna bağlı olarak DNA fragmentasyonunda bir artış olduğu gösterildi (20). Zini ve arkadaşları ise mikrocerrahi varikoselektomi operasyonundan sonra DNA bütünlüğünde iyileşme olabileceğini saptadı (21). Deneysel olarak oluşturulan bir varikosel modelinde, varikoselin yaratmış olduğu apoptotik etkinin melatonin verilmesi ile azaldığı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doku malondialdehit (MDA) ve anti-apoptotik Bax protein seviyelerinin benzer olduğu gösterildi. Bu etkinin antioksidan enzim aktivitesinin artışı ile sağlandığı saptandı (22). Testiküler doku nitrik oksit (NO) ve tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin (TBARS) etkisinin araştırıldığı bir başka deneysel çalışmada ise sperm motilitesinin doku NO düzeyi ile yakın ilişkili olduğu ve TBARS’ın ise NO yolu ile etkili olduğu gösterildi (23).

Varikoselin patofizyolojisinde incelenen konulardan birisi de varikoselin testis dokusu üzerinde yarattığı hipoksidir. Bu konuda yapılan deneysel bir çalışmada, varikosel sonrası gelişen hipoksik reaksiyonun varlığı araştırıldı. Dokuda “Hypoxia Inducible Factor-1” (HIF-1), pro-angiogenic büyüme faktörü olan “Vascular endothelial Growth Factor” (VEGF)’un ve buna bağlı olarak angiogenezin arttığı gözlemlendi (24).

Laboratuvar hayvanlarında, kadmiyum birikiminin testiküler hasara yol açtığı ve sperm fonksiyonlarını değiştirdiği gösterilmiştir (25). Günlük yaşamda kontamine su, sigara içimi ve aerosollerle aşırı miktarda kadmiyuma maruz kalılabilmektedir. Kadmiyum, havayolu ile akciğerlerden gastrointestinal sisteme göre yaklaşık 2 kat kadar fazla absorbe edilmektedir. Emilen kadmiyum artmış testiküler kan akımı nedeniyle testise ulaşarak birikir. Testiste vaskü-

ler endotelde hasara yol açar ve intratestiküler ödem ve hücrelerarası sıvı basıncının artışına neden olur (26). Hasar oluştuktan sonra testis içindeki tüm bölümlere ulaşır. Kadmiyuma maruz kalan işçilerde ve sigara içenlerde serum kadmiyum konsantrasyonu sigara içmeyenlere göre iki kat yüksek bulunmasından dolayı spermatogenez için toksik bir ajan olduğu iddia edilmektedir (27). Varikoselli hastalarda, ağır içicilerle karşılaştırıldığında seminal plazma ve testiküler kadmiyum seviyesinin arttığı gösterildi (28,29). Varikoselli hastaların testis biyopsilerinde apoptotik hücrelerde kadmiyum biriktiği saptandı. Kontrol grubunda tübül başına % 10 apoptotik hücre ile birlikte 0.3 mg Cd²⁺/mg saptanırken varikoseli olan normal spermatogenezli hastalarda da benzer sonuçlar elde edildi. Buna karşın, hipospermatogenez olan varikosel grubunda ise tübül başına % 20-50 apoptotik hücre ile birlikte 1.3 mg Cd²⁺/mg tespit edildi. Bu bilgiler kadmiyumun varikoselli hastalarda spesifik bir toksik ajan olduğunu göstermektedir. Benoff ve arkadaşları, spermatozoaları değişik kadmiyum konsantrasyonlarının bulunduğu ortamlarda bir süre beklettikten sonra, spermatozoaların sivileştiğini ve bunun hücre iskeletindeki bozulmaya bağlı olduğunu gözlemlediler (30). Benoff ve arkadaşları başka bir çalışmada, sol varikoseli olan hastalardan peroperatif olarak iğne aspirasyon biyopsisi ile testis dokusu alarak ve atomik absorpsiyon yöntemi ile seminifer dokuda kadmiyum seviyesine ve apoptozis yüzdesine bakarak varikoselektominin sonucunu önceden tahmin etmeyi amaçladı. Sonuçta seminifer epitel içindeki apoptotik hücre nükleusu oranı ile varikoselektomi sonrası spermatojenik yanıt arasında negatif ilişki saptadılar (31). Laboratuvar hayvanlarınca kadmiyuma maruz kalmadan önce ve sonra verilen çinkonun, askorbik asitin ve selenyumun koruyucu oldukları çeşitli çalışmalarla gösterildi (32-34). Geçmişte bazı klinisyenler varikoselli hastalara ampirik olarak çinko verdiler (35). Çinko, askorbik asit ve selenyum tedavisi, seminal ve/veya testiküler kadmiyumu yüksek veya çinko değeri düşük olarak saptanan hastalara verilmesi uygun bir tedavi seçeneği gibi gözükmektedir.

İnsanlarda varikoselin semende güçlü bir antioksidan olan mitokondrial koenzim Q10 seviyesini düşürdüğü saptandı (36). Bir başka çalışmada ise koenzim Q10 tedavisinin total antioksidan kapasiteyi arttırdığı, bunu da muhtemelen oksijen radikalleri ile antioksidan defans arasındaki balansı sağlayarak oluşturduğu gösterildi (37). Superoksit dismutaz ve katalaz gibi diğer doğal antioksidan-

ların da defektif olduğu gösterildi (38,39). ROS miktarının semende arttığı ve antioksidanların defektif olduğu olgularda araştırmacılar antioksidan olarak vitamin E ve glutatyonu kullandılar ve sperm motilite ve morfolojisinde iyileşme elde ettiklerini bildirdiler (40,41). Yapılan başka bir çalışmada ise vitamin E tedavisi ile varikosele bağlı oluşan ROS üretimi ve apoptozisin azaldığı gösterildi (42). Bu bilgiler, varikoseli olup sperm motilitesinde azalma ile birlikte oksidatif stres bulguları veren hastalarda, varikoselektominin antioksidan tedavi ile kombine edilmesinin hastalarda daha fazla yarar sağlayacağını göstermektedir.

İnfertilite konusundaki bir başka araştırma konusu ise oligospermisi olan varikoselli hastalarda akrozom reaksiyonu indüksiyon testidir (ART). Bu test için önceleri ionoforlar kullanılırken daha sonra ART için daha fizyolojik olan immunofloresan tekniği ve insan foliküler sıvısı kullanımıyla varikoseli olan infertil erkeklerde % 38 oranında anormallik saptandı (43). Bu test özel aletler gerektirdiği için daha basit olan hipoozmotik şişme ve çift boyama yöntemi ART'de kullanılmıştır (44). Bu yöntemin kullanıldığı bir çalışmada, varikoselli erkeklerin % 48'inde anormal ART saptanmış ve operasyon sonrası ise bu grubun % 35'inde düzelme saptanırken varikoselektominin akrozom fonksiyonlarına olumlu etkisi olabileceği belirtildi. Benoff ve arkadaşları, akrozom reaksiyonunun kalsiyuma bağlı bir olay olduğunu söyleyerek sperm membranında fonksiyonel kalsiyum kanallarına ihtiyaç olduğuna dikkat çektiler (45). Daha sonraki çalışmalarında ise akrozom reaksiyonunun "L-tip voltage –dependent kalsiyum iyon kanalları" (L-VDCC) ile ilişkili olduğunu belirttiler (46). Yine Benoff ve arkadaşları, son zamanlarda yaptığı başka bir çalışmada ise varikoselli hastalarda kalsiyum kanallarının iyon porlarındaki amino asitlerin delesyonlarını gösterdiler ve bu hastalarda infertilitenin etiyolojisinde genetik bir sebep olduğunu söylediler (47). L-VDCC'ler çinko, kadmiyum, nikel, kobalt, alüminyum ve kurşun transportunu da sağladığı için kalsiyum kanalları çevresel toksinlerden etkilenmektedirler (48). Varikoseli olan infertil erkeklerin spermalarında çinkonun azaldığı ve kadmiyumun arttığı saptandı ve kadmiyumun sperm başına girerek kalsiyum kanallarını ortadan kaldırıcı etkisi olduğu gösterildi (49). Varikoselektominin kadmiyumun yaptığı etkiyi tekrar geriye döndürüp döndürmediği veya çinko verilmesinin L-VDCC'leri kadmiyumun toksik etkisinden koruyup korumayacağı hala net değildir.

Kaynaklar:

- Marmar JL. Varicocele and male infertility: Part II. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. *Hum Reprod Update* 2001; 7 (5): 461-472.
- Benoff S and Gilbert BR: Varicocele and male infertility: part I, preface. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 47.
- Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM. Varicocele repairs improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol* 1999;161:737-740.
- Pryor JL, Kent-First M, Maullen A et al. Microdeletion in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997; 336: 534-539.
- Çayan S, Lee D, Black LD, Reijo Pera RA and Turek JP. Response to varicoelectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology* 2001;57: 530-535.
- Lee J, Richburg JH, Shipp EB et al. The Fas system, a regulator of testicular germ cell apoptosis is differentially up-regulated in Sertoli versus germ cell injury in the testis. *Endocrinology* 1999;140: 852-858.
- Fuchs EJ, McKenna KA, Bedi A. P53 -dependent DNA damage-induced apoptosis requires FAS/APO-1 independent activation of CPP32 beta. *Cancer Res* 1997;57: 2550-2554.
- Woo M, Hakem R, Soengas MS et al. Essential contribution of caspase 3/CPP32 to apoptosis and its associated nuclear changes. *Genes Dev* 1998;12: 806-819.
- Fujisawa M and Ishikawa T. Soluble forms of Fas and Fas ligand concentrations in the seminal plasma of infertile men with varicocele. *J of Urol* 2003 170;6(1 of 2): 2363-2365.
- Barqawi A, Caruso A and Meacham RB. Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat. *J Urol* 2004;171(1):501-3.
- Kılınç F, Güvel S, Kayaselçuk F, Aygün C, Eğilmez T ve Özkardes H. p53 expression and apoptosis in varicocele in the rat testes. *J Urol* 2004;172: 2475-2478.
- Weiss DB, Rodriguez-Rigau L, Smith KD et al. Quantitation of Leydig cells in testicular biopsies or oligospermic men with varicoceles. *Fertil Steril* 1978; 30: 305-312.
- Tapanainen JS, Tilly JL, Vihko KK et al. Hormonal control of apoptotic cell death in the testis: gonadotropins and androgens as testicular cell survival factors. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 643-650.
- Sinha-Hikim AP and Swerdloff RS. Temporal and stage-specific effects of recombinant human follicular stimulating hormone on the maintenance of spermatogenesis in gonadotropin releasing hormone antagonist treated rat. *Endocrinology* 1995; 136: 253-261.
- Erkkila K, Henriksen K and Hirvonen V. Testosterone regulates apoptosis in adult human seminiferous tubules. *In Vitro* 1997; 82: 2314-2321.
- Jarow JP, Chen H, Rosner TW et al. Assessment of the androgen environment within the human testis: minimally invasive method to obtain intratesticular fluid. *J Androl* 2001; 22: 640-645.
- Yong EL, Wang Q, Tut TG et al. Male infertility and the androgen receptor: molecular, clinical and therapeutic aspects. *Reprod Med Rev* 1997; 6: 113-131.
- Yoshida K-I, Yano M, Chiba K et al. CAG repeat length in the androgen receptor gene is enhanced in patients with idiopathic azoospermia. *Urology* 1999; 54: 1078-1081.
- Fujisawa M, Yoshida S, Matsumoto O, Kojima K and Kamidono S. Deoxyribonucleic acid polymerase activity in the testes of infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1988;50:795-800.
- Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Said TM, Sika SC and Thomas AJ. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2003;80:1431-6.
- Zini A, Blumenfeld A, Libman J and Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicoelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 2004; Dec: 1-4.
- Onur R, Semerciöz A, Orhan I, Yekeler H. The effect of melatonin and the antioxidant defence system on apoptosis regulatory proteins (Bax-Bcl-2) in experimentally induced varicocele. *Urol Res* 2004;32:204-208.
- Kısa Ü, Başar MM, Ferhat M, Yılmaz E, Başar H, Çağlayan O and Batislam E. Testicular tissue nitric oxide and thiobarbituric acid reactive substance levels: evaluation with respect to the pathogenesis of varicocele. *Urol Res* 2004;32:196-199.
- Kılınç F, Kayaselçuk F, Aygün C, Güvel S, Eğilmez T, Özkardes H. Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. *J Urol* 2004;172:1188-1191.
- Hew KW, Erickson WA and Welsh MJ. A single low cadmium dose causes failure of spermatogenesis in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 121: 15-21.
- Setchell BP and Waites GMH. Changes in permeability of the testicular capillaries and the 'blood-testis barrier' after injection of cadmium chloride in the rat. *J Endocrinol* 1970; 47: 81-86.
- Chia SE, Ong CN and Tsakok FM. Effects of cigarette smoking on human semen quality. *Arch Androl* 1994; 33: 163-167.
- Benoff S, Hurley I, Barcia M et al. A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility. *Fertil Steril* 1997; 67: 336-347.
- Hurley IR, Cooper GW, Napolitano B et al. High testicular cadmium levels in varicocele-associated infertility (VAI). *Andrologia* 2000; 32: 190-191.
- Benoff S, Cooper GW, Hurley IR et al. Calcium-ion channel blockers and sperm fertilization. *Assist Reprod Rev* 1995; 5: 2-13.
- Benoff SH, Millan C, Hurley IR, Napolitano B and Marmar JL. Bilateral increased apoptosis and bilateral accumulation of cadmium in infertile men with left varicocele. *Human Reprod Update* 2004 19; 3: 616-627.
- Saksena S, White MJ, Mertzlufft J et al. Prevention of cadmium-induced sterility by zinc in the male rat. *Contraception* 1983; 27: 521-530.
- Shiraishi N, Uno H and Waalkes MP. Effect of L-ascorbic acid pretreatment on cadmium toxicity in the male Fischer (F344/NCR) rat. *Toxicology* 1993; 85: 85-100.
- Jones MM, Xu C and Ladd PA. Selenite suppression of cadmium-induced testicular apoptosis. *Toxicology* 1997; 116: 169-175.
- Takahara H, Cosentino MJ and Cockett AT. Zinc sulfate therapy for infertile male with or without varicoelectomy. *Urology* 1987; 29: 638-641.
- Mancini A, DeMarinis L, Oradei A et al. Coenzyme Q10 concentrations in normal and pathological human seminal fluid. *J Androl* 1994; 15: 591-594.
- Mancini A, Milardi D, Meucci E, Bianchi A, Pantano AL, Giacchi E, Littarru GP, Marinis LD and Pontevorci A. Coenzyme Q10 effects on non-enzymatic total antioxidant capacity in seminal plasma of varicocele patient. *Int Congress Series* 2004; 1271: 215-218.
- Alvarez JG and Storey BT. Spontaneous lipid peroxidation in rabbit epididymal spermatozoa: its effect on sperm motility. *Biol Reprod* 1982; 27: 1102-1108.
- Gagnon C, Iwasaki A and DeLamirande E. Reactive oxygen species and human spermatozoa. *Ann NY Acad Sci* 1991; 637: 436-444.
- Lenzi A, Lombardo F, Gandini L et al. Glutathione therapy for male infertility. *Arch Androl*, 1992; 29: 65-68.
- Bolle P, Evandri MG and Saso L. The controversial efficacy of vit E for human male infertility. *Contraception* 2002 65; 313-315.
- Çam K, Simsek F, Yuksel M, Turker L, Haklar G, Yalcin S and Akdaş A. The role of reactive oxygen species and apoptosis in the pathogenesis of varicocele in a rat model and efficiency of vit E treatment. *Int J Urol* 2004 27;4: 228-33.
- Virgil P, Wohler C, Bustos-Obregon E et al. Assessment of sperm function in fertile and infertile men. *Andrologia* 1994; 26: 55-60.
- Glazier D, Marmar JL, Diamond SM et al. A modified acrosome induction test. *Arch Androl* 2000; 44: 59-64.
- Benoff S, Hurley I, Cooper GW et al. Head specific mannose-ligand receptor expression in human spermatozoa is dependent on capacitation-associated membrane cholesterol loss. *Hum Reprod* 1993; 8: 2141-2154.
- Benoff S. Voltage dependent calcium channels in mammalian spermatozoa. *Front Biosci* 1998; 3: 1220-1240.
- Benoff S, Goodwin LO, Hurley IR et al. Variation in region IS6 of the L-type voltage dependent Calcium channel (L-VDCC) α -1 subunit in testis and sperm: implications for role of cadmium in varicocele-associated infertility. *Fertil Steril* 2000; 74: 555.
- Florman HM. Sequential focal and global elevations of sperm intracellular Ca are initiated by the zona pellucida during acrosome exocytosis. *Dev Biol* 1994; 165: 152-164.
- Benoff S, Hurley I, Barcia M et al. A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility. *Fertil Steril* 1997; 67: 336-347.

Sperm motilite fizyolojisi

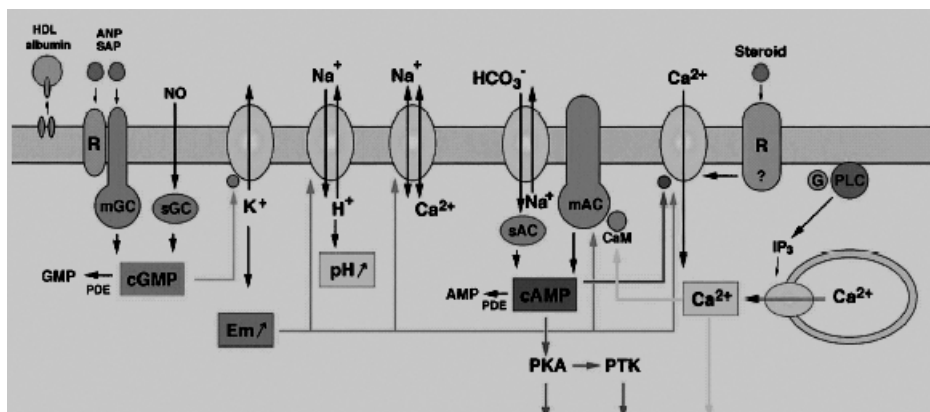
Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi, Üroloji AD

Sperm motilitesi için gerekli düzenlemelerde yer alan moleküler değişiklikler ve iyon kanallarının etkileri hakkında yapılan çalışmalar sonrası mekanizmanın daha iyi açıklanması sağlanmıştır. Bu konuda en sık incelenenlerden birisi kalsiyum mekanizmasıdır. Kalsiyum ve siklik nükleotidler fertilizasyonun pek çok basamağında rol oynar. Konsantrasyondaki artış ile sperm motilitesi üzerine etkileri de bilinmektedir, ancak sperm içine girişinde yakın zamanda CatSper adlı genin rol oynadığı tanımlanmıştır (1). Bu gen sperm kuyruğu esas parçasında yer alır. Deneysel çalışmalarda bu genin farelerde 3. hafta içinde saptandığı ve gelişim ile birlikte round spermatid düzeyinde belirlendiği tariflenmiştir (2). Yine klinik çalışmalarda da sperm motilite bozukluğu olanlarda bu genin ekspresyonunun PCR ile 3.5 kat azaldığı gösterilmiştir.

Aksonem yapıda kalsiyum bağlayan Calmodulin ile birlikte iç dynein kollarında yer alan centrin/caltractin kuyruk hareketinde rol oynar. Aksonemde ki santral yerleşimli doubletler ve radyal spokelar aracılığıyla oluşan ileti,

olduğu, intraselüler Ca artışı ile adenil siklazın aktive olduğu ve cAMP üretimini indüklediği; regülasyonun da aksonemal calmodulin ve calmodulin-dependent kinase yoluyla düzenlendiği, kalsiyumun santral doublet ve radyal spokelardaki sistemi kontrol ettiği söylenebilir (3).

İyon kanallarının da motilite üzerine tetikleyici etkileri gösterilmiştir. Voltaja duyarlı Na^+/H^+ exchanger, K^+ dependent membran hiperpolarizasyonu ile aktive olmaktadır. H^+ akışı ile de intraselüler alkalizasyon sonrası dynein kollarında aktivasyon sağlanmaktadır. Bir başka deyişle ekstraselüler K^+ konsantrasyonu azalışıyla motilite indüklenmektedir. Bunun dışında $\text{Na}^+ \text{Ca}^{++}$ ve $\text{Na}^+ \text{HCO}_3^-$ exchanger kanalları da motilite üzerine etkindir. Çözülebilir adenil siklaz HCO_3^- tarafından aktive edilir. Yine hiperpolarizasyona bağlı Ca^{++} aktive olarak kalsiyumun hücre içine akışı sağlar. cAMP-dependent protein kinaz (PKA) ve protein tirozin kinaz (PTK) tarafından protein fosforilasyonuna bağlı kuyruktaki proteinleri düzenleyerek motiliteyi aktive eder (4). Bu mekanizma Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Sperm motilitesinde rol oynayan faktörler

düşük kalsiyum konsantrasyonu ve santral aksonemin kaybında dynein kollarındaki aktivite azalışı ile azalacaktır. Ayrıca calmodulin-dependent kinase II antagonistleri ile de yine dynein kollarında hareket azalacaktır. Bu çalışmalar ışığında dynein kollarında aktivitenin kalsiyuma bağlı

Hücreler arası su transportunun Aquaporinler (AQP) aracılığıyla yapıldığı ve 10 farklı tipinin var olduğu bildirilmiştir (5). Özellikle AQP-7'nin testiste var olduğu ve ratlarda kuyruk bölümünde saptandığı gösterilmiştir (6). AQP 7 su transportunda rol alarak, spermiogenezis sıra-

sında spermatid volümünün hızla azalmasında görev alır ve seminifer tubül ozmolaritesinin (384.1 mosmol/kg) serumdan fazla olması nedeniyle spermatidlerden su çıkışını sağlar. Yapılan klinik çalışmalarda, AQP7 (-) sperm örneklerinde motilitenin de belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Bu protein ile sperm membran bütünlüğünü değerlendirmekle birlikte su ile beraber küçük non-iyonik moleküllerin (üre ve gliserol) transportunda da görev aldığı ve dolayısıyla epididimal geçiş boyunca sperm kalitesini de etkilediği bilinmektedir (7).

NO, düşük konsantrasyonda sperm kapasitasyonu ve zona pellucidaya bağlanmada artış sağlar. Bunu da NO, cAMP ve cGMP seviyelerinin düzenlenmesinde yer alarak sağlar. Alternatif olarak da fosfotirozin birikimini tirozin kinaz aktivasyonu ve tirozin fosfataz inhibisyonu yoluyla gerçekleştirir. NOS/NO yolunun son ürünü olan nitritin semen örneklerinde Western Blot Analysis (WBA) ile inceleme sonrası, astenozoospermik erkeklerde NO düzeyinin normal sperm parametrelili kişilere göre daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. NO, düşük seviyede ROS'a bağlı hücre hasarının önlenmesinde önem kazanırken, yüksek konsantrasyonlarda süperoksit veya hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit, hidroksil radikal ve NO₂ oluşuma yol açarak sperm membran lipidleri ve ya thiol proteinlerinde oksidasyon oluşturmaktadır. Ayrıca mitokondriyal enzimlerde hemin nitrolizasyonu ile sülüler respirasyonun önlenmesi ve ATP kaybı ile motilite üzerine olumsuz etkimektedir (8).

Sitokinler ise ROS düzeyini arttırarak spermin oosit içine penetrasyonunu azaltmaktadır. Bu amaçla özellikle spinal kord hasarlı erkeklerde semen örneğinde immotil sperm sayısının artmış sitokin (TNF- α , IL1- β ve IL6) düzeyine bağlı olduğu, bunlara ait spesifik monoklonal antikorlarla özellikle motilitenin % 11-30 arasında olduğu grupta monoklonal antikorlarla belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Sitokin-

ler seminal plazmada pro-oksidan ve anti-oksidan aktivitesinin düzenlenmesinde görev alır. Yine ROS intraselüler sinyallerle sitokinlere ait etkilere aracılık eder (9). İlk kez MacLeod, yüksek oksijen altında spermatozoanın hızla motilitesini kaybettiğini göstermiştir (10). Hasarlı veya yetersiz spermatozoa örneklerinde saptanan yüksek ROS seviyesi motilitenin ve kapasitasyonun azalmasına yol açmaktadır. Özellikle enfeksiyon modeline bağlı yapılan çalışmalarda gram (-) ajanlarla salınan endotoksinler sonrası motilitenin belirgin azaldığı gösterilmiştir. ROS'a karşı glutatyon, katalaz, α -tokoferol ve askorbik asit ile sperm motilitesinin yeniden düzelebilmektedir (11). Normal hücre fonksiyonları için ROS önemli iken, yüksek dozda lipid peroksidasyonu sonrası motilitenin olumsuz etkilenmesine yol açar. Seminal plazma α -tokoferol, ürik asit ve vitamin C ile enzimlerden katalaz, glutatyon peroksidaz/redüktazdan zengin olduğu için antilipid peroksidasyon mekanizmasını sağlar.

Spermatozoa da aksonemi saran 'outer dense fibers' (ODF) yapısı kuyrukta esas parça boyunca uzanır ve yoğun miktarda Zn içerir. Bu element sayesinde ODF prematür oksidasyondan korunur ve sağlam bir yapı oluşturur. Epididimal geçiş sırasında Zn'nin % 60'dan fazlası spermden atılarak ODF yapısının sertleşmesini ve stabilizasyonunu sağlar. Bu arada disülfid köprülerinde artış ve sülfidril grubunda azalma da gerçekleşir. Henkel ve ark.'ın belirttiği üzere, Zn ile sperm motilitesi arasında negatif korelasyon söz konusudur (12). Bu fikirden yola çıkarak ağır metal bağlayıcıları (DL-Penisilamin, DMSA ve DMPS) ile inkübasyondan sonra ortamda Zn bağlanmasına bağlı sperm motilitesinin belirgin şekilde artabildiği gösterilmiştir (13).

Bu çalışmalar ışığında sperm motilitesi üzerinde yapılacak yeni araştırmalar ile mekanizmanın tam olarak ortaya çıkması, sonrasında özellikle ileri derecede sperm motilite bozukluklarının tedavisi ile erkek infertilitesinde önemli ilerlemeler sağlanabilecektir.

Kaynaklar:

1. Ren D, Navarro B, Perez G, Jackson AC, Hsu S, Shi Q, Tilly JL, Claphan DE: A sperm in ion channel required for sperm motility and male infertility. *Nature* 413, 603-9, 2001.
2. Nikpoor P, Mowla SJ, Movahedin M, Ziaee SAM, Tirahi T: CatSper gene expression in postnatal development of mouse testis and in subfertile men with deficient sperm motility. *Hum Reprod* 19, 124-8, 2004.
3. Smith EF: Regulation of flagellar dynein by calcium and a role for an axonemal calmodulin and calmodulin-dependent kinase. *Mol. Biol. Cell* 13, 3303-13, 2002.
4. Inaba K: Molecular architecture of the sperm flagella: Molecules for motility and signalling. *Zoological Science* 20, 1043-56, 2003.
5. Ishibashi K, Sasaki S: Aquaporin water channel in mammals. *Clin Exp Nephrol* 1, 247, 1997.
6. Kageyama Y, Ishibashi K, Hayashi T, Xia G, Sasaki S, Kihara K: Expression of aquaporins 7 and 8 in the developing rat testis. *Andrologia* 33, 165, 2001.
7. Kazatuka S, Kageyama Y, Okada Y, Kawakami S, Kihara K, Ishibashi K, Sasaki S: Localization of Aquaporin -7 in human testis and ejaculated sperm: possible involvement in maintenance of sperm quality. *J Urol* 172, 2073-6, 2004.
8. Balercia G, Moretti S, Vignini A, Magagnoli M, Mantero F, Boscaro M, Ricciardo-Lamonica R, Mazzanti L: Role of nitric oxide concentrations on human sperm motility. *J Androl* 25, 245-9, 2004.
9. Cohen DR, Basu S, Randali JM, Aballa TC, Lynne C, Brackett NL: Sperm motility in men with spinal cord injuries is enhanced by inactivating cytokines in seminal plasma. *J Androl* 25, 922- 5, 2004.

10. MacLeod J: The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Am J Physiol* 138, 512-8, 1943.
11. Urata K, Narahara H, Tanaka Y, Egashira T, Takayama F, Miyakawa I: Effect of endotoxin-induced reactive oxygen species on sperm motility. *Fertil Steril* 76, 163-6, 2001.
12. Henkel R, Defosse K, Weissmann N, Miska W: Assessment of the energy consumption of human spermatozoa related to motility. *Reprod Dom Anim* 35, 14, 2000.
13. Wroblewski N, Schill WB, Henkel R: Metal chelators change the human sperm motility pattern. *Fertil Steril* 79, 1584-8, 2003.

Inhibinler, aktivinler, follistatin ve inhibin subünitleri

Dr. H. Cem Irkılata¹, Prof. Dr. Murat Dayanç²

¹Mareşal Çakmak Asker Hastanesi Üroloji Kliniği, ²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD

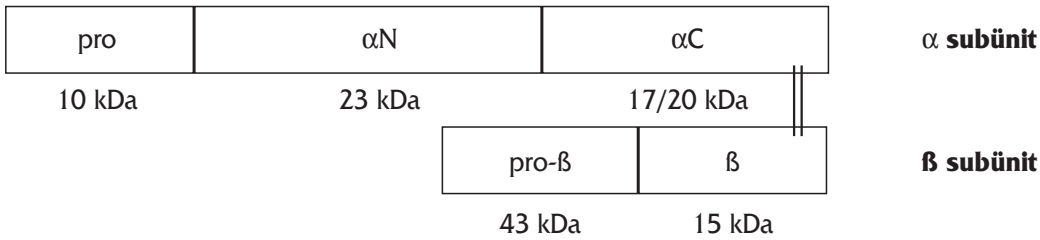
“İnhibin” terimi ilk olarak 1932 yılında McCullagh tarafından testis aköz ekstraktının anterior hipofiz hücre formasyonunu suprese ettiğini göstermesi sonrası kullanılmıştır (1). Ancak inhibin konsepti, ilk olarak 1923 yılında Mottram ve Cramer tarafından yapılan onkolojik bir çalışma esnasında, seminifer tubüllerde oluşan hasar sonrası hipofizde ortaya çıkan kastre hücrelerin tesadüfen gösterilmesi sonrası ortaya çıkmıştır (2). Sonuçta inhibin teriminin kullanımı gonadotropinlerden önce önerilmiş ve testosteronun saf bir substans olarak izole edilışinden önce ayrı bir madde olarak tanımlanmıştır.

İnhibin’in İzolasyonu ve Karakterizasyonu

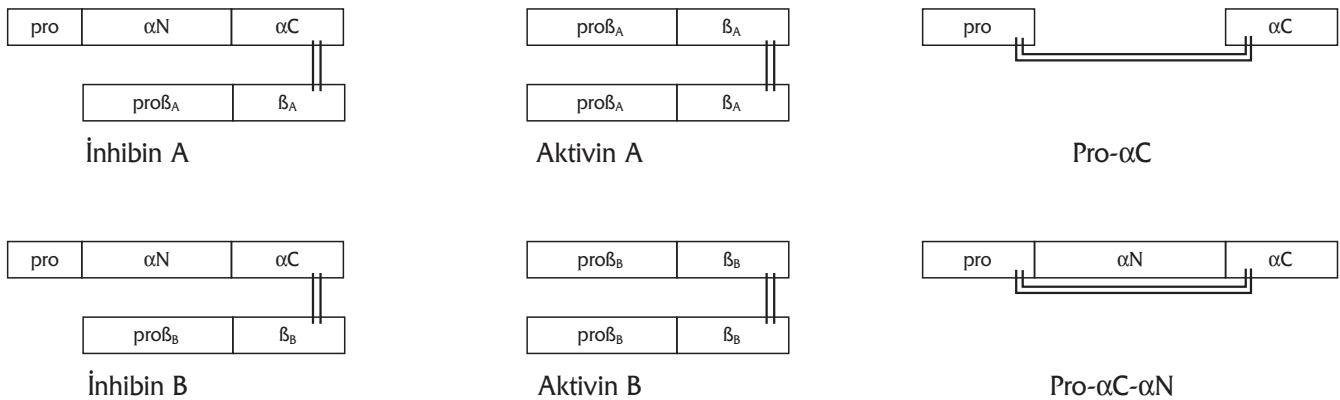
İnhibinler, yapısal olarak aynı fakat fonksiyon olarak farklı, transforming growth factor- β (TGF- β) süperfamilya-

sına ait gonadal veya fötöplasental orijinli heterodimerik glikoproteinlerdir. İnhibin’in birçok vücut sıvısında var olduğu 1970-1980 yılları arasındaki çalışmalarda [seminal plazmada (3), rete testis sıvısında (4,5), testis dokusunda (6), ovaryan folliküler sıvıda (7)] ortaya çıktı ve follikül stimüle edici hormon (FSH)’u suprese etme kapasitesine sahip olduğu gösterildi.

İnhibin 1930’larda tanımlanmış olmasına rağmen inhibin molekülünün izolasyonu güçlükler göstermiştir. Bunun nedeni protein yapıda olması ve molekülün hidrofobisitesi nedeniyle farklı spesifitelerde kullanılan değişik asay’lerdir. İnhibin’in ilk izolasyonu 1985 yılında Robertson (8) tarafından domuz folliküler sıvısından (pFF) yapılmış ve 53 kDa’lık bir glikoprotein (α subünit) ve buna disülfid bağı ile bağlı olan 43 kDa ve 15 kDa ağırlığındaki iki molekül (β subünit) gösterilmiştir (Şekil 1). Daha sonra Ling



Şekil 1: İnhibin molekülünün yapısı



Şekil 2: İnhibin molekülünün subünitleri ve varyantları

ve ark. (9), farklı aminoasit zincirli NH_2 terminalleri içeren, β_A ve β_B olarak adlandırdığı iki farklı inhibin formunu tanımlamış ve inhibin A ve inhibin B olarak adlandırmıştır. α ve β subünitler, türler arasında benzerlik gösterir (Şekil 2)(10).

Sonraki yıllarda pFF'ndan izole edilen bir proteinin hipofiz bezinden FSH sekresyonunu uyardığı gösterildi ve aktivin olarak adlandırıldı. Bu molekül yapısal olarak inhibin'in β subunitinin dimeri şeklinde olup 2 formu olduğu gösterildi; aktivin A (β_A - β_A dimeri) ve aktivin B (β_A - β_B dimeri) (Şekil 2) (11,12). Aktivinlerin erkekte kan dolaşımına sekrete edildiğini gösteren bir veri yoktur ve sadece hipofizde parakrin etkilerle regülatuar molekül olarak aktivite gösterirler (13).

FSH salınımını inhibe eden diğer peptidler: İnsan seminal plazmasından izole edilen β -mikro-seminoprotein(19 kDa)(14) ve α -inhibin (35, 52 ve 92 kDa)(15,16) daha küçük molekül ağırlıkta glikoproteinler olup yapısal olarak inhibine benzerler. Ancak bu seminal plazma kaynaklı proteinlerin biyolojik rolü bilinmemektedir.

Follistatin (activin binding protein): pFF'ndan inhibin'in purifikasyonu esnasında, spesifik inhibin radioimmunoassaylerle immünolojik aktivitesi bulunmayan, FSH sekresyonunu suprese eden bir fraksiyon belirlenmiş ve follistatin olarak adlandırılmıştır. Sığır folliküler sıvısından (bFF) da izole edilen bu moleküller 31, 35 ve 39 kDa molekül ağırlığında olup İnhibin'in α , β_A ve β_B subünitleri ile yapısal olarak benzerliği yoktur (17). Follistatinin, erkekte hipofizde aktivin'e bağlanıp onu suprese ederek parakrin etki gösterir.

İnhibin İçin Assay'lerin Gelişimi

İnhibin'in izolasyonu için geliştirilen spesifik assaylerin gelişimi FSH'un supresyonu temeline dayanırdı ve assaylerin çoğu spesifite, sensitivite ve doğruluk terimlerine uygun olarak tanımlanmamıştı. İlk olarak in-vitro bioassayler kullanıldı. Rat hipofiz hücre bioassayı ortama FSH salınımını (18) ve hücre FSH içeriği değişimini (19) ölçmekte kullanıldı. Ancak daha sonra diğer moleküllerle kros-reaksiyonlar nedeniyle bioassaylerin spesifitelerinin oldukça düşük olduğu belirlendi.

İnhibin'in yapısının tüm detayları domuzdan elde edilen inhibin subünitlerinin gen kontrollü klonlama ile üretilmesi sonrasında ortaya çıkmıştır (20,21). Sonraki yıllarda bir

çok araştırmacı inhibin için assay geliştirmek amacıyla sentetik peptidleri kullandı. İmmünizasyon için en sık domuz İnhibin'inin α subunitinin ilk 26 aminoasitini içeren bir peptid kullanıldı (22). Bu assaylerle domuz ve rat inhibin konsantrasyonlarını ölçebilen sentetik peptidlerin kullanımı ile ilgili sonuçlar rapor edildi.

İnhibin'in β subunit dimerlerinin tanımlanması da inhibin molekülü için radyoimmünoassay (RIA)lerin spesifite problemini ortaya çıkarmıştır. Bunun üzerine sadece doğal inhibin molekülü ile immünizasyonu sağlamak için iki farklı yaklaşımla RIA'ler geliştirildi (23,24). "Monash assay" olarak da bilinen ve purifiye edilmiş inhibin'e karşı elde edilen poliklonal antiserumların kullanıldığı bu klasik RIA yönteminde, inhibin molekülünün ^{125}I ile işaretlenmiş 31 kDa'luk α subunitinin epitopuna karşı oluşan antikorlar kullanıldı. Ancak daha sonra inhibin subünitlerinin sentezinin ayrı genlerle kontrol edildiğinin gösterilmesi, inhibinin sentezlenirken serbest α veya β subünitlerinin üretilebileceği hatta kan dolaşımına geçebileceği ihtimalini güçlendirmiş ve molekülün serbest α subuniti (Pro- α -C)(Şekil 2) ile dimerik inhibin A/B arasında kros-reaksiyonların belirlenmesiyle RIA'lerin spesifitesi düşmüştür (25).

Günümüzde kullanılan ultrasensitif çift aşamalı enzim bağımlı immünosorbent assay (ELISA) Groome tarafından 1990'ların başında geliştirilmiştir ve monoklonal antikorlar kullanılmıştır (26-28). Bu assayin gelişiminde önce insan ovaryan inhibin'inin 43 kDa'luk subunitinin N-terminal zincirine karşı rat monoklonal antikorunun (CRC1) hazırlanmış, sonra inhibin'in 20 kDa'luk α subunitinin N terminaline karşı bir fare monoklonal antikor (R1)nun elde edilmiş ve son olarak inhibin β_A ve β_B subünitlerine karşı yine fare monoklonal antikorları olan sırasıyla E4 ve C5 klonlarının hazırlanmıştır. Dimerik inhibin formlarının ölçülebilmesiyle inhibin B'nin erkeklerde testiküler fonksiyonu gösteren bir serum belirtici olduğu ilk olarak bu araştırmacılar tarafından önerilmiştir (29). Erkeklerde inhibin B'nin geçerli inhibin formu olduğunun gösterilmesi çeşitli patofizyolojik durumlarda bu yeni endokrin parametrenin belirlenmesine yönelik klinik çalışmalar yapılmasına yol açmıştır. Tüm bu çalışmalarda tek bir assay kullanılmasına karşın, hala assayler arası doğruluk oldukça zayıftır ve hala inhibin B ile ilgili uluslararası kabul edilen tanımlanmış bir referans aralığı yoktur. Dolaşımdaki immünoreaktif inhibin türlerinin oldukça heterojen olduğu kabul edilmekte ve bu nedenle alternatif assaylerin varlığı çok önemlidir.

İnhibin B'nin Sentezi ve Sekresyonu

İnhibin B sentezinin büyük oranda Sertoli hücrelerinde yapıldığı kabul edilir (30,31). Ancak inhibin subünitlerinin immünolokasyonu temeline dayanan bazı çalışmalarda inhibin'in germ hücreleri hatta Leydig hücreleri tarafından da üretildiğinin gösterilmesi kafaları karıştırmıştır (31,32). Erkeklerde inhibin subunitleri yaşa ve hücre tipine göre farklı bölgelerden salgılandığı belirlenmiştir. Örneğin fetal testiste α ve β_B subunitler Sertoli ve Leydig hücrelerinde immünolokale edilmiştir (33). Çok ilgi uyandıran bir çalışmada, inhibin α subunitinin Sertoli hücrelerinde var olduğu gösterilmiş, buna karşın inhibin β_B subuniti primer spermatositlerden erken spermatidlere kadar olan germ hücrelerinde var olduğu gözlenmiştir ancak Sertoli hücrelerinde gözlenmemiştir (32). Bu sonuçlar inhibin B molekülünü oluşturan iki subunitin farklı hücrelerde yapılarak birleştiğini göstermektedir. İnsan testisinde yapılan elektron mikroskopik bir çalışmada inhibin α subunitinin Sertoli hücrelerinden spermatositlere transfer olduğu rapor edilmiştir (34). Bu bulgu da inhibin α ve β subunitlerinin dimerizasyonunun spermatositlerde olduğunu düşündürmektedir. Ancak başka bir çalışmada da ekstrasellüler dimerizasyon olabileceğinden bahsedilmektedir (35).

Leydig hücrelerindeki α ve β_B subunitlerinin bir araya gelerek matür inhibin B molekülünü oluşturabileceği ve dolaşımdaki inhibin B düzeyine katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Ancak hipogonadal erkeklere rekombinant LH ve normal erkeklere hCG verilmesiyle serum inhibin B düzeyinin artmadığı gösterilmiş ve dolaşımdaki inhibin B düzeyine Leydig hücrelerinin bir katkısı olmadığı belirlenmiştir (36,37). İnhibin B molekülünün dimerizasyonuna germ hücrelerinin katkısına rağmen, inhibin B'nin sekresyonunun düzenlenmesi ve inhibin B'nin ana kaynağı hala Sertoli hücreleri olarak kabul edilir.

İnhibin B'nin kan dolaşımına salınımı çok az anlaşılmıştır. İnhibin B seminal plazmaya salınır ve Sertoli hücrelerinden oldukça vektörel bir biçimde sekrete edilir. Seminal plazmada bioaktif inhibin varlığı önceden beri bilinmesine rağmen (38), ratlarda yapılan bir çalışmada inhibin'in kan dolaşımına ulaşmada major yolunun seminifer tubul

sıvısına sekresyonu olduğu gösterilmiştir (39). Normozoospermik bir erkeğin seminal plazması genellikle çok yüksek düzeyde fakat oldukça değişken düzeylerde inhibin B içerirken (belirlenemeyen düzeyden 50.000 pg/ml'ye kadar), vazektomili hastaların seminal plazma inhibin B düzeyi belirlenemeyen düzeydedir (40-41). İnhibin B'nin kan dolaşımındaki düzeyine zıt olarak seminal plazmadaki bu çok değişken düzeyin sebebi bilinmiyor. Ancak kan dolaşımına geçişte bazı aktif ve bilinmeyen mekanizmaların olduğu düşünülmektedir.

Serum inhibin B düzeyi testosteronunkine paralel bir diüurnal ritm gösterir. İnhibin B'nin diüurnal ritminde testosteron ve estradiolün rol oynadığı ve FSH'dan bağımsız olduğu düşünülmektedir (42). Sağlıklı kişilere yüksek doz FSH (3000 IU) verilmesi serum inhibin B düzeyinde önemli bir artışla sonuçlanır, ancak gece saatlerindeki düşük düzeylere inerek tipik diüurnal ritmini sürdürür (43). Sirkadian testosteron fluktuasyonları gonadotropinlerden bağımsızdır, inhibin B sirkadian ritmi de muhtemelen aynı lokal mekanizma ile regüle edilir.

İnhibin'in aktivin tip II reseptörlerine (ActRII) bağlandığı gösterilmiştir. Böylece aktivinin etkisini inhibe eder. Buna karşın inhibin, aktivinin etki gösterdiği dokuların tümünde onun etkisini antagonize etmez, çünkü inhibin etkisi için spesifik bir bağlanma faktörü gereklidir (44). Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda 2 spesifik inhibin reseptörü izole edilmiş ve moleküler olarak karakterize edilmiştir: beta-glycan ve p120 (45,46). Betaglycan, tip III TGF- β reseptörü olarak bilinir ve fonksiyonu ActRII varlığında inhibin koreseptörü olarak aktivin etkisine antagonizmayı arttırmaktır (47). p120, spesifik bir inhibin B reseptörüdür ve inhibin-binding protein (InhBP) olarak da bilinir (45). Tip IB aktivin reseptörü ile ilişkilidir ve aktivinin uyardığı sinyal iletimi üzerine antagonistik etki yapar (46).

Dimerik inhibinlerin (inhibin A ve B) ana fonksiyonu FSH sekresyonunun negatif kontrolüdür (48). Bugüne kadar intrasellüler inhibin fonksiyonu olarak bulunan tek bulgu; farelerde Sertoli ve Leydig hücre neoplastik proliferasyonu kontrol etmesidir (49). İnhibin B'nin biyolojik etkisini ortaya çıkarmak, hala yoğun araştırmaların konusudur. İnhibin B'nin fonksiyonu ve reseptörleri ile ilgili daha bir çok araştırma yapılması gereklidir.

Kaynaklar:

- McCullagh MR: Dual endocrine activity of the testes. *Science* 76: 19-20, 1932.
- Mottram JC, Cramer W: On the general effects of exposure to radium on metabolism and tumour growth in the rat and special effects on testis and pituitary. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 13: 209-29, 1923.
- Franchimont P, Chari S, Hagelstein MTDuraiswami S: Existence of a follicle-stimulating hormone inhibiting factor inhibin" in bull seminal plasma. *Nature* 257: 402-4, 1975.
- Setchell BP, Sirinathsinghi DJ: Antigonadotropic activity in rete testis fluid, a possible inhibin. *J Endocrinol* 53: LX-LXI, 1972.
- Baker HWG, Bremner WJ, Burger HG, de Kretser DM, Dulmanis, Eddie LW, Hudson B, Keogh EJ, Lee VWK, Rennie GC: Testicular control of FSH secretion. *Recent Prog Horm Res* 32: 429-76, 1976.
- Keogh EJ, Lee VWK, Rennie GC, Burger HG, Hudson B, de Kretser DM: Selective suppression of FSH by testicular extracts. *Endocrinology* 98: 997-1004, 1976.
- de Jong FH, Sharpe RM: Evidence for inhibin-like activity in bovine follicular fluid. *Nature (Lond)* 263: 71-72, 1976.
- Robertson DM, Foulds LM, Leversha L, Morgan FJ, Hearn MTW, Burger HG, Wettenhall REH, de Kretser DM: Isolation of inhibin from bovine follicular fluid. *Biochem Biophys Res Commun* 126: 220-6, 1985.
- Ling N, Ying SY, Ueno H, Esch F, Denonary L, Guillemin R: Isolation and partial characterization of a Mw 32,000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 7217-21, 1985.
- Forage RG, Brown RW, Ring JM, Steward AG, Milborrow HM, Oliver KJ, Atrache BT, Devine PL, Hudson GC, Goss NH, Tolstoshev P, Robertson DM, Doughton B, de Kretser DM, Burger HG, Findlay JK: The cloning and expression of inhibin genes: subunit use a fecundity vaccine. In: Burger HG, de Kretser DM, Findlay JK, Igarashi M (eds), "Inhibin non-steroidal regulation of follicle stimulating hormone secretion" Sero Symposium 42: 89-103, 1987.
- Ling N, Ying SY, Ueno H, Shimasaki S, Esch F, Hotta M, Guillemin R: Pituitary FSH secretion is related by a heterodimer of the β subunits of the two forms of inhibin. *Nature (Lond)* 321: 779-82, 1986.
- Vale W, Rivier J, Vaughan J, McClintock R, Corrigan A, Woo W, Karr D, Spiess J: Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine follicular fluid. *Nature (Lond)* 321: 776-9, 1986.
- Hutchinson LA, Findlay JK, de Vos FL, Robertson DM: Effects of bovine, transforming growth factor B and bovine activin A on granulosa cell differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 146: 1405-12, 1987.
- Thakur AN, Vaze AY, Dattatreya Murthy B, Arbatti NJ, Sheth AR: Isolation and characterisation of inhibin from human seminal plasma. *Ind J Exp Biol* 16: 854-6, 1978.
- Sediah NG, Arabatti NJ, Rochemont J, Sheth AR, Chretein M: Complete amino acid sequence of human seminal plasma B inhibin. *FEBS Lett* 175: 349-56, 1984.
- Li CH, Hammonds RG, Ramasharma K, Chung D: Human seminal α inhibins: isolation, characterisation and structure. *Proc Natl Acad Sci* 82: 4041-4, 1985.
- Robertson DM, de Vos FL, McLachlan RI, Wettenhall REH, Hearn MTW, Burger HG, de Kretser DM: The isolation of polypeptides with FSH suppressing activity from bovine follicular fluid which are structurally different to inhibin. *Biochem Biophys Res Commun* 149: 744-9, 1987.
- Eddie LW, Baker HWG, Dulmanis A, Higginson RE, Hudson B: A bioassay for inhibin using pituitary cell cultures. *J Endocrinol* 81: 49-60, 1979.
- Scott RS, Burger HG, Quigg H: A simple and rapid in vitro bioassay for inhibin. *Endocrinology* 107: 1536-42, 1980.
- Mason AJ, Hayflick JS, Esch F, Ueno H, Ying SY, Guillemin R, Niall H, Seeburg PH: Complementary DNA sequences of ovarian porcine follicular fluid inhibin show precursor structure and homology with transforming growth factor B. *Nature* 318: 659-63, 1985.
- Forage RG, Ring JM, Brown RW, McInerney BV, Cobon GS, Gregson RP, Robertson DM, Morgan FJ, Hearn MTW, Findlay JK, Wettenhall REH, Burger HG, de Kretser DM: Cloning and sequence analysis of cDNA species coding for the two subunits of inhibin from bovine follicular fluid. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 3091-5, 1986.
- Rivier C, Rivier J, Vale W: Inhibin mediated feedback control of follicle stimulating hormone secretion in the female rat. *Science* 234:205-8, 1986.
- McLachlan RI, Robertson DM, Burger HG, de Kretser DM: The radioimmunoassay of bovine follicular fluid inhibin. *Moll Cell Endocr* 46: 175-85, 1986.
- Robertson DM, Tsonis CG, McLachlan RI, Handelsman DJ, Leask R, Baird DT, McNeilly AS, Hayward S, Hearnly DL, Findlay JK, Burger HG, de Kretser DM: Comparison of inhibin immunological and in vitro biological activities in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 438-48, 1988.
- Schneyer AL, Mason AJ, Burton LE, et al.: Immunoreactive inhibin α -subunit in human serum: implications for radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 1208-12, 1990.
- Groome N, Hancock J, Betteridge A, Craven R: Monoclonal and polyclonal antibodies reactive with the 1-32 amino-terminal peptide of the α subunit of human 32 k inhibin. *Hybridoma* 9: 31, 1990.
- Groome N and Lawrence M: Preparation of monoclonal antibodies reactive with the B-A subunit of human ovarian inhibin. *Hybridoma* 10: 309, 1991.
- Groome N: Ultrasensitive two-site immunoassays for inhibin and activin using monoclonal antibodies raised to synthetic peptides. *J Immunol Methods* 145: 65, 1991.
- 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.
- Grootenhuys AJ, Timmerman MA, Hordijk PL, de Jong FH: Inhibin in immature rat Sertoli cells conditioned medium: a 32 kDa alpha beta-B dimer. *Moll Cell Endocr* 70: 109-16, 1990.
- Risbridger GP, Clements J, Robertson DM, Drummond AE, Muir J, Burger HG: Immuno- and bioactive inhibin and inhibin alpha-subunit expression in rat Leydig cell cultures. *Moll Cell Endocr* 66:119-22, 1989.
- Andersson AM, Muller J, Skakkebaek NE: Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 4451-58, 1998.
- Majdic G, McNeilly AS, Sharpe RM, Evans LR, Groome NP, Saunders PT: Testicular expression of inhibin and activin subunits and follistatin in the rat and human fetus and neonate and during postnatal development in the rat. *Endocrinology* 138: 2136-47, 1997.
- Forti G, Vanelli GB, Barni T, Balboni GC, Orlando C, Serio M: Sertoli-germ cells interactions in the human testis. *J Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 43: 419-22, 1992.
- Mason AJ, Farnworth PG, Sullivan J: Characterization and determination of the biological activities of noncleavable high molecular weight forms of inhibin A and activin A. *Molecular Endocrinology* 10: 1055-65, 2000.
- 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.
- Kinniburgh D, Andersson DA: Differential patterns of inhibin secretion in response to gonadotrophins stimulation in normal men. *International J Andrology* 24: 95-101, 2001.
- Scott RS, Burger HG: An inverse relationship exists between seminal plasma inhibin and serum follicle stimulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 796-803, 1981.
- Maddocks S, Sharpe RM: The route of secretion of inhibin from the rat testis. *J Endocrinology* 120: R5-8, 1989.
- Anderson RA, Irvine DS, Balfour C, Groome NP, Riley SC: Inhibin B in seminal plasma: testicular origin and relationship to spermatogenesis. *Human Reproduction* 13: 920-6, 1998.
- Byrd W, Bennett MJ, Carr BR, Dong Y, Wians F, Rainey W: Regulation of biologically active dimeric inhibin A and B from infancy to adulthood in the male. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2849-54, 1998.
- Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE: Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1664-9, 1999.
- Kamische A, Simoni M, Schrameyer K, Nieschlag E: Is inhibin B pharmacodynamic parameter for FSH in normal men? *European J Endocrinology* 144: 629-37, 2001.
- Robertson DM, Herten R, Farnworth PG: Is the action of inhibin mediated via a unique receptor? *Reviews in Reproduction*. 5: 131-5, 2000.
- Lewis KA, Gray PC, Blount AL, MacConnel LA, Wiater E, Bilezikjian LM, et al.: Bataglycan binds inhibin and can mediate functional antagonism of activin signalling. *Nature* 404: 411-4, 2000.

46. Chong H, Pangas SA, Bernard DJ, Wang E, Gitch J, Chen W, et al.: Structure and expression of a membrane component of the inhibin receptor system. *Endocrinology* 141: 2600-7, 2000.
47. Chapman SC, Woodruff TK: Modulation of activin signal transduction by inhibin B and inhibin-binding protein. *Molecular Endocrinology* 15: 666-79, 2001.
48. de Kretser DM, Meinhardt A, Meehan T, Phillips DJ, O'Bryan MK, Loveland KA: The roles of inhibin and related peptides in gonadal function. *Molecular Cellular Endocrinology* 161: 43-46, 2000.
49. Matzug MM, Finegold MJ, Mishina Y, Bradley A, Behringer RR: Synergistic effects of inhibins and Müllerian-inhibiting substance on testicular tumorigenesis. *Molecular Endocrinology* 9: 1337-45, 1995.

Sigara, spermatogenez ve infertilite

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

Sigara kullanımı neden olduğu sağlık sorunları sebebiyle birçok araştırmanın konusu olmuş ve sebep sonuç ilişkileri temelinde fazlaca bilgi birikimi sağlanmıştır. Sigara tüketimi cinsiyet, yaş, meslek ve ülkelere göre bir takım farklılıklar gösterebilmektedir. Dünyada 15 yaş üstü insanların 1/3'ünün düzenli sigara kullandığı bildirilmektedir (1). Genel olarak dünyada erkeklerin % 47'si, kadınların % 12'si sigara kullanırken bu oran Türkiyede erkeklerde % 58, kadınlarda ise % 13 olarak bildirilmiştir.

Sigara dumanı karbonmonoksit, kadmium, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrosamin ve nikotin gibi 3000'den fazla farklı kimyasal bileşik içermesi sebebiyle, neden olduğu sağlık sorunları hemen hemen her uzmanlık alanını ilgilendirmektedir. Ürolojide de mesane tümörü etyolojisinde tütün kullanımı önemli bir faktör olarak gösterilmektedir. Üreme sağlığı açısından incelendiğinde tablo çok net değildir. Örneğin fertil olanlar ile infertil olan olgular arasında sigara içimi arasında çarpıcı düzeyde farklılıklar her zaman gösterilememiştir. Yine sigara içinde bulunan toksik maddelerin, sanayi sektöründen kaynaklanan ve çevre kirliliğine neden olan toksik atıkların bir kısmı ile aynı olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla hangisinin ne oranda olumsuz etkiye sahip olduğu, etkili olsa bile düzeyinin ne kadar olduğu, daha da önemlisi bu etkilerin klinik anlamının ne olduğu tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (2).

Semen analizi, infertil erkeğin değerlendirilmesinde fertilite potansiyelini belirlemede önemli bir yere sahiptir. Semen analizi, tedavinin planlanmasında ve alınan cevabın değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Sigaranın fertilite üzerine olan etkileri çoğunlukla standart semen analiz parametreleri kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca hormonal parametreler, toksik madde düzeyi tayini ve yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonrasındaki gebelik oranları gibi yöntemlerle de değerlendirilmiştir.

Sigara içimi ile standart semen parametreleri (sayı, hareket, morfoloji) arasındaki ilişkiyi araştırarak çok sayıda ça-

lışma bulunmaktadır. Vogt ve ark. sigara içen, hiç içmemiş ve sigarayı bırakmış gönüllülerde sayı, hareketlilik ve morfolojik özellikler açısından bir farklılık saptamamıştır (3). Marshburn ve ark. ise semen volümünün normal sınırlarda kalmak üzere sigara içenlerde daha azaldığını, sayı, hareket ve morfolojik özelliklerde bir değişiklik saptamadığını ancak günde 20'den fazla sigara içimi ile 4 kupadan fazla kahve içimi birlikteliği durumunda, sperm hareketliliğinde bir bozulmanın ortaya çıktığını bildirmişlerdir (4). Vine ve ark. sigara içimi ile sperm sayı, hareket ve morfoloji parametrelerinde negatif bir etkilenmenin olduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (5). Diğer taraftan infertil popülasyonda yapılan çalışmalarda ise sigaranın dansite, progressif hareket ile canlılık üzerine olumsuz etkileri rapor edilmiştir (6,7). Morfolojiye olan etki ile ilgili diğer çalışmalarda ise sigara içen infertil olguların normal morfolojideki sperm oranlarında azalma saptanmış, canlılık oranlarında farklılık saptanmamıştır (8,9). Wang ve ark. tek başına sigara içiminin semen parametrelerini etkilemediğini ancak sigara içimine petrokimya tesislerinde çalışmanın eklenmesiyle sperm sayı ve hareketlerinde istatistiksel anlamlılıkta negatif etkilenmenin olduğunu bildirmişlerdir (10). Yine Trummer ve ark. sigaranın standart semen parametrelerine olumsuz etkisinin olmadığını ancak lökositospermiye neden olarak serbest oksijen radikallerinin (SOR) artışına yol açtığını saptamışlardır (11). Mak ve ark. sigara içen idiyopatik infertil erkeklerde standart semen parametrelerinin etkilenmediğini ancak morfolojik değerlendirmede sitoplazmik artık içeren spermelerde istatistiksel anlamlılıkta bir fazlalık saptamışlardır (12). Sitoplazmik artık içerisinde bulunan bir takım enzimler ile semende SOR'nin artışına neden olduğu bilinmektedir (13). SOR artışının sperm fonksiyonlarını, dolayısıyla fertilizasyon oranlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (14-15).

Sigara metabolitlerinin spermatozoa üzerinde varlığı da araştırılmıştır. Zenses ve ark. sigara metaboliti olan

benzpyrendiolepoksitin varlığını sigara içen ve içmeyen normospermik hastalarada araştırmış ve söz konusu metaboliti her iki gruptan elde edilen spermatozoalarda saptamıştır (2). Sonuçta benzpyrendiolepoksitin sigaranın yanında çevresel kirlilikten de alınabileceğini ve bunun prezigotik DNA hasarının temel kaynağı olabileceğini vurgulamışlardır. Bu durumla bağlantılı olarak sigaranın embriyo üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Zenses ve ark. sigara metaboliti olan benzpyrendiolepoksitin varlığını sigara içenlerin embriyolarında göstererek bu metabolitin embriyoya spermatozoa ile taşındığını, DNA lezyonlarına neden olabileceğini ve bu lezyonların da onarılamayacak kadar büyük olması durumunda abortusa neden olarak fertilitenin gecikebileceğini bildirmişlerdir (16). Benzpyrendiolepoksit DNA'ya kovalent bağla bağlandığı için, fertilité sağlansa bile bunun çocukluk kanserlerinde artışla ilişkisi olabileceği de gösterilmiştir (17).

Sigaranın hormonal parametrelere etkili olabileceği düşünülerek sigara içenlerde serum prolaktin, TSH, FSH, LH ve testosteron düzeyi değerlendirilmiştir. Ancak sigara içiminin söz konusu hormonların serum seviyesini etkilemediği gösterilmiştir (3,18). Diğer taraftan, prolaktin seviyesinin azaldığı ve bunun da santral dopaminerjik aktivitenin artışına bağlı olabileceğini saptayan çalışmalar da mevcuttur (11,19). Testosteron seviyesini değerlendiren diğer çalışmalarda ise sigara içenlerde testosteronun arttığı tespit edilmiştir (11). Yamamoto ve ark. sigaranın 11 veya 21 beta hidroksilazı inhibe ederek adrenal kaynaklı androjenlerin yükseldiğini deneysel çalışmalarında göstermişlerdir (20).

Spermatozoanın DNA kalitesi ile gebelik oranları arasında doğrusal bir ilişki olduğu, semendeki hasarlı DNA'ya sahip spermatozoaların artmasının gebelik oranlarında azalmaları beraberinde getirdiği bilinmektedir (21,22). Sergerie ve ark. sigaranın standart semen parametrelerine ek olarak spermatozoa DNA fragmentasyonu na etkisini TUNEL metodunu kullanarak araştırmışlardır (18). Sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmalarında sigaranın standart semen parametrelerine ve spermatozoa DNA fragmentasyonu üzerine olumsuz bir etkisini saptamamışlardır. Diğer taraftan Saleh ve ark. sigaranın semen SOR düzeyi ve DNA üzerine olan etkisini araştırmışlardır (23). DNA analizinde Sperm Chromatin Structure Assay (SSCA) metodunu kullanarak, çalışmayı infertil erkeklerde ve sağlıklı donörlerde gerçekleştirmişlerdir.

Buna göre sigaranın sperm DNA'sı üzerine olumsuz bir etkisini saptamamış olmalarına rağmen, sigara içenlerde semende lökosit miktarı ve SOR seviyelerinde anlamlı düzeylerde artışlar saptadıklarını bildirmişlerdir.

Sigaranın vücuttaki etkilerini değerlendirirken, günlük içilen sigara miktarı haricinde daha objektif parametreler olan sigara metabolitlerinin kullanımı, çalışmalarda daha objektif bilgi eldesini sağlamaktadır. Bu amaçla nikotin ve onun metaboliti olan kotidin sıklıkla kullanılmaktadır. Arabi yaptığı in-vitro çalışma ile farklı konsantrasyonlardaki nikotinin semen üzerine olan etkilerini araştırmıştır (24). Sigara içmeyen sağlıklı 19 donörün semenlerinde değişik konsantrasyonlarda nikotin ekleyerek sperm membran ve DNA bütünlüğü ile, viabilite parametrelerinde olan değişiklikleri araştırmıştır. Sperm membranındaki hasarı spermatocrit ve lipoperoksidasyon testleriyle, DNA değerlendirmesini ise COMET metodunu kullanarak gerçekleştirmiştir. Sonuçta nikotinin doza bağlı olarak sperm membranına zararlı etkiler gösterdiğini, DNA yapısında kırılmaların meydana geldiğini ve lipid peroksidasyonu ile viabilite arasında negatif bir korelasyonun olduğunu saptamıştır. Yine Belcheva ve ark. sigara içen sağlıklı donör semenlerinde içmeyenlere göre apoptotik hücre popülasyonunda anlamlı derecede artış bulurken, DNA yapısında istatistiksel anlamlılıkta bir fark bulamamış fakat sigara içimi ile DNA kalitesi arasında negatif bir eğilim saptamışlardır (25).

Sigara ile fertilité arasındaki etkileşimin araştırılmasında, yardımcı üreme metodlarının başarısı üzerine olan etkisi de araştırılmıştır. Zitzmann ve ark. sigara kullanan erkeklerden IVF ve ICSI yapılmış olanların klinik gebelik oranlarını sigara kullanmayan erkeklerinki ile karşılaştırmışlardır (26). Sonuçta sigara kullanmayanlardaki klinik gebelik oranı ICSI'de % 38, IVF'da % 32 iken, kullananlarda bu oranlar sırasıyla % 22 ve % 18 olarak saptamışlardır. Aradaki bu ciddi farkı sigaranın neden olmuş olduğunu düşündükleri DNA hasarının, embriyo gelişimini engellemesi olarak yorumlamışlardır. Joesbury ve ark. kadın ve erkeğin her ikisinin de sigara kullanımının yardımcı üreme metodları üzerine olumsuz etkileri olduğunu, özellikle erkeğin sigara kullanımının azalmış gebelik oranlarından sorumlu olduğunu, bunun sebebinin de prezigotik evredeki DNA hasarına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (27). Klo-noff-Cohen ve arkadaşları da benzer şekilde kadın ve erkeğin sigara kullanımının olumsuz etkilerini vurgulayarak,

doğal gebelikler açısından da bu durumun göz önüne alınması gerektiğini bildirmişlerdir (28). Hughes ve ark. ise gebelik oluşumunda sigara içiminde kadın faktörünün erkeğe göre daha önemli bir etken olduğunu rapor etmişlerdir (29).

Sonuç olarak; sigaranın fertilité üzerine etkileriyle ilgili çalışmalarda farklı sonuçların elde edildiği dikkati çekmektedir. Tüketilen sigaranın içim süresi, sayısı, inhalasyonun derinliği ve süresindeki farklılıklar bu durumu izah edebilir. Daha da önemlisi, inhale edilen toksik maddelerin kan veya hedef organlardaki miktar ve çeşitliliklerindeki değişkenlik de bu farktan sorumlu tutulmaktadır. Yine çevresel kirliliğin her yerde aynı düzeyde olmaması dikkate alınması gereken diğer bir faktördür. Çalışmalardaki

farklı bulgulara rağmen birbirini destekleyen çok sayıda veri olduğunun da unutulmaması gerekir. Bu bulgularla, sigaranın fertilité üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir. Bu etkinin tüketilen sigara miktarı ile orantılı olduğu görülmektedir. Bu şartlarda sigara tek başına infertilité sebebi olmadığı, bir risk faktörü olarak algılanması gerektiği söylenebilir. Bu risk faktörünün, çevresel ve genetik gibi diğer risk faktörleriyle bir araya gelmesi durumunda, infertiliye neden olabileceği düşünülmektedir. Infertilité tedavisinde başarıyı etkileyen bir çok risk faktörü olması nedeniyle, tedavinin başarısını artırmak için bilinen bir faktör olarak sigara kullanımının terk edilmesi, sadece fertilité şansını artırmakla kalmayıp aynı zamanda sağlıklı nesil yetişmesine de katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. World Health Organisation. Tobacco or Health. A global status report. 1997, Geneva, Switzerland.
2. Zenzes MT, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertil Steril*. 1999 Aug; 72(2):330-35.
3. Vogt HJ, Heller WD, Borelli S. Sperm quality of healthy smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Fertil Steril*. 1986 Jan;45(1):106-10. Wang SL, Wang XR, Chia SE, Shen HM, Song L, Xing HX, Chen HY, Ong CN. A study on occupational exposure to petrochemicals and smoking on seminal quality. *J Androl*. 2001 Jan-Feb; 22(1):73-8.
4. Marshburn PB, Sloan CS, Hammond MG. Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. *Fertil Steril*. 1989 Jul; 52(1):162-5.
5. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1994 Jan; 61(1):35-43.
6. Zhang JP, Meng QY, Wang Q, Zhang LJ, Mao YL, Sun ZX. Effect of smoking on semen quality of infertile men in Shandong, China. *Asian J Androl*. 2000 Jun;2(2):143-6.
7. Vine MF, Tse CK, Hu P, Truong KY. Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril*. 1996 Apr;65(4):835-42.
8. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*. 2003 Feb;79(2):287-91.
9. Wong WY, Thomas CM, Merkus HM, Zielhuis GA, Doesburg WH, Steegers-Theunissen RP. Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertil Steril*. 2000 Nov;74(5):930-5.
10. Wang SL, Wang XR, Chia SE, Shen HM, Song L, Xing HX, Chen HY, Ong CN. A study on occupational exposure to petrochemicals and smoking on seminal quality. *J Androl*. 2001 Jan-Feb; 22(1):73-8.
11. Trummer H, Habermann H, Haas J, Pummer K. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1554-9.
12. Mak V, Jarvi K, Buckspan M, Freeman M, Hechter S, Zini A. Smoking is associated with the retention of cytoplasm by human spermatozoa. *Urology*. 2000 Sep 1; 56(3):463-6. Arabi M. Nicotinic infertility: assessing DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Andrologia*. 2004 Oct;36(5):305-10.
13. Gomez E, Buckingham DW, Brindle J, Lanzafame F, Irvine DS, Aitken RJ. Development of an image analysis system to monitor the retention of residual cytoplasm by human spermatozoa: correlation with biochemical markers of the cytoplasmic space, oxidative stress, and sperm function. *J Androl*. 1996 May-Jun;17(3):276-87.
14. Iwasaki A, Gagnon C. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertil Steril*. 1992 Feb;57(2):409-16.
15. Aitken RJ, Irvine DS, Wu FC. Prospective analysis of sperm-oocyte fusion and reactive oxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Feb;164(2):542-51.
16. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 1999; 5(2):125-31.
17. Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update*. 2000 Mar-Apr; 6(2):122-31.
18. Sergerie M, Ouhilal S, Bissonette F, Brodeur J, Bleau G. Lack of association between smoking and DNA fragmentation in the spermatozoa of normal men. *Hum Reprod*. 2000; 15(6):1314-21.
19. Andersen AN, Semczuk M, Tabor A. Prolactin and pituitary-gonadal function in cigarette smoking infertile patients. *Andrologia*. 1984 Sep-Oct;16(5):391-6.
20. Yamamoto Y, Isoyama E, Sofikitis N, Miyagawa I. Effects of smoking on testicular function and fertilizing potential in rats. *Urol Res*. 1998;26(1):45-8.
21. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, de Angelis P, Claussen OP. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod*. 1999;14(4):1039-49.
22. Spano M, Bonde JP, Hjollund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertil Steril*. 2000;73(1):43-50.
23. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ Jr. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*. 2002 Sep;78(3):491-9.
24. Arabi M. Nicotinic infertility: assessing DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Andrologia*. 2004 Oct;36(5):305-10.
25. Belcheva A, Ivanova-Kicheva M, Tzvetkova P, Marinov M. Effects of cigarette smoking on sperm plasma membrane integrity and DNA fragmentation. *Int J Androl*. 2004 Oct;27(5):296-300.
26. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schrader G, Rickert-Fohring M, Gassner P, Behre HM, Greb RR, Kiesel L, Nieschlag E. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2003 Jun;79 Suppl 3:1550-4.
27. Joesbury KA, Edirisinghe WR, Phillips MR, Yovich JL. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Hum Reprod*. 1998 Jun;13(6):1506-13.
28. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod*. 2001 Jul;16(7):1382-90.
29. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril*. 1996 Nov;66(5):679-89.

1.11.2004-10.01.2005 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. Kilinc F, Guvel S, Kayaselcuk F, Aygun C, Egilmez T, Ozkardes H. p53 expression and apoptosis in varicocele in the rat testis. *J Urol* 2004; 172 (6 Pt 1): 2475-8.
2. Yucel S, Guntekin E, Kukul E, Karaguzel G, Ciftcioglu A, Melikoglu M, Baykara M. Comparison of hypospadiac and normal preputial vascular anatomy. *J Urol* 2004; 172 (5 Pt 1): 1973-6.
3. Oner H, Karatepe M, Karatas F, Oner J, Yilmaz I, Cukurovali A. Effects on rat testes of the thiosemicarbazone derivative Schiff base (4-(1-phenylmethylcyclobutane-3-yl)-2-(2-hydroxybenzylidenehydrazino)thiazole) and its cadmium(II) complex. *Cell Biochem Funct.* 2004; 12; [Epub ahead of print]
4. Kervancioglu S, Ozkur A, Bayram MM. Color Doppler sonographic findings in penile fracture. *J Clin Ultrasound* 2004; 22; 33: 38-42 [Epub ahead of print].
5. Ozokutan B, Ceylan H, Yilmaz K. Ascended testis in three brothers with Pelizaeus Marzbacher syndrome. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1731-2.
6. Coruh A, Akcali Y, Ozcan N, Ekmekcioglu O. Modified pudendal thigh flap for perineoscrotal reconstruction: a case of Leriche syndrome with rapidly progressing Fournier's gangrene. *Urology* 2004; 64: 1030.
7. Aktan TM, Montag M, Duman S, Gorkemli H, Rink K, Yurdakul T. Use of a laser to detect viable but immotile spermatozoa. *Andrologia* 2004; 36: 366-9.
8. Selcuk Soylu A, Yilmaz U, Ozcan C, Sarier M, Baydinc C. Role of penile electrodermal activity in the evaluation of autonomic innervation of corpus cavernosum *Int J Impot Res* 2004; 16: 535-9.
9. Gunduz MI, Gumus BH, Sekuri C. Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2004; 6: 355-8.
10. Aslan G, Koseo Gcaron Lu H, Sadik O, Gimen S, Cihan A, Esen A. Sexual function women with urinary incontinence. *Int J Impot Res* 2004; 09 [Epub ahead of print].
11. Aslan G, Aslan D, Kizilyar A, Ispahi C, Esen A. A prospective analysis of sexual functions during pregnancy. *Int J Impot Res* 2004; 11 [Epub ahead of print].
12. Turna B, Apaydin E, Semerci B, Altay B, Cikili N, Nazli O. Women with low libido: correlation of decreased androgen levels with female sexual function index. *Int J Impot Res* 2004; 09 [Epub ahead of print].
13. Kadioglu A, Oktar T, Kandirali E, Kendirci M, Sanli O, Ozsoy C. Incidentally diagnosed Peyronie's disease in men presenting with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004; 16: 540-3.
14. Sanli O, Armagan A, Kandirali E, Ozeran B, Ahmedov I, Solakoglu S, Nurten A, Tunc M, Uysal V, Kadioglu A. TGF beta1 neutralizing antibodies decrease the fibrotic effects of ischemic priapism. *Int J Impot Res* 2004; 16: 492-7.
15. Mihmanli I, Kantarci F, Kulaksizoglu H, Gurses B, Ogut G, Unluer E, Uysal O, Altug A. Testicular size and vascular resistance before and after hydrocelectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1379-85.
16. Yildiz H, Pinar R. Sexual dysfunction in patients with myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 309-17.
17. Vicdan A, Vicdan K, Gunalp S, Kence A, Akarsu C, Isik AZ, Sozen E. Genetic aspects of human male infertility: the frequency of chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in severe male factor infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 10; 117: 49-54.
18. Bedir S, Kilciler M, Cincik M, Ozgok Y. Relationship between extracorporeal shock wave lithotripsy and semen parameters in patients with lower urethral stones. *Fertil Steril* 2004; 82: 1687-8.
19. Yanardag H, Goktas S, Kibar Y, Kilic S, Erduran D. Intermittant tamsulosin therapy in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2005; 173: 155-7.
20. Dayanc M, Kibar Y, Tahmaz L, Yildirim I, Peker AF. Scrotal incision orchiopexy for undescended testis. *Urology* 2004; 64: 1216-8.

16-19 Nisan 2005 İstanbul	1. Ulusal Moleküler Tıp Kongresi	Prof. Dr. Turgay Isbir: sekreteryam@molekuler.org Web: www.molekuler.org
19-22 Mayıs 2005, Antalya	VI. Türk Alman Jinekoloji Derneği Kongresi	Doç. Dr. Cem DEMİREL Tel: +90 212 258 60 20 Fax: +90 212 258 60 78 E-mail: turkcalman@figur.net Web: www.turkcalman.kongresi.info
26-29 Mayıs 2005, İstanbul	13th World Congress on In Vitro Fertilizasyon	CONGRESS SECRETARIAT, Kenes International 17, rue du Cendrier, P.O. Box 1726 CH-1211 Geneva, Switzerland Tel: +41 22 908 04 88 Fax: +41 22 732 28 50 E-mail: ivf@kenes.com Web: www.kenes.com/ivf/LINKS RBM Online
8-11 Haziran 2005, İzmir	6. Ulusal Androloji Kongresi	Bros Tourism & Travel Halaskargazi Cad. Uzay Apt. 53/4 Harbiye 34371 İstanbul Tel: +90 212 296 66 70 - 296 76 15 Faks: +90 212 296 66 71 E-mail: info@brostourism.com Cemil Aslan Güder Sok. İdil Apt. B Blok D:1 Gayrettepe 34349 İstanbul Tel: 0212 288 50 99 Faks: 0212 288 50 98 E-posta:androloji@androloji.org.tr Web: www.androloji.org.tr
12-16 Haziran 2005, Seoul, Korea	8th International Congress of Andrology	MECI International Convention Services, Inc. #301 Arin Bldg., 738-2 Yeoksam 1 - dong Gangnam-gu, Seoul 135-924, Korea Tel: +82-2-569-5802 Fax: +82-2-569-5803 E-mail: ica2005@meci.co.kr Web: www.ica2005.org
19-22 Haziran 2005, Kopenhag, Danimarka	21st Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)	ESHRE Central Office Meerstraat 60, 1852 Grimbergen - Beigem, Belgium Tel: +32-(0)2-269.09.69 Fax: +32-(0)2-269.56.00 E-mail: info@eshre.com Web: www.eshre.com
10-15 Temmuz 2005, Montreal, Canada	XVII World Congress of Sexology	Congress Secretariat XVII World Congress of Sexology c/o Opus 3 Inc 417 Saint-Pierre Street, Suite 203 Montreal, Quebec, Canada H2Y 2M4 Tel: (514) 395-1808 Fax: (514) 395-1801 E-mail: info@montrealsex.com Web: www.montrealsex.com
5-8 Ekim 2005, Cairns, Quennsland, Avustralya	10th Biennial Meeting of the Asia Pacific Society for Sexual & Impotence Research	Promaco Conventions Pty Ltd PO Box: 890, Cnning Bridge Western Australia 6153 Tel: +61 8 9332 2900 Fax: +61 8e-mail: promaco@com.au Web: www.promaco.com.au/conference/2005/aaspir
9-11 Kasım 2005, İskenderiye, Mısır	Mediterranean Association of Andrology 4h Annual Meeting	Dr. Ashraf Samir PO Box: 125 Ibrahimia, Alexandria, Egypt Tel: +20 3 359 50 43 Fax: +20 3 359 50 44 Mobile: +20 12 21 56 242 E-mail: Drashraf@aast.edu
4-7 Aralık 2005, Kopenhag, Danimarka	8th Congress of the European Society for Sexual Medicine	

İnsan Y kromozom genomu: Erkek infertilitesi ile ilişkisi

Doç. Dr. Cem Güler, Yard. Doç. Dr. Murat Şamlı
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnsan Y kromozomu 60 milyonun üzerinde nükleotid içermesine karşın, diğer kromozomlara oranla gen sayısı en az kromozomdur. Y kromozomu erkek karakteristik özelliklerinin genetik belirleyicisi olarak rol oynar (1). İnsan Y kromozomu birçok ilginç biyolojik özellikler gösterir. Bu kromozom sınırlı sayıda işlevsel gen taşımasına karşılık sık tekrarlayan elemanlar içerir (2). Y kromozomunun % 95'ini oluşturan erkek spesifik bölge; MSY (Y'nin erkek spesifik bölgesi), 3 ökomotik (x-transpoze, x-dejener, amplikonik) ve 1 heterokromotik mozaik zincir taşır. Bugüne kadar 156 transkripsiyon ünitesi, 78 protein kodlayan gen ve Y kromozomu ile ilgili 27 farklı protein tanımlanmıştır. MSY ökomotik zincirler sık gen konversiyonları gösterirler. İnsan Y kromozomunda tanımlanan 8 masif palindromun 6 sında hayati testis spesifik genler mevcuttur. Erkek infertilitesi, Y kromozomundaki ve otozomal genlerdeki mutasyonlara, ayrıca parakrin kontrol da dahil olmak üzere pek çok fiziksel ve fizyolojik yetersizliklere bağlanır. Ayrıca üç azospermik faktörün (AZFa, AZFb yada AZFc) hepsinin ya da birinin ve genomun herhangi bir yerinde varolan ancak bugüne kadar tanımlanmamış düzenleyici elemanların delesyonu infertilite ile sonuçlanır. AZFb ve AZFc bölgelerini kapsayan Y kromozomunun uzun kolu üzerindeki palindromik komplekslerin tanımlanması ve AZFa bölgesine komşu endojen retrovirus HERV15 sınıfının tesbiti, azospermik faktörün organizasyonunu anlamamızı kolaylaştırmıştır. Birçok gen ve onların kopyalarını içine alan AZFb ve AZFc bölgelerinin birbiri ile örtüştüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte AZF ile ilgili ayrıntılar bilinmediği takdirde infertil erkekteki prevalan mutasyonların tipleri ya da genlerin kesin sayısı ile ilgili bilgiler elde edilemez. Aynı şekilde Y kromozomu üzerinde tekrarlayan zincirlerle yakın ilişki içinde bulunan tekrarlayıcı DNA'ların çok miktardaki varlığının rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır. İnfertilite olgularında tekrarlayan elemanların kayıp ve kazançları ile ilgili sistematik araştırmalar, bu elemanların biyolojik rollerini anlamamıza yar-

dımcı olur (1).

Y kromozomunun kısa (Yp) ve uzun (Yq) kollarının üzerinde sırasıyla PABY1 ve PABY2 psödotozomal bölgeleri ve X kromozomu üzerinde ise bunların homologları vardır. Bu bölgeler olmasa Y kromozomunun diğer hiçbir kısmı mayotik rekombinasyona katılmaz. Dolayısıyla bu durum da Y kromozomunun yaklaşık % 95'ini nonrekombine halde bırakır (3). X ve Y kromozomları, memelilerin ortaya çıkmasından çok önce (300 milyon yıl) sürüngenlerin identik kromozom çiftinden ortaya çıkmıştır (4). Bu kromozomlardaki genler seks belirleyici çevresel uyarcıların etkisi altında kalmıştır. Bu durum günümüzde hala bazı belirli sürüngenlerde görülmektedir (5). Bu genler uzun bir süre içinde mutasyonlara uğramış, bu durum da çevresel uyarılara verilen yanıtlarda kayıplara yol açmıştır. Memelilerde seks kromozomları SRY geninin memeli X kromozomu üzerindeki yapısal bir homolog olan SOX3 geninden farklılaşması ile ortaya çıkar (6,7). Karşılaştırmalı zincir analizleri SRY ve SOX3'ün progenitor genden geldiğini, buna karşılık daha fazla evrim geçirmiş olan SRY'nin erkek belirleyici fonksiyon kazandığı ve bunu sürdürdüğünü göstermiştir (7). Proto-SOX3/SRY geninin baskın ve penetran seks belirleyici allelinin, bir otozom çifti seks kromozomu haline çevirdiği kabul edilir. X ve Y kromozomlarının birbirinden ayrılması sırasında X kromozomunun temel yapısında birçok küçük değişiklikler meydana gelmiştir. Y kromozomunda ise süratli dejenerasyonlar ortaya çıkmıştır (8,9). Ayrıca Y kromozomu üzerindeki blok mutasyonlar ve bunun ardından da Y kromozomunun büyük bir kısmının geniş ölçekli inversiyon geçirmesi, X kromozomunun büyük bölgeleri ile Y kromozomunun çok daha küçük bölgeleri arasında non-rekombinasyon oluşmasına yol açmıştır (9). Zararlı mutasyonların meydana gelmesi halinde, uygun gen çiftleri sadece rekombinasyon ile yenileneceği için (Muller ratchet) (10,11), Y link genlerin yıkılışından X ve Y kromozomu arasında rekombinasyon olmamasının sorumlu olduğu

düşünülmüştür (12). Görünürde çok cazip olan bu fikir Y kromozomunun X'in 1/3'ünden küçük oluşunu açıklar (8,9). Y kromozomunun uzun koluna özgü birçok farklı gen ailesini bünyesinde barındıran 8 farklı palindrom ile ilgili yapılan son tanımlama ve sık gen konversiyonu uzun süre içinde Y kromozomunun progresif yıkımı hakkında şüphe uyandırmıştır (13,14). Y kromozomu spermatogenez için esas olan genler de dahil olmak üzere, evölüsyon sırasında testise özgü çok sayıda gen kazanmıştır (15). Bunlardan herhangi birinin delesyonu infertiliteye sebep olabilir (14,16).

Y kromozomundaki çeşitli tekrarlayan elemanların yapısal organizasyonları ile ilgili klinik çalışmalar, onların biyolojik rollerini anlamamızı kolaylaştırmıştır. Bu görüş, azospermik faktörü (AZF) içeren Y kromozomunun uzun kolundaki P1-P5 palindromik komplekslerle ilgili en son tanımlamalarla desteklenmektedir. Bu palindromik zincirlerin delesyonu spermatogenetik yetmezlik ile sonuçlanır (17). P5/proksimal P1 delesyonları 6.2 Mb büyüklükte olup 32 gen/kopyalarını kapsar oysa P5/distal P1 delesyonu 7.7 Mb büyüklükte olup 42 gen/kopyalarını içerir. Bu palindromik komplekslerle ilgili yapılan yoğun STS analizleri AZFb ve AZFc bölgelerinin daha önce rapor edildiği gibi (18) bağımsız olmadığını, örtüşme gösterdiğini ortaya koymuştur (17). Bununla birlikte yaklaşık 0.8 Mb zincir büyüklüğündeki AZFa bölgesi AZFb ve AZFc bölgelerinden bağımsızdır (19). Bu yorucu çalışmalara rağmen her bir genin erkek fertilitatesinden sorumlu olup olmadığı hala kesin değildir. İnsanlarda küçük, fakat hala saptanmamış delesyonlarla ilgili analizler spermatogenezin düzenlenmesinde rol oynayan gen ailelerinin ve her bir genin rolünü meydana çıkarmıştır. Çalışmalar, azospermik erkeklerde Y kromozom USP9Y genindeki de novo nokta mutasyonu göstermiştir (19). Y bağımlı zincirlerin yanı sıra sinyal transdüksiyonunda rol oynayan protoonkogen(ler)deki ya da parakrin sistemi kontrol eden otozomal genlerdeki bozukluklar da infertiliteye neden olabilir (20).

İnsan Y kromozomu yapısal organizasyonu denetleyen ideal bir ortam, evrimsel bir dağılım ve heterokromatini meydana getiren, tekrarlanan DNA ile ilgili çeşitli katagorilere dair muhtemel fonksiyonları sağlar. Heterokromatik (tekrarlayan) DNA, fonksiyonel rolü olmadığı, zararlı mutasyonları emerek genik kısmı koruyan Stuffer adını alır (21,22). Y kromozomu (i) psödootozo-

mal sınır bölgesi (PABY), (ii) kısa kol üzerindeki perisentrik bölge (seks belirleyici geni -SRY- içerir), (iii) proksimal uzun kol üzerinde bulunan ökromatik bölge (DYS1), (iv) distal uzun kol üzerinde bulunan heterokromatik bölge (DYZ1) ve (v) önemli DYZ3 bölgesinden oluşur (2). DYZ3 bölgesi sentromerik zincirleri bünyesinde bulundurduğu için Y kromozomunun yaşamını sürdürmesi ve çoğalması için hayati öneme sahiptir. Y kromozomunun fiziksel haritasının çıkarılması sırasında, 758 DNA belirtecinden bahsedilmiştir. Bunların 136'sının non-rekombine bölgelerde çoklu yerleşimde oldukları görülmüştür (3). Zincir etiketli bölgeler (STS) temelli belirteçler; gonadal seks reversal, Turner Sendromu, spermatogenetik yetmezlikte etkili olan kritik bölgelerin kayıp ve kazancını değerlendirmek üzere hastaların DNA örneklerini incelemede kullanılır.

Y kromozomu alfoid tekrarlar, büyük insan SINE (alu tekrarları) ve birçok ek uydu zincir ailelerinden meydana gelir (23-26). Alfoid zincirler, birbiri ardına dizilmiş bir şekilde Y kromozomu üzerinde bulunan sentromere yakın bir yerde kümelenirler ve diğer kromozomlar üzerinde bulunanlardan kolaylıkla ayırtedilebilirler. Alu tekrarlarının çoğu genomik konsensus Alu tekrarları ile çok az benzerliğe sahiptir. Aksine Y LINE tekrarlamaları diğer kromozomlar üzerinde görülenlerden ayırt edilemez. Bu nedenle Y kromozomu Alu tekrar zincirleri, diğer erkek spesifik (heteromorfik) zincirlerle birlikte evrim geçirmişlerdir. Seksin belirlenmesi sırasında aynı şeyler söz konusu olmasa bile bu tip iki zincir belirlenmiştir (24,26).

Y Kromozomuna Özgü Tekrarlamalar; DYZ1 ve DYZ2

Y kromozomunda sentromerik ve heterokromatik bölgelerde kümeleşmiş alfoid tekrarlar ailesine ek olarak (27), genomik DNA'nın HaeIII parçasında 3.4 ve 2.1 kb'lık tekrarlayan fragmanlar saptanmıştır (28). DYZ1 uydu fraksiyonunu temsil eden 3.4 kb'lık parçacık, bir tek sırasında pentamerik "5TTCCA3" tekrarları baskın olarak barındırır ve normal insan Y kromozomunda bu sıraların yaklaşık 800-4000 kopyasının bulunduğu rapor edilmiştir (29). Bununla birlikte DYZ1 kopya sayısı değişikliklerinin Y kromozomunun normal fonksiyonları ile herhangi bir ilişkisinin olup olmadığı ve spermatogenez, erkek fertilitesi ya da genel erkek reproduktif potansiyelinde rol oynayıp oynamadıkları kesin değildir.

Y Kromozomu Üzerinde Bulunan Genler ve Erkek Fertilitesi

29 Aralık 2002 tarihine kadar sembolleri, takma adları, giriş kodları ve sitogenetik haritadaki pozisyonları ile birlikte toplam 107 gen veri tabanında sıralanmışlardır. Bununla birlikte son çalışmalar bu konu ile ilgili daha çok bilgi sağlamıştır. Şu anda "Y'nin erkek spesifik bölgesi" (MSY) olarak adlandırılan Y kromozomunun non-rekombinane bölgesinin (NRY) % 95'inde yarısının (78) proteinleri kodladığından şüphe edilen en az 156 transkripsiyon ünitesi mevcuttur. MSY'de 27 ayrı protein ve protein ailesi tanımlanmıştır. Bunlardan 12'si diğer dokularda da mevcuttur ancak 11 tanesi sadece testislerde bulunmaktadır (14). Y kromozomu üzerinde, bir (TGIF2LY), iki (VCK, XKRY, HSFY, PRY), üç (BPY2), dört (CDY, DAZ), altı (RBM1) ve yaklaşık otuzbeş kadar (TSPY) tekrarları şeklinde testise özgü genler mevcuttur. Kopya sayıları bir tek Y'nin tam zincir analizi ile ortaya konmuştur (14). Bunların sayıları diğer bir Y kromozomunda farklı olabilir. Bu genlerin AZF faktörünü kapsayan proksimal ve distal palindromik komplekslerde yerleşmiş olup spermatogenetik yetmezliğe yol açan masif delesyonlar gösterdiği saptanmıştır (17). Toplam 23 testis spesifik kopya (TTY1-23) tanımlanmıştır. Bunlardan palindromik kompleksle ilgili 3,4,5,6,9,10,13 ve 14 spermatogenetik yetmezliği olan hastalarda delesyonlar göstermiştir (17). Daha önceleri TTY1-23 kopyalarının testise özgü olduğu düşünülürken, son çalışmalar TTY4'ün prostat ve testiste, TTY10'un testis, prostat ve fetal beyinde, TTY14'ün de testis, böbrek ve fetal beyinde salgılandığını göstermiştir (17). TTY1, TTY2, TTY6, TTY7, TTY8, TTY18, TTY19, TTY21 ve TTY22 kopyalarının kodlanmamış olduğu rapor edilmiştir (14). Böylece, bazı tekrarların testise özgü olduğu ve fertiliteyi düzenlemekte biyolojik rolleri olduğu, halbuki diğerlerinin belirgin biyolojik rollerinin olmadığı kabul edilmektedir.

Tüm erkeklerin yaklaşık % 5-10'unda sperm üretiminde ciddi defektler mevcuttur. Bu olguların çoğunda infertilite, bilinen nedenlere bağlanamaz (idiopatik infertilite). Germ hücrelerinin total yokluğu (azospermi) ya da ciddi oligozoospermi ($<1 \times 10^6$ sperm/ml) ile ilgili delesyonların (mikrodelesyon) büyük bir çoğunluğu sitogenetik olarak saptanamazlar. Ender olgularda, ciddi oligozoospermi olguları delesyonlarını erkek çocuklarına geçirirler. Bununla

birlikte, delesyonların çoğu de novo olup, infertil fenotipler dolayısıyla herhangi bir NRY alleli ile birlikte popülasyondan elimine edilirler. Çalışmalar idiopatik azospermili erkeklerin % 10-15'i ile oligozoospermili erkeklerin % 5-10'unun Y kromozomunun uzun kolunun bir veya diğer kısımlarının delesyonlarını taşıdığını ortaya çıkarmıştır (30). Azospermik ve ciddi oligozoospermik erkeklerin yaklaşık % 60'ı idiopatik olarak sınıflandırılır. Bu olguların % 5'inin Y kromozom delesyonlarından ortaya çıktığına dair bilinen tahminlere dayanarak infertilite ile ilgili genel erkek popülasyonunda görülen Y delesyonlarının sıklığının $2 \times 60 \times 5 = 0.06$ olduğu tahmin edilmektedir (31).

AZFc mikrodelesyonları doğal konsepsiyon (32) ve yardımcı üreme teknikleri (33) yoluyla erkek çocuklara geçer. Kuroki ve arkadaşları (34), Y kromozom mikrodelesyonları olmayan DNA varyasyonlarını saptamış ve bireyleri Y haplotiplerine göre dört gruba (I,II,III ve IV) ayırmışlardır. Haplotip II erkeklerde sperm sayısı diğer katagorilerdeki erkeklere göre daha azdır. Azospermili erkeklerin Haplotip III olma olasılıkları daha fazladır. Bu çalışma farklı popülasyonlardaki sperm sayı değişikliklerini açıklar ve erkek fertilitesine dair normal Y kromozomunun genetik katkısını ortaya koyar.

Azospermik ya da oligozoospermik erkeklerin % 3-15'inde ve fertil erkeklerin % 2'sinde mikrodelesyonlar ortaya çıkar (35). En sık görülen defekt, DAZ geninin aktif kopyalarını taşıyan AZFc bölgesini kapsayan mikrodelesyondur. DFFRY ve DBY genini taşıyan AZFa ve RBM genini taşıyan AZFb bölgesinin mikrodelesyonları çok daha az sıklıkta görülmektedir. Bu iki delesyonun azospermi ile birlikteliği AZFc bölgesinin delesyonundan daha fazladır. Y kromozomunun proksimal ve distal bölgelerinin, son zamanlarda tanımlanan endojen retrovirus HERV15'in proviral zincirinin 10 kb'lık kısmını içerdiği gösterilmiştir (36,37). Bu provirüsler arasındaki rekombinasyonların AZFa delesyonlarının çoğundan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (38). Bununla birlikte üç azospermik faktörün (AZFa, AZFb, AZFc) hepsi veya herhangi birinin delesyonu spermatogenezi durdurur (19,38).

Literatürün dikkatle incelenmesi, genlerin tüm mutasyonel durumları, tip ve sayıları hakkında tam bir bilgi vermese de, erkek infertilitesi ile ilgili gen/faktörleri anlamamızı sağlar. İnfertilite her iki sekste görülmesine rağmen belirli bir popülasyonda, olaydan yaklaşık % 10-15 erkek

infertilitesi sorumludur. Y bağımlı veya otozomal genlerin mutasyonlarını anlamaya yönelik çalışmalar erkek infertilitesine daha sağlıklı yaklaşmamızı sağlar. Benzer şekilde Y kromozomunun NRY bölgesinden saptanmış “tek nukle-

otid polimorfizmler” (SNP) infertilite ile bir ilişki gösterir. Bu klinisyenler için çok güçlü bir tanısal araç olabilir. Hastaların geniş kapsamlı fizyolojik ve genetik incelemeleri çok daha anlamlı genotip/fenotip kurmamıza yardımcı olur.

(Gene. 2003 Dec 4;321:25-37. Review adlı makaleden özetlenmiştir.)

Robotik mikrocerrahi vazovazostomi ve vazoepididimostomi: Rat modelinde prospektif randomize bir çalışma

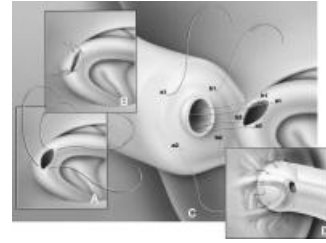
Schiff J, Li PS, Goldstein M
J Urol, 171, 1720-1725, April 2004

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 500.000 erkek kalıcı kontrasepsiyon amacı ile vazektomi yaptırmaktadır. Bu erkeklerin % 3-8'i boşanma ve yeniden evlenme nedeniyle tekrar vazlarının eski haline getirilmesini (reversal) istemektedir. İlk kez Owen ve Silber tarafından tanımlanan ve daha sonra geliştirilen bir yöntem olan mikrocerrahi vazovazostomi, bugün için en iyi reversal yöntemi olarak durmaktadır. Bu ameliyattan sonraki patency (vazın açıklığı) ve gebelik oranları sırasıyla % 86 ve % 51.6 olarak bildirilmektedir. Bu oranlar obstrüksiyon süresi üç yıldan az olduğunda % 97 ve % 76'ya kadar çıkmaktadır. Patency oranlarını % 99.5 bildiren yayınlara da rastlamak mümkündür. İnfertil erkeklerin yaklaşık % 10'unda vazektomiye bağlı olmayan ve büyük çoğunluğu epididim düzeyinde olan obstrüktif azospermi vardır. Bu olgulara vazoepididimostomi ameliyatı gerekmektedir. Bu ameliyattan sonraki patency ve gebelik oranları ise sırasıyla % 52-85 ve % 11-56 olarak bildirilmektedir. Her iki ameliyattaki mükemmel sonuçlara rağmen, bu tekniklerin çok deneyimli cerrah gerektirmeleri ve ameliyat sürelerinin uzun olması, başka arayışlara girişilmesine yol açmıştır. Teknolojideki ilerlemelere paralel olarak genel cerrahi, vasküler, kardiyak, pediyatrik, jinekolojik ve ürolojik operasyonlarda kullanılmak üzere "Da Vinci cerrahi robotik sistem" geliştirilmiş ve başarıyla kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada yazarlar bir rat modelinde standart mikrocerrahi ile Da Vinci robotik mikrocerrahi tekniklerinin vazovazostomi ve vazoepididimostomi ameliyatlarındaki avantaj ve dezavantajlarını karşılaştırmayı amaçlamışlardır.

Çalışmaya toplam 24 adult erkek Wistar rat alınarak hepsine bilateral vaz ligasyonu (hemostatik klips ile) yapıldıktan 2 hafta sonra, ratlar reversal ameliyatı için iki gruba ayrılmış, bir gruba standart mikrocerrahi vazovazostomi ve standart mikrocerrahi longitudinal intususepsiyon vazoepididimostomi yapılırken, diğer gruba aynı

ameliyatlar Da Vinci robotik sistemiyle yapılmıştır. Standart operasyonlar daha önce tanımlandığı gibi Zeiss operasyon mikroskobu ile yapılırken, robotik operasyonlar ise önce bir kart üzerinde planlama ve denemeler yapıldıktan sonra ratlara uygulanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: Robotik operasyon

Her iki yöntemde de sütür kalınlığı ve sayısı aynı tutulmuştur. Cerrahiden 9 hafta sonra bütün ratlar sakrifiye edilerek, anastomoz bölgeleri adezyon, skar ve sperm granülomu açısından gözlemlenmiştir. Anastomoz açıklığı fonksiyonel ve mekanik açıdan değerlendirilmiştir. Fonksiyonel açıklık kontrolü için distal vaz açıldıktan sonra sıvı varlığı ve sıvıda sperm bulunup bulunmadığına bakılırken, mekanik açıklık kontrolü için metilen mavisi kullanılmıştır. Her iki yöntem karşılaştırılırken, operasyon süresi, vaz açıklığı oranları ve sperm granülomu oluşma oranları gibi parametreler kullanılmıştır. (Tablo 1)

Sonuç olarak, bu çalışma Da Vinci robotu ile yapılan robotik vazovazostomi ve vazoepididimostomi ile standart yöntemi karşılaştıran ilk randomize prospektif çalışmadır. Standart yöntemde patency oranı % 90, robotik yöntemde % 100 olduğu halde, denek sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak denek sayısı artırılırsa mutlaka anlamlı farka ulaşılabilecektir. Robotik vazovazostomi ve vazoepididimostomide su sızdırmaz anastomoz yapılabilmesi, doku ellenmesi olmadığı için dokunun daha az travmaya maruz kalması, robotun sağ ve sol ellerini kullanmada fark bulunmaması nedeniyle daha hızlı, titreme olmadığı için daha düzgün sü-

Tablo 1. Standart ve robotik vazovazostomi/vazoepididimostomi tekniklerinin patency, ameliyat süresi ve sperm granülomu bakımından karşılaştırılması

Cerrahi teknik	Anastomoz sayısı	Ameliyat süresi (dak.)	Patency (%)	Sperm granülomu (%)
Vazovazostomi				
Standart	10	102.5	90	70
Robotik	11	68.5	100	27
Vazoepididimostomi				
Standart	10	107.3	90	50
Robotik	12	90.3	100	42

tür konulabilmesi avantajları olarak belirtilmiştir. Ayrıca standart yöntemi bilenlerin 6 saat gibi kısa bir sürede robotik yöntemi öğrenebilmeleri de ayrı bir avantaj olarak belirtilmektedir. Mevcut robotik enstrümanların başka cerrahiler için geliştirilmiş olması nedeniyle, bu enstrümanlar vazovazostomi için suboptimal kalmaktadır. Örneğin iğne taşıyıcısının 7-sıfır sütür için hazırlanmış olması ve vazovazostomi operasyonunda 10-sıfır sütür kullanılıyor olması bir dezavantaj olarak kabul edilmektedir. An-

cak robota eklenecek basit opsiyonlarla bu sorun kısa sürede çözümlenebilir. Gelecekte deneyimli cerrahların olmadığı yerlerde deneyimli cerrahların uzaktan kontrolle ameliyat yaptırmaları uzak bir olasılık olarak görünmektedir.

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

Vazektomi sonrası obstruktif azospermi ortaya çıkan erkeklerde vazektomi sonrası geçen sürenin ve maternal yaştan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu başarısına etkisi

Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Ramsay JW.
Fertil Steril. 2004 Aug;82(2):367-73.

Vazektomi sonrası erkeklerin ≤ 6 'sı vazektominin geri dönüşümünü arzu etmektedirler ve bu grup hastalar obstruktif azospermili hastaların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Ancak, doğru teknikle ve 10 yıllık bir süreç içerisinde yapılsa bile geri dönüşüm operasyonları her zaman başarılı olmamaktadır. Bununla birlikte, patens ve gebelik oranlarında ciddi farklılıklar vardır. Bu nedenle bazen cerrahi yollarla sperm elde etme ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyon yöntemi (ICSI) tek tedavi alternatifi olarak kalmaktadır. Bu çalışmanın amacı vazektomi sonrası geçen sürenin ve maternal yaştan, vazektomi sonrası obstruktif azospermi ortaya çıkan erkeklerdeki, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu başarısındaki etkisini değerlendirmektir.

Bu retrospektif analizde, Şubat 1997 ile Temmuz 2002 (37 çiftten) tarihleri arasında vazektomi sonrası veya vazektomi sonrası başarısız geri dönüşüm operasyonu geçiren obstruktif azospermili olgulardan cerrahi olarak elde edilen sperm ile uygulanan 56 ardışık ICSI siklusu sonuçları incelenmiştir. Ellidört siklusta, sperm mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyon (MESA) tekniği ile elde edilmiştir. Geri kalan 2 olguda ise sperm testiküler sperm ekstraksiyon (TESE) yöntemi ile elde edilmiştir. Yirmidört siklus taze sperm ile uygulanırken 32 siklus kriyoprezervasyon metodu sonrası uygulanmıştır. Vazektomiden ICSI siklusuna kadar geçen süre 4 gruba bölünmüştür: >20 yıl 11 siklusta (grup 1), 16-20 yıl 17 siklusta (grup 2), 11-15 yıl 18 siklusta (grup 3) ve <11 yıl 10 siklusta (grup 4). Sikluslar ayrıca maternal yaşa göre de 3 gruba ayrılmıştır ve yeniden analiz edilmiştir (<32 , 32-37, >38 yıl). Çalışmada, temel olarak fertilizasyon oranı (FO), implantasyon oranı (İO), klinik olarak hamilelik oranı (KHO) ve canlı doğum oranı (CDO) bulguları sonuçları değerlendirilmiştir.

Hiçbir bulguya göre vazektomi sonrası geçen sürenin etkilendiği görülmemiştir. En yüksek fertilizasyon oranı ve en yüksek canlı doğum oranı vazektomi sonrası geçen sürenin en uzun olduğu grupta gözlenmiştir. Bu bulgular hasta karakteristikleri ve stimülasyon rejimleri farklılıkları ile

izah edilememiştir. Maternal yaşa göre yapılan analizde, implantasyon oranında ve canlı doğum oranında azalan maternal yaşla ilişkili düzelme saptanmıştır. Canlı doğum oranları maternal yaş grupları için sırasıyla <32 yaş grubu için % 38.5, 32-37 yaş grubu için % 22.7 ve >38 yaş grubu için % 11.8 olarak tespit edilmiştir. Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre ICSI başarısında maternal yaş istatistiksel olarak anlamlı saptanırken vazektomi sonrası geçen süre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu veriler vazektomi sonrası ortaya çıkan obstruktif azospermili erkeklerdeki ICSI başarısının temel belirleyicisinin maternal yaş olduğunu ve vazektomi sonrası geçen sürenin önemi olmadığını ortaya koymaktadır. Bu iki merkezli retrospektif analizin sonuçları ile, geçirilmiş vazektomi sonrası ortaya çıkan obstruktif azospermi nedeniyle yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç duyan erkeklerin, cerrahi yöntemler kullanılarak elde edilen sperm ile uygulanan ICSI sikluslarının başarısında temel belirleyici faktörün maternal yaş olduğunu bir kez daha ortaya konmaktadır. Araştırmacılar, ayrıca obstruktif azospermili hastalarda sperm alımı esnasında MESA prosedürünü birincil uygulanması gerekli metod olarak önermektedirler. Bunun da nedenleri, tanının, gerekli durumlarda rekonstrüksiyonun ve de kriyoprezervasyon için büyük sayılarda sperm alınmasının mümkün olması olarak ortaya konmaktadır. De Croo ve Abdelmassih'in sırasıyla 1999 ve 2002 yıllarında yapmış oldukları çalışmalarda TESE yöntemi ile yapılan ICSI uygulamalarında vazektomi sonrası geçen sürenin ICSI başarısını negatif yönde etkilediğini ortaya koymuşlardır. Ancak bu çalışmada ise vazektomi sonrası geçen sürenin ICSI başarısında önemi olmadığı ortaya konmuştur. Bu çalışma ile ilgili muhtemel eleştirilerden birisi farklı gruplarda farklı oranlarda taze veya donmuş spermin kullanılmasının çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği yönünde olabilir.

Çeviri:

Op. Dr. Burak Turna

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

IUI, IVF ve ICSI sonuçları açısından sperm kromatin yapısı (SCSA) değerlendirme parametrelerinin prediktif değeri

Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. Hum Reprod. 2004 Jun;19(6):1401-8.

Sperm nükleer kondensasyonu kromozomların yeniden düzenlenmesi, DNA bağlayan proteinlerin geçişi ve transkripsiyonun değişimini içeren kritik olaylardan oluşan kompleks bir durumdur. Sperm kromatininin fertilizasyonda önemli bir etkisi olduğu bilindiğinden bu durumdaki bozukluklar erkek fertilitesi üzerinde negatif bir etkiye sahip olabilir. İnfertil erkeklerin fertil kontrollere göre daha fazla oranda kromatin defekti ve DNA kırılması olan spermere sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca, sperm DNA defektleri, yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) sonuçları üzerine muhtemel bir negatif etkiye sahiptir. İlk olarak Evenson tarafından tanımlanmış olan SCSA, asit-indüklenen in situ DNA denatürasyonuna hassasiyet olarak tanımlanan anormal kromatin paketlenmiş spermatozoayı ortaya koyan bir flow sitometrik tekniktir. Akridin orange boyama kullanılır. DNA kırıklarının düzeyi DNA fragmantasyon indeksi (DFI) ile uygun bir şekilde ifade edilir. 2 bağımsız çalışmada, DFI düzeylerinin $>30-40\%$ olması sperm konsantrasyonu, morfolojisi ve motilitesi ne olursa olsun fertilité ile in vivo uyumsuz bulunmuştur. SCSA metodunun çiftlerin gebelik oluşturma olasılığını belirlemek için YÜT programlarında rutin kullanımı önerilmiştir ancak YÜT öncesinde SCSA'yı rutin olarak önermek için bu metodun prediktif değeri geniş çalışmalarla test edilmelidir. Bu çalışma, SCSA ile değerlendirilen sperm kromatin defektleri ile IVF, ICSI ve IUI sonuçları arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılmıştır.

Sperm konsantrasyonu minimum $1.106/\text{ml}$ olanlar bu çalışmaya alındı. Kadın partnerler için çalışmaya alınma kriterleri ise; (i) yaş <40 , (ii) Body mass indeksi $<30 \text{ kg/m}^2$ ve (iii) bazal FSH $<12 \text{ IU/l}$ idi. Toplam 306 hasta çalışmaya alındı. 131'ine IUI, 109'una IVF ve 66'sına ICSI yapıldı. Sperm DNA hasarı SCSA ile ölçüldü. Hücreler FACS sort flow sitometri kullanılarak analiz edildi. Sperm kromatin hasarı, yeşil (doğal, çift sarmal DNA) den kırmızı (denatüre, tek sarmal DNA) fluoressansa olan metakromatik değişimin FCM ölçümleriyle derecelendirilebilir. DNA denatürasyonunu, kırmızının toplam (kırmızı+yeşil) fluoressans yoğunluğuna olan oranı DFI ile tanımladık. DFI değeri bir örnekteki her bir sperm hücresi için hesaplandı ve sonuçta DFI sıklık profili elde edildi. Ayrıca, yüksek DNA boya-

nırlılığı olan (HDS) hücrelerini de dikkate aldık. HDS, inkomplet kromatin kondensasyonu olan immatüre spermatozoayı karakterize eden ayrı bir semen popülasyonudur. İstatistiksel analiz SPSS 11.0 ile yapıldı. Sperm konsantrasyonu, progresif motil sperm yüzdesi, DFI ve HDS sonuçlarını içeren gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmede Mann-Whitney testi kullanıldı.

IUI için gebelik/doğum şansı, DFI $>27\%$ veya HDS $>10\%$ olan hastalara göre DFI $<27\%$ ve HDS $<10\%$ olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Olasılıklar (odds ratio-OR) oranı (95% güven aralığı) biyokimyasal gebelik, klinik gebelik ve doğum için sırasıyla 20 (2.3-117), 16 (1.9-137) ve 14 (1.6-110) idi. IVF ve ICSI sonuçları arasında DFI $<27\%$ olan grupta istatistiksel olarak fark saptanmadı. DFI $>27\%$ olan grupta ise, ICSI'nin sonuçları IVF'den istatistiksel olarak daha iyiydi. ICSI IVF ile karşılaştırıldığında, biyokimyasal gebelik için OR 26 (1.9-350) idi.

Buradan 2 ana sonuç çıkarılabilir:

1. DFI ve HDS gibi SCSA parametrelerinin kombine edilmesi IUI tedavilerinin sonuçları hakkında daha yüksek bir prediktif değer vermektedir.
2. Önceki yayınların tersine, DFI seviyesinin $>27\%$ olması, hem IVF hem de ICSI sonrası gebelik ve doğum oranlarıyla uyumluydu. Bundan dolayı eğer özellikle fertilizasyon metodu olarak ICSI seçilirse, in-vitro YÜT, sperm kromatin bütünlüğündeki bozukluğu kompanse edebilir gibi gözükmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları, DFI seviyesi $\% 27$ 'yi aştığında in-vivo gebelik elde etme şansının düşük olduğunu belirten yayınları doğrulamaktadır. Önceki yayınların tersine, bu çalışma DFI seviyesinin $>27\%$ olmasının, IVF ve ICSI'yi takiben oluşan gebelik ve doğum oranlarıyla uyumsuz olmadığını göstermiştir. Fazla sayıda sperm DNA kırıkları olan vakalarda en etkili metod olarak ICSI gözükmektedir. Bu makaledeki sonuçları doğrulamak için büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Dr. Burak Hoşcan
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Intrauterin inseminasyonda gebeliği belirleyici olarak, yıkama sonrası motil sperm sayısının etkinliği: Meta-analitik değerlendirme

van Weert JM, Repping S, Van Voorhis BJ, van der Veen F, Bossuyt PM, Mol BW. *Fertil Steril.* 2004 Sep;82(3):612-20

Üreme tıbbında hasta ve klinisyen açısından subfertil çiftlerin intrauterin inseminasyon (IUI), in-vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemlerinin hangisinden daha fazla yarar sağlayacağına karar vermek için bazı testlere ihtiyacı vardır. IUI'nun başarısı semen kalitesi de dahil birçok faktöre bağlıdır. WHO kriterleri normal sperm kalitesini belirtmekte ama bu kriterlerin ise IUI'de prognostik değeri kısıtlı kalmaktadır. Bu nedenle, yıkama sonrası total motil sperm sayısının (TMC) çiftlerin IUI, IVF veya ICSI uygulamalarından hangisinden yarar göreceğini belirlemede faydalı olabileceği önerilmektedir. IUI'da yıkama sonrası TMC'nin prognostik değeri hakkında birçok rapor mevcuttur. Değişik çalışmalarda IUI için önerilen yıkama sonrası ileri hızlı hareketli spermatozoa sayısı eşik değeri, 0.3 – 20 milyon/ml. arasında değişmekte olup, daha aşağı değerler önerilmemektedir.

Bu meta analizde, IUI için seçilmiş çiftlerde, yıkama sonrası TMC'nin muhtemel prognostik değeri incelenmiştir. Bilgisayar eşliğinde Medline ve Embase araştırmasında Mart 2003'e kadar olan veriler değerlendirilmiş ve 16 çalışma değerlendirme için uygun bulunmuştur.

Hiçbir çalışma tek başına yüksek sensitivite göstermesine karşılık, iki çalışma yıkama sonrası eşik değerini 3 milyon ve 5 milyon olarak çalışma gruplarında başarısız uygulamalar için % 100 spesifiteyi yakalamıştır. Yıkama sonrası TMC eşik değerleri 5 milyon alındığında, yüksek spesifite göstermekteydi. Eşik değerlerinin hazırlık sonrası 0.8 ile 5 milyon motil sperm sayısı olduğu durumlarda, IUI sonrası gebelik gelişmeme oranı % 99 - % 100 bulunmuştur. Oysa, gebelik gelişmesi için optimal bir eşik değeri elde edilememiştir.

Bu meta-analizde verilerin ilişkilendirilmesinin sınırlı olmasının altta yatan nedeni, çalışmalardaki heterojenite olup, IUI sonuçları yıkama sonrası TMC dışında kadının yaşı, tubal faktör gibi bir çok faktöre de bağlı olarak etkilen-

mektedir. Hatta bazı yayınlar, artan yaşın IUI sonuçları üzerindeki negatif etkisinin insemine edilen total motil sperm sayısındaki azalmadan daha fazla olduğu yönündedir. İkinci olarak, IUI sonuçlarına ovarian hiperstimulasyonun etkisi özellikle sperm yetersizliği olan hastalarda tartışılabilir bir konudur.

Farklı çalışmalarda eşik değerlerindeki değişkenlik, sperm hazırlamada farklı metodların kullanılmasına bağlanabilir. Swim-up tekniğinde total motil sperm sayısı Percoll izolasyonundan düşük olmasına rağmen, IUI sonrası oranları kıyaslanabilir derecedir. Randomize edilmiş kontrollü çalışmalarda, IUI'da basit yıkama modeli ile konsantrasyon farkına bağlı santrifüj yöntemi karşılaştırılmış ve tüm IUI popülasyonu ele alındığında IUI sonuçları arasında fark olmadığına karar verilmiştir. Bizim meta-analizimizde de motil spermatozoa elde etmek için basit yıkama kullanılan hiçbir çalışmada fark bulunamadı. Yıkama sonrası TMC için en iyi tahmin belirten eşik değerinin tespiti, dikkatli, spesifik ve geniş serili sperm hazırlama tekniği ve hasta topluluğu ele alınarak mümkün olabilecektir.

Sonuç olarak, inseminasyondaki yıkama sonrası TMC'nin değeri, IUI tasarlamının daha uygun olduğu çiftleri tespit etmekten çok, IUI'dan fayda görmeyecek çiftlerin seçiminin yapılmasında yarar. Bu konuda bilgi birikimi olmadığı sürece, fertilité çalışmalarındaki yıkama sonrası TMC nin eşik değeri her kliniğin kendi popülasyonu ve sperm hazırlama tekniğinden kaynaklanır. Yıkama sonrası TMC'nin ve diğer değişkenlerle birlikte IUI sonuçlarına olan etkilerinin, fertilité çalışmalarındaki prognostik değerinin incelenmesinde daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. M. Murat Yıldız

Ankara Mevki Askeri Hastanesi, Üroloji Bölümü

Yaşın insan sperm hücrelerinde apoptozis ve DNA çift sarmal kırıklarının üzerine etkisi

Singh NP, Muller CH, Berger RE.
Fertil Steril. 2003 Dec;80(6):1420-30

Sperm DNA'sı somatik hücre DNA'sından 6 kat daha yoğun ve 40 kat daha az hacme sahiptir. Bu yoğun yapı ve DNA'nın spesifik şekli DNA ve protaminler arasındaki disülfid bağları ile sağlanmaktadır. Sperm DNA'sının koruyucu özellikteki bu şekli dışında spermin içinde bulunduğu seminal sıvı yüksek antioksidan seviyeleri içerir. Bununla rağmen spermden DNA hasarı meydana gelmektedir. DNA'sı hasarlı sperm oranında artma infertilite nedeni olabilir. DNA'sı hasarlı sperm ile ilişkili olan apoptozis, embriyonik gelişim esnasında ve sonrasında meydana gelen normal bir olaydır. Apoptozis, spermatogenezde baskın olan ve DNA hasarı olmayan sağlıklı sperm seçilmesini sağlayan bir süreçtir.

Bu çalışmada yaş ile sperm DNA hasarı ve apoptozis arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla, yaşları 20-57 arasında değişen 40 infertil ve 26 sağlıklı toplam 66 erkek hasta incelenmiştir. Sperm DNA çift zincir kırıkları nötral mikrojel elektroforezis (COMET) yöntemi ile, apoptozis ise DNA difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca radyasyonun spermatozoa DNA'sına etkisi in-vitro değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar, erkeklerin farklı yaş sınırlarına ve klinik olarak infertil-sağlıklı olmalarına göre gruplara bölünerek hem kendi içinde hem de gruplar arasında incelenmiştir.

Abstinens süresi ile DNA hasarı arasında korelasyon saptanmamıştır. Semen analiz sonuçlarından sadece sperm motilite yüzdesi, genç yaş grubunda (sınır yaş değerleri 25 ve 35) ve sağlıklı grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. İyonizan radyasyona (0-200 rad) maruz bırakılan spermden comet boyutunda doğrusal artış izlenmiştir. Total comet yoğunluğu hariç tüm comet ölçüm değerlerinin yaş ile anlamlı olarak arttığı izlenmiştir. Fazla hasarlı DNA'sı olan sperm yüzdeleri, comet yoğunluğu, DNA kırık sayısı yaşlı gruplarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Fertilitenin yaş ile comet değerleri arasındaki sonuçları etkilemediği görülmüştür. Fertiliteye göre yapılan sınıflandırmada, sadece fazla hasarlı DNA'sı olan sperm oranının in-

fertil grupta yüksek olduğu saptanmıştır. Apoptotik spermlerin yüzdesi ise yaş ile negatif korelasyon sergilemiştir. Apoptozis, DNA kırık sayısı ile negatif korelasyonu hariç, semen analiz ve comet ölçümlerinin hiçbirisiyle korelasyon göstermemiştir. Fertilitenin apoptozis yüzdelere etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Bu sonuçlar erkek yaşının artması sonucu spermatogenez esnasında ve sonrasında apoptozis ile sağlıklı hücre seçilme sürecinde olası azalma nedeniyle hasarlı DNA'sı olan spermlerde artma olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte herhangi bir yaş aralığındaki erkeklerde hem bireysel hem birbirleri arasında DNA hasarındaki farklılıklardan dolayı, yaşın sperm DNA hasarını etkileyen tek faktör olmadığı sanılmaktadır. Hücre seçilme sürecinin yaşlanma ile azalması; azalan fertilite, fertilizasyon yetmezliği ve ölümcül malformasyonlarda artma gibi durumlardan sorumlu tutulabilir. Bu süreçteki azalmanın olası nedenleri; serbest radikallerin artışı, zararlı çevresel faktörlerle temasın devam etmesi, apoptotik yoldan sorumlu genlerdeki mutasyonlar olarak gösterilebilir. Daha az muhtemel nedenler ise; düşük apoptotik hız veya uzun abstinens süresi esnasında apoptotik hücrelerin kaybı olabilir.

Bu çalışmada gözlemlendiği üzere yaş, sperm DNA hasarı artışında ve hasarlı spermlerin yok edilmesini sağlayan apoptozisin azalmasında muhtemel bir faktördür. Bununla birlikte yaş ile bağımsız birçok çevresel faktör sperm kalitesinde bozukluğa yol açarak doğum kusurları, kanser ve zihinsel bozuklukları içeren önemli sonuçlara neden olabilir. Çevresel koşullar; DNA kırılmasına neden olabilir, spermatogenez esnasında DNA tamirini azaltabilir veya engelleyebilir, hasarlı hücrelerde apoptozisi engelleyebilir.

DNA hasarı ve muhtemel DNA tamirinin düşük seviyeleri karşısında apoptozis, hatalı genetik bilginin embriyoya aktarılmasını engelleyen son basamak olarak düşünülebilir. Germ hücrelerinde apoptotik olayların aşırı

meydana gelmesi, infertiliteye yol açan oligozoospermi veya azospermiye neden olabilir. Karşıt olarak, apoptotik olayların az meydana gelmesi hatalı DNA'sı olan spermin hayatta kalmasına ve erken embriyonik kayba veya sağlıklı yeni doğan bebeğe neden olacak fertilizasyona yol açabilir. Sağlıklı sperm DNA'sını koruyucu çevrenin spermatogenezis, sperm olgunlaşma-taşınması ve fertilizasyon

esnasında temini sağlıklı yeni doğan bebek ve yetişkinleri garanti edecektir.

Çeviri:

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

Testiküler germ hücrelerinin uzun süreli kültürü ve transplantasyonu

Jeong D, McLean DJ, Griswold MD.
J Androl. 2003 Sep-Oct;24(5):661-9

Kök hücreler, hem kendilerini yenileyebilme hem de farklı hücrelere dönüşebilme fonksiyona sahip hücrelerdir. Spermatogonyal kök hücreler erişkin vücutunda bölünmeye uğrayarak, yeni nesillere gen aktarımını sağlayan yegane hücrelerdir. Bu çalışma, in-vitro kültürde germ hücre proliferasyonu ve kültüre edilmiş germ hücrelerinin alıcı hayvana transplantasyonu sonrası matür spermatozoa üretim potansiyellerinin ölçülmesi amacıyla yapılmıştır.

Donör germ hücreleri, 4 ve 6 haftalık ROSA 26 farelerinden izole edilmiş ve Dulbecco's minimal essential medium (DMEM), fetal bovine serum (FBS), leuchemia inhibitory factor (LIF), interleukin-11 (IL-11), L-glutamine, sodium pyruvate, 2-merkaptoethanol, murine oncostatin M ve platelet-derived growth factor (PDGF) içinde kültüre edilmiştir. Primer kültürden 8-21 gün sonra donör germ hücrelerinden koloni geliştiği görülmüştür; koloniler 3 haftadan 2 aya kadar değişen sürelerde canlılıklarını devam ettirmişlerdir. Hücre kolonileri 3 aylık periyot boyunca 8 pasajla subkültüre edilerek proliferere olmuşlardır. Bu işlemin incelenmesinde koloniler X-gal ile boyanmıştır.

Sonuç olarak; büyüme faktörleri içeren kök hücre medyumumu ve DMEM içeren kontrol medyumunda kültüre edilen hücrelerden gelişen koloniler arasında, hücre proliferasyon oranları bakımından anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0,05$). Büyüme faktörleri içeren kök hücre medyumuyla kültüre edilen hücrelerin oluşturduğu koloninin çapının, yalnızca FBS'li DMEM içeren medyumla kültüre edilenlerden daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Koloni proliferasyonunu belirlemede 5-bromo-2'-deoxyuridine kullanılmıştır. Kültür medyumunda hücrelerin proliferasyonunun daha uzun süre devam etmesinin yanı sıra, bu kolonilerin alıcı testisine başarılı transplantasyonu sonrası 2. aydan itibaren testiste spermatogenezin başladığı da gösterilmiştir. Stem cell factor (SCF), bovine fibroblast growth factor (b-FGF) ve LIF gibi büyüme faktörlerinin primordiyal germ hücreleri, gonositler ve kök hücrelerin hayatta kalabilmesi ve proliferere olabilmesinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir.

Bu çalışmada, 4 haftalık farelerden alınan germ hücreleriyle yapılan kültür, 6 haftalıklardan hazırlanana göre daha yüksek değerde proliferasyon göstermiştir. Bu durumun, spermatogonyal kök hücre popülasyonunun gelişimi sırasındaki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çünkü testislerde spermatogonyal kök hücre sayısı, farenin yeni doğan döneminden erişkinliğine kadar artış gösterir. Buna göre 4 haftalık farelerdeki spermatogonyal kök hücrelerin, daha büyük farelerle karşılaştırıldığında şekillenmesi halen büyük oranda devam etmektedir ve bu yüzden kültürde daha fazla yanıt veriyor olabilir.

Bu sonuçlar erişkin germ hücreleri çeşitli büyüme faktörleri kullanılarak hazırlanan kültürde, embriyonal germ hücrelerine benzer şekilde proliferere olabilir ve koloniler geliştirebildiğini göstermektedir. Farenin testiküler proliferere germ hücre kolonilerindeki hücreler, embriyonal germ hücre kolonilerinin erken pasajındaki alkalen fosfataz aktivitesi gösteren hücrelere benzerler. Çalışmada germ hücre kolonilerinin alkalen fosfataz aktivitesinin kültürde de sürdüğü görülmüştür.

ROSA 26 donör farelerinden alınarak kültüre edilen germ hücreleri daha sonra alıcı farelere transplante edilmiş ve X-gal boyaması uygulanmış, histolojik taramadan geçirilmiştir. Ek medyumlarla kültüre edilen hücreler transfer edildiğinde alıcının tübüllerini kolonize etmiş, alıcı farede spermatogenez başlatmıştır. Transplante edilen germ hücreleri alıcı farede X-gal ile kuvvetle boyanmıştır. Ayrıca, 4 hafta süreyle kültürde tutulan germ hücreleri 1 ay boyunca dondurularak da saklanmıştır. Bu hücrelerin transplantasyonu, beş denekten 3'ünde donör kökenli spermatogenez başlatmıştır. Germ hücrelerinin kültürü için geliştirilmiş bu metodun ayrıca gen tedavisi ve transgenetik hayvanların üretimi çalışmalarında da kullanılabileceği düşünülmektedir.

Çeviri:

Uz. Bio. Çiğdem Gündüzbey

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi.

Kültür ortamında bekletilen immotil insan sperminde yapısal kromozomal aberasyonlar siktir

Watanabe S.
Hum Reprod. 2004 Apr;19(4):940-7

ICSI şiddetli astenozoospermili infertil olgularda uygulanabilecek tek tedavi yoludur. İmmotil spermiler kullanılarak yapılan ICSI ile çok sayıda gebelik ve canlı doğumlar rapor edilmiştir. Yine de tekrarlanmış girişimlerle de başarısız sonuçlar elde edilebilmektedir. İmmotil sperm kullanılarak yapılan ICSI'lerdeki başarısızlık oranları motil sperm kullanılarak yapılanlara göre daha yüksek olmaktadır. İmmotil spermelerde kromozomal bozuklukların sık görülmesi, ICSI lerdeki ortaya çıkan başarısız sonuçlar için açıklayıcı nedenlerden birisidir. Fakat sağlıklı erkeklerden elde edilen immotil insan spermi üzerine yapılan sitogenetik analizlerde, motil spermelerle karşılaştırıldığında yapısal aberasyonların sıklığı açısından önemli bir fark saptanabilmiş değildir. Benzer şekilde mikroenjeksiyon öncesi kültür ortamına bırakılan immotil spermelerle yapılan ICSI'lerde de başarısızlık oranları yüksektir. Yapılan bu çalışma ile fare oositleri içine ICSI yöntemi ile enjekte edilen immotil insan spermelerinin kromozomları üzerine olan kültür ortamlarının etkisi araştırılmış. Yine bu amaçla fertil donörlerden elde edilen ve farklı kültür ortamlarına bırakılan immotil spermeler fare oositleri içine enjekte edildikten sonra hibrid embriyolar elde edilmiş.

Bu amaçla 4 farklı deney hazırlanmıştır.

Deney 1 (immotil insan spermelerinin başlangıçta enjeksiyonu): Direkt olarak ejekülattan elde edilen immotil ve motil insan spermeleri 2 farklı grup olarak fare oositi içine enjekte edilmiştir.

Deney 2 (immotil insan spermi üzerine kültür ortamının etkisi): Mikroenjeksiyon öncesi immotil insan spermeleri 1,5-2,5 saat süre ile 18 °C'de 4 farklı kültür ortamlarından birinde (HEPES-BWW, modifiye BWW, modifiye human tubal fluid= mHTF, Dulbecco's phosphate-buffered saline= PBS) ya da seminal plazmada 5 farklı grup olarak bekletilmiştir. Sonrasında bu immotil spermeler fare oositleri içine enjekte edilmiştir.

Deney 3 (immotil insan spermi üzerine santrifüjün etkisi): Mikroenjeksiyon öncesi üzerine HEPES-BWW ek-

nen, birlikte santrifüje edilen ve edilmeyen immotil insan spermeleri 2 farklı grup olarak fare oositleri içine enjekte edilmiştir.

Deney 4 (donmuş çözünmüş immotil insan sperminin enjeksiyonu): HEPES-BWW veya seminal plazma ile santrifüje edilen donmuş-çözünmüş immotil sperm ve plazma içinde santrifüje edilen motil spermeler 3 grup olarak fare oositi içine enjekte edilmiştir.

Tüm deneylerde mikroenjeksiyondan 16-24 saat sonra ICSI oositleri birinci cleavage metafaz safhasına ulaştıklarında kromozom slaytları için hazırlanmıştır ve sonrasında sitogenetik olarak incelemiştir. 1. deneyde motil ve immotil spermelerdeki yapısal kromozomal aberasyonların insidansı arasında önemli bir fark yoktur. (% 4,5'e karşın % 3,4). Yine oosit survi oranları arasında da bir fark saptanamamıştır. ICSI oositlerinin gelişimi ile sperm motilitesi arasında ejekülattan direkt alınan spermeler için ilişki yoktur. 2. deneyde kültür ortamındaki immotil spermelerdeki kromozomal yapısal aberasyonlar seminal plazmada bekletilenlere oranla daha sık olarak saptandı. Bu oran seminal plazmada bekletilenlerde % 5,4 iken kültür ortamında bekletilenlerde % 14,3 (PBS) ile % 32,6 (mHTF) arasındadır. Yine oosit survi oranları da kültür gruplarında belirgin daha düşük saptanmıştır. 3. deneyde santrifüje immotil spermelerin % 48,1'inde yapısal kromozomlar aberasyonlar gözlenmiş. Santrifüje edilmemiş immotil spermelerde ise bu oran % 25,8 dir. 4. deneyde HEPES-BWW'e bırakılan ve santrifüje edilen donmuş çözünmüş immotil spermdeki yapısal kromozomal aberasyonların insidansı, seminal plazma içine bırakılan ve santrifüje edilen immotil spermelerden daha yüksektir. (% 62,2 e karşın % 17,2). Donmuş çözünmüş bir motil spermin seminal plazma içinde santrifüje edilmesi ile oluşan kromozomal aberasyon oranı ise sadece % 4 dür.

Bu çalışmada kültür ortamları ile veya santrifüj ile karşılaşan immotil spermelerdeki yapısal kromozomal aberasyonlarda artış olduğu ortaya konmuştur. Taze ejekülattan elde edilen immotil spermelerde ise istediği şekilde motil veya immotil olsun kromozomal

aberasyonlar açısından bir fark yoktur. İmmotil spermier kùltür ortamlarına kondukları zaman birinci cleavage metafaz safhasına ulaşan oosit sayıları ve oosit survi oranları düşme göstermektedir. Yine kùltür ortamındaki immotil spermin santrifüje edilmesi ile elde edilen oranlar çok daha olumsuz olmaktadır. Donmuş çözünmüş immotil spermier için de sonuçlar benzerdir. Özellikle kùltür ortamında yıkanıp santrifüje edilenlerde sonuçlar daha da kötü olmaktadır. Kriyoprezervasyon sonrası yapısal kromozomal aberasyonların insidansı immotil sperm gruplarında motil sperm grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Oysa motil spermierin dondurulması ile elde edilen sonuçlar

fresh semendeki motil ya da immotil spermierle elde edilen sonuçlarla hemen hemen aynıdır.

Fertil erkeklerin ejakülatlarındaki neredeyse tüm immotil spermierin genetik olarak normal olduğu ve bunların bir kısmının sperm hazırlığı için kullanılan kùltür ortamlarına bağılı olarak bütünlüklerini kaybettikleri bu yüzden de kolaylıkla sperm DNA'larında hasarlanma ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır.

Çeviri:**Dr. Umut Özdemir, Prof. Dr. Bülent Semerci****Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Azospermik erkek değerlendirme raporu

Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.
Fertil Steril. 2004 Sep;82 Suppl 1:S131-6.

Yaklaşık olarak çiftlerin % 15'i bir yıl boyunca korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edememektedir. İnfer-til çiftlerde % 20 oranında erkek faktörü sorumludur. Azospermi ejakülatta spermin tam olarak yokluğudur. İn-fertil erkeklerde % 10 - % 15 oranında azospermi görülür. Bu derleme azosperminin tanısı ve etiyolojisinin tanımlan-ması için önerileri göstermektedir. Ciddi oligospermili hastalarda aynı biçimde değerlendirilebilir.

Raporda sadece "önerilen" bölümler çevrilmiştir.

Azospermik Hastanın İlk Tanısı: Azospermi tanısı için, en az iki ayrı santrifüje edilmiş semen örneğinde sperm olmaması gerekir.

Azospermik Hastanın İlk Değerlendirmesi: Azosper-mik hastanın minimum ilk değerlendirmesi, ayrıntılı tıbbi hikâye, fizik muayene, serum testosteron ve FSH seviye-lerini içermelidir.

Azospermiyle İlgili Özel Durumların Değerlendirilmesi:

Vaz Deferensin Yokluğu (Vazal agenezi): Tedavide kon-jenital bilateral vaz deferens agenezisi (CBAVD) olan er-kek spermi kullanılacaksa, kadın partnerde CFTR (Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör geninde) mutasyonu için genetik testler yapılmalıdır. CFTR mutasyonu için kadın partnerin testleri pozitifse, erkek olguya da aynı şekilde test uygulanmalıdır. Eğer kadın partnerde CFTR mutasyon testleri negatifse, erkek partner testi isteğe bağlıdır.

Bilateral Testiküler Atrofi: Primer hipogonadizme bağlı azospermik bütün hastalara genetik test yapılmalıdır. Edi-nilmiş hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalarda fonksiyone ve nonfonksiyone hipofiz tümörü araştırılması,

serum prolaktin seviyesi ölçümü ve hipofiz görüntüleme-si ile yapılmalıdır.

Normal Ejekulat Volümlü Hastalar: Obstruktif ve no-nobstruktif azospermik hastaların ayrılması için normal testis boyutu, en az bir palpabl vaz deferens ve normal se-rum FSH seviyesi olan hastalara tanısal testiküler biyopsi yapılması endikedir. Vazografi diagnostik testiküler bi-yopsi sırasında eş zamanlı rekonstrüktif cerrahi düşünül-müyor ise yapılmamalıdır.

Düşük Ejekulat Volümlü Hastalar: Palpabl vaz ve düşük volümlü ejakülatı olan azospermik hastalarda üreme ka-nalı obstrüksiyonunun varlığını göstermek için testiküler biyopsi yapılabilir. Seminal vezikül aspirasyonu ile veya olmadan transrektal USG ve seminal vezikülografi distal erkek reproduktif kanal obstrüksiyonunu göstermek için kullanılabilir. Alternatif olarak vazografi yapılabilir, ancak aynı cerrahi işlem sırasında rekonstrüktif cerrahi yapıla-yacak ise uygulanmamalıdır.

Azospermik Hastalarda Genetik İnceleme: Nonobst-ruktif azospermi ve ciddi oligospermili hastalar potansiyel genetik bozukluk konusunda bilgilendirilmelidir.

Karyotip analizi, Y kromozom analizi genetik danış-manlık nonobstrüktif azospermili hastalara ICSI öncesi önerilmelidir. Genetik danışmanlık, erkek ya da kadında şayet genetik bozukluk şüphesi varsa önerilir.

Çeviri:

Dr. Bahattin Ulu, Yard. Doç. Dr. Murat Demirbaş
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Spermatik ven lökosit DNA'sında 8'hidroksi 2' deoksiguanozin'in oksidatif stres markırı olarak varikoselli hastalarda kullanılması

Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH.
J Urol. 2004 Oct;172(4 Pt 1):1418-21

Güncel çalışmalarda, sperm disfonksiyonu ile reaktif oksijen species'lerin (ROS) arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Sitoplazmada azalan antioksidan üretimi spermatozoayı oksidatif hasara karşı hassas hale getirmektedir. Bunun da ötesinde, oksidatif stresin varikosel hastalarında sperm disfonksiyonunda rol oynadığı bildirilmektedir. 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ROS tarafından aktive edilen DNA ürünlerinden biri olup, oldukça düşük miktarlardaki oksidatif DNA hasarını belirleyebilmekte ve yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) ve elektrokimyasal detektör sistemlerinde gösterilebilmektedir. Shen ve ark. Sperm DNA hasarının erkek infertilitesi ile yakından ilişkili olduğunu ve 8-OHdG'nin ROS tarafından teşvik edilen oksidatif DNA hasarını gösteren hassas bir markır olduğunu erkek infertilitesi ile ilgili çalışmalarında göstermişlerdir. Mitokondriyal DNA (mtDNA) doğrulama okuması işleminden geçmeden replike olabilmektedir. Aynı zamanda, DNA tamir sistemi mitokondride, nukleusda olduğundan daha az etkindir. Bu nedenle, mtDNA'nın mutasyon oranı nuklear DNA'dan 10-20 kat daha fazladır. Bu çalışma da oksidatif stres ve DNA hasarının varikosel ve subklinik varikosel hastaların da gösterilmesini amaçlamıştır. 8-OHdG miktarlarını spermatik ven lökosit DNA'sında ve sperm DNA'sında ölçülerek, mtDNA'nın 4977. baz çifti delesyonunu, varikosel ve subklinik varikosel hastalarının sperminde göstererek kontrol grubu ile elde edilen verilerle karşılaştırılmış.

32 genç erkek varikosel hastası, 20 genç subklinik varikosel hastası ve varikosel olmayan 15 genç normal erkek kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alınmış. Bütün hastalara skrotal Doppler ultrasonografi uygulanmış Subklinik varikosel dinlenme veya valsalva manevrası esnasında bir veya daha fazla venin maksimum çap olan 3 mm'den fazla olması ve retrograt akım göstermesi durumu ile tespit edildi (12). Grup 1 ve 2 de yer alan tüm fertil hastalar, skrotumda ve inguinal bölgede ağrı olması nedeni ile varikoselektomiye alınmışlar. Sigara içen kişiler, günde en az 1 paket içip 1 yıldan fazla süreden beri sigara içicisi olan kişiler olarak tanımlanmış. Kan örnekleri:

(1,5-2,0 ml) spermatik ve ilişkili periferik venlerden elde edildi varikosel ligasyonundan hemen önce kan örnekleri elde edilmiştir. Sperm hazırlanması: Her hastadan sperm 3-4 günlük abstinens sonrası elde edildi ve analizi bilgisayar asiste semen analizatorde yapıldı (CASA). Lökosit ve sperm DNA'sında 8-OHdG içeriğinin ölçülmesi: Total hücresel DNA içerisindeki 8-OHdG seviyesi HPLC elektrokimyasal ölçüm aleti ile (Bioanalytical Sys) Shigena ve ark.nın metoduna göre ölçülmüş. Spermatozoada mtDNA delesyonunun gösterilmesi: Sperm mtDNA delesyonları polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak gerçekleştirilmiş.

Varikosel hastası olan 32 kişiden 10'u fertil, 22'si infertil idi. 11 hasta sigara içicisi iken 21'i sigara içmemekteydi. 25 hastada sol varikosel, 7 tanesinde bilateral varikosel vardı. Subklinik hastaların (20) 9 tanesi fertil, geri kalan 11 tanesi infertil idi. 8 hasta sigara içerken, 12'sinde sigara tüketimi yoktu. 13 hastada sol varikosel görülürken, 7 tanesinde bilateral varikosel tespit edildi. Grup 1, 2 ve 3'de bulunan fertil erkeklerde semen analizleri normal olup, gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Tüm infertil hastalarda, fertil hastalara oranla kötü sperm fonksiyonu tespit edildi, 8-OHdG seviyeleri spermatik venlerdeki lökosit DNA'sında aynı hastaların periferik venlerden elde edilen DNA'lara göre fazla tespit edildi. Grup 1 ve 2 hastalarında bu fark anlamlı derecede fazla olmasına rağmen kontrol grubunu oluşturan grup 3 hastalarda fark bulunamadı. Grup 1 ve 2, grup 1 ve 3 ve grup 2 ve 3 arasında 8-OHdG miktarı spermatik ven sperm DNA'sında anlamlı ölçüde farklı idi ($p<0,001$). Periferik venden elde edilen sonuçlara göre spermatik vende fazla çıkan 8-OHdG grup 1 de, en çarpıcı farka sahip olmasına rağmen 3 grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı değildi.

Gruplar arasında 4977bç mtDNA delesyonu görülme sıklığı, spermde, % 40,6, % 20 ve % 0 olarak tespit edildi. İnfertil hastalar, fertil hastalar ile spermatik kord ve periferik ven lökosit DNA'sı 8-OHdG miktarı için karşılaştırıldığında, grup 1 ve 2 hastalarda yüksek saptandı. Bu durum sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla idi.

Grup 2 de bulunan spermalarında 4977 mtDNA delesyonu gösteren hastalarda 8-OHdG seviyeleri delesyon göstermeyen periferik vendeden elde edilen DNA'dan daha fazla tespit edildi. Bunların yanı sıra, grup 1 ve 2 hastalarda, sperm mtDNAsında delesyon görülen hastalarda 8-OHdG seviyeleri delesyon olmayan bireylere göre daha yüksekti. Grup 1, 2 ve 3'te spermatik kord lökosit DNA'sında tespit edilen 8-OHdG seviyeleri ile sperm DNA'sında bulunan miktar ile pozitif korelasyona sahip olduğu tespit edildi ($R= 0,74, 0,85, 0,92, p<0,001$). Spermatik venlerdeki lökosit DNA'sında bulunan 8-OHdG seviyelerinde hastaların unilateral veya bilateral olma durumlarına göre istatistiksel fark görülmedi. Bunlara ek olarak, lökosit DNA'sında yüksek 8-OHdG seviyeleri düşük sperm motilitesi ve az spermatzoa yoğunluğu kontrol grubu dışında kalan hastalarda korelasyon gösterdi.

Fizyolojik ve patolojik durumlarda oluşan ROS, hücresel membran lipitleri, proteinler ve nükleik asitler gibi hücresel yapılara zarar verirler. DNA hasarlarının bir kısmı ROS tarafından meydana getirilir ve bu durum 8-OHdG seviyelerindeki değişim ile gösterilebilmektedir. Varikosel ve subklinik varikosel hastalarının spermatik venlerinde meydana gelen serbest radikaller, periferik venlerden elde edilenlere göre daha fazla bulunabilir. Çünkü 8-OHdG seviyeleri spermatik korddan elde edilen lökosit DNA'sında daha fazladır. Ancak çalışmada, varikosel ve subklinik varikosel hastaları arasında lökosit DNA'sında 8-OHdG

seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Fraga ve ark. tarafından sigara içme alışkanlığının düşük antioksidan seviyeleri yaratarak sperm DNA'sı için hasar verici etkilerini arttırdığını saptamışlardır. Çalışmada sigara içme alışkanlığına sahip tüm hastalarda içmeyenlere göre 8-OHdG seviyeleri yüksek saptandı. Bu sonuca göre sigara içenlerde DNA hasarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, subklinik varikosele sahip hastalarda görülen 4977 bç delesyonunda 8-OHdG içeriğinin hem spermatik kord ve periferik kandan elde edilen lökosit DNAsında delesyon olmayanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

İlk defa bu çalışmada, varikosel ve subklinik varikosel hastalarında spermatik kord ve bununla ilişkili periferik kandan elde edilen lökosit DNAsında, 8-OHdG seviyeleri tespit edilmiştir. 8-OHdG seviyelerinin varikosel ve subklinik varikosel için, sperm mtDNAsında 4977bç delesyonu görülen hastalarda iyi bir oksidatif stres belirteci ve buna bağlı DNA hasarı için biyomarkör olabileceğini düşünmekteyiz.

Çeviri:

Op. Dr. Serdar Arısan, Doç. Dr. Turhan Çaşkurlu
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Üroloji Kliniği

Subinguinal varikoselektomiye yeni bir cerrahi yaklaşım: Arter ve lenfatik izolasyon tekniği

Harry Fisch, Cristopher W. Johnson, Jonathan B. Bingham, Aristotelis G. Anastasiadis
Urol int 2004;72(2)162-164

Varikoselektomi için cerrahi teknikler subinguinal, inguinal ve retroperitoneal yaklaşımları içerir. Yaklaşım yerine bakılmaksızın bir dereceye kadar büyütme gerekmektedir. Cerrahi teleskop “Lup” ve ameliyat mikroskobu önemli bir büyütme sağlar. İyi vizualize etmek ve anatomiyi iyi tanımlamak potansiyel komplikasyonları önleme açısından önemlidir. Eğer venler geride kalırsa nüks, iyi bağlanamazsa hematoma oluşabilir. Lenfatikler korunmazsa hidrosel, arter korunmazsa testis atrofisi gelişebilir. Eğer cerrahi anatomi doğru tanımlanabilirse bütün bu komplikasyonlar önlenir.

Bu teknikte cerrah ve asistan en az 2.5 kat büyütme cerrahi teleskop kullanırlar. Ameliyat mikroskobu da kullanılabilir. Subinguinal insizyonla girilerek eksternal inguinal halka ve eksternal oblik fasya açılmadan spermatik kord askıya alınır. İlk olarak spermatik kordun lateralindeki eksternal spermatik venler 3.0 ipekle bağlanır. Sonra testis doğurtularak daha distalde olabilecek eksternal spermatik venler bağlanır. Bundan sonra kremasterik fasya açılarak kord cerrahın parmağı üstünde yayılıp ductus deferens medialde tutularak korunmaya alınır.

Kordun içinde sıklıkla arter ve çeşitli kalibrede venlerin bulunduğu primer vasküler halka ile arterin bulunmadığı küçük venlerin bulunduğu sekonder venöz halka bulunur. Primer vasküler halka kaba diseksiyonla posterior kılıftan izole edildikten sonra arterin daha sıkı olması, pulsatil olması ve kord üstündeki tansiyon azaltıldığında ilk dolan damar olması rehberliğinde arterin tanımı yapılır.

Arteri, kendine eşlik eden venlerden diseke ve izole etmek için Keith iğnesinin arkası kullanılır. Keith iğnesi arterin altından geçirildikten sonra 3.0 ipek Keith iğne deliğine takılarak arterin altından çekilir ve ipek serbest bırakılır. Daha sonra Keith iğnesi primer vasküler halkanın al-

tından geçirildikten sonra aynı ipek iğnenin deliğine takılarak ipek vasküler halkanın altından geçirilerek arter dışında vasküler halka çevrelenmiş olur. Keza arter ayrıldığı gibi posterior kılıfta bulunan lenfatikler de ayrılmış olur. Primer vasküler halka böylece 3.0 ipekle bağlanır.

Sekonder venöz halka bağlanırken posterior kılıfta bulunan ve iki vasküler halka arasında kalan lenfatiklerin bağlanmamasına dikkat edilir. Kalan venler bağlandıktan sonra kord kanala yerleştirilip katlar kapatılır.

Varikoselektomiye bu yaklaşımın başarısı çeşitli anahtar noktalarla doğrulanmaktadır.

- 1) Cerrahin parmağıyla spermatik korda tansiyon uygulaması kaba diseksiyona, dokunun yerinde kalmasına ve anatominin daha iyi tanımlanmasına kolaylık sağlamaktadır.
- 2) İnternal spermatik venler gibi eksternal spermatik venler de bağlanmaktadır.
- 3) Primer vasküler halkanın posterior kılıftan izolasyonu lenfatiklerin ayrılması açısından kritiktir. Bu kaba bir diseksiyonla yapılabilmektedir.
- 4) Arterin primer vasküler halkadan ayrılması işleminde büyük bir dikkat ve artere zarar vermemek gerekir. Bu Keith iğnesinin kör ucuyla minimal bir manipulasyonla yapılabilmektedir.
- 5) Cerrahi lup ve ameliyat mikroskobu kord elemanlarının doğru tanımlanmasında mükemmel büyütme sağlar.

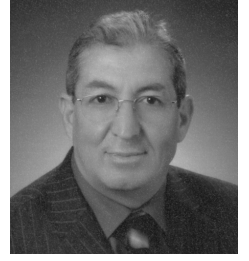
Bu rehber noktaların takibi başarılı bir arter ve lenf koruyucu varikoselektomiye izin verecektir.

Çeviri:

Uz. Dr. Nadir Kalfazade, Uz. Dr. Necati Gürbüz

Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Necmettin Çıkılı



Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji ABD Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Necmettin Çıkılı 1949 yılında Kayseri / Yahyalı'da doğmuş, ilk okulu Yahyalı'da, orta okulu Develi'de, liseyi Kayseri Lisesi'nde Tübitak bursuyla okumuştur. 1974 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirerek Haziran 1974'de Ege Üniversitesi Üroloji Kliniği'nde ihtisasa başlamış ve "Kronik prostatit tedavisinde transrektal antibiyotik enjeksiyonu" isimli ihtisas tezini yaparak 1977'de ihtisasını tamamlamıştır. Aynı klinikte başasistanlığa başlamış ve 1978 yılında askerlik nedeniyle ayrılarak Diyarbakır Asker Hastanesi'nde askerliğini tamamlamıştır. Askerlik sonu kadro sorunları nedeniyle üniversiteye dönerek 1980-1984 yılları arasında İzmir Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği'nde başasistan olarak çalışmış, 1984 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD'na uzman olarak girmiştir. 1989 yılında doçent, 1996 yılından beride profesör olarak aynı klinikte kısmi statüde öğretim üyesi olarak çalışmaktadır.

Evli ve bir çocuk babası olan Prof. Dr. Necmettin Çıkılı Ege Üniversitesi Üroloji ABD'daki birçok yeniliğin başlan-

gıcını yapmıştır. Bunlar içerisinde radikal sistektomi, radikal prostatektomi, ureterorenoskopik girişimler, nefron sparing parsiyel nefrektomiler, augmentasyon sistoplastileri, ESWL- TURP, androlojik ameliyatlar, subinguinal varikosektomiler, peyronie cerrahisi, penil rekonstrüksiyonlar, revaskülarizasyonlar olarak sayılabilir. 1991 yılında Aile Planlaması ve İnfertilite (Tüp Bebek) merkezinde görev alarak androloji seksiyonunu organize etmiş ve uzun süre bizzat orada çalışarak infertil erkeklerin sadece ürologlar tarafından değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Bir yıldan beri de PVP Green Light ile ilgilenmektedir.

Üroloji son derece sabır isteyen bir meslektir. Çıkılı, özellikle yeni gelişmeleri uygulama aşamasında daha sabırlı olmak gerektiğine inanıyor. Bu aşamada kendi meslektaşlarımızın dahi zorluk çıkartabildiğini söylüyor. Her yeni ortaya atılanın da bir yenilik olamayacağını ve insana en az zararı vererek en iyi sonucu almanın hedef olması gerektiğini vurguluyor, tüm meslektaşlarımıza sevgi ve saygılarını sunuyor.

Kadın genital cinsel uyarılmasında biyokimyasal mediyatörler ve disfonksiyonun potansiyel mekanizmaları

Abdullah Armagan, M.D., Noel N. Kim Ph.D., Abdulmaged M. Traish, Ph.D.
Boston University, School of Medicine, Institute for Sexual Medicine

Giriş:

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu temel olarak istek, orgazm, uyarılma ve ağrı bozuklukları şeklinde sınıflandırılmakta ve kadınların % 22-43'ü bu durumdan etkilenmektedir (1). Uyarılma bozuklukları, kişisel distrese sebep olan yeterli cinsel heyecanı oluşturma veya sürdürmede persistent ya da rekurren yetersizlik olarak tanımlanır (2). Kadın genital uyarılma bozukluklarının tedavisini etkin bir şekilde yapabilmemiz için, santral ve periferik yollar aracılığıyla kadın genital cinsel uyarılma cevaplarını düzenleyen biyokimyasal ve fizyolojik mekanizmaları bilmemiz gerekir. Kadın cinsel cevabının karışıklığı ve mevcut deneysel modellerin yetersizliği bu alandaki gelişmeleri zorlaştırmaktadır.

Kadın genital uyarılma cevabı genital engorjman, şişme ve lubrikasyonu içine alan nörovasküler bir olaydır (2). Genital vasokonjesyona bağlı vajinal lubrikasyon klitoral, vajinal ve labial kan akımının artması sonucu oluşur. Vajinal engorjmanın hemodinamik durumu, lamina propria içindeki musküler ve vasküler yatağın düz kaslarının tonusu ile sağlanmaktadır. Lokal regulatuar mekanizmalarla düzenlenen klitoral-vajinal düz kas fonksiyonunu yeterince anlamak için mevcut bilgiler halen kısıtlıdır. Bu mekanizmaların hormonal ortam ve hastalık durumlarında nasıl değiştirildikleri de merak konusudur. Cinsel uyarılma bozukluğu olan kadınlar vajinal lubrikasyonda azalma, uyarılma zamanında gecikme, vajinal ve klitoral duyuda azalma ve orgazm güçlüğünü içeren cinsel şikayetlerle başvururlar. Bütün bu durumlar, ilio-hipogastrik arteriyel yataktaki vasküler yetmezlikten kaynaklanabilmektedir (2). Bu bölümde, kadın cinsel uyarılması, bozukluklarındaki biyokimyasal mediyatörler, etki mekanizmaları ve bu alandaki gelişmeler tartışılacaktır.

Kadın genital cinsel uyarılma cevabının fizyolojik mediyatörleri:

Genital hemodinaminin fizyolojisi muhtelif lokal nörot-

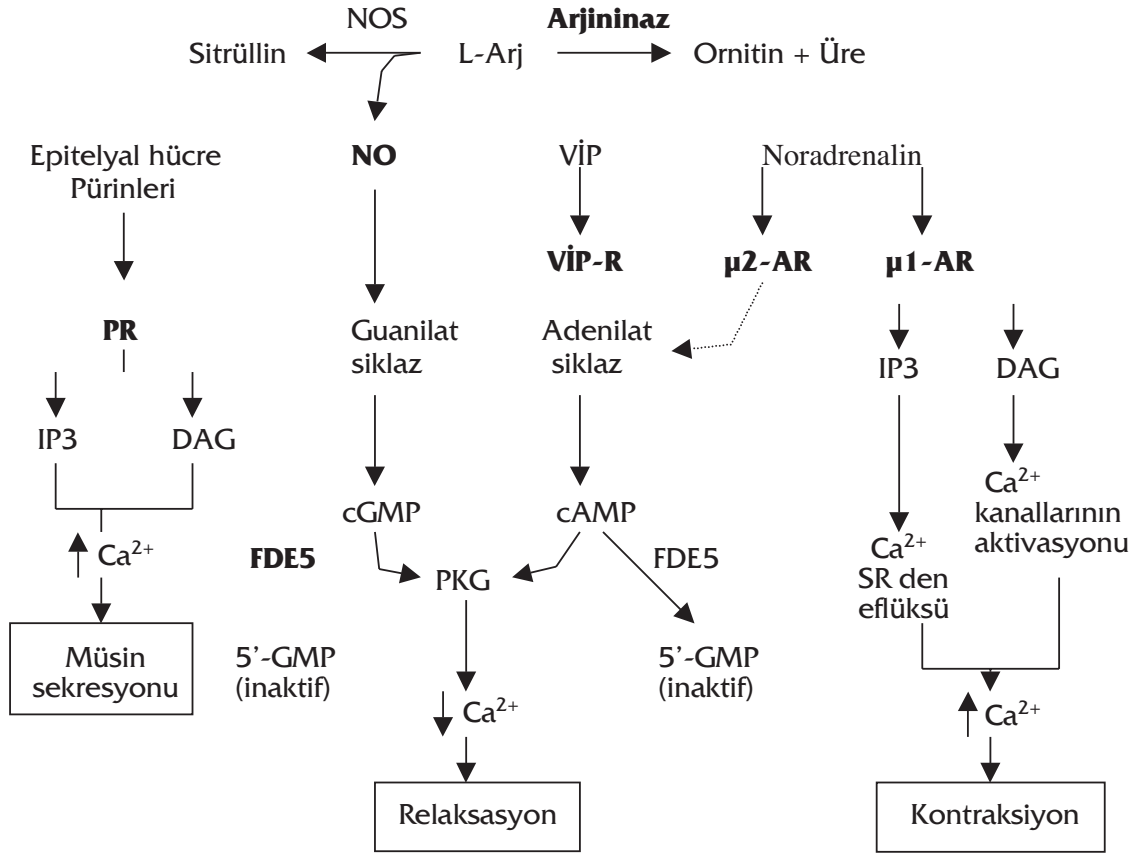
ransmitterler, vazoaktif ajanlar, seks steroid hormonları ve growth faktörler tarafından düzenlenen kompleks nörovasküler bir olaydır. Bu durum, dokunun yapısı ve fonksiyonel bütünlüğüyle hayli ilişkilidir (1-6).

Kadın cinsel uyarılma cevabının nörotransmitterler tarafından kontrolü:

Adrenerjik, kolinerjik ve non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) nörotransmitterlerle ilgili olarak insan, sıçan ve tavşan vajinasında gösterilen birkaç çalışma vardır (4-7). Bununla birlikte, genital uyarılma cevabını düzenleyen bu nörotransmitterlerin etki mekanizmaları tam bilinmemekte olup aktif olarak araştırılmaktadırlar. Temelde stimülasyon olmadığı zaman sempatik sinir uçlarından noradrenalin salgınır, genital organlarda kan akımı azalır ve zayıflayan hemodinami sonucunda kontraksiyon oluşur. Noradrenalinin, organ banyosu çalışmalarında doza bağımlı olarak klitoral ve vajinal düz kaslarda kontraksiyona neden olduğu gösterilmiştir (7-9). Cinsel uyarılmayı takiben genital organlarda vasokonjesyon, vajinal lubrikasyon ve genital duyarlılıkta artma meydana gelmektedir. Pelvik sinirin stimülasyonu sonucu genital kan akımı ve vajinal lubrikasyonda artış olduğu gösterilmiştir (6,8,10-13). Genital vasokonjesyonun artmasından parasempatik sinirlerden salınan nitrik oksit (NO) (5,9,11) ve vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) (3) gibi nörotransmitterlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu mediyatörler, vasküler ve non-vasküler düz kas kontraktilesini düzenleyerek alfa adrenoseptör yolunu inhibe ederler ve kan akımını kolaylaştırırlar (Şekil 1)).

Genital cinsel uyarılma cevabının iyileşmesinde alfa adrenoseptör blokerlerinin rolü

Adrenoseptör yolunun, vajinal ve klitoral düz kasların bazal kontraktıl durumunu koruduğu, genital uyarılma bittiği zaman vajinal engorjmanı da normale getirdiği düşü-



Şekil 1: Vajinal düz kas kontraktilesini düzenleyen biyokimyasal yollar ve vajinadaki vasküler ve non-vasküler düz kas kasılmasının mekanizmaları. Kısaltmalar: AR, Adrenoseptör; 5'-AMP, 5'-adenosin monofosfat; 5'-GMP, 5'-guanozin monofosfat; cAMP, adenosin3',5' monofosfat; cGMP, guanozin 3',5' monofosfat; DAG, diasilgliserol; İP3, inozitol trifosfat; L-Arg, L-arjinin; NO, nitrik oksit; NOS, nitrik oksit sentaz; PDE, fosfodiesteraz; PR, pürinoseptör; PKG, protein kinazG; SR, sarkoplazmik retikulum; VIP, vazaaktif intestinal polipeptit; VIP-R, VIP reseptörü

nülmektedir (2). Bununla birlikte, vajinada $\mu 1$ ve $\mu 2$ adrenoseptör protein ekspresyonunu hem radyoligand binding hem de in-vivo hayvan modellerindeki çalışmalarda gösterilmiştir (7,8).

Genel anestezi altında tavşanların vajinasına μ -adrenoseptör antagonistleri verilmesi sonucu pelvik sinir stimülasyonu yapıldığı ve yapılmadığı zamanki kan akımının süresi ve amplitüdünde göze çarpan bir artış olduğu gösterildi (7). Bundan dolayı genital(klitoris ve vajina) doku-daki fonksiyonel $\mu 1$ ve $\mu 2$ adrenoseptörler, vasküler ve non-vasküler düz kas tonusunu düzenlerler ve dolayısıyla adrenoseptör yolu, genital hemodinamde çok önemli bir regülatördür. Fentolaminle yapılan klinik çalışmalarda cinsel uyarılma bozukluğu olan postmenopozal kadınlarda vajinal lubrikasyonun arttığı bildirilmektedir (14). Böylece alfa-adrenoseptör blokajı, kadın cinsel uyarılma bozukluklarının tedavisi için umut verici olabilir.

NO-cGMP Yolu

Organ banyosu ile yapılan çalışmalarda NO-cGMP yolunun, tavşan klitoral düz kas tonusunun modülasyonunda önemli bir sinyal mekanizması olduğu gösterilmiştir (9). Bununla birlikte NO in vajinal düz kas kontraktilesindeki rolü halen net olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda Giralddi ve ark. rat vajinası ile yaptıkları organ banyosu çalışmalarında NO-cGMP yolunun vajinal non-vasküler düz kas relaksasyonunda anahtar bir mediatör olduğunu göstermişlerdir (5). Kim ve ark., tavşan modelinde NO-cGMP yolunun anahtar enzimlerinin inhibitörlerini kullanarak genital doku oksihemoglobin (infrared spektroskopi kullanarak) ve vajinal kan akımı (laser doppler flowmetri kullanarak) üzerine etkilerini araştırdılar (11). L-NAME ile NO sentezinin inhibisyonu sonucunda pelvik sinir stimülasyonu ile genital kan akımının azaldığı ve fosfodiesteraz

tip(PDE)5 inhibitörünün (sildenafil) verilmesiyle ise genital kan akımının arttığı gösterilmiştir (10,11). Tavşan modelinde L-NAME in intravenöz olarak verilmesi sonucunda genital doku oksihemoglobin seviyesinde % 66 ve vajinal kan akımında % 53 azalma olduğu gösterildi (11). Bu düşüş sistemik arteriyel basınçta % 20-30 luk bir artışa rağmen gerçekleşti. Bir guanilat siklaz inhibitörü olan ODO, vajinal kan akımında % 37 lik bir düşüş gerçekleştirirken sildenafilin, vajinal kan akımını % 44 artırdığı saptandı (11). Ayrıca ratlarda NO donörlerinin topikal olarak verilmesiyle yapılan çalışmalar sonucunda da vajinal kan akımının arttığı tespit edildi (15). Tüm bu gözlemler göz önüne alındığında NO-cGMP yolunun, vajinal hemodinamide önemli bir regülatör olduğu söylenebilir (Şekil 1).

Cinsel fonksiyon için bir potansiyel hedef olarak PDE 5

Kültürlerde PDE 5'in vajina ve klitoris düz kas hücrelerinde expresse edildiği ve ayrıca PDE 5 inhibitörü verildiğinde vajinal ve klitoral kan akımının pelvik sinirin stimülasyonu ile kolaylaştığı bildirilmektedir (10,11). Sağlıklı kadınlarda yapılan klinik çalışmalar, sildenafilin plasebo ile karşılaştırıldığında uyarılma, orgazm ve hoşlanmayı anlamlı olarak iyileştirdiği saptandı (16). Bununla birlikte bu çalışmalar sınırlı ve tartışmalı olarak kaldı. Cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınların tedavisinde PDE 5'in rolü hormonal ortamdaki farklılık ile komplike olabilir ve daha geniş çaplı araştırmalara gereksinim vardır.

Cinsel fonksiyonda bir potansiyel hedef olarak Arjininaz

Arjininaz, L- arjininin hidrolizini katalizleyerek L-ornitin ve üreye dönüşümünü sağlayan bir metaloenzimdir (17). Ekstrahepatik arjininaz II, L-argininin biyomevcudiyetini düzenler ve indirek olarak ise NO sentaz aktivitesini regüle eder (Şekil 1). Kim ve ark. enzim aktivitesini ölçmek suretiyle vajinal dokudaki argininaz ekspresyonunu tespit ettiler (17). 2(S)-amino-6-boronohekzanoik asid (ABH) tanımlanması ile argininaz daha iyi karakterize edildi. Genel anestezi altındaki tavşanlarda argininaz inhibitörü olan ABH'in genital doku oksihemoglobin düzeyinde 2.1 kat bir artışa neden olduğu ve vajinal kan akımını % 34 artırdığı, dolayısıyla ekstrahepatik arjininazın genital kan akımını regüle etme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (18).

Vajinal ıslaklığın düzelmesi için non-hormonal hedef olarak pürin reseptörleri

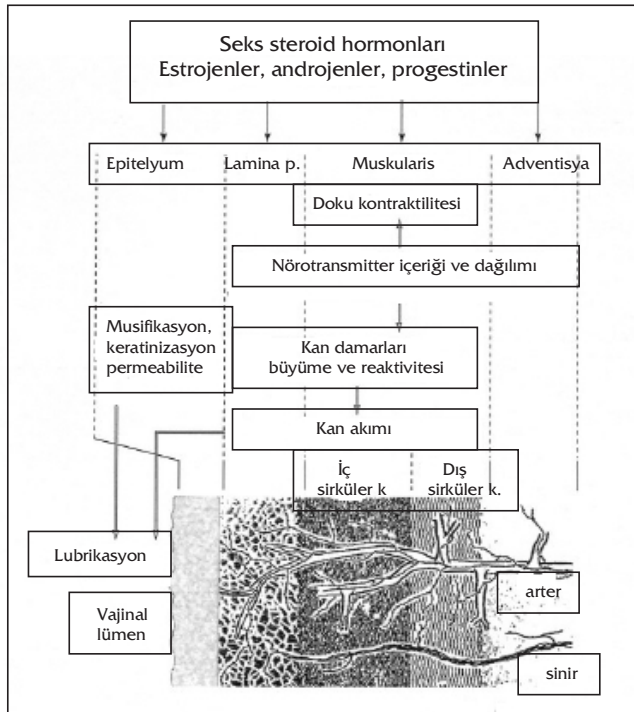
Min ve ark. hem vajinal ve servikal dokudaki P2Y2 reseptör ekspresyonunu hem de iki yeni reseptör agonisti olan INS45973 ve INS365 in vajinal ıslanma üzerine etkilerini araştırdılar (22). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, plasebo ile tedavi edilen overektomize hayvanlarda vajinal ıslaklık anlamlı olarak düşüktü. INS365 (% 8.1) ve INS45973 (% 0.9)'ün topikal olarak uygulanması sonucu kontrol hayvanlarıyla vajinal ıslaklık karşılaştırıldığında ıslaklık, overektomize hayvanlardaki vajinal ıslaklığa benzer ya da anlamlı olarak daha yüksekti. İn situ hibridizasyon çalışmalarında P2Y2 reseptör mRNA'nın endoservikal- servikal bezler, epitelyum ve vajinanın squamoz epitelyumuna lokalize olduğu gösterilmiştir. Böylece serviks ve vajinada P2Y2 reseptörlerinin stimülasyonu östrojenden mahrum bırakıldığı durumda vajinal ıslaklığı artırmaktadır. P2Y2 reseptör agonistleri, post-menopozal kadınlarda vajinal kuruluğu tedavi etmek için potansiyel non-hormonal alternatif olarak düşünülebilir.

Kadın cinsel uyarılma cevabının VİP tarafından regülasyonu

İnsan vajinasının, VİP immunoreaktif sinir fibrilleri ile ağırlıklı olarak innerve edildiği bilinir. VİP'in, kadın genital sisteminin sinir fibrillerinde sinaptik veziküllerin içinde lokalize olduğu bildirilmektedir (2). VİP içeren sinir fibrilleri, non-vasküler düz kasları, kan damarlarını ve epitelyal hücreleri innerve etmekte gibi gözükmektedir. VİP, konsantrasyona bağlı olarak vajinal kan akımını artırır. Tüm bu bulgulara göre VİP, seksüel uyarılma sırasında gözlenen lokal fizyolojik değişikliklerin kontrolüne katılabilir (genital vazodilatasyon ve vajinal lubrikasyonda artma) (3) (şekil 1). İn-vitro çalışmalarda VİP'in vajinal ve klitoral düz kas relaksasyonunu kolaylaştırdığı tespit edilmiştir (8). Bununla birlikte hayvan modellerindeki çalışmalarda genital vasokonjesyonu artırdığına dair bir bulgu elde edilmemiştir. Bütün bunlar göz önüne alındığında, nörotransmitterler tarafından genital uyarılmanın modülasyonu, türe spesifik farklılıkların mevcudiyetini göstermektedir.

Genital uyarılma cevabının seks steroidleri tarafından düzenlenmesi

Seks steroid hormonlarının genital organların fonksiyonlarını ve genital uyarılma cevabını regüle etmede çok önemli görevleri vardır. Seks steroid hormonları vajinanın farklı hücresel komponentlerini regüle eder. Bu hücresel etkileşimlerin her biri büyüme, nöronların fonksiyonu, kan damarları, düz kaslar ve epitelyal hücreler gibi spesifik fizyolojik hadiseleri etkiler. Steroidler: 1) Nörotransmitterlerin sentez, sekresyon ve geri alımını, 2) Vasküler ve non-vasküler düz kas kontraktilesini, 3) Epitelyumun musifikasyon, keratinizasyon ve permeabilitesini, 4) Otokrin-parakrin büyüme faktörleri, vasoaktif ve trofik maddelerin üretimini regüle edebilirler. Ayrıca, steroidler vajinadaki konnektif doku matriksinin sentezi, depozisyonu ve yeniden yapılanmasını düzenleyebilir. Gelişen hipoteze göre cinsel stimulasyonu takiben bozulan genital uyarılma sonucu arterial akımın azalmasına bağlı olarak klitoral ve/veya vajinal engorjmanda yetersizlik olduğu ve vajinal lubrikasyonun azaldığı belirtilmiştir (2). Sex steroid hormonları bu fizyolojik süreçleri regüle eder ve biz bu mekanizmaları iyi anlayabilirsek steroidlerin cinsel uyarılmadaki rolünü daha iyi tespit edebiliriz.



Şekil 2: Vajinal fonksiyonun seks steroidleri tarafından regülasyonu.

Kadın genitallerinin yapısının korunması üzerine östrojenlerin etkileri iyi dökümente edilmiştir. Vajinal duvarın kalınlığı ve plikal yapısı, vajinal lubrikasyonda olduğu gibi östrojene bağımlı olduğu düşünülmektedir (2). Östrojen yetersizliğinde vajinal atrofi olur ve bunun sonucunda da travmalara karşı daha hassas, kuru, asidik ortamı azalmış olan enfeksiyonlara daha yatkın bir vajen oluşur. Östrojenler ayrıca kan akımının korunmasında olduğu kadar genital duyarlılıkta da etkilidir (19). Son çalışmalar steroid hormonlarının vajinadaki NO sentaz ekspresyonunu farklı olarak regüle ettiğini göstermiştir (20,21). Böylece vajinal kan akımı ve kompliansındaki değişiklikler endokrinolojik duruma ve dolaşımdaki androjen ve östrojenlerin seviyesine bağlı olabilir. Steroid hormonların genital fizyolojik cevapları düzenlemesindeki potansiyel mekanizmalar Şekil 2’te özetlenmiştir (2).

Genital uyarılma cevabının östrojenler ile kontrolü

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda bilateral overektomiye takiben kandaki östrojen seviyesinin azaldığı, pelvik sinirin stimulasyonu sonucu vajinal kan akımının düştüğü, vajinal yapının değiştiği ve lubrikasyonun azaldığı tespit edilmiştir (10,22). Overektomi vajinal musküler tabakada göze çarpan inceltme, epitelyal ağırlıkta azalma sonucu anlamlı vajinal atrofiye neden olmakta ve bu da vajinal duvarın incilmesiyle sonuçlanmaktadır. Ayrıca, Min ve ark., pelvik sinirin stimulasyonundan sonra, intakt grupla karşılaştırdıklarında basal vajinal sıvı sekresyonunda azalma olduğunu göstermişlerdir. Overektomize hayvanlara östrojen verildiğinde, genital kan akımı ve lubrikasyonun düzeldiğini tespit etmişlerdir (10). Rat modelinde yapılan bir çalışmada östrojenlerin, kan damarlarının büyümesini, nörotransmitterlerin sentezini ve büyüme faktörlerini regüle ettiği gösterilmiştir (23). Östradiol infüzyonun, intakt hayvanlarla karşılaştırıldığında epitelyal ağırlığı artırdığı ve musküler tabakayı ise parsiyel olarak restore ettiği saptanmıştır. Daha önemlisi aynı çalışmada östrojen verildikten sonra, pelvik sinir stimulasyonu sonucu genital engorjman ve vajinal sıvı transudasyonunun arttığı tespit edilmiştir. Bütün bu gözlemler neticesinde östradiolün açık bir şekilde vajinal hemodinamiyi regüle ettiği söylenebilir.

Genital uyarılma cevabının testosteron tarafından kontrolü

Overektomi yapılmış tavşanlara testosteron verildiğinde musküler tabakayı komplek olarak restore ettiği, epitel-yal kalınlığı ise parsiyel olarak iyileştirdiği saptanmıştır (8). Vajinal doku striptinde yapılan organ banyosu çalışmalarında elektriksel alan stimülasyonu (EFS), frekansa bağlı olarak relaksasyona neden oldu. Östradiol infüzyonu yapılan overektomize hayvanlardan alınan dokularda ise anlamlı olarak relaksasyonun inhibe olduğu görüldü. Oysa ki testosteron infüzyonunun bu cevapları anlamlı olarak artırdığı gözlemlendi (8). Vajinal dokunun VIP yardımcı relaksasyonu, plasebo ya da östradiol infüzyonu yapılan overektomize hayvanlardan alınan dokularda biraz düşüktü. Ancak testosteron infüzyonu yapılan hayvanlardan alınan dokularda bu cevap artmıştı. EFS ya da ekzajenöz noradrenalin ile kontraksiyon yapıldığında overektomi ya da steroid hormon infüzyonu ile cevap anlamlı olarak değişmedi. Bununla birlikte, testosteron infüzyonlu hayvanlardan alınan dokularda noradrenaline kontraktıl cevap anlamlı olarak daha büyüktü (8). Bu gözlemlere göre testosteron, vajinal non-vasküler düz kas kontraktılıtesinde

önemli bir regülatör olabilir.

Sonuç:

Cinsel stimülasyona genital cevap nörotransmitterler, büyüme faktörleri ve seks steroid hormonları tarafından düzenlenen kompleks nörovasküler bir olaydır. Son birkaç yıl içinde genital uyarılma cevabının altında yatan fizyolojik ve biyokimyasal mekanizmaları araştıran hayvan modelleri geliştirildi. Çalışmalar adreseptör yolunun vajinanın vasküler- non vasküler düz kas kontraksiyonu, vajinal duvar kompliansı ve vajinal kan akımı için önemli bir regülatör olduğunu göstermektedir. NO-cGMP yolu vajinal ve klitoral perfüzyonun önemli bir regülatörüdür. Araştırmalar ayrıca, vajinal kontraktılite ve genital hemodinaminin düzenlenmesinde seks steroid hormonlarının önemli görevlerinin olduğunu göstermektedir. Seks steroid hormonları, sadece genital dokunun yapısal bütünlüğüne değil aynı zamanda genital seksüel cevabı da etkilemektedir. Bu alandaki araştırmalar daha çok genital cinsel uyarılma bozukluklarının potansiyel tedavisi için hedef olarak, biyokimyasal yolları tanımlamaya yönelik yoğunlaşmaktadır.

Kaynaklar:

- Goldstein I. Female sexual arousal disorder: new insights. *Int J Impot Res* 12(suppl 4). 2000 ;S152-7.
- Traish A.M, Kim N.N, Munarriz R, Goldstein I. Female sexual genital arousal: biochemical mediators and potential mechanisms of dysfunction. *Drug Discovery Today* 2004 Vol.1, No.1: 91-7
- Levin R.J. VIP, vagina, clitoral and periurethral glans--an update on human female genital arousal. *Exp Clin Endocrinol*. 1991;98(2):61-9.
- Giuliano F, Rampin O, Allard J. Neurophysiology and pharmacology of female genital sexual response. *J Sex Marital Ther*. 2002;28 Suppl 1:101-21.
- Giraldi A, Alm P, Werkstrom V, Myllymaki L, Wagner G, Andersson KE. Morphological and functional characterization of a rat vaginal smooth muscle sphincter. *Int J Impot Res*. 2002 Aug;14(4):271-82.
- Giuliano F, Allard J, Compagnie S, Alexandre L, Droupy S, Bernabe J. vaginal physiological changes in a model of sexual arousal in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Jul;281(1):R140-9.
- Kim NN, Min K, Huang YH, Goldstein I, Traish AM. Biochemical and functional characterization of alpha-adrenergic receptors in the rabbit vagina. *Life Sci*. 2002 Nov 1;71(24):2909-20.
- Kim NN, Min K, Pessina MA, Munarriz R, Goldstein I, Traish AM. Effects of ovariectomy and steroid hormones on vaginal smooth muscle contractility. *Int J Impot Res*. 2004 Feb;16(1):43-50.
- Cellek S, Moncada S. Nitric oxide neurotransmission mediates the non-adrenergic non-cholinergic responses in the clitoral corpus cavernosum of the rabbit. *Br J Pharmacol*. 1998 Dec;125(8):1627-9.
- Min K, Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish A. Effects of ovariectomy and estrogen and androgen treatment on sildenafil-mediated changes in female genital blood flow and vaginal lubrication in the animal model. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Nov;187(5):1370-6.
- Kim SW, Jeong SJ, Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. Role of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in regulation of vaginal blood flow. *Int J Impot Res*. 2003 Oct;15(5):355-61.
- Park K, Goldstein I, Andry C, Siroky MB, Krane RJ, Azadzo KM. Vascuogenic female sexual dysfunction: the hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. *Int J Impot Res*. 1997 Mar;9(1):27-37.
- Park K, Ahn K, Lee S, Ryu S, Park Y, Azadzo KM. Decreased circulating levels of estrogen alter vaginal and clitoral blood flow and structure in the rabbit. *Int J Impot Res*. 2001 Apr;13(2):116-24.
- Rosen RC, Phillips NA, Gendrano NC 3rd, Ferguson DM. Oral phentolamine and female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther*. 1999 Apr-Jun;25(2):137-44.
- Pacher P, Mabley JG, Liaudet L, Evgenov OV, Southan GJ, Abdelkarim GE, Szabo C, Salzman AL. Topical administration of a novel nitric oxide donor, linear polyethylenimine-nitric oxide/nucleophile adduct (DS1), selectively increases vaginal blood flow in anesthetized rats. *Int J Impot Res*. 2003 Dec;15(6):461-4.
- Caruso S, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Agnello C. The function of sildenafil on female sexual pathways: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Oct 10;110(2):201-6.
- Kim NN, Christianson DW, Traish AM. Role of arginase in the male and female sexual arousal response. *J Nutr*. 2004 Oct;134(10 Suppl):2873S-2879S; discussion 2895S.
- Cama E, Colletuori DM, Emig FA, Shin H, Kim SW, Kim NN, Traish AM, Ash DE, Christianson DW. Human arginase II: crystal structure and physiological role in male and female sexual arousal. *Biochemistry*. 2003 Jul 22;42(28):8445-51.

19. Sarrel PM. Ovarian hormones and vaginal blood flow: using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of postmenopausal women. *Int J Impot Res.* 1998 May;10 Suppl 2:S91-3; discussion S98-101.
20. Al-Hijji J, Larsson I, Batra S. Al-Hijji J, Larsson I, Batra S. Effect of ovarian steroids on nitric oxide synthase in the rat uterus, cervix and vagina. *Life Sci.* 2001 Jul 27;69(10):1133-42.
21. Traish AM, Kim NN, Huang YH, Min K, Munarriz R, Goldstein I. Sex steroid hormones differentially regulate nitric oxide synthase and arginase activities in the proximal and distal rabbit vagina. *Int J Impot Res.* 2003 Dec;15(6):397-404.
22. Min K, Munarriz R, Yerxa BR, Goldstein I, Shaver SR, Cowlen MS, Traish AM. Selective P2Y2 receptor agonists stimulate vaginal moisture in ovariectomized rabbits. *Fertil Steril.* 2003 Feb;79(2):393-8.
23. Kim SW, Kim NN, Jeong SJ, Munarriz R, Goldstein I, Traish AM. Modulation of rat vaginal blood flow and estrogen receptor by estradiol. *J Urol.* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1538-43.

Stoma ve cinsellik

Yard. Doç. Dr. İkbâl Çavdar, Yard. Doç. Dr. Ayfer Özbaş
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Cerrahi Hemşireliği AD

Stoma, bağırsak sistemine yönelik sorunlar içinde ve özellikle de kanser olgularında boşaltımı sağlamak için bağırsağın geçici ya da sürekli olarak karın duvarına ağızlaştırılması olarak tanımlanmakta ve yaşam için gerekli olduğu belirlenen durumlarda yaygın bir biçimde uygulanmaktadır. Normal yoldan boşaltımın gerçekleştirilememesi sonucunda zorunlu olarak stoma girişimi uygulanan hastalar hem bireysel hem de toplumsal açıdan önemli bir sağlık sorunu yaşama gerçeği ile karşı karşıya gelebilmektedir. Boşaltım biçimindeki bu farklılık stomalı bireyde psikolojik, fizyolojik ve sosyal problemlerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (1,2,3).

Hasta açısından büyük bir girişim olarak kabul edilen ve yaşam sürecini yoğun bir biçimde etkileyen stoma uygulamalarında bireyin tamamıyla yeni bir yaşam biçimine adaptasyonu söz konusu olmaktadır (3). Stomalı bireyler için stomaya adaptasyonun büyük bir süreç olduğu, stomalı bireylerin beden imajında bir değişiklik ve beden bir kısmının kaybına bağlı olarak acı bir reaksiyon deneyimledikleri, her bireyin başa çıkma mekanizmalarını farklı kullandığı ve uyum sürecinin bireye bağlı gerçekleştiği belirtilmektedir. Üzüntü süreci esnasında psikolojik desteğe gereksinim duyan bireyin;

- Beden imajı
- Aile sorumluluğu
- Yaşam stilindeki değişiklikler
- Seksüel aktiviteleri hakkında kaygıları mevcuttur (4).

Yaşamda birçok birey için doyumlu bir seksüel fonksiyonun önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Doyumlu bir seks yaşamının öz - saygı, gurur ve üretkenliği artırmasının yanı sıra fiziksel sorunları azalttığı da ifade edilmektedir (5).

Yaşamın herhangi bir döneminde planlı ya da acil olarak gerçekleştirilen operasyonların, bireyin cinsel yaşamını etkilediği özellikle genç yaşta ve bekar yetişkin gençler üzerinde travma verici olan stomanın, beklenmedik bir zamanda ve plansız olarak gerçekleştirilmesinin bi-

reylerin seksüel rol ve fonksiyonlarında büyük bir değişiklik yaşamalarına ve cinsel yaşamlarının doğrudan etkilenmesine neden olduğu belirtilmektedir (6,7). Ameliyat olan bir çok stomalı birey, cerrahi girişimin ve sonrası tedavi biçiminin ortaya çıkardığı fizyolojik ve psikolojik etkilerden dolayı ameliyat sonrası çeşitli cinsel güçlükler yaşayabilmektedir (8).

FİZYOLOJİK ETKİLER: Erkeklerde rektum veya mesanenin çıkarılmasından sonra impotans, orgazmik disfonksiyon, ejakülasyon yetersizliği ve sterilite görülebilmektedir .

Özellikle yaygın lenf nodülü diseksiyonu uygulanan hastalarda ameliyat sonrası seksüel fonksiyon bozukluğunun potansiyel bir sorun olabileceği belirtilmektedir. Perianal diseksiyonlarda parasempatik ve sempatik sinirlerin hasara uğramasının erkeklerde impotansa neden olabileceği ve psikolojik etkenlerin de etkisinin söz konusu olabileceği ifade edilmektedir (3,4,9). Erkeklerde fiziksel değişikliğin boyutu sadece ereksiyon ve ejakülasyonu kontrol eden sinirlerdeki hasarın derecesine bağlıdır. Rektum ve mesanedeki malign oluşumların çıkarılması için uygulanan radikal rezeksiyonlar önemli ereksiyon gücüne neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalar, kolon kanseri için uygulanan ameliyatlarda impotans sıklığının % 24 - % 75 arasında dağıldığını göstermektedir. Yine sinir hasarına bağlı olarak erkek hastaların % 15'inde cinsel aktivite azalması görüldüğü bildirilmektedir (3,8).

Kadında ise genellikle pelvik cerrahi, vajinanın bir kısmı ya da tamamı çıkarılmadıkça seksüel duyguların canlanmasını etkilememektedir. Kadın hastalarda geniş pelvis yapısının sinir yaralanma oranında bir düşüşü beraberinde getirme avantajına karşın, vajinanın kısılması ya da alınması durumunda vajinal kayganlıkta azalma ve pelvisdeki skar doku bölgesi varlığının birleşme sırasında ağrı hissine neden olabilmektedir (3,4,8,10). Koitus sırasında ağrı hisseden stomalı kadınlara pozisyon değişikliği tavsiye edilmelidir.

Doğum yapma yaşındaki ostomili kadınların hekimin de fikri alınarak diğer çiftler gibi normal bir yaşam süreci içinde, anne olmalarında sakınca olmadığı bilinmektedir. Uterusun genişlemesiyle stomada yer değişimi olabileceği, hastanın stomanın yerini görmede ve torbayı değiştirmede zorluk çekebileceği ve düzenli olarak kontrollere gelmesinin önemi açıklanmalıdır (9,10). Stoma cerrahisi sonrası hamile kalmak istemeyen kadınlarda oral kontraseptifler uygun şekilde absorbe olmadıkları için doğum kontrolünde başka yöntemlere başvurusu gerektiği söylenmelidir (10).

PSİKOLOJİK ETKİLER: Bireylerin temel gereksinimlerinin alt basamağında yer alan ve öncelikle karşılanması gereken seksüel gereksinimler, seksüel rol ve fonksiyonlarında değişiklik deneyimleyen stomalı hastalarda psikolojik sorunlara kaynak oluşturabilmektedir (3,7). Stomalı bireyler rehabilitasyon süresince bir çok psikolojik engelle karşı karşıya kalabilmekte ve bu engeller sadece cinsel fonksiyonu değil bireyin tüm yaşamını etkileyebilmektedir. Stomalı bireylerde en belirgin psikolojik etki hastanın değişen beden imajıdır (8). Beden imajında değişiklik; suçluluk, utanma ya da nefret duygularıyla sonuçlanmaktadır. Genelde stoma oluşumu değişim yaratan bir ameliyat olarak gözlenmektedir. Hastalık ya da ameliyat nedeniyle beden imajında oluşan değişikliğe uyum sağlaması gereken bireyin desteğe gereksinimi vardır. Birey ve ailesine bireyin düşünceleri, duyguları ve değerleri ile bir bütün olduğu, hastalık/ fiziksel değişim önemli olsa da bu bütünlüğe zarar veremeyeceği vurgulanmalıdır. Beden imajını sağlıklı kılmak için ameliyatın oluşturduğu fiziksel değişiklikler doğru tanımlanarak bireyin vücudunu yeni haliyle kabul etmesine yardımcı olunmalıdır. Bireye stomanın anüs ve mesane gibi aynı amaçla fonksiyon gören yaşam kurtarıcı bir oluşum olduğu anlatılmalıdır (3,11).

Literatürde stomalı hastaların seks yaşamları hakkında sürekli anksiyete ve korku duymaları üzerinde durulmakta ve stomanın gürültülü, iğrenç koku saçan, kontrol edilemeyen bir gelişim olduğu ve onların bireysel cinsellikleri üzerinde utandırıcı bir etki yapabileceği ve bu nedenle duyacakları korku ve anksiyetenin seksüel performanslarını zayıflatabileceğinden söz edilmektedir (3,7). Ameliyat sonrası ostomili erkeklerin yaşadığı seks problemlerinin çoğunun psikolojik faktörlerden kaynaklandığı ancak psi-

kolojik ve fizyolojik faktörler arasındaki farkı belirlemenin zor olduğu belirtilmektedir. Stomalı bireylerde ameliyat sonrası;

- Radyoterapi, kemoterapi ve ilaçlar seksüel fonksiyonu değiştirebilmekte,
- Hormonlar ve hastanın fiziksel sağlığı arzularını baskılayabilmekte,
- Ağrı kesici ilaçlar ve antiemetikler cinsel isteği azaltabilmekte,
- Hastalığın neden olduğu genel yorgunluk, cinsel istekleri baskılayabilmektedir (4,9).

Yeni ostomili bir erkek için bu faktörler önemlidir ve seksüel ilişkilerinde psikolojik bir engel oluşturabilir. Seksüel aktivitelerine yeniden geri dönebilme, giyim sitilinin değişmesi, torba ile uyuma, gaz çıkarma, koku varlığı, temizlik ve stomanın varlığını başkalarına söyleyip- söyleyememe kararı, stomalı hastaların endişeleri arasındadır. Yani sıra seksüel partner bulamayacağı korkusu ya da partneri tarafından reddedilme korkusu önemli endişelerden biridir (4,9). Bireyin endişelerini açıklaması için birey cesaretlendirilmeli, geçici bir seksüel disfonksiyonla karşılaşılan bireye anlayış ve destek sağlanmalıdır. Ayrıca, stomalı bireylere cinsel yaşama uyumda kolaylık sağlayabilecek bilgiler verilmelidir. Bu bilgiler;

- Cinsel yaşamla ilgili duygularını partneri ile paylaşma,
- Sevgisini sarılma, el ele tutuşma gibi davranışlarla ifade etme,
- Partneri ile aynı yatakta yatma alışkanlığını sürdürme,
- Romantik bir ortam yaratma (mum ışığı, güzel bir müzik vb.)
- Beraber olmadan önce duş alma, tahrik edici çamaşırlar giyme,
- Beraber olma esnasında daha küçük torba, opak torba ya da tıpa kullanma,
- Farklı pozisyonlar deneme,
- Seksüel açıdan partneri orgazm oluncaya kadar mastürbasyon, manual stimülasyon, oral-genital seks, erekte olmayan penisi vajenin içine bastırarak sokma ve içerde sürtünme yapmaksızın pubisin hareketini sağlama gibi çeşitli cinsel doyum yollarını kullanma (3).

İlave olarak, stomanın anüs yerine kullanılmamasının önemi açıklanmalı ve kullanılması durumunda stomanın travmatize olabileceği konusunda stomalı birey bilgilendirilmelidir (3).

Kaynaklar:

1. Aksoy G, Stomalı hastanın bakımı, I. Ulusal Stoma Bakım Hemşireliği Sempozyumu, Özer Matbaacılık, İstanbul, 1995; 13-20.
2. Şelimen D, Stomalı hastalara genel bir bakış, I. Ulusal Stoma Bakım Hemşireliği Sempozyumu, Özer Matbaacılık, İstanbul, 1995; 3-4
3. Çavdar İ, Kolostomili hastaların kolostomilerine uyumlarında hemşirelik eğitiminin etkinliği, I. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı Doktora Tezi, İstanbul, 1999
4. Lewis SM, Collier JC, Heitkemper M, Medical Surgical Nursing, Mosby-Year Book, st. Louis, 1996; 1245
5. Kanan N, Aksoy G, Stoma sonrası cinsel sorunlarda danışmanlık, I. Ulusal Stoma Bakım Hemşireliği Sempozyumu, Özer Matbaacılık, İstanbul, 1995; 35-38
6. Tekin T, Ekizler H, Stomalı bireyler ve eşlerinde cinselliğin korunması, I. Ulusal Stoma Bakım Hemşireliği Sempozyumu, Özer Matbaacılık, 1995; 39-41
7. MacArthur A, Sexuality and the stoma: helping patients to cope, Nursing Times, September 25, 92; 39, 1996
8. Eti Aslan F, Gürkan A, Şelimen D, Stomalı hastanın cinsel sorunları ve bu sorunlara yönelik hemşirelik yaklaşımları, I. Ulusal Stoma Bakım Hemşireliği Sempozyumu, Özer Matbaacılık, İstanbul, 1995; 32-34
9. Lewis SM, Heitkemper M, Dirksen SR, Medical Surgical Nursing, Mosby, st. Louis, 2000.
10. Sucu N, Abdominal stomalı hastaların bireysel özellikleri ile benlik saygıları arasındaki ilişki, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 1998, İstanbul
11. Kanan N, Beden imajı ve stoma, Akdeniz Bölgesi Stoma Bakım Hemşireliği Kursu 16-20 Haziran, Adana, 1997.

Hemşirelerde kadın cinsel fonksiyonları konusunda bilgi düzeyinin sorgulanması

Sezgin Güvel, Fatma Çulha, Fatma Yaşar, Şenay Volkan, Fatma Boyam, Levent Peşkircioğlu
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,

ÖZET:

Amaç: Bu çalışmada hemşirelerin kadın cinsel fonksiyonları hakkındaki bilgi düzeyini değerlendirmek ve bu konudaki düşüncelerini sorgulamak amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Bu çalışmada kadın cinsel anatomisi, epidemiyolojisi, fizyolojisi ve fizyopatolojisi hakkında 29 sorudan oluşan bir sorgulama formu toplam 200 hemşireye dağıtılmış ve kapalı zarf ile toplanmıştır. Formların 106 tanesi yanıtlanarak geri dönmüştür. Çalışmaya katılan 106 kişinin yaşları 21-30 arasında (ort. 24.9 ± 2) idi. Sorulara verilen yanıtlar ile katılımcıların bazı demografik özellikleri (yaş, medeni durum, evlilik süresi ve eğitim düzeyi) istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca hemşirelik eğitimi boyunca kadın cinsel fonksiyonları ile ilgili verilen eğitimin yeterliliği, kadın hastalar tarafından kendilerine cinsellik ile ilgili soru sorulup sorulmadığı, bu konuda yapılan çalışmaların gerekliliği ve daha ileri bilgiye ihtiyaç duyup duymadıkları ile ilgili sorular soruldu.

Bulgular: Sorulara verilen ortalama doğru yanıt sayısı 17 ± 4 (% 58.6) olarak saptandı. Doğru yanıt oranları anatomi sorularında % 76.7, epidemiyoloji sorularında % 42, fizyoloji ve fizyopatoloji ilgili sorularda ise % 58.6 olarak bulundu. Kadın cinsel fonksiyonları hakkında bilgi düzeyini 72 kişi (% 68) yetersiz olarak değerlendirdi. Sorulara verilen doğru yanıtlar ile yaş, medeni durum, evlilik süresi ve eğitim düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Çalışmaya katılan hemşirelerin hepsi hemşirelik eğitimi sırasında kadın cinsel fonksiyonları konusunda yeterli eğitimin verildiğini düşünüyordular. Meslek yaşamları boyunca en az bir kez kadın hastalar tarafından cinsel yaşamları ile ilgili soru sorulan hemşire sayısı 27 (% 25.4) olarak saptandı. Bu konuda yapılan çalışmaları gerekli bulup bulmadığı ve bu konuda daha ileri bilgi sahibi olmayı isteyip istemedikleri sorusuna 96 (% 90.6) kişi olumlu yanıt verdi.

Sonuç: Bu çalışmaya katılan hemşirelerin tümü kadın cinsel sağlığı konusunda verilen eğitimi yetersiz bulmakta ve kadın cinsel fonksiyonları konusunda daha ileri bilgilere ihtiyaç duyduklarını ifade etmektedirler. Kadın cinsel fonksiyonları konusunda toplumun bilgi sahibi olması, bunu bir hastalık olarak görüp tedavi çözümlerini araştırması için gerek hemşirelerin gerekse doktorların bilgi düzeyinin artması bu konudaki ilk basamağı oluşturacaktır.

Anahtar Sözcükler: Kadın cinsel fonksiyonu, hemşire, bilgi, eğitim.

AMAC:

Organik hastalıklar, travma veya cerrahi sonucunda ortaya çıkan fiziksel veya psikolojik sorunlar hastaların cinsel yaşamını olumsuz etkileyebilir. Cinsel yaşam kalitesinin iyi olmasının yaşam kalitesini artırıcı bir etken olduğu göz önünde bulundurulduğunda hastaların sistemik değerlendirilmesinde cinsel yaşam ile ilgili sorgulamanın da yapılması önemli olacaktır. Merill ve Thornby'nin yaptıkları bir çalışmada doktorların % 93'ünün cinsel öykü alınmasının önemine inanmalarına rağmen bunların büyük çoğunluğunun cinsel sorgulama yapmadıkları ortaya çıkmıştır (1). Bunun nedenleri arasında hastaların bu konuyu konuşmaktan utanması ve cinsel öykünün hastanın asıl sorunu ile ilgili olmaması yanında, doktorların bu konu hakkında bilgilerini yeterli görmemesi de yer almaktadır. Bu konuda yapılan değişik çalışmalar hemşirelerin de cinsellik konusundaki yeterli bilgi düzeyinin, hastaların bu tür sorunları ile ilgilenmelerinde temel etken olduğunu göstermektedir (2,3,4).

Her geçen gün sayıları artan araştırmalar ve ortaya çıkan yeni keşifler sonucunda kadın cinsel fonksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek önem kazanmakta ve daha çok konuşulmaktadır. Bu çalışma ile hemşirelerin kadın cinsel fonksiyonları hakkındaki bilgi düzeyini değerlendirmek ve bu konudaki düşüncelerini sorgulamak amaçlanmıştır.

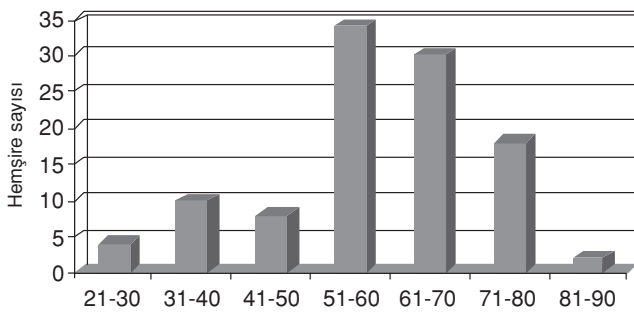
MATERYAL METOD:

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezinde çeşitli bölümlerde görev yapan hemşireler arasında yapılmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülere çalışmanın amacı anlatılmış ve 29 sorudan oluşan bir sorgulama formu verilmiştir. Formlar daha sonra kapalı zarf ile tekrar toplanmıştır. Toplam 200 form dağıtılmış olup bunların 106 tanesi yanıtlanmıştır. Çalışmaya katılan 106 kişinin yaşları 21-30 arasında (ort. 24.9 ± 2) idi. Soruların 20 tanesi çoktan seçmeli, 9 tanesi ise doğru/yanlış olmak üzere 2 seçenekli idi. Soruların 4 tanesi anatomi, 3 tanesi epidemiyoloji, 22 tanesi ise fizyoloji ve fizyopatoloji konusunda idi. Sorulara verilen yanıtlar ile katılımcıların bazı demografik özellikleri (yaş, medeni durum, evlilik süresi ve eğitim düzeyi) Lojistik regresyon analizi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Ayrıca hemşirelik eğitimi boyunca kadın cinsel fonksiyonları ile ilgili verilen eğitimin yeterliliği, kadın hastalar tarafından kendilerine cinsellik ile ilgili soru sorulup sorulmadığı, bu konuda yapılan çalışmaların gerekliliği ve daha ileri bilgiye ihtiyaç duyup duymadıkları ile ilgili sorular soruldu.

BULGULAR:

Çalışmaya katılan hemşirelerin 20'si (% 18.8) evli 86'sı (% 81.2) ise bekardı. Üniversite mezunlarının sayısı 78 (% 73.5), meslek lisesi mezunlarının sayısı ise 28 (% 26.5) idi. Sorulara verilen ortalama doğru yanıt sayısı 17 ± 4 (6-24 arasında), yani % 58.6 olarak saptandı. Şekil 1 doğru ya-



Şekil 1: Doğru yanıt yüzdesine göre hemşire sayısının dağılımı

nıt yüzdesinin hemşire sayısına göre dağılımını göstermektedir. Doğru yanıt oranları anatomi sorularında % 76.7, epidemiyoloji sorularında % 42, fizyoloji ve fizyopatoloji ilgili sorularda ise % 58.6 olarak saptandı. 34 kişi (% 32) kadın cinsel fonksiyonları hakkında bilgi düzeyini yeterli, 72 kişi (% 68) ise yetersiz olarak değerlendiriyordu. Kadın cinsel fonksiyonları konusunda kendi bilgi düzeylerini yeterli bulanların doğru yanıt ortalaması 18.7 ± 2.5 , yeterli bulmayanlarınki ise 16.25 ± 4.2 idi ($p > 0.05$). Sorulara verilen doğru yanıtlar ile yaş, medeni durum, evlilik süresi ve eğitim düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmaya katılan hemşirelerin hepsi hemşirelik eğitimi sırasında kadın cinsel fonksiyonları konusunda yeterli eğitimin verilmemesini düşünüyorlardı. Meslek yaşamları boyunca en az bir kez kadın hastalar tarafından cinsel yaşamları ile ilgili soru sorulan hemşire sayısı 27 (% 25.4) olarak saptandı. Bu konuda yapılan çalışmaları gerekli bulup bulmadığı ve bu konuda daha ileri bilgi sahibi olmayı isteyip istemedikleri sorusuna 96 (% 90.6) kişi olumlu yanıt verirken 10 (% 9.4) kişi olumsuz yanıt verdi.

Kaynaklar:

1. Merrill JM and Thornby JI. Why doctors have difficulties with sexual histories. *Sothorn Medical Journal* 1990; 83(6): 613-617
2. Lewis S and Bor R. Nurses' knowledge of and attitudes towards sexuality and the relationship of these with nursing practice. *J Adv Nurs* 1994; 20(2): 251-259

TARTIŞMA:

Kadın cinsel fonksiyonları konusunda toplumun bilgi sahibi olması, bunu bir hastalık olarak görüp tedavi çözümlerini araştırması için gerek hemşirelerin gerekse doktorların bilgi düzeyinin artması bu konudaki ilk basamağı oluşturacaktır. Cinsel sağlık konusundaki derslerin okullarda verilmesi toplumun bu konuda bilinçlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bunun yanında sağlık çalışanlarının eğitimlerinde tıpkı erkek cinsel sağlığı gibi kadın cinsel sağlığı konularının da yer alması gereklidir. Bu çalışmadaki en önemli sonuçlardan biri çalışmaya katılanların tümünün kadın cinsel sağlığı konusunda verilen eğitimi yetersiz bulmalarıdır. Yine hemşirelerin büyük çoğunluğu (% 90.6) kadın cinsel fonksiyonları konusunda daha ileri bilgilere ihtiyaç duymaktadır. Hemşirelerin bu konuda bilgi donanımının artması hastaların bu tür sorunları ile daha çok ilgilenmeleri ve bu konuda sorun yaşayan hastaların bilgilendirilmesi ve yönlendirilmesi açısından önemlidir.

Hemşireler arasında yapılan bir çalışmada çalışmaya katılanların % 88'i cinsel sağlık konusunda hemşirelerin bilgi düzeyini yetersiz bulduklarını ifade etmektedir (5). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya katılanların % 34'ü kendi bilgi düzeylerini yeterli bulduklarını ifade etmiş olmalarına karşın, bilgi düzeylerini yetersiz bulanlarla karşılaştırıldıklarında verilen doğru yanıt oranı açısından anlamlı fark olmadığı görülmektedir. Yine yapılan çalışmalar göstermektedir ki hemşireler cinsel sağlık konusunda ne kadar bilgi sahibi ise hastaların bu tür sorunları ile o kadar daha fazla ilgili olmaktadır (2,3,4).

Kadın cinsel sağlığı üroloji, kadın hastalıkları ve psikiyatri gibi bölümleri ilgilendiren ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir konudur. Hiç şüphesiz hemşireler de bu takımın içerisinde yer alması gereken ve bu multidisipliner yaklaşımın pek çok aşamasında önemli roller üstlenen bir grubu oluşturacaklardır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça yeni bir konu olan kadın cinsel sağlığı konusunda, her şeyden önce sağlık çalışanlarının bilgi düzeyinin yeterli olması gereklidir. Bu çalışma, sağlık çalışanlarının önemli bir çoğunluğunu oluşturan hemşirelerin kadın cinsel sağlığı konusunda bilgi düzeylerinin artmasını istediklerini göstermektedir. Bu bilgi birikimi, hastaların doğru bilgilendirilmeleri ve sorunlarına çözüm arayışları konusunda yardımcı olacaktır.

3. Quinn-Krach P and Van Hoozer H. Sexuality of the aged and the attitudes and knowledge of nursing students. *J Nurs Educ* 1988; 27(8): 359-363
4. Webb C. A study of nurses' knowledge and attitudes about sexuality in health care. *Int J Nurs Stud* 1988; 25(3):235-244
5. Giddings LS, Wood PJ. Revealing sexuality: have nurses' knowledge and attitudes changed? *Nurs Pract N Z* 1988; 13(2): 11-25

Sildenafil sitratla tedavi edilen erektil disfonksiyonlu erkek hastalarda kadın partner tatmini

Ichikawa T, Takao A, Manabe D, Saegusa M, Tanimoto R
Int J Urol. 2004 Sep;11(9):755-62

Sildenafil sitrat, erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde etkili ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibisyonu ile etkisini gösteren sildenafil sitrat psikojenik ya da organik ED tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Sildenafil sitrat kullanımı ile psikojenik ED'da % 80, diabetik ED'da % 60, spinal kord hasarına bağlı oluşan ED'da ise % 80 oranında başarı bildirilmiştir.

Sildenafil sitrat ile tedaviye başladığınızda yalnızca ED'li hastanızın cinsel yaşamını iyileştirmiyor aynı zamanda kadın partnerinin de muhtemelen olumsuz etkilenen cinsel yaşamını iyileştirme fırsatı yakalıyorsunuz. Bu çalışmada sildenafil sitrat tedavisi başlanılan ED'li erkek hastaların eşleri bir anket aracılığı ile ilaç öncesi ve sonrası olmak üzere değerlendirilmiş ve ilacın kadın partnerin cinsel yaşamı üzerine olan etkinliği araştırılmıştır.

Erektil disfonksiyon tanısı almış ve sildenafil sitrat tedavisi başlanmış erkek hastaların eşlerinden oluşan 98 kadın kabul edilmiştir. Ankete katılım oranı % 31 olarak gerçekleşti (30/98).

Sorular:

1. Aylık cinsel ilişki sıklığı
2. Sildenafil tedavisinin etkinliği
3. Kadın partnere göre erkekte gözlenen değişiklikler
 - i) aylık cinsel ilişki sıklığı
 - ii) erektil disfonksiyonlu hastanın günlük yaşam değişiklikleri
 - iii) erkek hasta için sevgi (şefkat) değişiklikleri
 - iv) üriner semptomlarda değişiklikler
4. Kadın partnere göre sildenafil tedavisinin tatmin olma üzerine etkisi.
5. Sildenafil tedavisine devam etme ya da bırakma konusundaki beklenti.
6. Kadın partnerin cinsel yaşam tatmini
7. Kadın partnerlerin cinsel disfonksiyonu varlığı.
8. Sildenafil sitratın yan etkileri

Daha önceki ED tedavileri yalnızca erkekler üzerine odaklanmıştı. Oysa ED'nin tedavi edilmesi çiftlerin her ikisinin birden cinsel tatminini sağlamaktadır. Bu nedenle ED'li bir hasta başarılı bir şekilde sildenafil sitrat ile tedavi edildiği takdirde zaman zaman kadın partnerlerin de oluşan cinsel bozuklukların da iyileşmesi sağlanmış olacaktır. Bu durumda eşler arasındaki cinsel memnuniyetsizlik en aza indirgenmiş olacaktır. Sildenafil sitratın bu anlamda başarılı etkisi olduğu daha önceki yapılan bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Erkek tatmini üzerinde sildenafilin etkinliği sıkça tartışılmasına rağmen bu tedavinin kadın partnerler üzerine olan etkisine dikkat çeken çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmada bir anket aracılığıyla kadın partner gözüyle ED'li hastada sildenafilin etkinliği araştırılmıştır.

Kadınların kendi partnerlerini nasıl değerlendirip sonucu vardıkları ilginçtir. Bu çalışmada kendi erkek partnerlerinin % 60'nın günlük yaşam aktivitesini artırdıklarını belirtmişlerdir. Bu da sildenafil sitratın bireylerin yalnızca cinsel yaşamlarını iyileştirmekte kalmayıp onların yaşam aktivitelerini de olumlu etkilediğine dair bir kanıt olarak sunulabilir. Dahası kadınlar, erkek partnerlerinin tüm bunlara ilaveten sevgi ve şefkat davranışlarında da artış olduğu belirtmişlerdir. Bu da sildenafilin eşler arası ilişkide memnuniyeti zirveye taşıdığının en bariz göstergesidir.

Kadın partnerlerin çoğunluğu oldukça ya da az da olsa sildenafil sonrası cinsel tatmin oranlarında artış olduğunu belirtmişlerdir (% 67). Özellikle de 30'lu yaşlardaki çiftlerin kadın partnerlerinde daha fazla tatmin oranları bildirilmiştir. Sildenafil sitrat erkek cinsel tatminini artırmakla kalmayıp aynı zamanda kadın memnuniyetini de artıran bir ilaç olarak gözükmektedir.

Kadınlar, eşlerinde sildenafil kullanımına bağlı % 27 oranında yüzde kızarıklık, % 10 oranında baş ağrısı, % 3 oranında görme bozukluğu ve çarpıntı bildirmişlerdir.

Erektil disfonksiyonun tedavisinde eş zamanlı olarak

kadın cinsel disfonksiyonlarının da birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Bu bakımdan sildenafil başlanılan erkek hastanın kadın partnerinin seksüel disfonksiyonlarının bir kısmı da giderilmiş olacaktır.

Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi (HRT), ABD ve Avrupa ülkelerinde % 10-30 gibi yaygın olarak kullanılmakla birlikte Japon kadınlarında % 1 oranında kullanılmaktadır. Postmenopozal kadınlarda kullanılan HRT'nin menopozal semptomları düzelttiği, osteoporoz, ateroskleroz, hiperlipidemi, cinsel disfonksiyon ve atrofik cilt gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Tüm bu pozitif etkilerinin yanı sıra meme kanseri ya da kardiyovasküler hastalık gelişimi riskini artıracak da bilinmektedir. Bu nedenle uygun dozların ayarlanması için ileri çalışmalara ih-

tiyaç duyulmaktadır.

Ürologlar olarak bizler ED'li hastayı tedavi ederken kadın partnerlerini de birlikte değerlendirmeli, kadın cinsel disfonksiyonu olup olmadığı ortaya koymalı ve gereğinde uygun tedavileri başlamalıyız. Bu tedavi yaklaşım tarzı ile yalnızca cinsel yaşam düzeltilmiş olmayacak aynı zamanda günlük yaşam aktivitesinde de iyileşme sağlanmış olacaktır.

Bu sonuçlar temel alınarak, sildenafil tedavisinin ED'li hastaların kadın partnerlerinde de orta ya da yüksek derecede tatmin sağladığını söyleyebiliriz.

Çeviri:

Uzm. Dr. Ömer Faruk Karataş, Doç. Dr. Ercan Yeni
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Stres üriner inkontinans ve / veya pelvik organ prolapsus ameliyatları sonrası cinsel yaşam: Çok merkezli prospektif bir çalışma

Rogers RG, Kammerer-Doak D, Darrow A, Murray K, Olsen A, Barber M, Qualls C.
Am J Obstet Gynecol. 2004 Jul;191(1):206-10.

Bu çalışmada stres üriner inkontinans ve / veya pelvik organ prolapsus ameliyatları sonrasında kadınlarda cinsel fonksiyonu Pelvik Organ Prolapsus Üriner İnkontinans Seksüel Anket Formu (PISQ) kullanılarak değerlendirmesi amacıyla yapılmıştır.

Subrapubik kateterden koruyucu amaçlı antibiyotik uygulaması yapılan 269 kadından 102'si (% 37,9) çalışmaya katılmaya karar vermiştir. Çalışmaya katılan kadınların tümü İngilizce bilmekte ve heteroseksüeldir. Tüm kadınların ameliyat öncesi fiziksel muayene yapılmış, Pelvik Organ Prolapsus Niceliksel Skalasına (Pelvic Organ Quantification Scale, (POP-Q)) göre prolapsus derecesi değerlendirilmiş ve ürodinami testi yapılmıştır.

Kadınlara ameliyat öncesinde ve ameliyat sonrasında 3. ve 6. ayda Pelvik Organ Prolapsus Üriner İnkontinans Seksüel Anket formunu (PISQ) ve İnkontinans Etki Anket Formu (Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7)) uygulanmıştır. PISQ, likert tipi ve 31 madde içeren bir formdur. Üriner inkontinansı ya da pelvik organ prolapsusu olan kadınlarda üç ayrı alanda cinsel fonksiyon değerlendirmesi yapılmıştır. Bu alanlar emosyonel davranışları, fiziksel davranışları ve partnerle olan ilişkiyi içermektedir. Emosyonel davranış alanı; cinsel arzu, cinsel aktivite sıklığı ve orgazm kapasitesini değerlendirmektedir. Fiziksel davranış alanı daha çok üriner inkontinansın cinsel aktivite üzerindeki etkisini değerlendirmektedir. Partner ilişkisi ise partnerinin pelvik taban bozukluğunun cinsel fonksiyon üzerindeki etkisine nasıl tepki verdiği ve hastanın bunu nasıl algıladığını değerlendirmektedir. IIQ-7 formu toplam 7 değerlendirme sorusu içermektedir ve hastada üriner inkontinansın cinsel fonksiyon üzerindeki etkisini araştırmaktadır.

Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalaması 47,1 (23-

85) ve kadınların % 64'ü premenopozal dönemdedir. Kadınların 75'i (% 74) ameliyat sonrası 3 - 6. ayda anket formunu doldurmuştur. Ameliyat sonrası IIQ-7 puanlarında düzelme olurken PISQ puanları azalmıştır. En fazla azalma emosyonel davranış puanlarında görülmüştür. Ancak cinsel aktivite sırasında idrar kaçırma durumu, bu nedenle korku duyma ve utanma duygusunu içeren fiziksel alan skorlarında düzelme görülmüştür. Kadınlar cinsel ilişki sıklığında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kadınlar cinsel isteğin ameliyat öncesi 49'dan (% 63) ameliyat sonrası 9'a (% 11) düştüğünü rapor etmişlerdir. Hastalar kendi cinsel yaşamlarıyla ilgili memnuniyetlerinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir (ameliyat öncesi hiç memnun olmayanlar 2 (% 3) kişi iken ameliyat sonrası hiç memnun olmayanların sayısı 27 (% 38)'dir). Kadınlar cinsel ilişki sırasında daha az idrar kayıplarını olduğunu ve bu nedenle cinsel ilişki sırasında inkontinans nedeniyle hiç utanç duymamaya (ameliyat öncesi % 80, ameliyat sonrası % 46) başladıklarını bildirmişlerdir.

Üriner inkontinans ya da pelvik organ prolapsus ameliyatlarından sonraki en az 3. ve 6. aylık dönemlerde kadınlarda üriner inkontinans semptomlarında düzelme olmasına rağmen cinsel fonksiyonda bozulma olmaktadır. Bu bozulma özellikle prolapsus ameliyatı geçirmiş kadınlarda daha belirgindir. Stres inkontinans nedeniyle ameliyat olmuş kadınlarda 3-6. ayda IIQ-7 puanlarında düzelme olmasına karşın PISQ ile yapılan cinsel fonksiyon değerlendirme skorları azalmıştır.

Çeviri:

Msc. Gülay Yıldırım

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale HYO

Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AD

Radikal sistektomi sonrasında kadın cinsel disfonksiyonu: Yeni sonuçlar

Zippe CD, Raina R, Shah AD, Massanyi EZ, Agarwal A, Urology. 2004 Jun;63(6):1153-7

Radikal sistektomi operasyonu sonrasındaki hedefler, ortotopik diversiyon olsa da olmasa da üretral rekürrens olmaması ve kontinansı tekrar kazandırmaya odaklanmıştır. Buna karşılık cinsel disfonksiyon genç hastaların çoğunda yan etki ve majör sorundur. Radikal sistektomi (RS) yapılırken nörovasküler bantlar (ki bunlar vajen yan duvarında lokalizedirler) mesanenin, üretranın ve anterior vajinal duvarın çıkarılması esnasında sıklıkla yerinden oynar veya zedelenir. Bunlara ek olarak distal üretranın çıkarılması klitorisnin belirgin devaskülarizasyonuna neden olarak sonrasında cinsel uyarılma ve istek bölgesine de etki etmektedir. Bu klinik çalışmada RS geçirmiş cinsel olarak aktif kadınlardaki cinsel disfonksiyon açısından değerlendirme yapılmıştır. Modifiye kadın cinsel fonksiyon indeksi (IFSFI) kullanılarak aynı yaş grubundaki RS yapılmış hastalardaki cinsel fonksiyon verileri rapor edilmiştir. Bu çalışmada cinsel cevap üriner diversiyonun tipine göre sınıflandırılmıştır.

Bu çalışma Cleveland Kliniği yayın enstitüsünde desteklenmiş ve her hasta bilgilendirilerek rızası alınmıştır. 1997-2002 yılları arasında mesanenin transizyonel hücreli kanseri nedeni ile RS yapılmış 34 hasta baz alınarak takipleri yapılmıştır (20 hasta evre T1-T2, 14 hasta evre T3-T4). Otuz dört hastanın hepsine yine rızaları alınarak IFSFI soruları RS öncesinde ve RS'den 24.2 ay sonra takip vizitelerinde sorulmuştur. RS'den önce 27 hasta (% 80) cinsel aktif bulunmuşlardı (bir ay boyunca her 3 günde bir). Bu hastalar için ortalama yaş 54.79 ± 12.7 ; 13'ü RS öncesi premenopozaldır. Yedi hasta RS öncesi cinsel olarak aktif olmadığından analize dahil edilmedi. Hastaların RS sonrası IFSFI skorları ortalama 24.2 ay sonra, 17.4 ± 7.23 'ten 10.6 ± 6.62 'ye düşmüştür. Bu hastalardan 12'sinde (% 45) en sık semptom orgazm yeteneğinde azalma yada yetersiz orgazm meydana gelmesidir. Lubrikasyonda azalma 11 (% 41), cinsel istekte azalma 10 (% 37), 6'sında disparoni (% 22), vajinal lubrikasyon ve yeterli orgazm meydana gelme ortalama skoru 3.3 ± 1.90 ve 4.0 ± 1.83 'ten 1.6 ± 2.01 ve 2.2 ± 2.09 'a belirgin olarak düş-

müştür. Ağrısız ilişki ise RS sonrasında ortalama olarak 3.5'den 2'ye düşüş göstermiştir ($p=0.07$). Toplamda IFSFI skoru 13 premenopozal kadında postmenopozal kadınlardan istatistiksel olarak farklı değildir (18.1 ± 8.2 'ye karşılık 16.6 ± 10.1 , sırasıyla; $p=0.076$). İki grup arasındaki tek fark vajinal lubrikasyondur ki bu premenopozal grupta daha yüksektir (4.23 'e karşılık 3.29 ; $p=0.004$). Toplamda IFSFI skorlarında ve vajinal lubrikasyon (1.89 'a karşılık 1.56), yeterli orgazm (2.29 'a karşılık 2.24), ağrılı ilişki (2.06 'a karşılık 2.09) derecelerinde RS sonrasında iki grup arasında belirgin fark görülmemiştir. Yirmiyedi hastanın sadece 13'ünde (% 48) başarılı vajinal ilişki olurken 14'ünde (% 52) RS sonrasında cinsel hayatta tatmin düzeyinde azalma rapor edilmiştir. Yirmi yedi hastanın 13'ünde (% 48) klitoral duyarlılıkta ve vajinal penetrasyonda azalma gibi fiziksel sorunlar nedeniyle cerrahi morbidite ortaya çıkmıştır. Sekiz hastada da kanser teşhis ve tedavisi sonrasında cinsel aktiviteye karşı korku gelişmiştir. Ortalama total IFSFI skorları preoperatif ve postoperatif Indiana (21.67 'ye karşılık 10.33) ve Studer (18.39 'a karşılık 13.84) diversiyon keseleri karşılaştırıldığında aralarında belirgin istatistiksel fark izlenmemiştir. Bu nedenle bizim önceki çalışmalarımız, anterior vajinal duvar korunduğunda RS sonrası cinsel fonksiyon kaybı olmadığını savunmaktadır. Son zamanlarda mesanenin mobilize edildiği pelvik cerrahi yaklaşımlarda cerrahlar, vajenin ve onun nörovasküler inervasyonunun korunması gerektiğini savunmaktadırlar. Bizim verilerimizde cerrahi modifikasyon basamakları cinsel aktif kadınlarda şunları savunmaktadır: a) seçilmiş diversiyonda klitoral nörovasküleriteyi korumak amacıyla distal üretranın rutin olarak korunması b) anterior vajinal duvarın, vajinal lubrikasyon ve nörovasküler inervasyon için mümkün olduğunca korunması c) ideal vajinal derinlik ve ağrısız ilişki için vajenin tübuler rekonstrüksiyonu (posterior flep rotasyon yoluyla). Bununla beraber oral sildenafil sitrat tedavisi penis dokusunda olduğu gibi klitoral kavernöz dokuda da kan akımını artırarak cinsel uyarılma

cinsel yaşam kalitesini kadında da arttırmaktadır. Bu durumda vajinal lubrikasyon ve cinsel tatmin artar. Klitoris ve vajendeki kan akımı değişiklikleri fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü olan sildenafil sitratın nitrik oksitin serbest kalmasını sağlamasıyla olmaktadır.

Bizim sınırlı verilerimiz radikal pelvik cerrahi sonrası kadın cinsel sağlığı için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir. Sonuç olarak, kadın sistek-

tomisi sonrasında kaliteli bir yaşam sürdürülebilmesi için modifiye cerrahi ve erken farmakolojik yaklaşım bakımından da çaba sarf edilmelidir.

Çeviri:

Op. Dr. Önder Cangüven¹, Dr Elif Aygün²

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, '2. Üroloji Kliniği

'1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Kadın cinsel uyarımının kantitatif belirlenmesi için nonkontrast dinamik manyetik rezonans görüntüleme

Maravilla KR, Cao Y, Heiman JR, Yang C, Garland PA, Peterson BT, Carter WO
J Urol. 2005 Jan;173(1):162-6

Kadınlarda seksüel disfonksiyon; kadınların % 43'ünü etkileyen, önemli bir sorundur. Kadının seksüel uyarı cevabının fizyolojisi ile ilgili bilimsel araştırmalar olmadığı için bu konu yeterince anlaşılamamıştır. Cinsel uyarı sırasında fizyolojik genital değişiklikleri objektif biçimde ölçmek için uygun, güvenilir bir yol yoktur. Vajinal vazokonjestif değişiklikleri ölçen vajinal pletismografi metodu doğru ve güvenilir olmasına rağmen, tamamen tek bir metrikteki değişiklikleri ölçümüyle sınırlıdır ve bir probun intravajinal yerleştirilmesini gerektirir. Doppler ultrasonografi, arteriyel kan akımının ölçümünün sağlar ancak anatomik genital ölçümleri sağlayamaz.

Yakın zamanlarda araştırmacılar tarafından tanımlanan; yüksek rezolüsyonlu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile birlikte yeni bir IV kontrast olan MS-325 kullanımı, seksüel arzu uyandıran bir stimulusa cevap olarak oluşan klitoral genişlemeyi başarılı olarak görüntüleyebilmektedir. Aynı araştırmacılar kontrast madde kullanmadan benzer şekilde seksüel uyarı sonrası klitoral değişimleri nonkontrast dinamik MRG tekniği ile ölçerek belirlediler.

Çalışmaya 8 adet sağlıklı, heteroseksüel, son 6 aydan beri seksüel olarak aktif olan kadın alınmış. Seksüel güçlükleri sorgulayan bir anket sonrasında, pelvik muayene, hormonal durumu belirlemek için kan ve idrar testleri ve gebelik testi yapılmış. Seksüel güçlüğü olan, gebe veya son 1 yıl içinde doğum yapmış olan, pelvik veya genital cerrahi hikayesi olan, premenapozal doğum kontrol hapı veya postmenapozal hormon replasmanı alan kadınlar çalışma dışı bırakılmış. Selektif serotonin inhibitörü veya diğer psikotropikleri alanlar da çalışmadan çıkarılmıştır.

Kadınlar MR scanner içinde bir seksüel uyarıcı video prezentasyonunu seyredirken genital bölgenin dinamik ve seri şekilde MRG'si yapılmış. Video prezentasyonu bir fiber çiftli optik araç ve pnömotik kulaklık kullanılarak gösterilmiş. Video prezentasyonu önce 15 dk.lık nötral segment, sonra 15 dk.lık erotik segment ve son olarak 15 dk.lık nötral segment video görüntülerini içermiş. Klitoral yapıların bulunduğu her 3 boyutlu MRG volümünden her

dilimdeki anahatlar çıkarılmış. Bir analiz programı kullanılarak her dilimdeki ölçümlerden total klitoral volüm (CV) hesaplanmış. Bazal ortalama volümünü elde etmek için ilk nötral video bölümü esnasında 5 ayrı noktadan ölçülen klitoral volümlerin ortalaması alınmış. Bu da AVSS segmenti esnasındaki ortalama volüm ile karşılaştırılmış. Erotik ve nötral segmentler esnasında klitoral volümdeki yüzde değişiklikleri şu formülle hesaplanmıştır;

$$\frac{CV_v - CV_n \times 100}{CV_n} = \% CV$$

Subjektif seksüel uyarı düzeyi, subjektif deneyim anketi (SEQ) ile belirlenmiş. SEQ ile kadınların mental, fiziksel ve tüm seksüel uyarılara karşı hissettikleri belirlenmiş. Cevaplar 1'den (hiçbir şey hissetmeme) 7'ye (uyarılar karşılığında yoğun his) kadar derecelendirilmiş.

Nötral, erotik ve post-erotik segmentlerdeki ortalama klitoral volümler arasında çok anlamlı farklılık bulunmuş. Nötral ve erotik segmentlerin klitoral volümdeki % değişimleri arasında çok iyi bir korelasyon izlenmiş ($r = 0.99$). Araştırmacıların daha önce kontrastlı olarak yaptıkları çalışmada bu gruptaki mevcut 7 hasta ve bu hastaların kontrastlı ve kontrastsız MRG ile ölçülen klitoral volümlerdeki % değişimleri arasında da belirgin korelasyon olduğu belirlenmiş ($r = 0.89$). SEQ sonuçları ile klitoral volüm değişim %'leri arasındaki korelasyon katsayısı ise $r = 0.73$ olarak bulunmuş.

Sonuç olarak; kadınların erotik bir uyarı sonrası hem kontrastlı hem kontrastsız yüksek rezolüsyonlu MRG ile klitoral ölçümleri doğru olarak yapılabilmektedir. Bu teknik ile kadında seksüel uyarı sonrası meydana gelen fizyolojik değişimleri daha iyi anlamamız konusunda ümit vericidir. Ayrıca bu teknikle gelecekte kadınlarda kullanılabilecek terapötik tekniklerin veya ilaçların objektif değerlendirilmesi de mümkün olacaktır.

Çeviri:

Prof. Dr. Yaşar Özgök, Yrd. Doç. Dr. H. Cem Irkılata
GATA Üroloji AD

Kadın cinsel disfonksiyonu tedavisinde üroloğun rolü

Salonia A, Zanni G, Briganti A, Fabbri F, Rigatti P, Montorsi F.
Curr Opin Urol. 2004 Nov;14(6):389-93

Kadında seksüel fonksiyon bozukluğu (FSD), biyolojik, psikolojik, medikal, kişisel ve sosyal komponentleri olan multifaktöryel ve çok boyutlu bir durumdur. FSD, 2000 yılında yapılan International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction toplantısında yayımlanan bildiride cinsel istek bozuklukları, hipoaktif seksüel istek bozuklukları (HSDD), cinsel tiksinti bozuklukları, uyarılma bozuklukları (FSAD), orgazmik bozukluklar, cinsel ağrı bozuklukları (disparoni, vajinismus, nonkoital seksüel ağrı) olarak sınıflandırılmıştır.

Son yıllarda kadın yaşam kalitesi ve cinsel yaşamına ilişkin hastalık ve tedavileri konu alan çalışmalarda artış dikkat çekmektedir. Ancak hala FSD ile ilgili iyi tasarlanmış randomize örnekli, toplum bazlı klinik ve epidemiyolojik geniş araştırmalara ihtiyaç vardır. Laumann'nın NHSLs (National Health and Social Life Survey) için yaptığı çalışmada kadınların % 43'ünde herhangi bir alanda FSD bulunduğu rapor edilmiştir. Avrupa'da FSD yaygınlığı ve sıklığını araştıran birkaç araştırma bulunmaktadır. Braun ve ark., 3145 cinsel aktif kadında yaptıkları araştırmada FSD sıklığını yaklaşık % 31.1 olarak bildirmişlerdir. FSD'yi tanımlayan tüm çalışmalar, FSD yaygınlığı ve sıklığının yaşla birlikte arttığını ortaya koymaktadır. Yaş, FSD üzerine etkisi olan en önemli faktör olarak tanımlanmaktadır.

Ürolog, FSD yönetiminde niçin rol almalıdır? Günlük pratiğimizdeki çalışmalar göstermektedir ki FSD ile üro-jinekolojik hastalıklar arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Ürolog, ürolojik sorunları olan kadınlardaki cinsel sorunları araştırmalı, tanı koymalı ve tedavilerine yardımcı olmalıdır. Bu derleme üç ana başlık altında toplanmıştır.

I. FSD, üriner inkontinans, alt üriner sistem semptomları (LUTS): karmaşık bağlantılar

Kadınlarda üriner inkontinans (UI) yaygın bir durum olup stres ve urge subtipleri bulunur. LUTS, kadınlarda sık rastlanan durumdur. Shaw, 1980-2001 yılları arasında İn-

gilizce yazılmış olan seksüel aktivite sırasındaki inkontinans sıklığı veya UI'nın kadın cinsel yaşamı üzerine etkilerini araştıran epidemiyolojik yayınları gözden geçirip sonuçlarını yayınladı. Bu çalışmalar arasında belirgin metodolojik heterojenite olmasına rağmen analizler sonucunda, FSD yaygınlığının % 0.6 ile % 14 arasında olduğu bildirilmişti. Bu araştırmalardan birinde UI'sı olan erkeklerin % 61'inde cinsel yaşamın etkilendiği görülmesine karşılık kadınların ancak % 17'sinde benzer sorunlara rastlanılmış. Bu derlemeyi yazan yazarlarda, UI ve tekrarlayan ya da kalıcı LUTS tanımlayan 227 beyaz kadın hasta ile ilgili çalışmalarının sonuçlarını bildirmişler. Tüm kadınlar detaylı bir şekilde klinik ve ürodinamik değerlendirmeye alınmış ve "female sexual function index"i (FSFI) ile cinsel yaşamları sorgulanmış. Cinsel anamnez ve FSFI skorlarına göre % 46 hastaya FSD tanısı konulmuş. Hastaların % 34'ünde HSDD mevcutmuş. Urge inkontinansı olan kadınlarda cinsel ilişkisi sırasında şiddetli işeme ihtiyacı ve takiben kaçak tespit edilmiş. FSAD'i olan hastaların % 23'ü koituslu yada koitussuz seks sırasında, vajinal sensitivite yokluğu veya azlığı ile genital zevk almada azalma veya yokluk tanımlanmış. Bu durum vajinal lubrikasyon azlığı ile birlikte bulunmuş. Hastaların % 11'de orgazmik faz bozukluğu mevcutmuş. Cinsel ağrı bozukluğu en sık rastlanan şikayetmiş ve çoğunlukla tekrarlayan bakteriyel sistiti olan kadınlarda tespit edilmiş. Hastaların % 44'ünde cinsel ağrı bozukluğu, bu hastaların % 84'de cinsel ilişki sonrası tekrarlayan ve kalıcı disparoni varmış. Bu kesitsel çalışmanın ikinci bölümünde 216 kadının cinsel fonksiyonları; 102 sağlıklı ve aynı yaş grubundaki kadınların cinsel fonksiyonlarıyla FSFI skorlaması kullanılarak karşılaştırılmış (sağlıklı kadın grubu kanser araştırılması için yıllık jinekolojik muayanedenden geçen ve üriner şikayeti olmayan elemanlardan oluşmaktaymış). FSFI skorlarına bakıldığında hastalarda anlamlı düşük cinsel zevk alma ($p<0.01$), cinsel doyum ($p<0.01$) ve lubrikasyon ($p<0.01$) oranları tespit edilmiş. Dahası kontrol grubuna göre bunlarda belirgin cinsel ağrı oranları görül-

müş ($p<0.001$). İlginç şekilde bu sorunlar cinsel yaşamları ve aktiviteleri hakkında daha önceleri hiçbir görüşme yapmamış olan 168 hastada belirlenmiş. Üroloğun buradaki rolü UI ve LUTS'u olan kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunu tanımak ve tedavi etmek olarak açıklanmış.

II. Üro-jinekolojik pelvik cerrahi: ürolojik malignite nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastalar

Genitoüriner kanserler hafiften şiddetliye doğru değişen oranlarda cinsel disfonksiyonlarla ilgilidir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki mesane kanserlilerde yapılan major ürolojik cerrahiden sonra kadınlarda kısmi yada total cinsel fonksiyon bozuklukları görülebilir. Cinsel problemler kansere veya kanser tedavisine bağlı olabilir. Cinsel fonksiyon fiziksel ve emosyonel travmalardan da etkilenebilir. Bu bölümde kanserlerin genital organlarını etkilediği hastalar incelenmiştir. Marshall ve Heegen kadınlarda yaptıkları anterior eksanterasyon ile ilgili sonuçlarını yayınladılar. Radikal sistektomi ve eş zamanlı uterus, overler ve vajinal duvarın bir kısmı çıkarılan kadınların, kadınlıkları ve gelecekteki cinsel fonksiyonları ile ilgili kuşku ve sıkıntıları olmaktadır. Halbuki radikal cerrahi ile pelvik rekürrenste azalma, vajinal rekonstrüksiyon ve kontinan üriner diversiyon sağlanmakta ve bununda kişinin yaşam kalitesini, cinsel fonksiyonlarını, üriner kontinansını düzelttiği düşünülmektedir. Bjerre ve ark. radikal sistektomi ve Koch üriner diversiyon uygulanan 17 kadın hasta ile ileal konduit üriner diversiyon uygulanan 20 kadın hastanın cinsel profilini değerlendirmişler. Bunlardan 33 tanesinin değerlendirme için uygun olduğu ve iki grup arasında anlamlı farklılığın olmadığını tespit etmişler. Otör, kontinan rezervuar yapılan hastaların % 44'ünde koitus sıklığında değişiklik olmadığını ya da arttığını tespit ettiklerini, bu oranın ileal konduit uygulanan hastalar arasında % 18 olduğunu ve iki grup arasında istatistiksel olarak bir farklılığın olmadığını bildirmiş ($p=0.11$). Bu çalışmada hasta aktivitelerinin değişmediği veya arttığı görülmüştür. Hastaların 1/4'ünde fiziksel sorunlar tespit edilmiş ve bu da libidoda % 30 azalmaya neden olmuştur. Disparoni, kontinan rezervuarı olan kadınlarda beklenenin aksine daha fazla görülmüştür ($p=0.06$). Nortstrom ve Nyman mesane kanseri nedeni ile radikal sistektomi uyguladıkları preoperatif cinsel aktif 6 hastanın 5'inde, postoperatif cinsel aktivitede belirgin azalma tespit etmişler. Libidoda azalma, dis-

paroni ve vajinal kuruluk en sık rastlanılan yakınmalar olarak tespit edilmiş. Mesane kanserli hastalar inkontinans, mesane disfonksiyonu bulunan hastalarla karşılaştırıldığında ürostomik operasyon geçirenlerin daha fazla cinsel aktif yaşamlarının olduğu tespit edilmiş. Hautman ve ark. sinir koruyucu sistektomi ve ortotopik mesane replasmanı yaptıkları kadın hastalarla ilgili çalışmalarında üretral desteğin yeterli olduğu vakalarda sinirin korunması ile yeni mesanede mükemmel kontinans sağlandığını göstermişlerdir. Horenblas ve ark., 27 kadın ve erkekte cinsel fonksiyonun korunduğu modifiye sistektomi ile ilgili çalışmanın ilk sonuçlarını bildirdiler. Bu ameliyatla pelvik lenfadenektomiye takiben radikal sistektomi uygulanmış, ancak kadın internal genital organları korunmuştur. Takiben ileal yeni mesane üretra ile anastomoze edilmiş. Yaşları 38-71 (ort. 55 yaş) arasında değişen 3 kadına bu prosedür uygulanmış ve cinsel aktivite boyunca normal vajinal lubrikasyon tespit edilmiş.

Mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi uygulanan ve daha sonra cinsel fonksiyonları değerlendirilen kadınlarla ilgili olarak Zippe ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 1997-2001 yılları arasında ameliyat olmuş 27 cinsel aktif kadın ile ilgili sonuçlar açıklanmıştır. Bu hastalarda 10 (% 37)'una Studer ortotopik diversiyon, 7 (% 26)'sine Indiana kutanöz diversiyon ve 10 (% 37)'una da ileal konduit diversiyon uygulanmış. 13 hasta radikal sistektomiye alındığında premenapozal dönemdeymiş. Bu hastalar ortalama 24.2 (15-65.1) ay takip edilmişler. FSFI skorlarına bakıldığında skorun ameliyat öncesi 17.4 ± 7.23 iken ameliyat sonrası 10.6 ± 6.62 'ye düştüğü görülmüş ($p\leq0.05$). Hastalar tarafından bildirilen en sık yakınmalar cinsel yetenekte azalma, 12 (% 45) hastada orgazm olmama, 11 (% 41) hastada lubrikasyonda azalma, 10 (% 37) hastada cinsel arzuda azalma, 6 (% 22) hastada disparoni olarak bildirilmiş. 27 hastanın 13 (%48)'ünde başarılı vajinal ilişki belirtilirken, 14 (% 52) tanesi cerrahi sonrası cinsel yaşamlarında doyumda azalma bildirmiş. Bu ilk bilgiler Studer ortotopik yeni mesane veya Indiana kutanöz diversiyon uygulanan hastalar arasında anlamlı fark olmadığını ortaya koymaktadır.

Erkeklerde kesin olarak ortaya konulduğu üzere ürolog, tüm hasta tiplerinde, yaşam kalitesini koruma ve normal cinsel yaşamı devam ettirmede büyük rol oynamaktadır. Zippe ve ark. radikal sistektomi gibi yıkıcı etkileri olan pelvik cerrahilerden sonra kadın cinsel fonksiyonları

nın geliştirilmesi için vajen ve üretranın korunmasını, nörovasküler koruyucu cerrahi ve tübüler vajinal rekonstrüksiyon ameliyatlarını önermektedirler.

III. FSD ve hasta-partner doyum: Bu iki olgunun tedavisinde üroloğun yeri

Erektile disfonksiyon (ED), cinsel ilişki sırasında ereksiyonu koruma ve devam ettirmede tekrarlayan veya kalıcı olan yetersizlik durumu olarak tarif edilebilir. Genel popülasyonda % 13-52 sıklığında görülmektedir. Kadın cinsel fonksiyonuna etkisi olan potansiyel durumlar ve FSD sıklığı hakkında bilinenler halen sınırlıdır.

ED tedavisinde iyi sonuç alınmasında kadın partnerin rolü de önemlidir. Düzenli cinsel partneri ve vaskülojenik ED'lu olan 69 hastanın tedavi edildiği çalışmada, 3 aylık takiplerin sonucunda tüm hastalar ve partnerleri cinsel doyumları açısından değerlendirmeye tabi tutulmuş. Hastalar ve partnerleri tedaviye yanıtları açısından oldukça iyi yanıt alınanlar, iyi yanıt alınanlar ve kısmi yanıt alınanlar olarak ayrılmışlar. Oldukça iyi yanıt alınanlar hasta grubunda 35 (% 50), partner grubunda 15 (% 22), iyi yanıt alınanlar hasta grubunda 15 (% 22), partner grubunda 15 (% 22), kısmi yanıt alınanlar hasta grubunda 10 (% 14), partner grubunda 10 (% 14) olarak bulunmuş. 20 (% 29) partner tedaviden hiçbir yanıt almadığını bildirmiş ve bunlarında 15 (% 75) tanesi kendi cinsel yaşamlarında da anormalliklerin varlığını bildirmişlerdir (7 partner HSDD, 7 partner FSHD). Partner doyumuna hasta doyumundan belirgin olarak düşük tespit edilmiş ($p<0.01$). Oral sildenafil kullanımının vaskülojenik ED'de etkin olduğu ve bu hastalarda iyi sonuçlar alındığı gösterilmiş olmasına rağmen partnerlerin tedaviden daha az yanıt aldıkları görülmüş. Buna göre partner cinsel disfonksiyon varlığı tedaviye yanıtı etkileyen en önemli faktör olarak görülmekte ve hastaların partnerlerinin cinsel fonksiyonlarının değerlendirilmesinin önemine dikkat çekilmektedir.

Sildenafil ile tedavi cinsel disfonksiyonu olan hastalarda yaşam kalitesini, hastanın ve partnerinin mental sağlığını belirgin olarak düzeltmektedir. Muler ve ark., ED'si olan 105 hastanın sildenafille tedavi sonrası, partnerlerinin yaşam kalitesindeki iyileşmeyi, uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) ve Almanca konuşan ülkelerdeki eş sorgulaması (Partnerschaftsfragebogen) indeksini kullanarak araştırmışlar. Erkeklerde üçlü sorgulama (tartışma,

hassasiyet, birliktelik) yapılarak tedavi olanlarla olmayanlar arasında anlamlı farklılık tespit etmişler. Kadın partnerlerde şefkat ve birliktelik sorgulanmış. ED'nin şefkat ve birliktelikle direkt ilişkili olduğu bulunmuş. Paige ve ark., 124 erkekte yaptıkları araştırmada, % 88 hastada erektil fonksiyonda artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada sildenafille cevap veren alt gruptaki hastaların % 38'nin yaşam kalitesinde kesin iyileşme tespit edilirken, partnerleri ile ilişkilerinde de % 29 oranında iyileşme tespit etmişler. Otör, sildenafilin istatistiksel olarak anlamlı düzeltmeye neden olduğunu, seksüel partner ilişkisi ($p=0.007$) ve duygusal düzelme ($p<0.001$) skorlarını değerlendirerek ispatlamıştır. Bu modele göre erektil fonksiyondaki iyileşme, partner cinsel ilişkisinde ve emosyonel iyilik haliyle direkt bağlantılı olarak bulunmuştur ($p<0.001$).

Son zamanlarda bir çok araştırmanın sonuçları toplandı. Montorsi ve Althof da ED'lu hastaların partnerlerindeki iyileşmenin tedavi ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Sildenafil tedavisi alan erkeklerin eşleriyle olan ilişki sıklığı plasebo alan erkeklere göre fazla bulunmuştur ($p<0.001$).

Bunlara karşılık Leiblum ve Chevret ED'nin etkin bir şekilde tedavi edilmesinin çiftlerin cinsel sorunlarını her zaman olumlu yönde etkilemediğini, kadın partnerlerin de tedavi edilmesi gerektiğini iddia etmişlerdir. Dahası aynı araştırmacılar ED ve FSD arasında benzerlik olduğunu ve bunun çözümünde de üroloğun rolünün önemine dikkat çekmişlerdir. Index of Sexual Life (ISLQ) sorgulamasını kullanarak ED'nin kadın partnerlerin cinsel yaşamı üzerine etkilerini ortaya koyabiliriz. Chevret ve ark. ED'nin kadın partner cinsel yaşamı üzerine olumsuz etkilerinin varlığını göstermiştir. Bu durum özellikle cinsel doyum ve aktivite azlığı ile ilişkilidir.

Sonuç; ürolog FSD yönetiminde niçin rol alsın? Bu kısa derlemenin işaret ettiği nokta, bazı ürolojik hastalıkların kadın cinsel fonksiyonları üzerine olan etkileri ve FSD'de oynadığı role dikkat çekmektir. UI ve LUTS'u olan, malignite nedeni ile pelvik cerrahi geçiren, erkek ED'sinden yakınan çiftlerin tedavisinde ürolog aktif rol oynamakta ve FSD tedavisine de katkı sağlamaktadır ve bu da çiftlerin yaşam kalitelerini iyileştirmektedir.

Çeviri:

Öğr. Gör. Dr. Murat Savaş

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD