

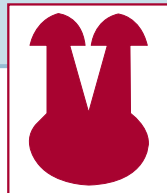
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Mart 2005

Sayı 24



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL - 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

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

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahattin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

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

REDAKTÖR

Uz. Dr. Ertan Sakallı

YÖNETİM KURULU

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



Doç. Dr. Selahattin Çayan



Uz. Dr. Memduh Aydın



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Ertan Sakallı

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Ejakülasyon Prekoks



Prof. Dr. Ahmet Metin



Doç. Dr. Haluk Erol

Temel Araştırma



Doç. Dr. Emin Özbek



Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan



Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta

Rekonstrüktif Cerrahi



Prof. Dr. Erdal Apaydın

Psikolojik ED



Doç. Dr. Doğan Şahin

Prostat ve Cinsellik



Prof. Dr. Ramazan Aşçı



Doç. Dr. Levent Peşkirioğlu



Uzm. Dr. Murat Çakan

ED ve Farmakoterapisi

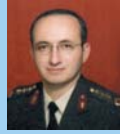


Uz. Dr. Ertan Sakallı



Uz. Dr. Melih Beysel

Yaşlılık ve Cinsellik



Prof. Dr. Yaşar Özgök



Doç. Dr. Ali Atan



Uz. Dr. Önder Cangüven

INFERTİLİTE

Varikosel



Doç. Dr. Selahattin Çayan



Uz. Dr. Necati Gürbüz



Doç. Dr. Turhan Çaşkurlu



Uz. Dr. Ayhan Karabulut

Androloji Laboratuvarı



Yard. Doç. Dr. Engin Kandıralı



Kim. Gülşen Aktan

Yardımla Üreme Teknikleri



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Lütfi Tunç



Uz. Dr. A. Arman Özdemir



Yard. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Pediatrik Androloji



Doç. Dr. Tarkan Soygur



Doç. Dr. Kenan Karademir

Obstrüktif İnfertilite



Prof. Dr. Hamdi Özkara



Doç. Dr. İrfan Orhan

Kadın İnfertilitesi



Prof. Dr. Cihat Ünlü



Doç. Dr. Erkut Attar

Endokrinoloji



Doç. Dr. İsa Özbey

Genetik



Doç. Dr. Murat Şamlı

Gelişimsel Üreme ve Seksüel Biyoloji



Prof. Dr. Kaan Aydos

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI



Doç. Dr. Sezgin Güvel



Doç. Dr. Ercan Yeni



Prof. Dr. Bülent Alıcı



Yard. Doç. Dr. Abdullah Armağan

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Cerrahi Hastalıklar



Dr. Dilek Aygin

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

Onkolojik Hastalıklar



Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz Can

Nöroloji



MSc. Zeynep Kurtuluş

Diyabet



Prof. Dr. Rukiye Pınar



Yard. Doç. Dr. Şeyda Özcan

Ergen Cinselliği ve Cinsel Eğitim



MSc. Tülay Yılmaz

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ



Doç. Dr. Murad Başar

BİR PORTRE



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

KONGRE ORGANİZASYONLARI TATİL BELDELERİNDE Mİ YAPILMALI?

Ülkemizdeki kongre-sempozyum organizasyonlarında kongre sürecindeki akademik faaliyet yanında sosyal programın güçlülüğü de dikkat çekmektedir. Bir taşla iki kuş vurulması amacına hizmet eden bu organizasyonlarda meslektaşlarımız, sabahleyin resmi kıyafetle kongre içinde yer almakta; öğleden sonra kongre merkezindeki deniz-kum ve güneşten maksimal oranda faydalanmakta ve kongre merkezi çevresindeki dünya kültür mirasını ziyaret etme olanağı bulmaktadırlar.

Dünyadaki benzer organizasyonlarda (Amerika Üroloji Derneğı - Avrupa Üroloji Derneğı) bir sahil beldesinde kongre yapıldığına rastlanmamıştır.

Türk ürologları, süratle bu tür organizasyonlardan kurtarılmalıdır. Kongreye katılıp bilgi paylaşımı ve eğitimi amaçlayan ürologlar, kongre merkezlerinde yalnızca bu faaliyetlerini sürdürmelidirler.

Saygılarımla

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm EditörleriII
Yazım KurallarıIV
Başkandan MesajV
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Penil uzatma ve büyütme işlemleri Doç. Dr. Önder Kayagil, Prof. Dr. Ahmet Metin1
Kronik prostatitin erektil disfonksiyonla birlikteliğinde uygulanacak tedavi Uzm. Dr. İlham Ahmedov3
Ejakülasyona etki eden ilaçlar Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir5
Alfa blokerler ve PDE-5 inhibitörlerinin birlikte kullanımı Prof. Dr. Alim Koşar10
Yaşlanan adam sendromu Uzm. Dr. Ali Avcı, Yrd. Doç. Dr. Selahattin Bedir, Prof. Dr. İ. Yaşar Özgök14
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Testosteron desteği kullanılan erkeklerde prostat kanseri Çeviri: Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel, Dr. Kemal Ener18
Erektil disfonksiyonlu hastalar etkin sildenafil (Viagra®) tedavisini neden bırakırlar? Çeviri: Arş. Gör. Dr. Ercan Yuvaç, Doç. Dr. M. Murad Başar20
Pelvis kırığı olan üretral hasarlı hastalardaki erektil disfonksiyon tedavisinde sildenafilin rolü Çeviri: Op. Dr. Berat Cem Özgür21
Erektil disfonksiyondan etkilenen çiftlerin seksüel yaşam kalitesini iyileştirme: Vardenafilin çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışması Çeviri: Op. Dr. M. Burak Hoşcan, Op. Dr. Meriç Menekşe22
Düşük serum testosteron düzeyleri radikal retropubik prostatektomide pozitif cerrahi sınır ile birliktedir: Hipogonadizm prostat kanserinde kötü prognostik faktördür Çeviri: Doç. Dr. Yılmaz Aksoy, Doç. Dr. İsa Özbey23
Testosteron replasmanı yapılan erkeklerde prostat kanseri Çeviri: Dr. Mustafa Kırac25
Seksüel tıbbın etik yönleri Çeviri: Doç. Dr. M. Murat Şamlı26
Vücut kitle indeksinin sperm kalite ve kantitesine etkisi Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı, Prof. Dr. Atilla Semerciöz28
İNFERTİLİTE	
D e r l e m e	
Klinefelter sendromu olgularında testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) sonuçları Haşim Cemal, Murat Berkkanoglu, Aynur Baysoy, Erku Attar29
İntrauterin İnseminasyon'un erkek infertilitesinde yeri Prof. Dr. Cihat Ünlü32
Testiküler mikrolitiasis ve infertilite ilişkisi Doç. Dr. M. Lütfü Tahmaz36
Kronik böbrek yetmezliği ve üreme fonksiyonları Koray Ağras, Uzm. Dr. Pinar Işık Ağras39
Tüm yönleriyle TESE Uzm. Dr. Tahsin Turunç42
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI46
KONGRE TAKVİMİ47
İNFERTİLİTE'NİN DEVAMI	
Tedaviye yanıt vermeyen hipogonadotropik hipogonadizm olgularında yardımcı üreme teknikleri Prof. Dr. Talat Yurdatul, Üroloji Uzm. M. Mesut Pişkin48

Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Ocak/2006	.51
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Non-obstrüktif azospermik hastaların testis dokusundan germ kök hücre benzeri hücrelerin ayrıştırılması ve haploid germ hücrelerine invıtro diferansiasyonu	.55
Çeviri: Doç. Dr. İzzet Koçak	
Manyetik hücre ayrılmasının sperm hazırlama teknikleri ile birlikte kullanılmasının avantajı	.56
Çeviri: Aslı Karan	
Primatlarda FSH-bağımsız Sertoli hücre fonksiyonları: Erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde potansiyel gizli kalmış noktalar	.57
Çeviri: Doç. Dr. İsa Özbey	
Varikozel, hipoksi ve erkek infertilitesi. Bozulmuş testiküler venöz drenaj sisteminin sıvı mekaniğinin analizi	.59
Çeviri: Dr. Emrah Okulu, Op. Dr. Koray Ağras	
Şiddetli oligozoospermi ve oligozoospermili erkeklerde sperm anöploidi oranının karşılaştırılması ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonuçları ile ilişkisi	.60
Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Beyhan Durak	
Testiküler histoloji zemininde varikoselektominin sperm konsantrasyonu, motilite yüzdesi ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisi	.61
Çeviri: Dr. İlker Özdemir	
Yardımcı üreme tekniklerinde başarının standartı ne olmalıdır? Tüm tedavi dikkate alındığında IVF sonuçlarını iyileştirme aşamaları ne olmalıdır?	.62
Çeviri: Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kayıgil	
Obstrüktif azospermide ICSI sonuçları: Cerrahi olarak alınan sperm orjininin ve obstrüksiyon sebebinin etkisi	.63
Çeviri: Kimyager Gülşen Aktan	
Vazektominin, spermatogenez ve ICSI ile kombine edilmiş testiküler sperm ekstraksiyonu sonrası fertilitate kazancına olan etkisi	.64
Çeviri: Dr. İyimser Üre	
İnvıtro fertilizasyon öncesi infertil çiftlerde tüm CFTR geni mutasyon analizinin gerekliliği	.65
Çeviri: Uzm. Dr. Ceyhan Sayar	
Kronik alkolizmin erkek fertilitate hormonları ve semen kalitesi üzerine etkisi	.66
Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut	
Kriptoorşidizm'de Minipuberte'nin fertilitate için önemi	.68
Çeviri: Dr. Evren Süer, Dr. Tarkan Soyğür	
Antioksidan alımının sağlıklı ve sigara içmeyen erkeklerde sperm kromatin stabilitesi üzerine etkisi	.69
Çeviri: Dr. Yusuf Emre Üçgöl, Dr. Ege Can Şerefoğlu	
Doç. Dr. Mesut Gürdal	
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Kadın orgazmik işlev bozukluğunda vazoaktif ajanlar ve alternatif tedavi seçenekleri	.71
Dr. Kadir Önem, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu	
Birinci basamakta kadın cinselliğinin değerlendirilmesi	.76
Arş. Gör. MSc. Esmâ Demirezen	
Vajinismusun psikososyal yönü	.79
Arş. Gör. Msc. Leyla Küçük, Doç. Dr. Sevim Buzlu	
Stres üriner inkontinans tedavisi için yapılan vajinal girişimler sonrası kadınlarda cinsel fonksiyon	.82
Op. Dr. Ali Ayyıldız, Op. Dr. K. Turgay Akgöl, Doç. Dr. Cankon Germiyanoğlu	
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Artmış soya alımıyla ilişkili inatçı seksüel uyarılma sendromu	.86
Çeviri: Dr. Taylan Oksay, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan	
Seksüel disfonksiyonu olan kadınlarda seksüel fonksiyon anketinin tarama aracı olarak kullanılması	.87
Çeviri: Uzm. Dr. Halil Çiftçi	
Türk kadınlarında seksüel fonksiyon bozukluğunun prevalansı ve risk faktörleri	.88
Çeviri: Uzm. Dr. Mehmet Gülüm	
Hiperprolaktinematik kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu: Pilot bir çalışmanın raporu	.89
Çeviri: Doç. Dr. İsa Özbey	
Menopozdan sonra kadın seksüalitesi: Androjenlerin rolü?	.91
Çeviri: Uzm. Dr. Metin Öztürk, Doç. Dr. M. İhsan Karaman	

Penil uzatma ve büyütme işlemleri

Doç. Dr. Önder Kayagil¹, Prof. Dr. Ahmet Metin²

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

Penisin konjenital veya kazanılmış kısılalığı nedeniyle rekonstruktif cerrahi teknik ile uzatma işlemi ilk kez 1971 yılında tanımlanmıştır. Bu tarihten başlayarak değişik kozmetik penil kalınlaştırma ve uzatma işlemleri tanımlanmış ve birçok hastada uygulanmıştır (1). Fakat antik çağlardan beri bu konu ile ilgilenildiğine dair dökümantasyon mevcuttur (2). Aslında penil kalınlaştırma ve uzatmanın bazen beraber uygulansalar da iki ayrı kavram olduğunun belirtilmesinde yarar vardır. Küçük penis tanımlaması da tartışmalıdır. Bu terim yerine penil dismorfofobi tanımlamasının kullanılması yararlı olacaktır. Çünkü bu kavram estetik olarak flask uzunluğu yetersiz bulma ve fonksiyonel olarak estetik uzunluktan şikayet etme durumlarının herikisini de içerir. Bu tanımlamaların dışında epispadias, travma, Peyronie's hastalığı ve penil implant yetersizliği gibi durumlarda da penil uzatma ve büyütme prosedürlerinin gündeme gelebileceği akılda tutulmalıdır. Penil uzatma ve augmentasyon sözkonusu olduğunda ölçüm en odaktaki konulardan birini teşkil etmektedir ve burada ayrıntılarıyla incelenmeyecektir, fakat ölçümle ilgili bazı temel bilgilerin aktarılmasında konunun daha iyi anlaşılması açısından yarar vardır. Ölçüm denildiğinde operasyon öncesi ve sonrası olmak üzere iki değer sözkonusu olduğu açıktır ve bu iki ölçüm tarzıyla ilgili bir standardizasyon yoktur. Operasyon öncesi ölçümlerde göze çarpan nokta iki şekilde yapıyor olmasıdır. Bunlardan birisi erekte halde glans pubis arasındaki ölçüdür; diğeri de flask haldeki penisin esnetilmesi suretiyle aynı noktalardan yapılan ölçümdür. Flask ve erekte haldeki ölçümlerin hangisinin kullanılması gerekliliği konusunda bir fikir birliği yoktur. Flask uzunlukta artım isteği soyunma odası anksiyetesine bağlıyken, erekte uzunluktaki artım isteği partnerin motivasyonu ile ilgili olabilir. Bazı yayınlarda ölçümlerin uzatma operasyonlarından hemen sonra ameliyathanede yapılmış olması tartışmalı noktalardan birisidir.

Penil uzatmayla ilgili erken raporlar suspansuar liganın kesilmesini ve proksimal kruranın pubik ramusunun

altından serbestleştirilmesini içerir. Bu işlem çeşitli infra-pubik insizyonlarla yapılabilir. En çok kullanılan insizyonlar inverted V-Y ve Double -Z plastidir (3,4).

Klasik olan bu yöntemlerin dışında penil disassembly gerçekleştirildikten sonra kavernoza uç ile glans arasına kaburga kırıkdağı yerleştirilmesi suretiyle gerçekleştirilen bir yöntem 18-52 yaşları arasındaki 19 hastada ortalama 3.3 yıllık izlem ile rapor edilmiştir. 2-4 cm arasında uzama sağlanmış fakat 5 hastada penil kurvatur gelişmiştir (5).

Peniste çap genişletilmesi ile ilgili otolog liposakşın spesimeninin enjeksiyonu, penisin çevresine dermal-yağ serbest greft yerleştirilmesi ve venöz patch yama grefti gibi birçok yöntem tanımlanmıştır. Yağ enjeksiyonu koronanın bazalinden küçük insizyonlarla gerçekleştirilir. Enjeksiyon dartos fiasasına yapılır. Yağ dağılımı düzensiz olabilir ve erken postoperatif dönemde migrayon gösterilir. Bir yıl sonrasında %10'una kadar azalma görülebilir (6). Hyaluronik asit enjeksiyonu, daha önce dermal greft uygulanmış 87 hasta ve subjektif olarak küçük penisten yakınan 100 hastada glans penis augmentasyonu için uygulanmıştır. Memnuniyet sırasıyla %66 ve %77 olmuş, ortalama çap artımı ise 15 mm olarak kaydedilmiştir (7). Yağ ile birlikte gluteal bölge veya kasık bölgesinden alınan dermal greftler dartos ve buck fiasası arasındaki alana yerleştirilebilir. Dermal yüzey dartos fiasasına gelecek şekilde olmalıdır. Teorik olarak greftin her iki yüzeyinde yeniden damarlanma gelişebilir (8). Greft korona ve penis bazına sütür edilmelidir. Penis greftle tam olarak sarmak kontraktüre neden olabilir. Dermal greftler fibroblastik involusyona uğrayabilir ve kazandırdığı çapın üçte birini kaybedebilir. Sonuçta transplante dokunun makrofajlarla agregasyonu, reabsorbsiyonu ve fibrotik kalınlaşma penisin sonuç estetik görünümünü etkiler (6). Penil çap genişletilmesi için safen ven grefti yöntemi de uygulanmıştır. 24-47 yaşları arasında penil hipoplazisi olan (< 3cm) ve penil dismorfofobiden yakınan (erekte uzunluk 6-11.2 cm) 39 hastada uygulanmıştır. Hastalar 9 ay izlenmişler-

dir. 18 hastada genişletme operasyonundan 6 ay sonra suspansuar ligaman kesilmesi ve infrapubik liposakşınla penil uzatma uygulanmıştır. Klinik olarak anlamlı olmayan fakat istatistiksel olarak anlamlı çap (1.1-2.1 cm) ve uzatma yapılan 18 hastada uzunluk artımı (1.5-2.5 cm) belirlendiği bildirilmiştir (9).

İyatrojenik penil hasarlanma nedeniyle opere edilen 13 hastadaki 20 yıllık deneyim yayınlanmıştır. 4 sünnet, 6 hipospadias onarımı, 1 priapizm, 1 extrofi onarımı ve 1 penil karsinom sonrası gelişen penil kısalmalarda suspansuar ligaman kesilmesi, scrotal flep kullanılarak penisin uzatılması ve ön kol fasiokutaneöz flep interpozisyonu yöntemlerinin uygulandığı bildirilmiştir (10).

Cerrahi ile ilgili teorik riskler enfeksiyon, penisin suspansuar bağının kesilmesine bağlı olarak aşağı defleksiyonu, penil ağ greftlerinin absorpsiyonu, nörovasküler demetlerin hasarlanması ve kanama olarak sayılabilir. Komplikasyonlar ise penil şaft skrotalizasyonu, y plasti apeksinde oluşan hipertrofik skar ve yağ enjeksiyonuna bağlı düzensiz noduller olarak belirtilebilir.

Komplikasyonların düzeltilmesinde V-Y plastinin geriye döndürülmesi sözkonusu olabilir. Bazı hastalarda bu

düzeltilmenin yapılabilmesi için yeterli şaft derisi olmayabilir. Penil defleksiyon veya instabilite geliştirse tunika albugineanın emilebilir bir sütürle pubise yeniden bağlanması sağlanabilir. Düzensiz yağ depozitlerinin rezeksiyonu penil şafta sıkıca bağlı olabileceklerinden kolay değildir. Hastaya bir kaç seans yapılabileceği hatırlatılmalıdır. V-Y insizyonunun geri döndürülmesi planlandıysa yağ dokuları penisi inverte ederek rezeke edilebilir.

Sonuç olarak literatür bilgilerinin sınırlı ve tartışmalı olduğu, geniş serilerin rapor edilmediği penil uzatma ve kitle kazandırma ameliyatlarında seçilecek cerrahi yöntemin de kişisel tecrübelerle yakından ilişkili olduğu açıktır. Penil hipoplazi teriminde daha belirgin bir netlik varken penil dismorfofobi tanımının daha çok hastaya bağlı olduğunu belirtmekte yarar vardır. Ayrıca penil uzatma ve kitle kazandırma işlemlerinin sınırlı literatür verilerine rağmen iki ayrı prosedür olarak düşünülmesi gerektiği daha da belirginlik kazanmaktadır. Medikolegal gelişmeleride göz önüne aldığımızda hastayla ameliyat öncesi görüşme ve bilgilendirmenin en iyi şekilde yapılması ve hasta profilinin çok iyi bir şekilde ortaya çıkarılması gerekliliği mutlaka hatırlanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Eraklis A J. A procedure for lenghtening the phallus in boys with extrophy of the bladder. *J Pediatr Surg* 6: 645-649, 1971
2. Van Gulik R H. *Sexual life in Ancient China*. Vol. 1. Leiden: Brill, 1974. Kelly J H,
3. Roos H, Lisoos I. Penile lenghtening. *Int J Aesthetic Restorative Surg*.2:89, 1994
4. Alter G. Penile enhancement. *Adv Urol* 9:225-254, 1996
5. Perovic S V, Djordjevic M L J. *BJU International*, 86,,1028-1033,2000
6. Ersek, R<A. Transplantation of prufied autologous fat. a 3 year follw-up is disappointing. *Plast Reconstr Surg* 87:219, 1991
7. Kim J J, Kwak T I, Jeon B G, Cheon J, Moon D G. Human glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid jel. *Int J Impot Res*, 15(6):439-443, 2003
8. Alter G J. Penis enhancement. *AUA update ser* 15 ,1996
9. Austoni E, Guarneri A, Cazzaniga A. A new technique for augmentation phalloplasty: Albugineal surgery with bilateral saphenous grafts- Three years of experience. *Eur Urol*, 42:245-253, 2002
10. Amukele S A, Lee G W, Stock J A , Hanna M K. 20- year experience with iatrogenic penile injury. *J Urol*, 170: 1691-1694, 2003

Kronik prostatitin erektil disfonksiyonla birlikteliğinde uygulanacak tedavi

Uzm. Dr. İlham Ahmedov
Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Üroloji AD

Yaşdan bağımsız olarak tüm erkeklerin %10-14'de kronik prostatite rastlanmaktadır (1,2). Prostatit ürogenital bölgede ağrı, alt üriner sistem semptomları ve ejakülasyon bozukluğu ile ortaya çıkarak hayat kalitesini etkilemektedir. Kronik prostatit varlığında erektil disfonksiyon (ED) görülebilir. Bu iki durumun birlikteliği uzun dönem ürologların dikkatini ve ilgisini çekmemiştir.

Modern kronik prostatitin tanımında yukarıda gösterilen triad semptomlarına cinsel fonksiyon bozuklukları da eklenmektedir. Genellikle erektil disfonksiyonun kronik prostatitin süresinin artışıyla korelasyon göstermesi ve eş zamanlı olarak birlikte gözlenmesi bir çok yazarın çalışmasında yer almaktadır. Nitekim 1.5 yıldan fazla devam eden kronik prostatitlerde ED'nin görülme sıklığı %55.7'dir (1). Amerika'da yapılan bir çalışmada erektil disfonksiyonun kronik prostatitlerde rastlanma sıklığı %31'dir (2). Bu epidemiyolojik çalışmalar kronik prostatitin erektil disfonksiyonun patojenezinde rol aldığı en önemli göstergesidir. Bu da biokimyasal ve patohistolojik araştırmalarla ispatlanır (3). Kronik prostatit iltihabi hipere mi ile kendini gösterir. Hiperemi sonucu kan akımının azalması, prostat bezinde kanın depolanması iltihabi mediatörlerin (interlökinler, sitokinler, prostaglandinler v.s.) artışına neden olmaktadır. Onlar ise damar iletkenliğini artırarak plazmanın perivasküler alana yayılmasına ve makrofajların dokuya penetrasyonuna uygun ortam hazırlar. Dolayısıyla bu süreçte perivasküler ödem venüllerin genişlemesine neden olacaktır. Bu iltihabın prostat bezinden veru montanuma, uretranın epiteline ulaşmasını artırır. Sonuç olarak durgunluk belirtilerini azaltacak nedenler kronik prostatinin patojenezini etkileyecektir. Bilindiği gibi tam tumensans ereksiyon zamanı cinsel işlevlerde pelvik organlarda kan dolaşımının artışıyla koreledir. Fakat tumensans ereksiyon koitus zamanı kanın pelvis organlarda depolanması ile görülür. Erektil disfonksiyonun progresifleşmesi vakaların cinsel işlevden zor uzaklaşmasına neden olur (4,5). Bu süreç genç erkeklerde androgen miktarının

yeterli olduğu dönemde gözlemlendiğinden pelvik hemodinaminin bozulmasına neden olur (6). Cinsel aktivesinin azalması iki nedenle izah edilir (7,8,9).

1. Ağrılı ejakulasyon
2. Erektil disfonksiyonunun ortaya çıkışı.

Ejakulasyon zamanı ağrılar bu hastalarda %69 oranında görülmektedir. Buna göre kronik prostatitlerde ED'nin tedavisi semptomatik değil patojenetik tedavi gibi kabul edilmesi gerekir. Çünkü seksüel aktivite süresi olan ejakulasyon prostat sıvısını ve iltihabi mediatörlerin hedef organların uzaklaşmasına mikrosirkulasyonun iyileşmesine peri-vasküler iltihabın azalmasına neden olacaktır. ED'nin düzeltilmesinde aşağıdakilerin gözden kaçırılmaması gerekir.

1. Selektif etki
2. Eş zamanlı olarak antibiyotiklerin verilebilmesi.
3. Yüksek effektiv etki.

Bu talepleri karşılayacak PDE5 inhibitörleri olacaktır. Lakin Sildenafil yan etkisinin fazla olması hem de PDE 6'yı etkilemesi, Tadalafilin PDE 11'i etkilemesini dikkate alarak Vardenafilin daha önemli olacağını düşünmekteyiz. Vardenafilin antibiyotiklerle, alfa-blokerlerle birlikte verilebilmesi, etkinliğinin güçlü olması prostatektomiden sonra gelişen ED'de, ejakulasyon ile tamamlanan ereksiyon oranının fazla olması, küçük dozda yüksek etkinliği onun kronik prostatitlerde kullanmasına olanak sağlanmaktadır (9,10).

Biz Azerbaycan Tıp Üniversitesi Üroloji Kliniğinde kronik prostatit ve ED'nin birlikte görüldüğü vakalarda Vardenafil (levitra) kullanıyoruz.

Bizim deneyimimiz de 62 vakada değerlendirildi. Bu hastalarda ortalama yaş 29.5(25-46 yaş) olarak bulundu. Hastalar 10-20 mg dozda Vardenafil kullandı. 40 hastada iyi cevap, 10 hastada orta düzeyde cevap, 4 hastada hafif düzeyde cevap, 10 hastada ise cevap alınmadı. Sonuç olarak 54 (%84.3) hastada cevap alındı. Tabii ki, bu ilaçlar kronik prostatit tedavisi ile eş zamanlı tayin

edilmiştir. Çalışmamızın sonucunda vardığımız en önemli nokta kronik prostatitin ED ile birlikte görüldüğü zaman

tedavide kronik prostatitin patogenetik tedavisine önem verilmesi gereklidir.

Kaynaklar:

1. Mehik A, Hellstorm, Lukkarinen O, et.al *Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population based cross-sectional study. B. J. U. Int. 2000; 86: 443.*
2. Nickel J. C, Downey J. Hunter D et. Al: *Prevalence of prostatitis-like-symptoms in a population based study using the National Institutes – of Health chronic prostatitis symptom index. J. Urol. 2001; 165:842.*
3. Krieger J. N., Egan K. N., Ross S. O., et. al. *Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of chronic prostatitis. Urology 1996; 48: 715.*
4. Collins M. M., Stafford R. S., Oleary M. P., et al.: *Distinguishing chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia symptoms: results of a national survey of physician visits. Urology 1999; 53: 921*
5. Stamey T. *Urinary tract infections in males. In: Stamey T. (ed.): Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract infections. Baltimore: Williams and Wilkins; 1980: 342-429.*
6. Alexandr R.B., Trissel D. *Chronic prostatitis: results of an internet survey. Urology 1996; 48: 568-574.*
7. U.Laumann E.O. *Sexual dysfunction in the United States; prevalence and predictors. JAMA 1999; 281: 537-44.*
8. Chao Zhao Liang, Xue-Jun Zhang, Zong-Yao Hao, Hao-Oiang Shi and Ke-Xiao Wang. *Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. BJU International 2004; 93: 568-570.*
9. Wenninger K., Heiman J. R., Rothman I., Berghuis J. P., Berger R. E. *Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. J Urol. 1996; 155: 965.*
10. Pontari MARUGGERI MR *mechanisms in prostatic chronic pelvis pain syndrome . Journal of Urology 2004;172 (3): 839-845.*

Ejakülasyona etki eden ilaçlar

Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erkek ve kadınlarda seksüel uyarıma bağlı meydana gelen yanıtlar çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (1). Başarılı bir cinsel aktivite DSM-IV tanı ölçütlerine göre arzu, heyecan orgazm ve çözünme olmak üzere dört evreye ayrılmaktadır. Literatürde seksüel fonksiyon bozuklukları incelendiğinde erkeklerde en sık ejakülasyon, kadınlarda ise orgazm probleminin olduğunu görmekteyiz (1,2).

Posterior üretradaki semenin periüretal ve pelvik taban kaslarının ritmik kasılmaları ile üretra measından dışarı atılması olayına ejakülasyon adı verilir (3). Ejakülasyon için ereksiyonun olması şart değildir. Ejakülasyon bozuklukları literatürde 1. Prematür ejakülasyon, 2. Retrograd ejakülasyon, 3. Anejakülasyon, 4. Ağrılı ejakülasyon, 5. Ejakülator anhedonya, ve 6. Ejakülator kanal tıkanıklıkları olarak tanımlanmaktadır (4) Ejakülasyon ve orgazm fonksiyonlarına etki eden pek çok ilaç grubu bulunmaktadır. Bu ilaçların bir kısmı ejakülasyon bozukluklarına neden olmakla birlikte bazıları da ejakülasyon bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Erkek cinsel fonksiyon bozuklukları içinde en sık görülen ejakülasyon sorununun kliniğe en çok yansıyan şekli prematür ejakülasyon olup bu bozukluğun tedavisinde geniş bir ilaç grubu kullanılmaktadır (5). Bunlar içerisinde lokal kremler 9 adet doğal özden oluşmaktadırlar (Ginseng, Redix Alba, Angelicae Gigantic Radix, Cistanchis Herba, Zanthoxylli Fructs, Tordilis Semen, Asiasari Radix, Caryophylli Flos, Cinnamoni Cortex ve Bufonis Veneum). Bu gruptaki kremlerin prematür ejakülasyon tedavisindeki başarı oranları %79 ile %89 arasında değişmektedir (6). Lokal anestetik ajanlar olarak kremler dışında, lidokain ve prilokain içeren ilaçlar da bulunmaktadır. Lokal anestetiklerin kullanımında da benzer başarı oranları bildirilse de bir çalışmada lokal kremler ile lidokain ve prilokain içeren lokal anestetik ilaçlar karşılaştırılmış ve sonuçta lokal kremlerin daha etkin olduğu bulunmuştur (7,8). Yüzeysel anestetiklerin kullanımındaki dayanak; prematür ejakülasyon bozukluğu olan erkeklerde

otonom refleks anormalliğinin bulunduğu verisidir. Bu hastalarda penil vibrasyon eşiği düşüklüğü, bulbokavernöz latensi zamanında azalma ile bulbokavernöz uyarım potansiyelinde artma ve dorsal sinir ve glans penis somato-sensoriyel uyarılmış potansiyellerin amplitüdünde artış gibi patolojiler saptanmıştır (7,9). Yüzeysel anestetiklerin kullanımı ile penil uyarım zamanının uzatılması ya da uyarım eşiğinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır. Prematür ejakülasyon tedavisinde papaverin ve fentolamin içeren intrakavernöz vazoaaktif ajanların kullanımı sınırlı da olsa çalışmalarda bildirilmiştir (10) Ancak yarar zarar oranı düşünlüğünden fibrozis yapıcı etkileri ve uygulama zorlukları nedeniyle etkin kullanım alanı bulamamaktadırlar.

Sempatektominin ejakülasyon bozukluklarına yol açığının görülmesi ve norepinefrinin de ejakülasyon refleksi arkında salınan son nörotransmitter olması nedeniyle, fenoksibenzamin gibi alfa-adrenerjik blokerler ejakülasyonun geciktirilmesi amacıyla düşünülmüşlerdir. Bu gruptaki ilaçlar tek kullanılmalarının dışında alfa ve beta blokerlerin kombine edilmesi şeklinde de kullanılmışlardır. Ancak bu grup ilaçlarla ilgili klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır (11,12). Literatürde alfuzosin ve terazosin ile ilgili yalnızca bir çalışmada başarı oranı %50 olarak bildirilmektedir (13). Yapılan bir başka klinik çalışmada ise selektif olmayan alfa bloker olan fenoksibenzamin ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Diğer bir in vitro çalışmada ise; fenoksibenzamin, prazosin, kloretiklomidin ve yohimbinin rat seminal vezikülünde kontraksiyonları inhibe ettiği, bu nedenle prematür ejakülasyon tedavisinde potansiyel etkileri olduğu savunulmaktadır (11).

Antidepresanların prematür ejakülasyon tedavisinde yeni bir yaklaşım ve başarı getirdiği kabul edilmektedir. Antidepresanlar 1950'lerden beri giderek artan oranlarda psikiyatri kliniklerinde kullanılmakla beraber üroloji pratiğinde de ejakülasyon gecikmesini sağlamak amacı ile kullanılmaktadırlar (14). Aslında bu etki genel olarak antidepresanların klinik kullanımları sırasında görülen yan et-

kilerden ortaya çıkarılmıştır. Bu ilaçlar içerisinde özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar prematür ejakülasyon tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadırlar (6). Yine bu ilaçlar içinde paroksetin ve fluoksetin diğer ilaç gruplarındaki gibi tesadüfen değil laboratuvar koşullarında bilerek oluşturulmuşlardır ve depresyon nedeni ile reçete edilen ilaçların %95'ini oluştururlar. Prematür ejakülasyon tedavisinde 5-HT geri alım inhibitörlerinin etkili olduğunun saptanmasından sonra selektif serotonin reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda, 5-HT_{2c} reseptör uyarımının ejakülasyon zamanını uzattığı, 5-HT_{1a} reseptörlerinin ise tersi bir etki gösterdikleri ortaya konulmuştur. Bilindiği üzere ejakülasyon ve emisyon alfa 1A adrenerjik stimülasyon altında gerçekleşir ve temel nörotransmitter noradrenalin (2). Antidepresan ilaçların etki mekanizması, sinaptaki nörotransmitterlerin (noradrenalin, serotonin ve dopamin) geri alımını engelleyerek etkilerini fonksiyonel olarak değiştirmek şeklindedir. Sonuç olarak bu ilaçların etki mekanizması beyinde serotoninin artmasına neden olarak ejakülasyonun refleks mekanizmasını inhibe etmek şeklindedir. Bu ilaçlarla ilgili başarı oranları literatürde %26 ile %79 arasında değişmektedir (15). Bu başarı oranları ilaç grupları arasında değişmekle birlikte subgruplar arasında da farklılık göstermektedir. Son dönemlerde bir SSRI grubu ilaç olan dapoksetin'in (S-(+)-N,N-dimethyl-a-[2-(naphthalenyloxy)ethyl] benzenemetanamine hydrochlorid) prematür ejakülasyon tedavisinde başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir (16). Dapoksetin, cinsel ilişki öncesi 1. ile 3. saatte alınmasını takiben diğer SSRI grubu ilaçlara göre daha çabuk absorbe edilmekte ve ilk dozu daha etkili olmaktadır. Yine diğer SSRI grubu ilaçlara göre daha hızlı vücutta elimine edilmektedir (16). Çift kör kontrollü, çok merkezli, plasebo çalışmalarda 12 hafta süre ile 30 mg dapoksetin verilmesi ile intravajinal ejakülasyon latans zamanında plasebo ile %2.5 olan düzelmenin %51.8'e çıktığı, 60 mg verilmesi ile de bu oranın %3.3'ten %58.4'e çıktığı bildirilmiştir (17). Yine dapoksetin kullanımı ile cinsel tatmin oranının plaseboya göre 30 mg ve 60 mg ile sırasıyla %20.2'den %38.7'ye ve %22.3'ten %46.5'e çıktığı ortaya konulmuştur (17). Hellstrom ve ark. prematür ejakülasyonu olan ve yaşları 23-64 yıl arasında değişen 130 erkek hastaya 2 hafta boyunca 60 mg ve 100 mg dapoksetin vererek intravajinal ejakülasyon zamanında plaseboya göre anlamlı düzelmeler elde ettiklerini bildirmişlerdir (18). Çalışmalarda SSRI grubu

ilaçların kullanımına bağlı olarak %30-50 oranında görülen cinsel yan etkilerin dapoksetin kullanımı ile %1-4 arasında olduğu bildirilmektedir (17-19).

GABA (gama-aminobutirik asit); alfa adrenerjik inhibisyon etkisi olan bir nörohormondur. Sedatif ilaçların (benzodiazepinler) GABA'yı artırarak ejakülasyonu geciktirdikleri dikkat çekmiştir (20). GABA antagonistleri ise ejakülasyon geciktirme zamanını anlamlı derecede kısaltmaktadırlar. Bazı hastalarda cinsel fonksiyonlarda bozukluk da ortaya çıkabilmektedir (16-20). Genelde bu ilaçların kullanımını sırasında bir yan etki olarak ejakülasyon zamanının uzaması ile karşılaşmış olup, henüz gerçek anlamda erken ejakülasyon tedavisinde kullanımları ile ilgili kontrollü çalışmalar bildirilmemiştir. Baklofen GABA agonistidir ve spinal kord lezyonlu hastalarda ejakülasyon kaybına yol açtıkları bildirilmektedir (21). Yine bir başka GABA agonisti olan aminokaproik asit ile ilgili de yakın zamanlarda olmamak üzere çalışmalar bildirilmektedir (22).

Dopamin; norepinefrinin prekürsörüdür. Apomorfine de bir dopamin agonistidir. Bu ilaçların ejakülasyon zamanını kısaltıcı etkileri vardır (23). Fenotiyazinler ve pimozid gibi çoğu antipsikotik ajanlar dopamin-2 reseptörlerine yüksek afinite gösterirler ve dopamini bloke ederler (20-24). Bütün bu ilaçların kullanımları sırasında ejakülasyonu geciktirdikleri bildirilmiştir. Ekstrapiramidal reaksiyonlar ve sedasyon ise bu ilaçların kullanımları sırasında karşılaşılan ciddi yan etkilerdir ve bu nedenle kullanımları kısıtlanmaktadır. Erken ejakülasyon tedavisinde spesifik olarak dopamin blokerlerinin kullanıldıklarına dair basılmış, kontrollü bir çalışma bildirilmemiştir. Bununla birlikte son zamanlarda ratlarda yapılan bir çalışmada selektif D₂ dopamin reseptör antagonisti eticloprid'in prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (25). Bir diğer dopaminergik D₂ ile dopamin D₁ reseptör antagonisti olan levosulpirid ise 2002 yılındaki bir çalışmada prematür ejakülasyonda yeni çözüm olarak sunulmuştur (26).

Literatürü incelediğimizde deneysel koşullarda WAY-100635 ile ilgili yoğun çalışmalar olduğunu görmekteyiz. Bu bir 5-HT₁ antagonisti olup 5-HTT'in etkisini arttırarak ejakülasyon süresini uzatmaktadır (27,28).

Son dönemlerde erektil disfonksiyon tedavisinde oldukça geniş kullanım alanı bulan fosfodiesteraz (PDE5) inhibitörleri ile ejakülasyon ilişkisinden bahsetmek gerekmektedir. PDE5 inhibitörleri: Periferik etkileri ile vas deferens, vezikula seminalis, prostat ve üretradaki düz kasla-

rın kontraksiyonunu azalttıkları gibi santral etkileri ile de sempatik outputu azaltmaktadırlar (29). Bir çalışmada prematür ejakülasyon şikayeti olan 60 hasta değerlendirilerek iki grup oluşturulmuştur. Bu gruplara sildenafil sitrat ve davranış tedavisi uygulanmış olup sonuçta sildenafil sitratın daha etkin olduğu bulunmuştur (30). Yine bir başka çalışmada sildenafil sitrat ile sıkma tekniği, sertralin ve paroksetin gibi ilaçlar kıyaslanmış ve sonuç olarak en etkili ilacın sildenafil sitrat olduğu bulunmuştur (31). Çalışmalarda PDE5'in ejakülatuar latans süresini uzattığı buna karşılık ejakülasyon sonrası refraktör periyoda etkili olmadığı bildirilmektedir (32). Yalnızca Aversa ve ark. çalışmalarında sildenafil sitratın ejakülasyon sonrası refraktör periyodu kısalttığını tespit etmişlerdir (33). Son zamanlarda sildenafil sitratın antidepresan ilaçlar ile kombinasyon şeklindeki tedavisinde daha başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (34). Prematür ejakülasyonda bunların haricinde citalopram ve BMS-505130 gibi bir grup ilaç da sınırlı sayıdaki çalışmalarda olgu sunumları veya deneysel olarak bildirilmektedir (35,36). Son bahsedilen ilaç yeni serotonin inhibitörü olup yanlanma ömrü daha kısadır ve norepinefrin, serotonin reseptörlerine bağlanır. Her ne kadar birçok ilaç grubu prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılsa da bazıları da tersine spontan ejakülasyona neden olmaktadır. Bu durumun klinik önemi belki de bu tür ilaçların sperm elde etmede kullanılmalarının sağlanması şeklinde olabilir. Bu ilaçlar nefazodon, ratlarda bildirilen parakloroamfetamin, reboksetin, nalokson, naltrekson gibi opioid antagonistler ile ratlarda ejakülasyon prekoks yaptırılmış D2 dopamin agonisti SND 919 olarak sıralanabilir (37-39). Bunların haricinde amfetamin, kokain (%80) ve dopaminerjik ilaçların da prematür ejakülasyona neden oldukları bildirilmektedir (39).

Milnacipran yeni serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü olup olgu sunumu şeklindeki bir çalışmada

spontan ejakülasyona yol açtığı bildirilmektedir (40). Buna karşın literatürde milnacipran kullanımının olduğu 1867 olgulu bir başka çalışmada ise spontan ejakülasyon bildirilmemiştir. Burada otörler bu hasta grubunda spontan ejakülasyonun olduğunu ancak muhtemelen bu konunun hastalar için utanç duyulacak bir durum ya da tabu olmasından kaynaklanan nedenlerden dolayı anlatılmadığını ileri sürmektedirler (40).

Yine digoksinin bir hayvan çalışmasında multipl ejakülasyonlara yol açtığı bildirilmektedir (41). Bilindiği üzere citalopram serotonin antagonisti olup prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilacın ani kesilmesinin rebound etki ile prematür ejakülasyona yol açtığı görülmüştür (42). Benzer etkili ilaçlardan muskarinin ratlarda intraperitoneal yolla 10 mg verilmesiyle %66 oranında spontan ejakülasyon oluşturulmuştur (43). Muskarin benzeri oksetremorin, nikotin ve skopolamin ile de ilgili benzer sonuçlar bildirilmiştir (39 -43). Aminotetralin 8-hidroksi-2-(di-n-propilamino) tetralin (8-OHDPAT): 5-HT1A reseptör agonisti olup ratlarda ejakülasyon süresini azaltmıştır (44).

Retrograd ejakülasyon ise ejakülasyon sırasında mesane boynunun kapanmayıp ejakülatın mesaneye kaçması olarak tarif edilir. Gerçek insidansını saptamak zor olmakla birlikte aspermi ile başvuran hastaların yaklaşık %14-18'inde görülmektedir (2). Literatürü incelediğimizde antidepresan ilaçların ejakülasyonda en çok bu yönde bir bozukluğa yol açtıklarını görmekteyiz. Bunların haricinde finasterid, karbamezepin, risperidon, alfa -1 bloker, naproksen ve metadon gibi ilaç gruplarının retrograd ejakülasyona yol açtığı bildirilmiştir (2,3,14,15). Bu ilaçlar alfa bloker, 5HT2 azalması ve prostaglandin E inhibisyonu ile bu etkilere neden olmaktadır (2,14). Bazı ilaçlar retrograd ejakülasyona yol açarken bazıları da retrograd ejakülasyonun tedavisinde kullanılmaktadırlar (Tablo 1). Saf alfa -1 adrenerjik antagonist metoksamin, ratlarda 5-HT1

Tablo 1. Retrograd ejakülasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (2)

İlaç	Doz (mg)	Kullanım Şekli
Psödoefedrin	120	Ejakülasyondan 90 dk önce
Psödoefedrin	60	Ejakülasyondan önce 3 gün, günde 4 kez
Fenilpropanolamin	75	Ejakülasyondan önce 3 gün, günde 2 kez
İmipramin	25	Ejakülasyondan önce 3 gün, günde 2 kez
İmipramin	25	1 ay günde 2 kez
Efedrin	30-60	Ejakülasyondan 1-2 saat önce
Klorfeniramin	25-50	1 ay günde 2 kez

agonisti 8-OH DPAT, oksitosin ve imipramin retrograd ejakülasyon tedavisinde başarı ile kullanılmışlardır (45). Amezinium ise sempatomimetik alfa 1b etkili yeni antihipotansif ajan olup 3 hastada başarılı sonuç elde edildiğine dair bir çalışma bulunmaktadır (46). Bu tip tedaviler oldukça düşük oranda yan etkiye sahiptir ve yaklaşık hastaların 1/3'ü tedaviden fayda görmektedir (2,3). Öte yandan, eğer cerrahi girişim öyküsü yok ise bu tedavilerin başarı oranları artmaktadır. Burada bir diğer önemli nokta da bir ilaçla başarı sağlanamadığında diğer bir ilacın etkili olabilmesi olasılığıdır.

Anejakülasyon seminal emisyonun hiç olmaması olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojide, psikojenik etkenler, diabetes, retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu, retrograd ejakülasyona neden olan ilaçlar, spinal kord hasarı, prostatektomi ve abdominopelvik cerrahi, (sempatik sinir hasarı.) gibi operasyonların yer aldığı bildirilmektedir (2,3). Primer anejakülasyonun tedavisi son derece zordur ve bu bozukluğun da tedavisinde alfa adrenerjik ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavideki başarı literatürde belirtildiği üzere vezikula seminalis, vas deferens ve mesane boynundaki rezidüel sinirlerin varlığına bağlıdır. Cerrahi girişim sonrası sempatik sinir hasarına bağlı olan ejakülasyon bozukluğunun geri dönüşümü zordur (2). Testosteron azlığı da anejakülasyon etiolojisinde ileri sürülmektedir. Anejakülasyon tedavisinde efedrin, imipramin, psödoefedrin, milodrin, testosteron replasmanı çeşitli çalışmalarda başarı ile kullanılmıştır. Bir çalışmada milodrin (guttron) kullanımı ile spinal kord lezyonlu hastalarda ejakülasyon sağlamada %71.4 başarı elde edilmiştir (47). İntratekal neostigmin ile subkutan fizostigmin gibi kolinerjik ilaçlarında anejakülasyon

tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (48).

Ejakülator anhedonya fizyolojik olarak ejakülasyon meydana gelmesine rağmen zevk alamama veya orgazm olamama durumudur. Nedenleri, hormonal bozukluk ve metabolik bozukluklar olarak bildirirse de trisiklik antidepressanlar (TAD) ve SSRI grubu ilaçlarda ejakülator anhedonya bozukluğuna neden olabileceği bildirilmektedir (2,49). Ağrılı ejakülasyon ise ejakülasyon esnasında ağrı olması olup etioloji de inflamatuvar nedenler, üriner obstrüksiyon, psikojenik etkenler, TAD, SSRI, venlafaksin ve monoaminooksidaz inhibitörü kullanımı sıralanmaktadır (50-52). Bu bozukluğun tedavisinde alfa 1A adrenoressptör antagonisti tamsulosin, topiramet ve alfuzosinin kullanıldığı bildirilmektedir. Alfa 1 bloker olan tamsulosin 3076 hastalık bir çalışmada ağrılı ejakülasyon tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (53).

Son olarak istek, stimülasyon ve arzu olmasına rağmen ejakülasyona geç ulaşma veya ulaşamama olarak adlandırılan gecikmiş ejakülasyondan da bahsetmek gerekmektedir. Bu prematür ejakülasyonun aksine nadir görülen bir durumdur. Genellikle psikolojik faktörlerin etiolojide ağırlıklı olarak rol aldığı bildirirse de SSRI grubu ilaçların yan etkisi olarak, diabetik sensöryal nöropati veya travmaya ikincil olarak da meydana gelebilmektedir (2,14,15). Tedavide kullanılan ilaçların kesilmesi önemlidir. Literatürde psikoterapötik yaklaşımlar ile relaksasyon tedavisi ya da vibratör stimülasyon tedavisi bildirilmekle beraber son dönemlerde sildenafil sitratın anidepresan ilaç kullanımına bağlı gelişen gecikmiş ejakülasyon bozukluğunda kullanıldığına dair çalışmalar bulunmaktadır (54,55).

Kaynaklar:

1. Mah K, Binik YM. The nature of human orgasm: a critical review of major trends. *Clin Psychol Rev* 21: 823-856, 2001.
2. Başar M. Emisyon, ejakülasyon ve orgazm fizyolojisi. *Erkek ve kadın cinsel sağlığı*. Editörler: Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Çayan S, Usta MF, Kendirci M. İstanbul, 2004. Sayfa: 493-502.
3. Özdiler E, Aydos K. Editör: Anafarta K: Temel Üroloji. 977-994, 1998
4. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, Dohle G; EAU Working Party on Male Infertility. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol* 46: 555-558, 2004.
5. Kuru AF, Sahin H, Akay AF, Bircan MK. Premature ejaculation rates and treatment needs in males aged 20 years and over attending urology outpatient clinic. *Int Urol Nephrol* 36: 579-581, 2004.
6. Choi HK, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Mah SY, Kim DK. Safety and efficacy study with various doses of SS-cream in patients with premature ejaculation in a double-blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Impot Res* 11: 261-264, 1999.
7. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 93: 1018-1021, 2004.
8. Assalian P. Guidelines for the pharmacotherapy of premature ejaculation. *World J Urol* 23: 127-129, 2005.
9. Piediferro G, Colpi EM, Castiglioni F, Scropo FI. Premature ejaculation. 3. Therapy. *Arch Ital Urol Androl* 76: 192-198, 2004.
10. Fein RL. Intracavernous medication for treatment of premature ejaculation. *Urology* 35: 301-303, 1990.
11. Hsieh JT, Liu SP, Hsieh CH, Cheng JT. An in vivo evaluation of the therapeutic potential of sympatholytic agents on premature ejaculation. *BJU Int* 84: 503-506, 1999.
12. Hsieh JT, Chang HC, Law HS, Hsieh CH, Cheng JT. In vivo evaluation of serotonergic agents and alpha-adrenergic blockers on premature ejaculation by inhibiting the seminal vesicle pressure response to electrical nerve stimulation. *Br J Urol* 82: 237-240, 1998.
13. Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *Eur Urol* 28: 126-130, 1995.
14. Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: definition, serotonergic neurotransmission and drug treatment. *World J Urol* 23: 102-110, 2005.

15. Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Kılıç N, Tezcan E. Antidepresan ilaçların cinsel işlev üzerine etkileri. *Bull Clin Psychopharmacol*. 10:97-102, 2000.
16. Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for 'on-demand' treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 97: 311-315, 2006.
17. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Kell S. Efficacy and tolerability of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 173 (suppl): 201, 2005.
18. Hellstrom W, Gittelman M, Althof S, Ho KF, Kell S. Dapoxetine HCl for the treatment of premature ejaculation: A phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2004: 59.
19. Dresser MJ, Desai D, Gidwani S, Seftel AD, Modi NB. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res* 18:104-110, 2006.
20. Labbate LA, Rubey RN. Gabapentin-induced ejaculatory failure and anorgasmia. *Am J Psychiatry* 156: 972, 1999.
21. Denys P, Mane M, Azouvi P, Chartier-Kastler E, Thiebaut JB, Bussel B. Side effects of chronic intrathecal baclofen on erection and ejaculation in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 79: 494-496, 1998.
22. Evans BE, Aledort LM. Inhibition of ejaculation due to epsilon aminocaproic acid. *N Engl J Med* 298: 166-167, 1978.
23. Zarrindast MR, Mamanpush SM, Rashidy-Pour A. Morphine inhibits dopaminergic and cholinergic induced ejaculation in rats. *Gen Pharmacol* 25: 803-808, 1994.
24. Griffon N, Pilon C, Sautel F, Schwartz JC, Sokoloff P. Antipsychotics with inverse agonist activity at the dopamine D3 receptor. *J Neural Transm* 103:1163-1175, 1996.
25. Ferrari F, Giuliani D. The selective D2 dopamine receptor antagonist eticlopride counteracts the ejaculatio praecox induced by the selective D2 dopamine agonist SND 919 in the rat. *Life Sci* 55: 1155-1162, 1994.
26. Greco E, Polonio-Balbi P, Speranza JC. Levosulpiride: a new solution for premature ejaculation? *Int J Impot Res* 14: 308-309, 2002.
27. de Jong TR, Pattij T, Veening JG, Dederen PJ, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B. Citalopram combined with WAY 100635 inhibits ejaculation and ejaculation-related Fos immunoreactivity. *Eur J Pharmacol* 509: 49-59, 2005.
28. Ahlenius S, Larsson K. Evidence for an involvement of 5-HT1B receptors in the inhibition of male rat ejaculatory behavior produced by 5-HTP. *Psychopharmacology* 137: 374-382, 1998.
29. Abdel-Hamid IA. Phosphodiesterase 5 inhibitors in rapid ejaculation: potential use and possible mechanisms of action. *Drugs* 64: 13-26, 2004.
30. Tang W, Ma L, Zhao L, Liu Y, Chen Z. Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 366-367, 2004.
31. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 13: 41-45, 2001.
32. Ekmekcioglu O, Inci M, Demirci D, Tatlisn A. Effects of sildenafil citrate on ejaculation latency, detumescence time, and refractory period: placebo-controlled, double-blind, crossover laboratory setting study. *Urology* 65: 347-352, 2005.
33. Aversa A, Mazzilli F, Rossi T, Delfino M, Isidori AM, Fabbri A. Effects of sildenafil administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males. *Hum Reprod* 15: 131-134, 2000.
34. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 168: 2486-2489, 2002.
35. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo-controlled, fixed dose, randomized study. *Int J Impot Res* 2005.
36. Taber MT, Wright RN, Molski TF, Clarke WJ, Brassil PJ, Denhart DJ, Mattson RJ, Lodge NJ. Neurochemical, pharmacokinetic, and behavioral effects of the novel selective serotonin reuptake inhibitor BMS-505130. *Pharmacol Biochem Behav* 80: 521-528, 2005.
37. Yonezawa A, Watanabe C, Ando R, Furuta S, Sakurada S, Yoshimura H, Iwanaga T, Kimura Y. Characterization of p-chloroamphetamine-induced penile erection and ejaculation in anesthetized rats. *Life Sci* 67: 3031-3039, 2000.
38. Ferrari F, Giuliani D. The selective D2 dopamine receptor antagonist eticlopride counteracts the ejaculatio praecox induced by the selective D2 dopamine agonist SND 919 in the rat. *Life Sci* 55: 1155-1162, 1994.
39. Micheal A, Ramana R. Nefazodone-induced spontaneous ejaculation. *Br J Psychiatry* 169: 672-673, 1996.
40. Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Shimizu T. Ejaculation after defecation without orgasm induced by milnacipran. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16: 544, 2004.
41. Karabelyos C, Csaba G. Effect of fetal digoxin exposure (imprinting) on the sexual behavior of adult rats. *Gen Pharmacol* 31: 367-369, 1998.
42. Adson DE, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 37: 1804-1806, 2003.
43. Vargas VM, Torres D, Corona F, Vergara M, Gomez LE, Delgado-Lezama R, Cueva-Rolon R. Cholinergic facilitation of erection and ejaculation in spinal cord-transected rats. *Int J Impot Res* 16: 86-90, 2004.
44. Ahlenius S, Larsson K. Specific involvement of central 5-HT1A receptors in the mediation of male rat ejaculatory behavior. *Neurochem Res* 22: 1065-1070, 1997.
45. Andersen ML, Antunes IB, Tufik S. Noradrenergic system interacts with genital reflexes induced by cocaine in paradoxical sleep-deprived male rats. *Behav Neurosci* 119: 473-482, 2005.
46. Ichianagi O, Sasagawa I, Suzuki Y, Matsuki S, Itoh K, Miura M, Tomita Y. Successful treatment of retrograde ejaculation with amezinium. *Arch Androl* 49: 215-217, 2003.
47. Stoermer F, Bryckaert PE, Youinou Y, Colin J, Brandt B, Lardinois B. Pharmacologic stimulation of ejaculation with midodrine hydrochloride (Gutron) for medically assisted reproduction in spinal injury. *Prog Urol* 11: 1264-1268, 2001.
48. Witt MA, Grantmyre JE. Ejaculatory failure. *World J Urol* 11: 89-95, 1993.
49. Rosenbaum JF, Pollack MH. Anhedonic ejaculation with desipramine. *Int J Psychiatry Med* 18: 85-88, 1988.
50. Michael A. Venlafaxine-induced painful ejaculation. *Br J Psychiatry* 177: 282, 2000.
51. Jordi P, Maria-Jose A, Luis-Alfonso M, Mauro S. Management of ejaculation pain with topiramate: a case report. *Clin J Pain* 20: 368-369, 2004.
52. van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, Alcaraz A, Vallancien G; ALF-ONE Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 95: 603-608, 2005.
53. Demyttenaere K, Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 337-341, 2002.
54. Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ, Fava M, Lauriello J, Paine S. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA* 289: 56-64, 2003.
55. Rothschild AJ. New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Clin Ther* 22 Suppl A: 42-57, 2000.

Alfa blokerler ve PDE-5 inhibitörlerinin birlikte kullanımı

Prof. Dr. Alim Koşar

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Eretil Disfonksiyon (ED) ve İlişkili Hastalıklar: ED ile benign prostat hiperplazisi (BPH) arasında sıkı bir ilişki mevcuttur ve bu rahatsızlıkların beraber bulunması, 50 yaştan büyük erkeklerde %50'ye ulaşarak, yaşla artmaktadır (1). BPH'nin seksüel fonksiyon üzerine çok az/hiç sebebsel etkisi olmamasına rağmen, seksüel disfonksiyon prostatizm semptomlarının şiddeti ile artmaktadır (2). ED ve BPH'da ortaya çıkan semptomlar hastanın yaşam kalitesini anlamlı olarak azaltabilmesine rağmen, herbiri için etkili farmakoterapilerin kullanımı etkileyici iyileşmelerle sonlanabilir. Yine, ED'li erkekler kardiyovasküler hastalıkların yüksek insidansına sahiptir, ve pek çoğu bu nedenle kan basıncını etkileyen ilaç almaktadırlar (3).

Alfa Reseptörler, alfa blokerler ve seksüel fonksiyon: Bugün BPH semptomlarına sahip hastalarda, az yan etki nedeni ile sıklıkla medikal tedavi tercih edilmektedir. Konvansiyonel farmakolojik tedavide genellikle alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Vasodilatasyon yapma yeteneklerinden dolayı alfa blokerlerin bir alt grubu antihipertansif olarakta reçetelenmektedir (4). Alfa-1 reseptörler mesane boynu, prostatik stroma ve kapsülde yaygındır. Alfa-1A ve alfa-1D mesane boynu, prostatik stroma ve vezikülo seminaliste dominant iken, alfa-1A ve alfa-1B vasküler düz kasta predominanttır (5). Alfa reseptörleri penil damar duvarında da mevcuttur (6). Bu nedenle alfa blokerler penil damarları genişletir.

BPH tedavisinde alfa bloker olarak sıklıkla terazosin, doksazosin, tamsulosin ve alfuzosin tercih edilmektedir (7). İlk ikisi hipertansiyon tedavisi için geliştirilmiştir ve üroselektif değildir. Tamsulosin ve alfuzosin üriner sisteme KVS'den daha fazla selektiftir (8). Tamsulosinin oluşturduğu ejekülasyon bozuklukları (7) dışında alfa blokerlerin seksüel fonksiyon üzerine etkisi azdır. Hatta şiddetli niktürili BPH hastalarında seksüel fonksiyonu iyileştirdikleri de gösterilmiştir (9). Fakat, bu iyileşmenin, iyi gece uykusuna bağlı olup olmadığı kesin değildir. Çünkü bu konuda yapılan çalışmalarda, çalışma popülasyonlarının

farklı olması ve farklı çalışma metodları kullanılması nedeniyle, alfa blokerlerin seksüel fonksiyon üzerine etkisini belirlemek zordur. Buna rağmen, bir alfa-1 ve alfa-2 reseptör blokeri olan Fentolaminin 50 mg oral dozu ile %50 oranında ful ereksiyon sağlanmıştır (plasebo %20) (10). Başka bir çalışmada da fentolamin (40-80 mg) ile plasebodan daha iyi ereksiyon sağlanmıştır. Bu çalışmada fentolamine bağlı yan etki gözlenmemiştir (11). Prazosin, terazosin, doksazosin ve tamsulosinin de in vitro kavernoöz düz kasta relaksasyon yaptığı gösterilmiştir (12). Alfa blokerlerin seksüel fonksiyon üzerine etkilerinin çalışıldığı bir başka çalışmada 43 BPH'lı hasta değerlendirilmiştir (13). Hastaların 2/3'ünde seksüel fonksiyonlarda değişme gözlenmezken, %20'sinde kötüleşme, %11'inde iyileşme ve %3'ünde karışık sonuçlar elde edilmiştir. Bu araştırmacılar sonuç olarak, BPH tedavisinde kullanılan alfa blokerlerin seksüel fonksiyon üzerine az etkili ya da etkisiz olduğuna karar vermişlerdir.

Alfa blokerlerin hemodinamik etkileri: Günümüzde tamsulosin (alfa-1A/1D blokeri) en sık kullanılan alfa-1 blokerdir (14). Alfa-1B'ye daha az selektif olduğu için kan basıncını (KB) en az azaltan ilaçtır. Diğer alfa blokerler ise spesifik alt gruplara selektivite göstermediği için KB'nı daha fazla etkilemektedir (8). Alfuzosin ve tamsulosinin hipotansif yan etkilerinin, doksazosin ve terazosinden daha az olduğu gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada da alfuzosinin tamsulosinden daha fazla hipotansif olduğu bulunmuştur (16). Yine, başka bir çalışmada da prazosin (15), terazosin (17) ve tamsulosinin (18) KB üzerine etkileri normotansif ve hipertansif kişilerde kıyaslanmıştır (17). Her üç ilaçta hem sistolik hem diastolik basınçları hipertansif kişilerde daha fazla düşürdüğü bulunmuştur. Bu çalışmada tamsulosinin KB'nı diğer iki ilaçtan daha az düşürdüğü bulunmuştur.

PDE-5 İnhibitörleri: Bugün, ED'nin birinci basamak oral farmakoterapide PDE5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil, vardenafil) kullanılmaktadır. Bunlar CGMP'nin biyolojik

aktivitesini uzatarak ereksiyonu kolaylaştırır (18). PDE5 hem korpus kavernozum damarlarında hem sistemik arter ve ven düz kaslarında bulunduğu için PDE5 inhibitörlerinin hepsi hafif vazodilatatördür. İstirahatteki arteryel KB'nın devamında, NO ile indüklenen cGMP'nin oluşturduğu vazodilatasyon rol oynar. Hemodinamik parametreler üzerine PDE5 inhibitörlerinin etkisi özellikle BPH hastalarında önem kazanmaktadır.

Sildenafilin hemodinamik etkileri ve alfa blokerler: Sildenafil mikso arteryel ve venöz vazodilatatördür ve cGMP düzeyini arttırarak vazodilatasyona neden olmaktadır. Alfa blokerler ise vazodilatasyon etkilerini NO/cGMP yolu üzerinden sağlamazlar. Sildenafil pik plazma konsantrasyonlarına ortalama 60 dakikada ulaşır, yarı ömrü 3-5 saattir ve ilaca cevap 8-12 saat sürer. Oral 100 mg sildenafilin sağlıklı erkeklerde sistolik KB'nı 8-10 mmHG, diastolik KB'nı 3-6 mmHG azalttığı bulunmuştur. Maksimum azalmalar 1-2 saat sonra gelişmekte ve 4-8 saatte normale dönmektedir (19,20). Brindis RG ve arkadaşlarının yaptığı plesabo kontrollü bir çalışmada, sildenafil kalp hızını anlamlı değiştirmezken (+5 atım/dakika), tüm ortalama KB'larını plesabodan daha fazla düşürmüştür. Ayrıca, bu azalmanın doz bağımsız olduğu bulunmuştur (21). Bu makaleden sonra 25 mg dozdan fazla sildenafille bir alfa blokerin 4 saat içinde alınmaması önerilmiştir. Antihipertansif olarak alfa bloker alan hastalarda sildenafilin (sildenafil:124, plasebo:79 hasta) alfa blokerlerin yan etkilerini arttırmadığı bulunmuştur (22). Fakat bu çalışmada hemodinamik takip yapılmamış, sadece hastaların şikayetleri göz önünde bulundurulmuştur. Başka bir çalışmada antihipertansif olarak alfa bloker alan hastalarda akut hemodinamik takip (TA ve kalp hızı) yapılmış ve sildenafilin plesabo ile kıyaslanınca diastolik KB'nı anlamlı olarak düşürdüğü bulunmuştur. Bu çalışmada da yan etkiler açısından sildenafil ve plesabo grubu arasında fark bulunmamıştır (23). Özet olarak, sildenafil, antihipertansif olarak alfa bloker alan hastalarda kombine kullanılırsa, KB'nın düşüşünde additif bir artışa neden olur. Sildenafilin bu etkisinin doz bağımsız gerçekleştiği bu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastalarda KB değişimleri az olmasına rağmen, altta yatan KVH'nın özellikle seksüel aktivite ile birlikte ters olarak etkilenip etkilenmeyeceği iyi hesap edilmelidir.

Sildenafilin BPH hastalarında aşağı üriner sistem semptomlarını iyileştirici etkisi de gösterilmiştir (24). Bu çalışmada sildenafille tedavinin 3. ayında BPH hastaların-

da İPSS ve QOL skorlarının iyileştiği belirlenmiştir. Bu çalışmada üriner skorlardaki iyileşmeler, ereksiyondaki iyileşmelerle korele değildi. NO-cGMP, izole mesane, üretra ve prostatik düz kas relaksasyonunda önemli bir mediatördür (25). Sildenafille artmış NO aktivitesi, LUTS'daki iyileşmelerden sorumlu olabilir (24). Bundan başka sildenafil monoterapisine dirençli hastalarda sildenafil-doksazosin kombinasyonu da kullanılmıştır (26). 28 hastanın çalışıldığı bu çalışmada sildenafil (100 mg) ve doksazosin (4 mg) ile sildenafil ve plesabonun etkinliği kıyaslanmıştır. Bu çalışmada IIEF skorlarında tedavi grubunda %78.6 iyileşme (plesabo grubunda %7.1, $p<0.05$) gözlenirken, yan etkiler farksız bulunmuştur. Tedaviden 2 ay sonra, anlamlı KB değişimi gözlenmemiştir. Fakat bu çalışmada ciddi KVS hastalıklı hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm bu çalışmalara rağmen, sildenafil (50-100 mg) ve doksazosinin (4 mg) 1-4 saat içinde alınmasının, bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona neden olması nedeni ile, bugün sildenafilin 25 mg'dan fazla dozlarının, alfa bloker alınmadan sonra 1-4 saat içinde alınmaması önerilmektedir.

Tadalafilin hemodinamik etkileri ve alfa blokerler:

Tadalafilin yarı ömrü oldukça uzundur (17.5 saat). İlacın ereksiyon oluşturucu etkisi 24 saat sürebilmektedir. 10-20 mg dozdan sonra 12 saat içinde diastolik KB'nı anlamlı olarak düşürür (27). Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada tadalafil ayakta diastolik KB'nı anlamlı düşürmüştür (20 mg), supin kalp hızını 1. günde anlamlı arttırmış (10 mg) ve 10. günde ayakta diastolik KB'nı anlamlı azaltmıştır (10-20 mg). Bu çalışmada 26 haftalık tedavide sistolik ve diastolik KB'ları plasebodan farklı bulunmamıştır (28). Tadalafil koroner arter hastalıklı hastalarda KB'nı daha fazla düşürmüştür, fakat hiçbir hastada hipotansif semptom yapmamıştır (28). Bu hasta grubu genç sağlıklı kişilerden daha yüksek sistolik ve diastolik KB'larına sahip oldukları için, gelişen vazodilatasyon sonucunda KB'ında daha fazla azalma yaşamışlardır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çift kör randomize çapraz bir çalışmada, tadalafilin iki alfa bloker doksazosin ve tamsulosin ile beraber alınmasının hemodinamik yan etkileri kıyaslanmıştır (29). Tadalafilin 10 ve 20 mg'ı 0.4 mg tamsulosin ve tadalafilin 20 mg'ı 8 mg doksazosin ile beraber kullanılmıştır. Tadalafil+doksazosin alan grupta KB'ları anlamlı olarak düşmüştür. Anlamlı hipotansiyon (SKB<85 mmHG), tadalafil+doksazosin grubunda (%28) plesabo grubuna (%6) göre anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir ($p<0.05$). Tadalafil+tamsulosin grubunda

ise Tadalafil+plasebo grubundan farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada tadalafil doksazosinin hipotansif etkisini arttırmıştır, fakat tamsulosin ile anlamlı hemodinamik etkileşme olmamıştır. Sonuç olarak, tamsulosin tadalafil alan hastalarda tercih edilmesi gereken alfa bloker olarak gözükmemektedir. Fakat bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir başka çalışmada tadalafilin alfuzosinle kombine kullanımının anlamlı hipotansiyon oluşturmadığı bulunmuştur (30)

Vardenafilin hemodinamik etkileri ve alfa blokerler:

Maksimum plazma konsantrasyonuna 40 dakikada ulaşır ve ortalama yarı ömrü 4.4-4.8 saattir. Vardenafil sistolik (ortalama:7 mmHG) ve diastolik (ortalama:4 mmHG) KB'larını ılımlı bir şekilde düşürür (31). Vardenafil alfa blokerlerin hipotansif etkisini artırır. Vardenafil (10-20 mg) hem terazosin (10 mg) ile hem tamsulosin (0.4 mg) ile anlamlı hipotansiyona (ayakta SKB<85 mmHG) neden olmuştur. Bu nedenle bugün vardenafil ile alfa blokerin beraber alınması yasaklanmıştır (32). Fakat bu konuda yeni yapılan çalışmalar bu sınırlamayı değiştirecek niteliktedir. Auerbach SM ve arkadaşları kronik stabil tamsulosin tedar-

visi uygulanan BPH'lı hastalarda vardenafilin farmakodinamik etkilerini ve güvenilirliğini belirlemek amacı ile bir klinik çalışma yapmışlar ve BPH'lı hastalarda vardenafil tamsulosinin birlikte kullanımının klinik olarak anlamlı hipotansiyona neden olmadığını bulmuşlardır (33).

Sonuç olarak, pek çok hastada BPH, ED ve hipertansiyon beraber gözlenir. Bugün, antihipertansif olarak alfa bloker alanlarda PDE-5 inhibitörleri fazla hemodinamik etkileşime neden olmadan kullanılabilir. BPH'nın birinci basamak tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlar olan selektif alfa1 blokerler seksüel fonksiyonu bozmazlar, aksine BPH semptomlarını iyileştirerek erektil fonksiyonu iyileştirebilirler. Fakat özellikle tamsulosin ejakülasyon bozukluklarına neden olabilir. PDE5 inhibitörlerinin BPH semptomlarına negatif etkisi yoktur, aksine iyileştirici etkisi olabilir. Bunun yanında, PDE5 inhibitörleri BPH hastalarında alfa blokerlerin hipotansif etkilerinin genel bir artışına neden olmaktadır. Bu nedenle PDE5 inhibitörleri ile alfa blokerlerin kombine kullanımında dikkatli davranmalı ve kombine kullanımda özellikle üroselektif alfa blokerler tercih edilmelidir.

Kaynaklar:

- Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Pappo P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7).; *Eur Urol.* 2003 Dec; 44(6): 637-649.
- Namasivayam S, Minhas S, Brooke J, Joyce AD, Prescott S, Eardley I. The evaluation of sexual function in men presenting with symptomatic benign prostatic hyperplasia.; *Br J Urol.*1998Dec;82(6):842-6.
- Kloner RA. Hypertension as a risk for erectile dysfunction: implications for sildenafil use.; *J Clin Hypertens.* 2000 Jan;2(1):33-36.
- Ruffolo RRJr, and Hieble JP. Adrenoceptor pharmacology:urogenital application.; *Eur Urol.* 1999 Jan;36(suppl 1):17-22.
- Walden PD, Gerardi c ve Lepor H. Localization and expression of the 1A-1, 1B and 1D-adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate.; *J Urol.* 1999Feb; 161:635-640
- Tong YC, and Cheng JT. Subtyping of alpha 1-adrenoceptors responsible for the contractile response in the rat corpus cavernosum.; *Neurosci Lett.* 1997 Jun 13;228(3):159-162.
- Larson TR. Current treatment options for benign prostatic hyperplasia and their impact on sexual function.; *Urology.* 2003 Apr;61(4):692-8.
- Foglar R, Shibata K, Horie K, Hirasawa A, Tsujimoto G. Use of recombinant alpha1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy.; *Eur J Pharmacol.* 1995 Jan 16; 288 (2):201-7.
- Lukacs B, Leplege A, Thibault P, Jardin A. Prospective study of men with clinical benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin by general practitioners: 1-year results.; *Urology* 1996 Nov; 48 (5):731-40.
- Becker AJ, Stief CG, Machtens S, Schultheiss D, Hartmann U, Truss MC, Jonas U. Oral phentolamine as treatment for erectile dysfunction.; *J Urol.* 1998 Apr;159(4):1214-6.
- Goldstein I. Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction.; *Int J Impot Res.* 2000 Mar;12 (Suppl 1):S75-80.
- Seo KK, Lee MY, Lim SW, Kim SC. Comparison of relaxation responses of cavernous and trigonal smooth muscles from rabbits by alpha 1-adrenoceptor antagonists, prazosin, terazosin, doxazosin and tamsulosin.; *J Korean Med Sci.* 1999 Feb;14(1):69-74.
- Liefeld HH, Stoevecar HJ, McDonnell J. Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign prostatic hyperplasia.; *BJU Int.* 2002 Feb;89(3):208-13.
- Schulman CC. Lower urinary tract symptom/benign prostatic hyperplasia: minimizing morbidity caused by treatment.; *Urology* 2003 Sep;62(3 Suppl 1):24-33
- Djavan B and Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction.; *Eur Urol.* 1999 Jan; 36:1-13.
- Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, Witjes WP, Khan A. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia).; *BJU Int.* 1997 Oct; 80 (4):597-605.
- Tsujii T. Comparison of prazosin, terazosin and tamsulosin in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: a short-term open, randomized multicenter study. BPH Medical Therapy Study Group. *Benign prostatic hyperplasia.*; *Int J Urol.* 2000 Jun;7(6):199-205.
- Lue TF. Erectile dysfunction.; *N Engl J Med,* 2000; 342:1802-1813.
- Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction.; *Int J Impot Res.* 1998 Jun;10(2):69-73; discussion 73-4.
- Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics.; *Am J Cardiol.* 1999 March ; 83:13C-20C.
- Brindis RG ve Kloner RA. Sildenafil in patients with cardiovascular disease.; *Am J Cardiol.* 2003 Nov 6;92(9A):26M-36M.
- Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Sildenafil Study Group.*; *Am J Hypertens.* 2001 Jan;14(1):70-73.

23. Zusman RM, Prisant LM, Brown MJ. Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication. *Sildenafil Study Group.*; *J Hypertens.* 2000 Dec;18(12):1865-9.
24. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms.; *BJU Int.* 2002 Dec;90(9):836-9.
25. Dokita S, Smith SD, Nishimoto T, Wheeler MA, Weiss RM. Involvement of nitric oxide and cyclic GMP in rabbit urethral relaxation.; *Eur J Pharmacol.* 1994 Feb;266(3):269-75.
26. De Rose AF, Giglio M, Traverso P, Lantieri P, Carmignani G. Combined oral therapy with sildenafil and doxazosin for the treatment of non-organic erectile dysfunction refractory to sildenafil monotherapy.; *Int J Impot Res.* 2002 Feb;14(1):50-3.
27. Emmick JT, Stuewe SR, Mitchell M. Overview of cardiovascular effects of tadalafil.; *Eur Heart J.* 2002 Jan;4(suppl H):H32-H37.
28. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil.; *Am J Cardiol.* 2003 Nov;92(9A):37M-46M.
29. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, Pereira A.; Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men.; *J Urol.* 2004 Nov; 172:1935-1940.
30. Giuliano F, Kaplan S, Fournie P, Cabanis MJ, Astruc B. Tadalafil shows no clinically significant dynamic interaction with alfuzosin.; *Eur Urol.* 2005 March;4:537A.
31. Klotz T, Sachse R, Heidrich A, Jochenhovel F, Rohde G, Wensing G, Horstmann R, Engelmann R. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study.; *World J Urol.* 2001 Feb;19(1):32-9.
32. United States Package Insert (UPSI) for vardenafil, Food and Drug Administration, 2003.
33. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, Cihon F, Sundaresan P, White WB. Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia.; *Urology* 2004 July; 64:998-1004.

Yaşlanan adam sendromu:

Uzm. Dr. Ali Avcı¹, Yrd. Doç. Dr. Selahattin Bedir², Prof. Dr. İ. Yaşar Özgök²

¹Mevki Askeri Hastanesi, Üroloji Kliniği, ²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji AD

GİRİŞ

Erkeklerde yaşa bağlı olarak androjen üretiminde yavaş ancak ilerleyici bir düşme meydana gelmektedir. Bu düşme özellikle orta yaştan sonra belirgin bir hal almaktadır. Bazı orta yaşlı erkeklerde “orta yaş krizleri” olarak adlandırılan alışılmamış davranış şekilleri görülmektedir. Erkeklerde ortaya çıkan bu durum son 50 yıldır bilinmekte (1) ve “andropoz”, “klimakterik erkek”, “erkek menapozu” gibi isimlerle anıldığı gibi son yayınlarda “ADAM” (Androgen Decline in the Aging Male = Androgen Deficient Adult Man = Yaşlanan Erkek Androjen Azalması) tabiri sık olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Yaşlanan erkekte görülen değişikliklerin gerçekte menapozla eş anlamda bir olay olup olmadığı tartışılmaktadır. Kadınlardaki menapoz mekanizması tam olarak ortaya konmuştur: Serum östrojen düzeyinin birden azalması, ovulasyonun total olarak durması ve meydana gelen vazoaktif dengesizlik nedeniyle sıcak basmalarının ortaya çıkması ile karakterizedir. Postmenapozal kadınlardaki hormon replasmanının değeri çok iyi anlaşılmıştır. Halbuki 40 ile 70 yaş arasındaki erkeklerdeki androjen düzeyleri birden bire değil yavaş yavaş ve sadece %30 ile %40 arasında azalmaktadır. Spermatogenez ise sekizinci dekada kadar bazen de daha uzun yaşayanlarda hayatın sonuna kadar devam etmektedir. Yani kadınlarda reproduktif döngü sabit bir son olan ovarian başarısızlıkla noktalanırken erkeklerde böyle bir son olmamaktadır. Erkekler ayrıca prostat kanseri sonrasında uygulanan orşiektomide olduğu gibi hadımlık düzeylerindeki testosteron azalmasına kadar vazoaktif dengesizlikten rahatsızlık duymamaktadırlar. Erkeklerde geç başlayan hipogonadizm diyede tanımlayabileceğimiz bu tablo yaşla birlikte serum androjen seviyelerindeki azalma ile karakterize olmuş klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Hayat kalitesinde ciddi değişikliklere yol açabilir ve birden fazla organ bu durumdan etkilenbilir (2). Yaşlanan erkekteki androjen fonksiyonlarının

daki azalmaya yönelik bu mekanizmasal yaklaşım birçok erkeğin hormon replasmanından yarar gördüğü gerçeğini önemsiz kılabilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Yapılan araştırmalar önümüzdeki yüzyılın ilk yarısında özellikle yaşlanmaya bağlı hastalıkların anlamlı şekilde artacağını gösteriyor. Yine yapılan araştırmalar bizim yaşam süremiz içinde çocuk sayısının %35'ten %20'e düşerken yaşlı insan sayısının 3 katına çıkacağını gösteriyor. Bu yüzden dünya hızla yaşlanan bir popülasyonu barındırmaktadır (3,4).

Günümüzde yaşlıları etkileyen sağlık problemleri sırasıyla serebrovasküler ve iskemik kalp hastalıkları, kanser, solunum problemleri, Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar ile diyabettir. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) yaşlılarda sürüp giden ve halkın dikkatinden kaçan inkontinans, Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), prostat kanseri ve erektil disfonksiyon gibi hastalıklara da dikkat çekmiştir.

Erkeklerde yaşa bağlı genel hormon düzeyleri ve androjen seviyeleri için daha detaylı çalışmalara ve tıp çevreleri tarafından kabul görmüş değerlere ihtiyaç vardır. Ürologlar olarak daha fazla ileri yaştaki erkeklerle uğraştığımız için bu hasta gurubunun genitouriner sistem şikayetleri dışındaki yakınmalarını da dinlemek ve çözüm bulmaya çalışmak zorundayız. Orta ve ileri yaş gurubundaki erkekleri daha iyi incelemeliyiz. Çünkü böyle bir şikayetin nedeni direkt olarak hormonal dengeyle ilgili olabilir. Açıklayıcı bir örnek olarak prostat kanserli erkeklerdeki androjen ablasyonunun kemik mineral metabolizması ve uyku üzerindeki etkileri gösterilebilir. Muhtemelen andropozdaki erkeklerde bu şikayetlerle başvuracaklardır. Ürologlar olarak andropozun belirtileri konusunda, tedavisinde ve hormonal tedavinin komplikasyonları konusunda daha dikkatli olmak zorundayız.

YAŞA BAĞLI HORMONAL DURUM

Ürologlar hipogonadal durumdaki değişikliği kolayca fark ederler. Bununla birlikte yaşa bağlı diğer androjen defisitlerine ve hipogonadizme daha az aşinadırlar. Bir çok yaşlanmaya bağlı merkezi ve periferik endokrinolojik değişimler, hipotalamus-hipofiz-testiküler aksın düzenleyici mekanizmasının engeliyle sonuçlanmaktadır.

Yaşlı erkeklerdeki endokrinopatolojilerde seks hormonlarına odaklanmak yanlış olur. Yaşlılıkta hipotestosteronemiye bağlı olarak fark edilen hormonal değişimler olmasına rağmen, diğer bir çok hormonun üretimi de aynı zamanda etkilenmektedir. Yaşla birlikte testosteron eksikliğine bağlı bir takım belirtiler ortaya çıksa da diğer hormonların azalması da bir çok değişikliğe yol açmaktadır. Örneğin puberteden sonra salınmaya başlanan growth hormon (GH) her on yılda bir %14 oranında azalmaktadır. Bu hormondaki azalma, hipogonadal durumlarda tarif edildiği şekilde kas kitlesi, kemik dansitesi, saç dağılımı ve obezite paternindeki değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle andropozda kabul edilen erkeklere growth hormon uygulaması gündemdedir ancak bu uygulama sıkıcı ve pahalıdır. GH uygulamasını savunan yada reddeden çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (5,6).

Pineal bez ve buradan salınan melatonin hormonunun rolü tam olarak anlaşılammıştır ancak pineal bezin gonadal fonksiyonlar ve biyoritm ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hipotestosteronemi ve uyku bozuklukları yaşlılarda melatonin sentez bozukluklarına bağlı olabilir (7).

Erkeklerde kortikosteroid ve estradiol yaşam boyu tamamen sabit kalmaktadır. Aksine adipoz dokuda son zamanlarda tarif edilen leptin, hipotestosteronemili erkeklerde değişmektedir ve bu da yağ dağılımında ki değişiklikleri açıklayabilmektedir. Leptin düzeyi androjen takviyesiyle düşebilmektedir. Buda obezitede düzelleme yaratabilmektedir (7).

Yaşlanan erkekteki belirtilerin bir kısmının seks hormonlarındaki düşmeye bağlı olduğu diğer belirtilerin ise aynı zamanda yaşa bağlı diğer endokrin sistemlerdeki değişimlere bağlı olduğu kesindir. Ayrıca hipogonadal durumun düzeltilmesi semptomların tam olarak düzelmesiyle sonuçlanmaz ve serum seks hormon seviyeleri, klinik görünümle çok az korelasyon içinde olabilir. Bununla birlikte andropozu bağlı klinik tablonun androjen eksikliğine bağlı olduğunu destekleyen yeterli sayıda kanıt mevcuttur

(8,9). Üstelik androjen tedavisine alınan yanıtın olumlu olduğu da düşünülürse testosteron takviyesi diğer hormonal sistemleri de etkiliyor olabilir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Menapoza zıt olarak andropozun kliniği sinsi ve yavaş gelişir. Klinik gidiş, yaşlanmanın doğal ve önlenemez bir akıbeti olarak nitelenebilir. Doğru andropoz tablosu ilerlemiş prostat kanserinin hormonal ablasyonu sonrasında gözlenmektedir. Bununla birlikte, buna benzer fakat daha sinsi tablo yaşlanmaya bağlı androjen azalmasında (ADAM) da izlenmektedir.

Andropozun kliniği şunları içermektedir:

1. Kolayca fark edilebilen seksüel istekte, ereksiyon kalitesinde ve nokturnal ereksiyonlarda azalma,
2. Entelektüel aktivitede düşme, yorgunluk, depresyon, sinirliliğin eşlik ettiği ruh halinde değişiklik,
3. Kas volümünde ve gücündeki azalmaya bağlı vücut kütlelerinde azalma,
4. Vücut kıllarında azalma ve cilt değişiklikleri,
5. Osteoporoz ile sonuçlanan kemik mineral dansitesinde azalma
6. Visseral yağlanmada artış.

Sendromu tanımlayabilmek için belirtilerin hepsinin bir arada olmasına gerek yoktur. Ayrıca bu belirtilerden biri ya da bir kaç diğelerinden daha belirgin ve şiddetli olabilir, bununda nedeni açık değildir.

BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER

Serum testosteron seviyeleri yaşla birlikte azalır. Bu azalmanın başlangıcı, hızı ve derinliği değişkendir. Bildiğimiz kadarıyla yaşa bağlı hipotestosteroneminin etkilerini ve karakteristiğini önceden tahmin edebileceğimiz hiçbir faktör mevcut değildir. Kural olarak 50 yaşından sonra serum testosteronu her yıl yaklaşık olarak %1 oranında düşmektedir. Bununla birlikte kişilere bağlı büyük farklılıklar mevcuttur (10).

Biyokimyasal hipogonadizme 60 yaşın altındaki erkeklerin sadece %7'sinde rastlanırken bu oran 60 yaş üzerinde %20'lere çıkmaktadır (10). Bu nedenle ADAM olarak kabul görececek olan grup fazla değildir. Yaşlanmaya bağlı olarak SHGB (seks hormon bağlayan globülin)'de artma

olmaktadır bu globülinde testosteronu bağladığından biyoyararlanıma uğrayan testosteron miktarında azalmaya neden olmaktadır (11). Diğer bir fenomen ise androjenlerin 24 saatlik sirkadiyen ritminin yaşlanmayla ilgili olarak daha düşük seviyelerde yatay bir çizgi çizmesidir. Uluslararası kabul görmemesine rağmen erkeklerde yüksek LH seviyeleri ile birlikte sınırdan ya da düşük testosteron düzeyleri ve sonuçta androjen yetmezliği olabilir (12).

Klinik ve biyokimyasal sonuçlar arasında ilişki kurmadaki zorluk nedeniyle daha birçok önemli alanda herhangi bir açıklama yapamamaktayız. Yaşlı bir erkekte hangi testosteron değerinin yetmezlik olarak kabul göreceği net değildir. Buna rağmen genel olarak, genç erkeklerin normal değerlerinin 2 standart sapma altındakiler normal olarak kabul edilmezler. Üstelik yaşlı erkeklerde androjenlere karşı beyin, kemik, prostat, kas ve benzeri hedef organlarda değişik cevaplar da olabilir. Bu belirsizlikler nedeniyle androjen yetmezliği değişik zamanlarda değişik klinik görüntülerle karşımıza çıkmaktadır.

TANI

Ağır yetersizlikler hariç erişkin hipogonadizmini saf bir klinik bilgiye dayanarak teşhis etmek oldukça güçtür. Üstelik erektil disfonksiyonu olan hastalarda bile bu tür hormonal çalışmaların ücret bakımından uygun olup olmadığı tartışılmaktadır. Herkes tarafından geniş kabul gören bir konu, düşük seksüel istek ve erektil zorluklar kombinasyonu ciddi hormonal bozukluklar sonucu olabilirliği (13). Ancak bu durum çokta açık değildir. İlginç olan hastanın normal seviyelere ulaşmasını sağlayan hormon replasmanları da libido restorasyonu ve kaliteli ereksiyonla sonuçlanmayabilir.

Elimizde saf bir klinik bulgu olmadığı için öncelikle şüphelenilmelidir. Hastaların andropoz şeklindeki anamnezleri de önemlidir. Şüphelenilen hastalar biyokimyasal olarak da araştırılmalıdır. Testosteron, yaklaşık 6-7 mg/gün oranında testislerden leydig hücrelerince sekrete edilmektedir. Dolaşımdaki testosteronun büyük kısmı proteinlere bağlıdır. Testosteronun %55'i seks hormon bağliyan globüline %42'si ise albümine bağlıdır. Böylece sadece %2-3'lük bir kısmı serbest olarak bulunmaktadır buda hücrel androjen reseptörlerine bağlanarak fizyolojik etkilerini göstermektedir. Serbest testosteronun normal serum düzeyi erkekte 10-30 ng/dL'dir. Total testos-

teron ise prepubertal dönemde 100 ng/dL'in altında iken yetişkin erkekte 300-1000 ng/dL arasındadır. Testosteronun metabolik klirensi yaklaşık olarak 1000 L/gün'dür ve sonuçta testosteronun yarılanma süresi yaklaşık olarak 10-20 dakika olarak tespit edilmiştir. Günlük üretilen 6-7 mg testosteron bu şekilde ortalama 611 ± 186 ng/dl serum konsantrasyonu sağlamaktadır (14). Eğer neden hipogonadizm ise erektil disfonksiyonlu hastalarda ölçümü önemlidir ve spesifik bir tedavinin gerçekleşmesini sağlar. Ancak hipogonadal erektil disfonksiyonun prevalansı oldukça düşüktür (13), primer neden olarak sadece %3 olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle bir çok bilim adamı impotan erkeklerde endokrin olayları ortaya koyabilmek için fiyat yönünden uygun stratejileri ortaya koymaya çalışmaktadırlar.

Bu amaçla Johnson ve Jarrow, spesifik hikaye ve fiziksel bulgularla erektil disfonksiyon riski altındaki hastalarda bir subgrup oluşturmaya ve böylece bütün empotanslı hastalarda hormonal araştırma yapma durumunu ortadan kaldırmaya çalışmışlardır. Toplam 330 empotan hastada yaptıkları çalışmada sadece 10 hastada total testosteron oranını düşük bulmuşlardır. Daha sonra total testosteron, serbest testosteron ve hipofiz hormonlarını (LH, FSH, prolaktin) kapsayan tekrarlayan hormon çalışmaları yapmışlar ve 7 hastada (%2.1) gerçek hipogonadizm tespit etmişlerdir. Bu 7 hastanın hikayeleri ve fizik muayeneleri tekrar değerlendirilmiş ve 5'inde testiküler atrofi, 6'sında ise azalmış libido olduğu tespit edilmiştir. Hipogonadizmlili hastalarda testiküler atrofi ve azalmış libido olduğuna karar vermişlerdir. Sonuç olarak yazarlar, sadece hipogonadizmin klinik belirtilerinin bulunduğu empotan hastalarda hormonal araştırmanın ücret bakımından uygun olduğu sonucuna varmışlardır (15).

ADAM (andropoz) olduğundan şüphelenilen erkekte biyokimyasal tanı algoritmi:

Govier ve arkadaşları, 268 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 2 anormal total testosteron düzeyini baz aldıklarında 42 hastada (%15.6) kesin hipogonadizm tespit etmişlerdir. Bu hastalarda libido azalması ve testiküler atrofının prediktif değeri bulunmamaktadır. Normal bir serbest testosteron düzeyinin tespiti hipogonadizmlili hastaların belirlenmesinde %50 oranında hormonal araştırmanın gereksiz olduğunu ortaya koymuştur. Yazarlar, sadece serbest testosteron düzeyinin ölçülmesinin gereksiz en-

dokrin çalışmaları %50 oranında azaltıldığını ve serbest testosteron ölçümünün hipogonadizm tespiti için standart bir çalışma olması gerektiğini savunmaktadırlar (16). Prolaktin düzeyleri, sadece hipogonadizm tespit edilenlerde ve/veya azalmış libido hikayesi olanlarda düşünülmelidir.

Buvat ve Lemaire erektil disfonksiyonlu 1022 hasta üzerinde endokrin tarama yapmışlardır. Bu çalışmaya göre Johson ve Jarrow parametreleri kullanılsaydı %40 hasta kaçırılmış olacaktı. Üstelik bu hastaların %37'sinde replasman tedavisi ile klinik düzelme sağlanmıştır. Buvat ve Lemaire, yaş faktörünü cost-efektif bir çalışma için en önemli faktör olarak görmekte-dirler. 50 yaş altındaki hastalarda sadece Johson ve Jarrow kriterleri pozitif ise hormonal çalışma yapılmalı ancak 50 yaş üzeri hastalarda mutlaka rutin testosteron araştırmaları yapılmalıdır sonucuna varmışlardır (17).

Serum testosteron düzeyleri sabah saat 8:00-11:00 arasında çalışılmalıdır. Eğer total testosteron düşük ise total testosteron, serbest testosteron, FSH, LH ve prolaktin tekrarlanır. Ancak özellikle orta yaş üzeri hastalarda SHBG düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle total testosteron oranı yanlış değerlendirilebilir. Bu nedenle en iyi parametreler; serbest ve albümine bağlı testosteronun ölçümüdür. Eğer testosteron düzeyleri kabul edilen değerlerin altında

veya alt limitte ise sonuçları LH, FSH ve prolaktin ile birlikte değerlendirmek akıllıca olacaktır. Total testosteron düşük ve serbest testosteron normal ise testosteron replasmanı tavsiye edilmez. Düşük serbest testosteron ve/veya hipotalamus-hipozif-testis aks bozukluklarında daha ileri araştırma ve tedavi gerekir. Genç erkeklerde düşük testosteron düzeyleri (12nmol/L veya 350ng/dL'den az) ve kronik gonadotropin yükselmesi, primer hipogonadizm veya testiküler yetmezlik lehinedir. Daha ileri yaşta ki biri için ayırıcı tanıya ulaşmak bu kadar kolay değildir. İlave birtakım tetkiklere ve bilgilere ihtiyaç duyulabilir. Örneğin; obezlerde olduğu gibi testosteron değerlerinin doğru değerlendirilmesinde SHBG düzeylerinin ölçümünün faydası olabilir.

Yaşla beraber diğer endokrin sistemlerinde de önemli değişiklikler olmaktadır fakat bunların önemi halen net değildir. Genel olarak DHEA, DHEA-S, melatonin, büyüme hormonu ve IGF-1'in (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1) seviyelerinde yaşlanma ile değişiklikler olduğu gösterilse de komplike olmayan geç başlayan hipogonadizm sendromu tedavisi için saptanmalarına gerek yoktur. Özel durumlarda ve iyi tanımlanmış klinik çalışmalar için bu hormonların seviyeleri ölçülebilir (18).

Kaynaklar:

1. Werner AA. The male climacteric. *J Am Med Assoc* 1946;132: 188.
2. Kadioğlu A, Atan A, Cangüven Ö, Gürkan L, Özgök Y. Yaşlanan erkekte geç başlayan hipogonadizm. *Türk Androloji Derneği Tanı-Tedavi ve Takip Kılavuzu*, 6. Ulusal Androloji Kongresi, İzmir, 2005; 2.
3. Schiavi RC, Rehman J. Sexuality and aging. *Urol Clin Nort Am* 1995; 22: 711-726.
4. Morales A, Carson CC, Heaton JPW. The aging male. *AUA 2001; Course 30*.
5. Karin PH. Clinical effects of growth hormone on bone; a review. *Aging Male*. 2004 Dec; 7(4): 290-296.
6. Kann PH. Growth Hormone in anti-aging medicine: a critical review. *Aging Male*. 2003 Dec; 6(4): 257-263.
7. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Jonas U. Growth hormone, somatomedins and men's health. *Aging Male*. 2002 Dec; 5(4): 258-262.
8. Vermeulen A. Androgen supplementation in elderly males: is dihydrotestosterone to be preferred? *Aging Male*. 2004 Dec; 7(4): 325-327.
9. Jockenhovel F. Testosterone therapy- what, when and to whom? *Aging Male*. 2004 Dec; 7(4): 319-324.
10. Vermeulen A, Kaufman JM. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in man. *Horm Res*. 1995 ;43:25.
11. Trembay RR. Practical consequences of the validation of a mathematical model in assessment of partial androgen deficiency in the aging male using bioavailable testosterone. *Aging Male* 2001 Dec; 7(4): 23-29.
12. Luenfeld B. The aging male. *Aging Male* 2002 Jun; 5(2): 73.
13. Morales A. Erectile dysfunction and its neuroendocrine correlates: towards an integral perspective. *Aging Male* 2002 Dec; 5(4): 239-241.
14. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(12): 4500-4510.
15. Johnson AR, Jarrow JP: Is routine endocrine testing of impotent men necessary? *J Urol* 1992; 147(6): 1542-44.
16. Govier FE, McClure RD, Kramer-Levien D: Endocrine screening for sexual dysfunction using free testosterone determinations. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 1) 405-8
17. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997 ; nov, 158(5): 1764-1767.
18. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2002;5:74-86.

Testosteron desteği kullanılan erkeklerde prostat kanseri

F.D. Gaylis, D.W. Lin, J.M. Ignatoff, C.L. Ammling, R.F. Tutrone ve D.J. Cosgrove
J Urol 174: 534-538, 2005

Bu çalışmada cinsel fonksiyon bozukluğu, hipogonadizm veya gençleşme isteği nedeniyle verilen testosteron replasmanı sonrasında 20 erkekte saptanmış klinik olarak anlamlı prostat kanserlerinin klinik ve patolojik özellikleri ile takip kılavuzu gözden geçirilmiştir. Hastaların verileri 6 üroloğun tıbbi kayıtlarından sağlanmıştır.

20 hastanın 8'ine ürologlar tarafından, 12'sine ise üroloji dışındaki doktorlar tarafından testosteron replasmanı verildi. Hastaların 13 tanesine (%65) intramusküler enjeksiyon formunda, 3 tanesine (%15) jel/krem formunda, 3 tanesine (%15) yama formunda ve 1 tanesine (%5) jel ve enjeksiyon kombinasyonu şeklinde replasman yapıldı. Tedavi öncesinde parmak ile rektal muayene yapılmış 1 kişide normal prostat saptandı. 17 hastada tedavi başlangıcında ortalama serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi 3.1 ng/ml idi.

11 hastada (%55) testosteron replasmanından sonraki 2 yıl içinde prostat kanseri saptandı. Bu 11 kişinin 7 tanesinde (%64) prostat kanseri ilk yıl içinde tanındı. Diğer 9 hastada tanı zamanı 28 ay ile 8 yıl arasında değişmekteydi. Tedavinin ilk 2 yılı içinde prostat kanseri saptanan hastaların 3'ünde (%28) sadece serum PSA artışı, 4'ünde (%36) sadece normal olmayan parmak ile rektal muayene bulgusu ve 4'ünde (%36) serum PSA artışı ve normal olmayan parmak ile rektal muayene bulgusu kombinasyonu vardı. Hangi bulgu ile gelirse gelsin hastaların Gleason skorları orta ve yüksek idi. Tedavi öncesi parmak ile rektal muayenesi yapılmış 11 hastanın 7'sinde (%64) tedavinin ilk 2 yılı içinde normal olmayan bulgular meydana geldi. Düzenli tarama altında olan hastalarda normal olmayan parmak ile rektal muayene bulgusu gelişim süresi ortalama 24.2 aydı. Prostat kanserinin tanısı esnasında serum PSA değeri ortalama 5.1 ng/ml idi.

Hastaların takibinde farklılıklar vardı. Genelde parmak ile rektal muayene serum PSA düzeyine göre prostat kanseri tanısında daha duyarlı bulundu. Çünkü prostat kanseri tanı konulduğu anda 15 (%75) hastada normal olmayan

parmak ile rektal muayene bulgularına karşın, 6 (%30) hastada serum PSA düzeyi normaldi.

Androjen eksikliği olan kişilere ekzojen testosteron verildiğinde gizli prostat kanserinin açık hale gelmesi veya prostat kanseri gelişim riskini arttırması ile ilgili yeterli bilginiz yoktur. Sınırlı sayıdaki mevcut literatürde testosteron replasmanının gizli prostat kanserini açık hale getirmesi riski düşük bir olasılık olarak bildirilmektedir. Testosteron replasmanı alan 461 hastayı içeren son bir derlemede sadece 5 hastada (%1.1) 6-36 aylık takip sonrasında prostat kanseri saptandığı bildirildi. Bu androjen almayan populasyon ile aynı orandaydı. Mevcut çalışmaların %70'ten çoğunda tedavi süresi 6-24 ay arasında değişmektedir, %50'sinden fazlasında bazal serum PSA düzeyi yoktur ve takip süreleri 36 ayın altındadır ve çoğunda plasebo/kontrol grubu yoktur.

En önemli endişe subklinik prostat kanserinin yüksek prevalansı ve replasmanın bu tümörleri nasıl etkileyeceğidir. Otopsi çalışmalarında gizli prostat kanseri %35 civarında bulunmuştur. Testosteron replasmanı için uygun aday olan hipogonadal kişilerde gizli prostat kanseri insidansı %14 civarındadır. Finasterid ile prostat kanserini önleme çalışmasında ise plasebo grubunda prostat kanseri bulunma oranı %15.2 saptanmıştır. Serum PSA düzeyi 3.1-4 ng/ml arasında olan kişilerde ise bu oran %27'e yükseldi ve bu kanserlerin %25'inde Gleason skoru 7 ve üzerinde idi. Bu çalışmalar açıkça gizli prostat kanserinin ne kadar sık olduğunu göstermektedir. Ekzojen testosteron ile hormonal ortamın değişmesi bu kanserleri uyara-bilmektedir.

Bu çalışmada kanserlerin çoğunluğu tedavinin ilk 2 yılı içinde, %35'i ise ilk yıl içinde tanı aldı. Önceki çalışmalarda genelde testosteron tedavisi ile 0.5 ng/ml'den az serum PSA artışı olduğu saptandı. 1 ng/ml'den fazla serum PSA artışı çok nadirdi. Bu çalışmanın en önemli yanı parmak ile rektal muayenenin serum PSA düzeyine göre daha duyarlı olmasıdır. Bu çalışmanın eksiklikleri şunlardır:

a) her hastanın bazal değerlendirme değerleri yoktur, b) testosteron replasmanı alan ancak prostat kanseri gelişmeyen hastalardan oluşan bir kontrol grubu yoktur, c) sadece 9 hastaya radikal prostatektomi yapıldığı için tümör volümü, evresi ve Gleason skoru açısından yeterli patolojik değerlendirme yoktur. Ürologlar ve üroloji dışındaki hekimler tarafından tedavi edilmiş hastalarda prostat kanseri tanı zamanındaki farklılık muhtemelen ürologların hastaları daha agresif ve sık olarak takip etmelerinden kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak, prostat kanserine ait aile öyküsü olan kişilerde testosteron replasmanı çok dikkatli şekilde yapılmalı ve tedavinin fayda ve riskleri ile ilgili olarak hasta de-

taylı olarak bilgilendirilmelidir. Ayrıca tedavi öncesinde mutlaka parmak ile rektal muayene yapılmalı ve serum PSA düzeyi ölçülmelidir. Hastalar tedavi esnasında yakın takipte (4-6 ayda bir) olmalıdırlar. Prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi sonrası nadir düzeyde PSA'sı olan kişilerde testosteron replasmanı ile ilgili bazı bilgiler olmasına karşın bu uygulama ile ilgili henüz kesin verilere sahip değiliz.

Çeviri:

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

Erektile disfonksiyonlu hastalar etkin sildenafil (Viagra®) tedavisini neden bırakırlar?

T. Klotz, M. Mathers, R. Klotz, F. Sommer
Int J Impot Res 2005, 17: 2-4

Erektile disfonksiyon (ED) tatmin edici seksüel performans için yeterli penil ereksiyonu sağlama ve/veya sürdürme yetersizliği olarak tanımlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, ED'li erkekler için tedavi seçeneği haline gelen oral fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörlerinin - sildenafil, vardenafil ve tadalafil- %73.8 oranında tercih edildiği bildirilmiştir. ED'si olan rastgele seçilmiş hastaların yaklaşık %60-80'inde oral PDE5 inhibitörlerinin etkin olduğu gösterilmiştir. MALES çalışmasında ise 27838 hastada birden fazla sildenafil kullanmış olanların %64'ünün bu tedaviden memnun oldukları bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, sildenafil tedavisine başlamış ve tedavinin etkinliğini bildirmiş hastalarda tedaviyi bıraktıkları hastaların oranını ve nedenlerini belirlemektir.

Bu prospektif çalışmada Ocak 2001 ila Aralık 2002 tarihleri arasında Almanya'daki 3 bağımsız merkezde mikst ED'si olan hastalara 50 veya 100 mg sildenafil başlanmıştır. Dört oral tableten sonra hastalara tedaviyi uygulayıp uygulamadıkları ve seksüel ilişkide tam anlamıyla başarılı olup olmadıkları sorgulanmıştır.

Çalışmaya alınan 234 hastanın %86'sında (202) organik ED saptanmıştır. Ortalama yaş 60.5, ortalama ağırlık 86.5 kg, ortalama VKI 27.5 kg/m² olarak kaydedilmiştir. Olguların %40'ında hipertansiyon, %51'inde aktif veya bırakılmış sigara kullanımı ve %16'sında DM öyküsü mevcuttu. Ortalama IIEF skoru 17 idi ve çalışmaya alınanlar hafif ve orta ED'ye sahipti.

Sildenafil tedavisi alan 234 hastanın başarı bildirmesi-

ne karşın, bunların %31'i (73) ilk reçeteden sonra ikinci reçeteyi talep etmemişlerdir. Telefon sorgularında bunların %45'i (33) seksüel birleşme için arzu ve elverişli ortam eksikliği, %23'ü (19) partnerlerinin sorunları, %12'si maliyet (9), %5'si (4) yan etkiler ve %4'ü (3) yeni ortaya çıkan komorbid olaylardan dolayı tedaviyi bıraktıklarını bildirmişlerdir. Hastaların %5'ine (4) ise ulaşılabilmiştir.

Bu çalışmada tedaviyi bırakanların ortalama yaşı 62.7 ve nedenleri genellikle partner alakalı olarak bulunmuştur. İlacın yüksek maliyeti daha az önemli bırakma nedeni olarak izlenmiştir. Çalışmada libidonun sorgulanmaması ve sildenafil tedavisi öncesi hormonal inceleme yapılmaması çalışmanın eksik yönleridir.

ED prevalansı %19.2 olmasına karşın Köln çalışmasında ED gelişmesi üzerine gelişen seksüel doyumsuzluk nedeni ile tedavi ihtiyacı duyanların oranı %6.9 olarak bulunmuştur. Bu durum göstermektedir ki, ED her erkek için sıkıntı ve mutsuzluk verici olup tedavi ihtiyacı doğurmaktadır. Diğer yandan bu çalışmada tedaviye katılan ve ardından tedaviyi bırakanlar ki çoğunluğu partner sorunlarıyla tedaviyi bırakmışlardır.

Sonuç olarak, ED'si olan hastaların büyük kısmı seksüel ilişkiye girmeyecek olsalar bile etkin PDE5 inhibitörlerine ulaşabileceklerini bilmelerinden dolayı memnundurlar.

Çeviri:

Arş. Gör. Dr. Ercan Yuvaç, Doç. Dr. M. Murad Başar
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Pelvis kırığı olan üretral hasarlı hastalardaki erektil disfonksiyon tedavisinde sildenafilin rolü

O. Z. Shenfeld, O. N. Gofrit, Y. Gdor, I. Landau, R. Katz, D. Pode
J Urol. 2004 Dec;172(6):2350-2.

Erektil disfonksiyon üretra hasarına neden olan pelvis kırıklarının sık gözlenen bir sekolidir. Çoğu vakada kavernöz sinirin veya pelvis kemiği ile posterior üretranın yakın komşuluğunda ilerleyen internal pudental arterin hasarına bağlı gelişir. Bu hastalardaki erektil disfonksiyon tedavisi intrakavernozal enjeksiyon veya seçilmiş ağır arteriyel hasarı olan vakalarda pelvik revaskülarizasyon cerrahisidir. Bu seçilmiş hasta grubunda tedavide sildenafil kullanımı-
nın etkinliği daha önce araştırılmamıştır.

Çalışmada üretral hasara neden olan kemik pelvis kırığı olan ve üretroplasti için uygun aday olduğu düşünülerek refere edilen yaşları 16-57 arası değişen 29 hasta değerlendirilmiş, üretroplasti öncesi detaylı anamnez ile 22 tanesine erektil disfonksiyon tanısı konmuştur. Operasyon sonrası 3'er aylık takiplere alınmıştır. 18 aylık dönemde takipte kalan toplam 15 hasta ile çalışma tamamlanmıştır. Anamnez ile erektil disfonksiyon tanısı alan hastalardan 10'unda (%67) penil dopler ultrasonografi normal sınırlarda saptanarak nörojenik erektil disfonksiyon olarak adlandırılmış kalan 5 (%33) hastaya ise dopler ultrasonografi bulgularındaki anormal arteriyel parametreler nedeni ile anjiyografi planlanmış ve anjiyografide bariz vasküler patoloji tespit edilerek hepsi vasküler erektil disfonksiyon tanısı almıştır ancak bu grupta ek nörojenik disfonksiyon olabileceği beklenebilir. Hastalara sildenafil (100 mg) tedavisi

başlanmış ve 3. aydaki tedavilerinde tatmin edici cevap veremeyen hastalara 3 ay için aynı doz ile devam etmeleri için bilgi verilmiş ancak 6.ay sonunda da cevap veremeyen hastalar başarısız tedavi olarak isimlendirilmiştir.

Tüm hastaların %47'si tatmin edici ve cinsel birleşmeyi sağlayabilen ereksiyona sahip olabilmiştir. Nörojenik kökenli erektil disfonksiyonda sildenafille cevap oranı %60 iken vasküler erektil disfonksiyon grubunda cevap %20 düzeyindedir. Çalışma sonrası cevapsız bireyler intrakavernozal enjeksiyon veya trimix (papaverin, fentolamin, PGE1) tedavisine yönlendirilmiştir.

Toplam 18 ay takip edilen hastaların %33'ü bu dönemde spontan ereksiyon bildirirken bu hastaların tümünün başlangıçta sildenafille cevap veren grupta olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak sildenafil pelvik fraktüre bağlı üretral hasarı olan erektil disfonksiyonlu bireylerin yaklaşık üçte biri için efektif bir tedavi şeklidir. Nörojenik kökenli bir erektil disfonksiyon varsa cevap şansı yükselecektir. Bu hastalarda erken dönemde sildenafil cevabı ileride normal ereksiyon beklenmesi açısından pozitif bir öngörü sağlayacaktır.

Çeviri:

Op. Dr. Berat Cem Özgür

Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi, Üroloji Kliniği

Erektile disfonksiyondan etkilenen çiftlerin seksüel yaşam kalitesini iyileştirme: Vardenafilin çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışması

Fisher WA, Rosen RC, Mollen M, Brock G, Karlin G, Pommerville P, Goldstein I, Bangerter K, Bandel T-J, Derogatis LR, and Sand M for the Vardenafil Study Group. *J Sex Med* 2005;2:699-708

Son yıllarda erektil disfonksiyon prevalansı, ilişkili durumlar ve tedavisi konusunda hızlı bir gelişme yaşanmaktadır. Erektile disfonksiyon üzerine olan klinik araştırmalar erkeklerin tecrübeleri ve tedavi sonrası erkeklerin seksüel fonksiyonlarını iyileştirme üzerine odaklanmaktadır. Kadın partnerin erektil disfonksiyon üzerine görüşü veya erektil disfonksiyon tedavisinin kadının seksüel yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırma konusuna çok az değinilmiştir. Erektile disfonksiyonun hem erkek hem de kadın partnerleri üzerine iki yönlü olumsuz etkisi vardır. Erektile fonksiyonun kaybıyla çiftler, seksüel aktivitelerinde azalma ve seksüel yaşam kalitelerinde düşmeyle karşılaşır.

Bu çalışmanın esas amacı erektil disfonksiyonlu erkeklerde, ereksiyonun sürdürülmesindeki başarı ve kadın partnerlerinin seksüel yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından vardenafil ile plasebonun etkinliğini karşılaştırmaktır.

Vardenafil ile plaseboyu karşılaştıran bu çalışma, randomize, çift-kör, esnek doz, paralel grup idi. 18 yaşından büyük olan ve 6 aydan uzun süredir erektil disfonksiyonu olan erkekler ve onların kadın partnerleri çalışmaya alındı. 12 hafta süreyle vardenafil ve plasebo verildi. Tedavi ilk 4 hafta için 10 mg ile başlatıldı. Sonrasında 4 ve 8. haftalarda etkinlik ve tolerabiliteye bağlı olarak 5 mg veya 20 mg olarak değiştirildi.

Hastanın "Sexual Encounter Profile" soru 3'e (SEP3)

"Ereksiyonunuz cinsel ilişkiye girmek için yeterli süre devam etti mi?" cevap oranındaki değişimler ile kadın partnerin yaşanan son deneyimdeki (last observation carried forward (LOCF)) modifiye seksüel yaşam kalitesi anketinin yaşam kalitesi (mSLQQ-QOL) alanına verdiği yanıt ana etkinlik ölçümleri olarak değerlendirildi. Ek olarak, hastanın SEP2'ye yanıtı ile Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi'nin erektil fonksiyon kısmı (IIEF-EF) ve mSLQQ-QOL skoru da değerlendirildi.

Plaseboyla karşılaştırıldığında, vardenafil SEP3 başarı oranını istatistiksel olarak anlamlı oranda iyileştirdi (%28'e karşılık %68, $P<0.0001$). Partnerin mSLQQ-QOL skorunda da vardenafil grubunda istatistiksel anlamlı fark saptandı (32.14'e karşılık 65.80; $P<0.0001$). Ayrıca, vardenafil hastaların SEP2 başarı oranı (%47'ye karşılık %80, $P<0.0001$), IIEF-EF skorları (12.7'ye karşılık 22.8; $P<0.0001$) ve mSLQQ-QOL skorlarında (28.37'ye karşılık 63.85; $P<0.0001$) da iyileşme sağladı.

Sonuç olarak, vardenafil erektil disfonksiyonlu erkeklerde erektil fonksiyonu iyileştirmiş ve çiftin seksüel yaşam kalitesini artırmıştır.

Çeviri:

Op. Dr. M. Burak Hoşcan, Op. Dr. Meriç Menekşe
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD
Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi

Düşük serum testosteron düzeyleri radikal retropubik prostatektomide pozitif cerrahi sınır ile birlikte: Hipogonadizm prostat kanserinde kötü prognostik faktördür

Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, Weber FA, Cavalheiro AP, Graziottin TM
J Urol 174:2178-80,2005

Prostat kanseri (PC) heterojen bir hastalık olup, spektrumu mortalite riski düşük bir tümörden, oldukça agresif malign bir neoplaziye kadar değişmektedir. Preoperatif olarak kötü prognozlu kanserleri ayırt edebilmek için yoğun çabalara rağmen, şimdiye kadar hala ideal bir markır bulunamamıştır. PC agresivitesi için spesmende Gleason skoru, patolojik stage (TNM 1997) ve PSA prognostik faktörlerdir, ancak kanserin agresivitesini ve ekstraprostatik yayılımını cerrahiden önce tahmin etmek için güvenilir bir yöntem hala mevcut değildir. Bu nedenle, daha ilerlemiş ve daha agresif hastalıkları ayırtabilmek için bir markır bulunması çok önem arz etmektedir. Son zamanlarda preoperatif düşük serum testosteronu (T) yüksek riskli PC'ni ayırt etmek için yeni bir markır olarak tanımlanmıştır. Düşük serum free (f-T) veya total testosteronu (TT), daha yüksek Gleason skoru, patolojik stage, pozitif biyopsi oranı ve kemik metastazlarının hormonal tedaviye kötü yanıtıyla birlikte. Bu birlikteliğin nedeni ise hala tam olarak anlaşılabilir. PC, Brezilya'da yüksek mortalite oranları ile erkeklerdeki kanserlerin prevalansı en yüksek olanlarından birisidir. Bu yüksek prevalansına rağmen, Brezilya'da PC için taranan asemptomatik erkeklerin %38.5'inde T3 veya T4 hastalık bulunmuştur. US ve Avrupada ise PC'li hastaların büyük çoğunluğunda Evre T1 ve T2 hastalık mevcuttur. Bu çapraz çalışmada, lokalize PC nedeniyle radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan PC'li hastalarda serum TT düzeyleri ile prognostik faktörler arasındaki birlikteliği araştırmak amaçlanmıştır.

Temmuz 2002 ile Kasım 2003 tarihleri arasında Brezilya Santa Casa Hastanesinde lokalize PC nedeniyle RRP yapılan 64 ardışık hasta retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. PC tanısı TRUS eşliğinde yapılan en az 12 biyopsi ile konulmuştur. Preoperatif olarak TNM (1997) sistemine göre T1-T2 NX MO olan tüm hastalara bilateral sinir koruyucu RRP yapılmıştır. Hastalar alt sınır 270 ng/dl alınarak

normal ve düşük TT düzeyi olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Gleason skorlaması prostat biyopsilerinde ve RRP spesmenlerinde aynı üropatolog tarafından değerlendirilmiştir. Hastalar düşük (2-6) ve yüksek (7-10) Gleason skoru olanlar diye iki gruba ayrılmıştır. Patolojik TNM stageleme, kapsüler perforasyon, seminal vezikül tutulumu ve cerrahi sınır durumu tüm cerrahi spesmenlerde değerlendirilmiştir.

Tedavi öncesi hasta özellikleri Tablo 1'de, histopatolojik özellikler, prostat biyopsileri ve RRP spesmenlerinin TNM evreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Prostat biyopsilerinin ve RRP spesmenlerinin Gleason skorları düşük ve normal TT grupları arasında fark saptanmamıştır. Ekstraprostatik hastalık (pT3-T4) 31 (%48.4) hastada saptanmıştır. Daha ileri patolojik TNM (p=0.136), kapsüler perforasyon (p=0.247) ve veziküla seminalis tutulumu (p=0.844) insidansı normal ve düşük TT grupları arasında farklı bulunmamıştır. Düşük TT'lu hastaların RRP spesmenlerinde pozitif cerrahi sınır oranı daha yüksek bulunmuştur (Düşük TT grubunda %39'a karşın, normal TT grubunda %14.6 pozitif cerrahi sınır, p=0.026). Negatif ve pozitif cerrahi sınır, hastaların ortalama±SD serum TT düzeyleri sırasıyla, 385.7±205.2 ng/dl ve 284.7±145.1 ng/dl olarak bildirilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada preoperatif düşük TT düzeyi olan ve lokalize PC nedeniyle RRP yapılan hastaların pozitif cerrahi sınırlarında önemli bir artış beklenebileceği gösterilmiş bulunmaktadır. Bu birlikteliğin, kronik hasta-

Tablo 1. Yaş ve PSA göz önüne alınarak serum TT'una göre hastaların dağılımı

	Total testosteron (ng/dl)		p değeri
	< 270	270 ≤	
Hasta sayısı (%)	23 (35.9)	41 (64.1)	
Ortalama hasta yaşı±SD	66.78±6.58	62.93±5.84	0.501
Ortalama ng/ml PSA±SD	8.89±7.88	8.41±5.43	0.294

Tablo 2. Serum total testosteron düzeylerine göre prostatik biyopsi ve RRP spesmenlerinin sonuçları

	No. Ng/dl Total Testosteron (%)			p değeri
	<270	270 ≤	Total	
	Biyopsi			
Gleason skoru:				0.560
Düşük (2-6)	6 (10.7)	20 (35.7)	26	
Yüksek (7-10)	9 (16.1)	21 (37.5)	30	
	RRP spesmenleri			
Gleason skoru:				0.880
Düşük (2-6)	6 (9.4)	10 (15.6)	16 (25)	
Yüksek (7-10)	17 (26.6)	31 (48.4)	48 (75)	
Patolojik evre:				0.136
pT1-pT2	9 (14.1)	24 (37.5)	33 (51.6)	
pT3-pT4	14 (21.8)	17 (26.6)	31 (48.4)	
Kapsüler perforasyon:				0.247
Pozitif	13 (20.3)	17 (26.6)	30 (46.9)	
Negatif	10 (15.6)	24 (37.5)	34 (53.1)	
Cerahi sınır durumu:				0.026
Pozitif	9 (14.1)	6 (9.3)	15 (23.4)	
Negatif	14 (21.9)	35 (54.7)	49 (76.6)	
Seminal vezikül tutulumu:				0.844
Pozitif	2 (3.1)	3 (4.7)	5 (7.8)	
Negatif	21 (32.8)	38 (59.4)	59 (92.2)	

lıklardaki hormonal değişikliklere, T üretiminin yüksek dereceli tümörler tarafından baskılanmasına, hipotalamo-hipofizer aksın santral inhibisyonuna, düşük androjen düzeylerine bağlı olarak kötü diferansiye kanser hücrelerinin seçilmesine veya tek başına patolojik durumla ilgili diğer faktörlerin etkisine bağlı oluşabileceği speküle edilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmanın retrospektif bir gözlem çalışması olduğu, klinik pratikte PC için rutin T ölçümlerinin

önerilemeyeceği, düşük T ve kötü klinik gidiş arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konulması için daha geniş prospektif çalışmalara gereksinim olduğu yazarlar tarafından vurgulanmaktadır.

Çeviri:

Doç. Dr. Yılmaz Aksoy, Doç. Dr. İsa Özbey
Atatürk Üniv. Tıp Fak., Üroloji AD

Testesteron replasmanı yapılan erkeklerde prostat kanseri

Gaylis Franklin D., Lin Daniel W., Ignatoff Jeffrey M., Amling Christopher L., Tutrone Ronald F., Cosgrove Daniel J.
J Urology 2005; 174: 534-538

Prostat kanseri ile Testosteron arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Özellikle ilerlemiş prostat kanserinde testosteron sitümlatör etki gösterebilir. Literatüre bakıldığında testosteron replasman tedavisinin prostat kanseri için düşük risk oluşturduğu savunulsa da bir çok çalışma göstermiştir ki replasman tedavisi okkült prostat kanserini sitümule etmektedir. Teşhis edilmemiş prostat kanseri olan erkeklerde testosteron replasmanı klinik olarak belirgin hastalığın oluşmasına neden olabilmektedir. Bu çalışma klinik olarak aşikar prostat kanseri olan 20 hastanın testosteron replasmanı ile ilişkisini araştırmaya yöneliktir.

Hipogonadizm, seksüel disfonksiyon veya rejuvenasyon için testosteron replasmanı yapılan ve takipte klinik olarak prostat kanseri gelişen 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastanın replasman öncesi ve sonrası serum testosteron seviyesi, serum PSA seviyesi ölçüldü, parmakla rektal muayene (RT) bulgusu not edildi. 20 hastanın 13 tanesi replasman tedavisini intramuskuler olarak aldı. 11 hastanın tedavi öncesi RT bulgusu yoktu. Replasman tedavisi öncesi hastaların baseline PSA değeri 3,1 ng/ml olarak ölçüldü. 1. yıl sonunda 7 hastada, 2. yıl sonunda ise 11 hastada prostat kanseri teşhisi kondu. Takipte ortaya çıkan RT bulgusu saptanıncaya kadar geçen ortalama testosteron replasman tedavisi periyodu 24,2 ay (6-57 ay) bulundu. Teşhis anındaki median PSA değeri ise 5,1 ng/ml (1,1-329) olarak ölçüldü. 2 hastada serum PSA seviyesi 4 ng/ml'nin altındaydı. Hastaların replasman yapılan ortalama testosteron dozu 180 ng/ml olarak belirlendi. Testosteron replasmanı öncesinde 6 hastanın PSA seviyesi 4' ün üzerinde bulundu. Bu hastalardan 4 hastaya ürolog olmayanlar tarafından replasman tedavisi başlanmışken, 2 tanesine de ürologlar tarafından replasman tedavisi başlanmıştı. Ürolog olmayan tarafından replasman tedavisi başlanan hastalardan 1 hastada PSA 3 haftada 15 ng/ml den 26 ng/ml ye yükseldi. İkinci hastanın ise replasman önce-

si PSA seviyesi 11 ng/ml iken 1 yıllık takip sonrası PSA seviyesi 329 ng/ml'ye yükseldi. Ürologlar tarafından replasman tedavisi başlanan hastalarda ise birinci hastanın PSA seviyesi 7.3 ng/ml ve prostat biyopsisi negatifti. İkinci hastanın ise PSA seviyesi 5,1 ng/ml ve prostat biyopsisi başlangıçta negatif iken, takipte 2 yıl içerisinde f/t PSA oranı %18'den %7'ye düştü. Teşhis anında rektal muayenenin anormal olduğu hasta yüzdesi %75'di.

İlerlemiş prostat kanserinde testosteron hastalığı sitümule etmektedir. Ancak androjen yetmezliği için verilen testosteronun prostat kanserini sitümule ettiği bilgisi şu an yetersizdir. Sınırlı sayıdaki literatür bilgisine göre testosteron replasmanı yapılan 461 hastanın sadece 5'inde prostat kanseri geliştiği belirtilmektedir. Bu oran ise bu çalışmada %1,1 bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada replasman tedavisi verilen hastalarda %14 oranında okkült prostat kanseri geliştiği belirlenmiştir. Her ne kadar testosteron replasmanı yapılan hastalarda aşikar prostat kanseri gelişme riski bilgisi az olsa da, bu hastalarda okkült kanser riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Eğer replasman tedavisinin başlangıç zamanı belirlenmemişse okkült kanser riski daha fazla olmaktadır. Bütün bu literatür verileri bize replasman tedavisi alan erkeklerin büyük kısmının prostat kanseri için değişen hormonal zemine sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada tanımlanan erkek popülasyonunda testosteron replasman tedavisi verilirken dikkatli olunmalı ve kar-zarar oranı değerlendirilmelidir. Eğer replasman tedavisi verilmiş ise bu hastaların düzenli olarak takibi yapılmalıdır. Takipler 4-6 haftada bir serum PSA seviyesi ölçümünü ve rektal muayeneyi içermelidir.

Çeviri:

Dr. Mustafa Kırac

Gazi Üniversitesi Tıp Fak. Üroloji AD

Seksüel tıbbın etik yönleri

J Sex Med 2005; 2:163-168

Wagner G., Bondil P., Dabees K., et al.

Son 60 yılda insan seksüalitesinin sofistike teknolojilerin gelişiminin bir sonucu olarak bir çok açıdan kargaşalı değişikliklere uğradığı görülmektedir. Antibiyotikler, kontraseptif ilaçlar ve erektil disfonksiyon terapileri biyomedikal gelişmelerin örneklerini oluşturmaktadır. Diğer teknolojik değişiklikler de dramatik değişikliklere neden olmuştur. Televizyon, uydu haberleşmesi ve internet global iletişimi ve bilgiye ulaşımında patlamaya neden olmuştur. Doktorlar günümüzde sadece alışık oldukları lokal problemler ve alışık oldukları gelenek ve uygulamalarla değil, dünyanın her tarafından gelen bir çok farklı kültüre sahip insanların geleneklerine, uygulamalarının farkında olmak ve saygı göstermek zorunluluğu içindedir.

Etik ahlaki yaşamı nasıl anladığımızı tanımlayan bir temel olarak kullanılmaktadır. Ahlak insan davranışına ait doğru ve yanlış normlarını kapsar. Davranış standartları olduğu kadar, ahlak yasakları, öğütleri, hakları ve faziletleri de kapsamaktadır. Giderek kompleks hale halen dünyada sağlık teknolojisindeki gelişmeler ve uluslararası iletişim varsayımlarımızı neyin etik düşünce ve hareket olduğunu dikkatle gözden geçirmemizi zorlamaktadır. Sağlık profesyonelleri başkalarının görüşlerine karşı olsalar bile saygı göstermelidirler.

Yaşam, ölüm, organ donasyonu, abortus gibi bir çok konuyu çevreleyen etik ve ahlaki kavramlar geniş bir şekilde tartışılmıştır. Seksüalite ve seksüel davranış daha az araştırılmıştır, çünkü bu konu sosyokültürel ve dinsel ahlak ile yakın bağlantısına ait özel hassasiyet taşımaktadır. Bu konsensüs temelinde seksüel tababete ait “üniversal” etik kurallar ağı oluşturmak amaçlanmamaktadır. Gerçekte de böyle bir şeyi oluşturmak olanaksızdır.

“Üniversal Ahlak” insanlarda genel olarak kabul edilen bir dizi normlardır. Tüm insanlar için her zaman geçerli olan normlar üzerinde konsensüs olması çok zordur. Bir başka kişinin öldürülmesi bu durum için en olası aday konudur, ancak yargısal öldürme bazıları tarafından ahlaki olarak kabul edilebilirken, bazıları tarafından tamamen ka-

bul edilemezdir. Abortus, sosyal veya terapötik ne sebeple olursa olsun benzer çıkmazlara sahip bir konudur. Ahlak genellikle topluma özeldir ve kurumsal, kültürel ve dini kaynakları vardır. Normlar hiyerarşi içinde hareket eder ve toplumlar arası farklılıklar gösterir. Evlilik dışı seksüel davranış bunun bir örneğidir. Bazı toplumlarda ve özellikle Batı toplumlarında böyle bir davranış kabul edilirken, ez azından tolere edilebilirken, başka alanlarda yargısal ölüme kadar gidebilir. Öte yandan poligami Batı’da sıklıkla cezalandırılırken, Müslüman dünyasında kabul edilebilir hatta tavsiye edilir bir uygulamadır. Homoseksüaliteye yaklaşım da benzer şekilde farklılıklar göstermektedir.

Seksüel tıpta ahlaki temeller

Otonomiye saygı: Hastanın yaşamı ve davranışlarının tercihleri konusunda, ki bunu sağlığı ve seksüel aktivitesi de girmektedir, seçeneklerinden haberdar olma hakkı temelinde dayanmaktadır. Hastaya yapılacak cerrahi bir prosedür, ilaç kullanımı veya psikoterapi uygulanmasının hasta tarafından onayı alınarak yapılması, hastanın mental durumunun bunları anlayacak ve algılayacak durumda olması (ciddi mental sağlık problemleri ve intoksikasyon dışı durumlarda), iyi bilgilendirilmiş bir şekilde ve anlaşılması sağlanmış bir şekilde yapılacakların doğası ve sebepleri, fayda ve riskleri, ayrıca olası sonuçları konusunda bilgilendirilmesi, toplumsal veya bireysel baskı oluşturmadan tercih hakkını kullanmasının sağlanması ve bireyin otonomisine saygı gösterilmesinin amaçlamalıdır.

Sağlık personeli hastanın otonomisi ve onayını gözetirken, birey üzerinde olası eşe, aileye veya sosyal gruba ait olumsuz baskıları da gözetmelidir. Hastanın otonomisi ve onayı üzerinde etkili olabilecek, içinde bulunduğu toplumun üyeliğinin getirdiği ve oluşturacağı baskıları göz önüne alarak karar verme sürecini rahatlatmalıdır. Hastalar bazen seksüel problemlerine çözümü kendi fiziksel veya duygusal faydalarının haricindeki sebepler ile istemektedirler. Bazen tedaviyi partnerlerinin yararına veya ilişkilerinin de-

vamını sağlama isteği ile talep ederler. Hastalar tedaviden hekimin hedeflediğinden farklı şekilde fayda görebilirler. Tekrar eğer hasta onayı birey baskı altında değil kendi isteğiyle verilirse etik açıdan kabul edilebilir olmaktadır.

Seksüel tıpta sağlık personeli bireyin otonomisine saygı gösterme zorunluluğundadır ve bireyin dini, sosyokültürel gelenekleri, ırk, cinsiyet veya seksüel orientasyonunu dikkate almadan tedavi etmelidir. Sağlık personeli kendilerine sunulan etik dünya görüşünü paylaşmıyor olabilirler ancak bireyin otonomisine, kendini idare etme hakkı ve tercihlerine saygı göstermek zorundadır.

İyi yaklaşım prensibi direkt etki veya ihmal ile zarar vermekten, lüzumsuz riskten kaçınmaktır. Bu prensip sadece yaralanma, ağrıya sebebiyetten kaçınma değil, ihmal de kapsamaktadır. İhmalin oluşup oluşmadığına karar vermek için sağlık personelinden beklenen standart yaklaşımın yapılıp yapılmadığı, özel şartlara uygun olarak değerlendirilmelidir.

Genel olarak sağlık personeli özellikle zararlı olacak tedavileri tavsiye etmemekte veya uygulamamaktadır. Ancak hemen hemen tüm tedaviler bazı riskleri taşımaktadır, hastayı bu risklerden haberdar etmek, kişinin otonomisine saygı gösterme prensibine uymaktadır. Cerrahi prosedürler mortalite ve morbidite riski taşımaktadır. Psikoterapi kişisel ilişkilerde öngörülemeyen veya istenmeyen etkilere neden olabilir. İlaç tedavisi sıklıkla istenmeyen yan etkilere sahiptir. PDE5 inhibitörleri ile olan dispepsi ve flushing, intrakavernozal alprostadil ile penil fibrozis, kanserin alevlenmesi, tomboembolik olaylar ve ani ölüm (seks steroidleri; östrojen, testosteron ile) bunlara örnektir. Bu tedavilerin risk ve faydalarının hastalara anlatılması etik olarak kabul edilebilirdir.

Etkili olmadığı gösterilmiş bir tedavinin hastaya uygulanması etik değildir. Çoğu durumda penil augmentasyon bu kategoriye girmektedir. Kadın genitaliasının mutilasyonunu hemen her zaman bu kategoriye girecektir. Bazıları erkek sirkumsizyonunu, tıbbi bir endikasyon dışında, bu ka-

tegoriye sokmaktadır.

Paternalizm hastanın otonomisine saygı göstermeden onun için faydalı olacağını düşünerek hareket etme yaklaşımıdır. Kabaca bir örnek olarak hastanın onayı olmadan terapötik bir davranış göstermek bu gruba girmektedir. Daha az ciddi bir örneği de, daha farklı ve uygun yaklaşım yolları varken, sağlık personelinin uygun olduğunu düşündüğü tedavi metodlarını sunmasıdır.

Adalet, sağlığın sağlanmasında, eşit ve uygun davranışın sergilenmesi kavramıdır. Erkek ve kadınlar eşit oranda sağlık bakımına, eşit özene, dinsel veya sosyokültürel geleneklere, ırk veya seksüel orientasyondan bağımsız eşit olarak ulaşabilmelidir.

Medikal bakıma ulaşma konusunda eşitlik özellikle kaynaklar sınırlı ve seyrekse üzerinde sıklıkla tartışma bulunmaktadır. Bazı ülkelerde kaynaklar insanların beslenmesi için bile oldukça sınırlı ve önlenemez enfeksiyöz hastalıklara karşı bu kaynaklar kullanılır haldedir. Seksüel tıp bu sağlık sistemlerinde öncelikli olma olasılığı düşüktür. Başka ülkelerde seksüel-tıp servisleri olmakla birlikte benzer şekilde oranlanmaktadır.

İnsan haysiyetine saygı İnsan Hakları Universal Deklarasyonunun 1. maddesidir. "Tüm insanlar özgür doğar ve eşit hak ve kıymete sahiptir" ilkesi geçerlidir. İnsan haysiyetine saygı kişisel özgürlük hakkı kadar önemlidir. Bu kavram ölçülebilir bir değer değildir ancak insana olmanın doğumla gelen tüm haklarının temelini oluşturmaktadır.

Seksüel fonksiyon problemlerinin insan sağlığını tehdit edici olması muhtemel değildir, sağlık çalışanları bu yönden ahlaki kuralları çerçevesinde müdahaleyi reddetme opsiyonuna sahiptir. Görevleri hastaları hakkında elde ettikleri bilgilerin gizliliğini sağlamaktır, ancak bu gizlilik diğerlerine oluşacak zararın önlenmesi sınırına kadardır.

Çeviri:

Doç. Dr. M. Murat Şamlı

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Vücut kitle indeksinin sperm kalite ve kantitesine etkisi

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

Aşırı kilo infertilitenin ihmal edilmiş major bir nedenidir. Vücut yağının aşırı miktarı ve dağılımı kadınlarda fertilitite kaybı ile ilişkilidir. Aşırı kilonun spontal doğuma yol açtığı ve doğumsal anomali riskini arttırdığı gösterilmiştir. Kadınlarda BMI > 25 kg/m² olması fertilitite açısından kötü etkindir. Erkeklerde vücut kitle indeksinin erkek infertilitesine ve semen parametrelerine etkisi hakkında bilgi azdır. BMI < 20 kg/m² olması semen parametrelerinde anormallik ve dolaşan testosteron seviye azlığı ile ilişkilidir. Bu çalışmada vücut kitle indeksinin semen parametrelerine etkisi araştırılmıştır.

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

Ortalama BMI 27.5 kg/m² bulunmuştur ve hasta yaşları ile BMI arasında ilişki yoktur. Normal motil sperm ile BMI arasında negatif ilişki saptanmıştır. Vücut kitle indeksi ile sperm DFI arasında ise pozitif ilişki bulunmuştur. BMI < 25 kg/m² olan grup ile >25 olan grup arasındaki bulunan sperm DFI arasındaki fark anlamlıdır. Obez ve şişman grup arasında sperm DFI açısından fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak normal motil sperm sayısı ile BMI arasında ters ilişki mevcuttur. BMI > 25 kg/m² ise normal kromatinli motil sperm sayısında azalma görülür. Şişman erkeklerde sperm kromatin hasarının artması IVF ve ICSI sonuçlarını negatif olarak etkileyeceğinden bu hastaların ART öncesi kilo vermeleri tavsiye edilmelidir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı

Prof. Dr. Atilla Semerciöz

AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD

Klinefelter sendromu olgularında testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) sonuçları

Haşim Cemal¹, Murat Berkkanoglu², Aynur Baysoy³, Erkut Attar⁴

Antalya Tüp Bebek Merkezi,^{1,2}Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı,³Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı,

⁴İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Profesörü

Giriş

Sendrom ilk kez 1942 yılında Klinefelter tarafından tarif edilmiştir. Erkeklerde en sık görülen kromozomal anomalilerin arasında yer almakta olup jinekomasti, hipergonadotropik hipogonadizm ve infertilite triadı mevcuttur. Azoospermik erkeklerin %11'i ve oligozoospermik infertil erkeklerin %0.7'sinde bu sendrom görülmektedir (Yoshida 1996).

Mayotik nondisjunksiyon sonucu oluşan non-mozaik 47 XXY karyotipi en sık bildirilen klinefelter sendrom karyotipidir. Bu alt tipte en az 1 Y ve 2 X kromozomu mevcut olup, küçük rijid testis, azospermi, düşük serum testosteron düzeyi ve artmış gonadotropin düzeyi görülür. Genelde klinefelter sendromu olan erkekler uzun boyludurlar ve ileri yaşlarda neoplazm, osteoporoz, otoimmün hastalıklar ve diabetes mellitus gibi komplikasyonlara maruz kalabilirler. Histopatolojide seminifer tubulusların dejenerasyonu ve hyalinizasyonu söz konusudur. Genelde germ hücre atrofisi, fibrotik hyalinize seminifer tubuluslara Leydig hücre hiperplazisi eşlik eder (Ogawa Y 2004).

Bu makalede Klinefelter sendromu olan infertil erkeklerde TESE ve mikroinjeksiyon sonuçları incelenmiştir.

Klinefelter sendromu olan erkeklerde TESE sonuçları

Klinefelter sendromu olan erkekler eskiden steril kabul edilirdi. Schiff ve ark'ları tarafından yayınlanan 54 klinefelter sendromlu vakadan oluşan çalışmada 39 hastada sperm bulunmuştur, TESE başına %72 oranında sperm bulunmuştur, vaka başına %69 oranında (42 vakadan 29'unda bulunmuştur) sperm çıkarılmıştır. Elde edilen 18 gebelikte yapılan karyotip incelemesi sonucu hiçbirinde anormal saptanmamıştır. Schiff ve ark'ları Klinefelter sendromu olan vakalarda sperm çıkma olasılığının diğer nonobstrüktif azospermisi olan vakalardan farklı olmadığını, prognozun iyi olduğunu belirtmişlerdir (Schiff JD 2005). Daha az sayıda vakayla yapılmış başka bir çalışmada

47,XXY olan erkeklerin yarısında TESE ile sperm bulunmuştur (Reubinoff et al., 1998).

Bugünkü mevcut verilere göre Klinefelter sendromu olan erkeklerde testiküler spermatogenezi önceden tahmin etmek pek mümkün değildir. İşlem öncesi sperm çıkma olasılığını saptamak için birçok parametre değerlendirilmiştir. Örneğin, testiküler volüm, serum FSH düzeyi, serum testosteron düzeyleri, testiküler ultrasonografi bulguları, periferik lenfositlerde fluorescence in situ hybridizasyon (FISH) ve histopatolojik bulgular ile sperm çıkma olasılığı araştırılmıştır (Westlander et al., 2001; Madgar et al., 2002).

Westlander ve ark'ları yürüttükleri bir çalışmada, 19 non-mozaik Klinefelterli erkekte testis büyüklüğü, serum testosteron düzeyi ve serum FSH konsantrasyonları ile sperm çıkma şansı arasında korelasyon olmadığını saptamışlardır (Westlander G 2001). 2002'de Madgar ve ark'ları tarafından yapılan retrospektif çalışmada non-mozaik Klinefelter sendromlu erkeklerde testis büyüklüğü, serum testosteron düzeyi ile sperm çıkma olasılığı arasında bir korelasyon saptanmamıştır (Madgar I et al 2002). Bu iki çalışmaya göre non-mozaik Klinefelter sendromu olan vakalarda sperm elde etme oranı %21 ile %45 arasında değişmektedir (Madgar I 2002; Westlander G 2001).

Mozaik Klinefelter sendromu olan erkeklerdeki sonuçlar

Yapılan lenfosit hücre incelemelerinde Klinefelter sendromlu hastaların %15'inde XXY/XY mozaisizm mevcuttur (Kruse R 1998). Diğer kromozomal mozaisizmler ise çok nadirdir. XXY/XY mozaisizmi olan hastalar, azospermik olabildiği gibi oligospermik de olabilirler (Bielanska M 2000). Bunun için tek başına genetik inceleme yetmeyebilir, bu tür hastalarda spermiogram sonuçları daha önemlidir.

Mozaik Klinefelterli hastalarda sperm hücrelerinde seks kromozomlarının hiperploidi oranı %0.9 ile %7.5 ara-

sında değişmektedir. Kromozomal olarak normal erkeklerde ise bu oran %0.4'tür (Goldman AS 1993). Bu bilgilerle Klinefelter sendromlu erkeklerin çocuklarında kromozomal anomali görülme riski söz konusu olmakla birlikte bu oran düşüktür (Kruse R 1998; Bielanska M 2000).

Kruse ve ark'ları mozaik Klinefelter sendromu olan bir hastanın periferik lenfositlerinin %93.9'unda 47XXY karyotipi saptamışlardır. Ancak bu hastaya ait 202 sperm sadece 15'inde hiperploidi görülmüştür (%7.5). Sonuç olarak, periferik kandan alınan lenfosit hücrelerinde hiperploidik sperm oranı hakkında bilgi edinmek mümkün değildir (Kruse R 1998).

Non-mozaik Klinefelter sendromu olan erkeklerdeki sonuçlar

Klinefelter sendromlu hastaların çoğu non-mozaiktir. Önceden non-mozaik Klinefelter sendromu olan erkekler steril kabul edilirdi. Ancak bu tür vakalarda sperm üretimi olabileceği, fokal şekilde üretilen bu sperm bazen ejakülasyon ile normal sayıda olabileceği bildirilmiştir (Tournaye et al., 1996). Non-mozaik 47,XXX olan erkekten ejakülasyon ile elde edilen spermle meydana gelen gebelik ilk kez Hinney ve ark'ları tarafından 1997'de yayınlanmıştır (Hinney et al 1997).

Mozaik vakalarda olduğu gibi, non-mozaik erkeklerin sperm hücrelerinde de kromozomal anomali riski düşüktür. 2004 yılına kadar non-mozaik klinefelterli hastalara uygulanan ICSI sonucu 39 canlı doğum yayınlanmıştır. Bu gebeliklerin çoğu TESE sonucu elde edilen spermle gerçekleştirilmiştir. Mastürbasyon ile elde edilen sperm sonucunda ise 3 gebelik gerçekleştirilmiştir. Oluşan gebeliklerden biri üçüz gebeliktir. Yapılan CVS sonucunda 1 fetusta 47XXY saptanması üzerine 14 haftalıkken selektif redüksiyon yapılmıştır. Sonuç olarak 40 vakadan birinde anomali saptanması üzerine Klinefelterli erkeklerden doğacak kromozomal anomalili bebek riski 1/40 (%2.5) olarak kabul edilmiştir (Denschlag D 2004).

Non-mozaik Klinefelter sendromu olan erkeklere uygulanan TESE işlemi sonucunda elde edilen sperm sonradan kullanılması üzere dondurulduğu 6 vakadan 4'ünde gebelik elde edilmiştir. Okada ve ark'ları, non-mozaik Klinefelter sendromu olan erkeklerden elde edilen sperm sonradan dondurulduktan sonra çözülüp ICSI'de kullanılabileceği ve başarılı sonuçlar alınabileceğini saptamışlardır (Okada 2005).

Klinefelter sendromlu erkeklerin çocuklarında prenatal tanı

47,XXY olan hastalarda kromozomal olarak anormal sperm üretimi ve dolayısıyla genetik olarak anormal çocuk meydana gelme riski normal popülasyona göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Hinney et al., 1997; Crüger et al., 2001). Bu nedenle bazı araştırmacılar preimplantasyon genetik tanı veya prenatal tanı önermektedir (Reubinoff et al., 1998). Ancak genetik danışma önerilen çiftlerin çoğu düşük riski nedeniyle kabul etmemektedir (Crüger et al., 2001). Bunun dışında 47,XXY tanısını almış fetusların infertilite dışı problemleri beklenmediği için terminasyon indikasyonları söz konusu olmamalıdır (Abramsky and Chapple, 1997).

GERÇEKTEN PREİMLANTASYON GENETİK TANI (PGT) BU TÜR VAKALARA ÖNERİLMELİ Mİ?

Bu konu hala tartışma konusudur. Merkezlerin çoğu PGT uygulamamaktadır. Ancak bazı merkezler Klinefelter sendromu olan vakaların embriolarında anöploidi riski (46.0%) fazla olduğu için PGT uygulamaktadır (Staessen et al., 2003).

Reubinoff ve ark'ları Klinefelter sendromlu hastaların ICSI sonrası gelişen gebeliklerinin takibinde CVS, amniosentez veya gebelik öncesi PGD önermektedirler (Reubinoff BE 1998). Staessen ve ark'ları 20 non-mozaik Klinefelter sendromlu hastadan alınan spermle yapılan ICSI sonrası PGD'de seks kromozom anomalilerini %13.2 ve otozomal kromozom anomalilerini %15.6 olarak saptamışlardır. Kontrol grubunda ise bu oranlar %3.1 ve %5.2 şeklinde gösterilmiştir (Staessen C 2003). Amniosentez ise 21 çifte önerilerek sadece 10'u kabul etmiştir. İnvazif bir işlem olduğu ve %1 fetal kayıp riski nedeniyle çiftler amniosentezi redetmişlerdir (Jauniaux E 2000).

Sonuç

Önceler Klinefelter sendromlu erkekler steril kabul edilirken artık mozaik ve non-mozaik hastaların testislerinden kromozomal olarak sağlıklı sperm elde etmek mümkündür, hatta bazı çalışmalarda sperm çıkma oranının nonobstrüktif azospermik vakalardan farkı olmadığı saptanmıştır. Bu tür hastalarda ART önemli bir seçenektir. Bugünkü mevcut verilere göre Klinefelter sendromu olan

erkeklerde sperm çıkma olasılığı veya sperm kalitesini önceden belirleyecek anlamlı bir parametre yoktur.

Bununla birlikte hastalara prenatal tanı yöntemleri ve-

ya preimplantasyon genetik tanı gibi genetik danışma konusunda net bir fikir birliği yoktur. Konu ile ilgili prospektif, randomize, çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Bielanska M, Tan SL, Ao A. Fluorescence in-situ hybridization of sex chromosomes in spermatozoa and spare preimplantation embryos of a Klinefelter 46,XY/47,XXY male.; *Hum Reprod.* 2000 Feb;15(2):440-4.
2. Cruger D, Toft B, Agerholm I, Fedder J, Hald F, Bruun-Petersen G. Birth of a healthy girl after ICSI with ejaculated spermatozoa from a man with non-mosaic Klinefelter's syndrome.; *Hum Reprod.* 2001 Sep;16(9):1909-11.
3. Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, Wolff G, Keck C. Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review.; *Fertil Steril.* 2004 Oct;82(4):775-9. Review.
4. Goldman AS, Fomina Z, Knights PA, Hill CJ, Walker AP, Hulten MA. Analysis of the primary sex ratio, sex chromosome aneuploidy and diploidy in human sperm using dual-colour fluorescence in situ hybridisation.; *Eur J Hum Genet.* 1993;1(4):325-34.
5. Hinney B, Guttenbach M, Schmid M, Engel W, Michelmann HW. Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection with sperm from a man with a 47,XXY Klinefelter's karyotype.; *Fertil Steril.* 1997 Oct;68(4):718-20.
6. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy?.; *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000 Aug;14(4):651-62. Review.
7. Kruse R, Guttenbach M, Schartmann B, Schubert R, van der Ven H, Schmid M, Propping P. Genetic counseling in a patient with XXY/XXXY/XY mosaic Klinefelter's syndrome: estimate of sex chromosome aberrations in sperm before intracytoplasmic sperm injection.; *Fertil Steril.* 1998 Mar;69(3):482-5.
8. Madgar I, Dor J, Weissenberg R, Raviv G, Menashe Y, Levron J. Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy.; *Fertil Steril.* 2002 Jun;77(6):1167-9.
9. Ogawa Y, Yoshida H. Klinefelter syndrome.; *Nippon Rinsho.* 2004 Feb;62(2):327-32.
10. Okada H, Goda K, Muto S, Maruyama O, Koshida M, Horie S. Four pregnancies in nonmosaic Klinefelter's syndrome using cryopreserved-thawed testicular spermatozoa.; *Fertil Steril.* 2005 Nov;84(5):1508.
11. Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M, Schenker JG, Safran A, Lewin A. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis.; *Hum Reprod.* 1998 Jul;13(7):1887-92.
12. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6263-7.
13. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients.; *Hum Reprod Update.* 2003 Jul-Aug;9(4):319-30. Review.
14. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, Van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, Van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients.; *Hum Reprod.* 1996 Aug;11(8):1644-9.
15. Westlander G, Ekerhovd E, Granberg S, Hanson L, Hanson C, Bergh C. Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery.; *Fertil Steril.* 2001 Jun;75(6):1102-5.
16. Yoshida A, Miura K, Shirai M. (1996) Chromosome abnormalities and male infertility.; *Assist. Reprod. Rev.*, 6, 93-99.

Intrauterin İnseminasyon'un erkek infertilitesinde yeri

Prof. Dr. Cihat Ünlü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İnfertil çiftlerin tedavisinde eşin spermi ile artifisiyal inseminasyonun ilk uygulaması 1770 yılında John Hunter tarafından, hipospadiası olan bir erkekte koit sırasında vajenden dışarı kaçan semen kullanılarak gerçekleştirilmiştir (1). Standart intrauterin inseminasyon (IUI), 0.2-0.5 ml yıkanmış sperm örneğinin periovuluar dönemde uterus kavitesine verilmesiyle yapılır. IUI sırasında semen yıkılarak içerisindeki prostaglandinler, enfeksiyon etkenleri ve antijenik proteinler uzaklaştırılmış olunur. Diğer yandan, semendeki lökosit ve immatür germ hücrelerinin de uzaklaştırılmasıyla, ortama salınan lenfokinler ve sitokinler de azalmakta, ayrıca serbest oksijen türevlerinin (ROS) oluşumu önlenmektedir. Neticede, in vitro ve in vivo ortamda spermin fertilizasyon kapasitesi düzelmiş olur (2).

Günümüzde IUI'un en sık kullanıldığı durumlar izah edilemeyen infertilite ve orta şiddette erkek infertilitesidir (3). Bu olgularda en basit haliyle gebelik, doğal sikluslar sırasında herhangi bir tedavi uygulanmaksızın ovulasyon günü ya da ovarial stimülasyon yapılarak planlı koit yapılmasıyla elde edilebilir. Aslında IUI'nın başarısı, uzun süreli erkek faktörü infertilite olgularında doğal yolla gebelik beklenmesine göre daha iyidir. Ovarial stimülasyonla ya da tek başına IUI, siklus başına %10-18 arasında bir başarı sağlar (4,5). Cochrane taramasında gerek doğal sikluslarda (OR: 2.43) gerekse ovarian stimülasyon sikluslarında (OR: 2.14) IUI'in zamanlı koitten üstün olduğu ortaya konmuştur (5). Doğal siklusta zamanlı koit gebelikleri ile ovarian stimülasyon-IUI gebelikleri karşılaştırıldığında ise OR 6.23'e çıkmaktadır. Meta-analiz sonuçlarına göre ovarian stimülasyonla birlikte tek siklus IUI yapılması %16.4 gebelik ile sonuçlanmaktadır.

İnfertilite tedavisinde maliyet-yarar etkinliği önemlidir. IVF ile karşılaştırıldığı zaman IUI'in daha ekonomik olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur (6,7). Gerçekten de, orta şiddette erkek infertilitesi olgularında üç siklus IUI'in ekonomik olmasının yanı sıra, IVF kadar başarılı gebelik oranları da sağlayabildiğini bildirilmiştir (6). Erkek faktörü

infertilite olgularında IUI'in başarısı oldukça geniş serilerde de siklus başına %8.2 gebelik gibi kabul edilebilir değerlerde bulunmuştur (4).

IUI kararı verirken değerlendirilmesi gereken faktörler

Günümüz koşullarında, IVF gibi daha invaziv ve maliyeti yüksek yöntemlerle karşılaştırıldığı zaman sadece bir siklus IUI uygulamasının prognozunun zayıf olduğu kabul edilmelidir. Erkek faktörü ya da izah edilemeyen infertilite olgularında peşi sıra 6 IUI uygulaması hem bir IVF siklusu ile karşılaştırılabilir etkinliğe sahip olur hem de maliyeti düşük kalır (6). Dolayısıyla IUI ile gebelik şansı nedir sorusuna yanıt verirken, 3-6 kez yapıldıktan sonraki kümülatif gebelik oranları dikkate alınmalıdır.

IUI başarısında ovarial stimülasyon son derece önemli yere sahiptir. Örneğin bir antiöstrojen olan Klomifen sitrat ile yapılan IUI uygulamalarında en az 5 siklus inseminasyonu takiben siklus başına %6.7 gebelik bildirilmektedir (8). Gonadotropinlerle kombine IUI uygulamalarında ise siklus başına gebelik oranları %18'e ulaşmaktadır. Kadının over rezervi ve yaşı göz önüne alınarak yapılan bir değerlendirmede, maliyet ve yan etki karşılaştırmalarına bakıldığında overiyal stimülasyona antiöstrojenlerle başlanmasının daha akılcı olduğu görülür. IUI'da genel olarak ancak gerekli olgularda gonadotropinlere geçilmesi önerilir.

IUI'in IVF/ICSI'ye alternatif olmasında semen parametreleri için bir eşik değer belirlenmesi önemlidir. IUI sonucunu öngörmeye insemine edilen motil sperm sayısı (İMS) ve sperm morfolojisi en önemli parametreler olarak kabul edilir (9). 1983-2002 yılları arasında yapılmış 26 makalenin değerlendirildiği bir medline taramasında IUI başarısını öngörmeye IMC ve sperm morfolojisinin en değerli sperm parametreleri olduğu ortaya konmuştur (1). Her ne kadar insemine edilen motil sperm sayısı arttıkça gebelik oranları da yükselmekteyse de, IUI'in başarılı olabileceği eşik sperm değerleri 0.3'den 20×10^6 'ya kadar de-

ğişmekteydi.

Sperm morfolojisinin etkinliğini belirleyen bir eşik değerin belirlenmesi konusu oldukça tartışmalıdır. Kesin kriterler kullanıldığında IVF başarısını belirlemede sperm morfolojisinin önde gelen parametrelerden biri olduğu bilinmektedir. Sperm morfolojisi IUI'da da değerlidir. Geniş çaplı serilerde, şiddetli teratozoospermi gözlenen sperm kullanılması ile kümülatif gebelik oranlarında anlamlı düşüş kaydedilmiştir (10). Bir meta-analiz sonucu bunu destekler nitelikte %4'ün üzerindeki kesin kriterlerde gebelik oranlarının anlamlı derecede düzeleceğini göstermiştir (11). Çoğu çalışmadan elde edilen verilerde sperm hazırlandıktan sonra $> 1 \times 10^6$ IMC ve $> \%5$ normal morfoloji, IUI için hasta seçiminde etkin bir eşik değer olarak önerilmektedir (12).

İlginç bir seride, İMS'nin $< 1 \times 10^6$ olması durumunda sperm morfolojisinin anlamlı ölçüde prediktif değer kazandığı gösterilmiştir (13). Bu çalışmada, yıkama sonrası 1×10^6 motil sperm sayısı eşik değer olarak kabul edildiğinde, bunun üzerindeki konsantrasyonlarda, morfoloji ne olursa olsun ilk basamak tedavi seçeneği olarak Klomifen sitrat ile stimülasyon yapılmış IUI önerilmekte ve sonuçta da üç siklus uygulama sonrasında %24 kümülatif gebelik başarısı bildirilmektedir. Eğer İMS 1×10^6 'nın altında kalıyorsa normal morfolojide sperm konsantrasyonu önem kazanmakta ve $> \%4$ olması durumunda IUI'dan yine yüksek gebelik başarısı beklenmektedir (%21.9). Hatta, aynı otörler başka çalışmalarında da bu derece düşük sperm değerlerinde bile IUI'nın başarılı olabileceği konusunda ısrarlarını sürdürmüşlerdir. Receiver operating characteristic (ROC) analizi değerlendirimini dikkate aldıklarında, yıkama sonrası 300.000 motil sperm sayısında bile IUI programlarında kabul edilebilir başarı oranlarının yakalanabileceğini bildirmişlerdir (14).

Oehninger, Doğal yolla gebeliğin başlanmadığı ve ÜYT kararı verilen olgularda kadın yaşı < 35 ve yıkama sonrasında $> 5 \times 10^6$ total motil spermatozoa elde edilebilmişse, dört ile altı arasında IUI siklusu yapılmasını önermektedir (15). Sonuçlarına göre, eğer İMS $< 5 \times 10^6$ kalıyorsa sperm morfolojisi önem kazanmakta ve kesin kriterlere göre %4-14 arasında normal form bulunan orta-hafif şiddette teratozoospermi teşhis edilmişse standart IVF sunulmaktadır. ICSI kararı verilmesinde ise: i) semen parametrelerinde bozulma; tek başına yıkama sonrası IMC $< 1.5 \times 10^6$, İMS sınırın altında iken ($< 5 \times 10^6$) şiddetli terato-

zoospermi ($< \%4$ normal form) bulunması, hemizona testinde sperm-zona bağlanma indeksinin $< \%30$ olması; ii) semen parametreleri bozulmuş ASA pozitif erkeklerde IUI başarısızlığı; iii) önceki IVF başarısızlıkları; ve iv) ICSI'de kullanılmak üzere testis ya da epididimlerden sperm eldesini gerektiren düzeltilememiş obstrüktif ya da nonobstrüktif azoospermi olguları, ön plana çıkmaktadır. Bu sonuçlar dikkate alındığında, kadında en az bir tüpün açık olması durumunda orta ve şiddetli erkek faktörü infertilite olgularında IUI'nın değerli bir ilk basamak tedavi alternatifi olarak düşünülebileceği görülmektedir.

Bunların dışında hipoozmolar şişme testi (HOS), hemizona testi (HZA), uyarılmış akrozom reaksiyon testleri ve sperm DNA fragmantasyonu da IUI başarısını öngörmeye etkili bulunmuştur (9,16,17). Ancak bu testlerin güvenilirliğinin belirlenmesi için geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Antisperm antikor (ASA) varlığının erkek infertilitesinde fizyopatolojik bakımdan önemi bilinmekle birlikte, tedavisinde steroidler, IUI ya da ICSI tercihi konularında detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. İmmünolojik infertilitede IUI tedavisini takiben gebelik görülme oranları %25 ile %14 arasında değişmektedir (18). 290 çiftin incelendiği erkek faktörü infertilite olgusunda, siklus başına IUI gebeliği %9 bulunurken, ASA pozitif olguların çıkarılmaları bu oranı %11-14'e çıkarabilmiştir (19). Dolayısıyla, ASA varlığı IUI için bir prediktif parametre olarak önerilebilir görülmektedir.

IUI'da spermin hazırlanması

IUI'da yüksek konsantrasyonda ve normal morfolojide motil sperm kullanılması başarı için şarttır. Bu amaçla sperm hazırlanmasında günümüzde dansite gradiyent tekniği en sık tercih edilen yöntemdir. Sperm yıkanması sonucunda immatür hücrelerin ve lökositlerin ortamdaki uzaklaştırılmaları aynı zamanda ROS yapımını da azaltmakta, spermin kromatin ve DNA hasar oranları da düşmektedir.

Sperm hazırlama şartlarının spermatozodan ROS salınımını artırarak spermatozoaya hasar verebileceği önerilmiştir. Sperm motilite stimülanı olarak kabul edilen pentoksifilin spermatozodan süperoksid anyonu yapımını azaltarak ROS'dan koruyucu bir etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir (20). Bu nedenle, özellikle enfeksiyon, aşırı sigara kullanımı gibi ROS'a bağlı hasar olasılığı yüksek er-

keklerde pentoksifilin tedavisinin klinik yararı olabileceği düşünülmektedir. In vitro ya da in vivo şartlarda antioksidan kullanımının oosit yaşlanması ve DNA fragmantasyonunu azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte (21), aynı ROS koruyucu tedavilerin IUI sikluslarında da etkili olup olmayacakları araştırılmayı bekleyen bir konudur. Ayrıca, karşı görüşler de bulunmakla birlikte platelet-aktive edici faktörün semen hazırlama protokollerine dahil edilmelerinin IUI'da gebelik oranlarını yükseltebileceği konusunda çalışmalar vardır. Burada platelet-aktive edici faktör sentriolü sağlam spermatozoada motiliteyi uyararak fertilizasyon ve gebelik başarısını artırıcı etkiye sahiptir (22).

IUI'nin riskleri ve komplikasyonları

IUI kısmen basit, minimal ekipman ile gerçekleştirilebilen ve pratikte komplikasyon gelişmesi son derece nadir bir uygulamadır. Olguların %5-17'sinde hafif derecede alt abdomen rahatsızlığı hissedilirse de, bu ovulasyon ağrısı da olabilir. Gonadotropinlerin kullanıldığı tedavi metodlarının tamamında ciddi ovarian hiperstimülasyon (OHSS) gelişebilir. Ancak, IVF ile karşılaştırıldığında IUI sikluslarında ovarian stimülasyona bağlı OHSS gelişimi daha az görülmektedir (23).

Intrauterin kateterizasyon ya da transvajinal oosit aspirasyonunu takiben pelvik inflamatuvar hastalık riski ise, IVF sikluslarında yaklaşık %0.2 olarak bildirilmektedir (3). IUI sırasında kadın genital sistemi içerisine çok sayıda spermatozoa verilmesiyle birlikte artan duyarlılığa karşı antisperm antikor titresinde yükselme de IUI'nin bir diğer sakıncası olarak kabul edilebilir. Bu konuda veriler kesin değildir. Antikor gelişse bile bunun klinik önemi de tartışmalıdır.

ÜYT'in genel olarak en başta gelen komplikasyonu, gerek mortalite ve morbidite gerekse maliyet bakımından sorun olan artmış çoğul gebelik problemi. Retrospektif analiz sonuçları IUI ve IVF sonrasında sırasıyla %13.3 ve %27.8 oranlarında çoğul gebelik bildirmektedir (1). IVF'de transfer edilen embriyo sayısı kısıtlanarak bu sorunun önemi azaltılabilir. Ama ovarian stimülasyonla birlikte yapılan IUI sikluslarında çoğul gebeliğin tahmin edilmesi kesinleştirilemez. Ovulasyon stimülasyonu ile yapılan IUI sikluslarındaki yüksek çoğul gebelik riskine karşı doğal siklus-IUI,

klomifen sitrat-IUI ya da gonadotropinlerle minimal doz rejimi-IUI öncelikle düşünülebilir. Yakın tarihli bir çalışmada, kronik ovarian hiperstimülasyonunu çoğul gebelik riskinden başka bir etkisinin olmayacağı ileri sürülmüştür. Gerçekten de, 2 ya da daha fazla follikülün stimüle edildiği olguların 12/73'ünde, tek follikül olanlara göre gebelik oranları değişmemekle birlikte çoğul gebelik görülmüştür (14).

Spesifik konjenital malformasyon sıklığında bir artış söz konusu değildir. Şiddetli erkek faktörü olgularında IUI sonrası oluşan gebeliklerde genetik anomali riskinde bir artış olup olmadığı net olarak araştırılmış değildir.

IUI ve IVF/ICSI ile enfeksiyon kontaminasyonu ve geçiş riski, üzerinde çalışılan bir konu olma özelliğini korumaktadır. Hepatit B, hepatit C ve HIV ile enfekte erkekler, major bir risk oluşturmaksızın ÜYT'e alınmaktadırlar (14). Hepatit C pozitif erkeklerin semeninde düşük konsantrasyonda da olsa virüs bulunmakla birlikte, çok düşük oranda bir geçiş riski bildirilmiştir (24). Diğer yandan, tizit sperm hazırlama tekniklerine rağmen, spermatozoa fraksiyonlarında HIV'e ait nükleik asitlerin varlığı da gösterilmiştir. Bununla birlikte, HIV bakımından kontrol edilmiş semenlerle yapılan çok sayıdaki IUI sikluslarında anne ya da çocukta geçiş gösterilememiştir. Yine de spermi veya embriyosu dondurulacak olan bireylerin hepatit B, hepatit C ve HIV bakımından taranmaları gerekir.

Sonuç olarak; orta veya hafif çoğu erkek faktörü infertilite olgusunda yeterli sperm değerleri sağlanabiliyorsa ve kadında en az bir tuba açıksa IUI ilk basamak tedavi seçeneği olarak sunulabilir. Doğrudan IVF/ICSI ile tedaviye başlamak IUI'nin avantajlarını gözden kaçırabilir. Basit ve noninvaziv bir teknik olan IUI, yüksek başarı oranları beklentisiyle üç ya da dört siklus yapılabilir. Riski düşük, güvenilir ve kolay bir uygulamadır. Bütün bu nedenlerden dolayı çiftler tarafından kabulü de IVF/ICSI'ye göre daha fazla olmaktadır. Hastaların sadece %19'u IUI tedavisini yarıda kesmektedirler (14). Çoğu IUI siklusu klomifen sitrat ile ovulasyon stimülasyonu yapılarak başlatılır. Her ne kadar fertilizasyon ve gebelik oranları FSH stimülasyonu ile karşılaştırıldığında düşük kalmaktaysa da, çoğul gebelik oranlarının az olması bir avantajdır. Üç IUI siklusu ile kümülatif gebelik oranlarının %25 olmasına ve bunun da IVF'e göre düşük kaldığının bilinmesine rağmen %90'dan fazla çiftin IUI'ı seçtiği görülmektedir (1).

Kaynaklar:

1. Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E, Cox A, Jacobs P, Janssen M, Nijs M. Semen quality and intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2003;7:485-92.
2. Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1987;81:459-69.
3. Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod* 1995;10 (Suppl 1):90-102.
4. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1522-34.
5. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000360.
6. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13-8.
7. Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Poulson AM Jr, Carrell DT, Urry RL. Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, non-randomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;62:535-44.
8. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207-13.
9. Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2002;17:3122-8.
10. Grigoriou O, Pantos K, Makrakis E, Hassiakos D, Konidaris S, Creatsas G. Impact of isolated teratozoospermia on the outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2005;83:773-5.
11. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001;7:495-500.
12. Toner JP, Mossad H, Grow DR, Morshedi M, Swanson RJ, Oehninger S. Value of sperm morphology assessed by strict criteria for prediction of the outcome of artificial (intrauterine) insemination. *Andrologia* 1995;27:143-8.
13. 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;12:987-93.
14. van Rumste MM, den Hartog JE, Dumoulin JC, Evers JL, Land JA. Is controlled ovarian stimulation in intrauterine insemination an acceptable therapy in couples with unexplained non-conception in the perspective of multiple pregnancies? *Hum Reprod*. 2006;21:701-4.
15. Oehninger S. Pathophysiology of oligoasthenoteratozoospermia. *RBM-online* 2003;7:59-65.
16. Tartagni M, Schonauer MM, Cicinelli E, Selman H, De Ziegler D, Petruzzelli F, D'Addario V. Usefulness of the hypo-osmotic swelling test in predicting pregnancy rate and outcome in couples undergoing intrauterine insemination. *J Androl* 2002;23:498-502.
17. Oehninger S. Clinical and laboratory management of male infertility: an opinion on its current status. *J Androl* 2000;21:814-21.
18. Ulstein M. Fertility of husbands at homologous insemination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973;52:5-8.
19. van Weert JM, Repping S, van der Steeg JW, Steures P, van der Veen F, Mol BW. IUI in male subfertility: are we able to select the proper patients? *Reprod Biomed Online* 2005;11:624-31.
20. McKinney KA, Lewis SE, Thompson W. The effects of pentoxifylline on the generation of reactive oxygen species and lipid peroxidation in human spermatozoa. *Andrologia* 1996;28:15-20.
21. Tarin JJ, Vendrell FJ, Ten J, Cano A. Antioxidant therapy counteracts the disturbing effects of diamide and maternal ageing on meiotic division and chromosomal segregation in mouse oocytes. *Mol Hum Reprod* 1998;4:281-8.
22. 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.
23. Rizk B, Smitz J. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Hum Reprod* 1992;7:320-7.
24. Cassuto NG, Sifer C, Feldmann G, et al. A modified RT-PCR technique to screen for viral RNA in the semen of hepatitis C virus-positive men. *Hum Reprod* 2002;17:3153-6.

Testiküler mikrolitiasis ve infertilite ilişkisi

Doç. Dr. M. Lütfü Tahmaz
GATA Üroloji AD. Ankara.

Testiküler mikrolitiasis (TM) nadir görülen ve infertilitenin de dahil olduğu bir çok patolojinin eşlik ettiği bir sendromdur. Asıl olarak seminifer tübüller içinde kalsiyum birikintilerinin olması ile karakterlidir. Bu birikintiler başka türlü görülemeyecek bir ultrason görüntüsü ortaya çıkarılmışlardır ve bu görüntü ilk kez 1987 yılında Doherty tarafından tariflenmiştir (1). TM genel olarak tüm testis parankimine yayılan, çok odaklı, çift taraflı simetrik bir görüntü olarak tariflense de farklı otörler arasında farklı şekillerde belirtilmiştir. Ancak en çok kabul gören ve Bachus tarafından klasik TM olarak adlandırılan “en az bir ultrason görüntüsünde beş veya daha çok gölge vermeyen 1-3 mm çapında ekojen odak” görülmesidir (2). Yine aynı otör ultrasonik olarak beşden az odak görülmesini sınırlı TM olarak ifade eder. Aynı tarifleme başka otörlerce de kabul edilmiştir (3,4,5). Ayrıca testis içersinde 3 mm’in üzerinde kalsifikasyonlar gözlenmesi de mümkündür. Bunlardan bir kısmı gerçek ossifikasyonlardır ve teratomla birlikte görülürler. Bunlardan 1. ve 2. grubu testiküler mikrolitiasis olarak adlandırırken, 3. grubu ise testiküler kalsifikasyonlar olarak adlandırmak mümkündür. Her üçü de TM-infertilite ilişkisi araştırılırken farklı olarak değerlendirilmiştir, ama yayınların çoğu bu farklılığı göz önüne almamıştır.

TM bir ultrasonik görüntü olduğu için her hangi bir fizik muayene bulgusu oluşturmaz. Ancak eşlik ettiği patolojiler semptomlara neden olabilirler. Bunu bir de tersinden düşünürsek, her hangi başka bir patolojiden şüphelenilmeden TM saptanması akla birlikte görülebilecek diğer patolojilerin eşlik edip etmediği düşüncesini getirir. TM’nin birlikte görüldüğü patolojiler kriptorşidizm, infertilite, Kliniferter Sendromu, testiküler enfarktüs oluşumu sonrası, alveolar mikrolitiasis, testiküler karsinoma insitu, germinal hücreli testis tümörleri, geçirilmiş orşitis, sarkoidozis, kemo veya radyoterapi sonrası olarak sıralanabilir (6,7). Bunlardan bazıları (orşit sonrası, infarktüs sonrası, kemoterapi sonrası, sarkoidozu takiben olduğu gibi) tes-

tiste belli bölgelerde hücre ölümü ve sonrası kalsifikasyonlar şeklinde çapları 3 mm’nin üstünde olan testiküler kalsifikasyonları meydana getirir. Bunlar ya gerçek ossifikasyonlardır ve düz grafilere görüntü verirler, ultrasonografide gölge verirler yada şekilsiz distrofik hemotoksilen cisimleridir. Gerçek ossifikasyonlara çoğunlukla teratom eşlik ederken, hemotoksilen cisimler kemoterapi sonrası parçalanmış tümör hücrelerini veya germ hücreli kanser varlığını ifade edebilirler. TM nin histopatolojisi biraz daha farklıdır. Histopatolojik olarak TM seminifer tübüller içinde kalsifiye olmuş bir merkezi çekirdek taşıyan, etrafı dejenere hücre kitlesi ve bunları çevreleyen glikoprotein ve kollejenen oluşan bir yapı gösterir (8). Mikrokalsifikasyonlar dejenere olan tübül hücrelerinin tübül lümenine dökülmesi ile oluşmaya başlar. Temel sorun seminifer tübül bazal membranının yıkılmasıdır. Bu bir immünolojik süreçle birlikte işleyebilir ve glikoprotein birikimi ile mikrolit oluşumu söz konusu olur. Bunlar histopatolojik olarak laminer tarzda veya psammatoz kalsifikasyonlardır ve TM olarak değerlendirilmesi gereken gerçekte bu yapılarıdır. Yukarıda da belirttiğim gibi TM testisteki kalsifikasyonların hepsini ifade etmez. Renshaw her üç kalsifikasyon tipinde çalışmasında sınıflamıştır (9).

TM nin eşlik ettiği patolojilerin çoğuna infertilite de eşlik edebilmektedir. Bu patolojilerin en önemlisi testis tümörleridir. Testis tümörlerinin infertil erkekte daha fazla görüldüğü de unutulmamalıdır (10). İnfertilite dendiğinde karşımıza geniş bir hasta gurubu çıkar. Burada ifade edilmeye çalışılan bozulmuş semen parametrelerinin eşlik ettiği infertilite ile TM arasında ilişki kurulmasının daha doğru olacağıdır. Bu konu yazının sonunda detaylandırılacaktır.

TM-infertilite ilişkisinden söz ederken diğer bir açıklanması gereken TM’nin histopatolojisidir. Buraya kadar kalsifikasyonların farklı ultrasonik görüntüleri olduğundan ve histopatolojik yapılarında farklılıklar gösterdiğinden bahsettik. TM-infertilite ilişkisi dendiğinde çoğunlukla

araştırmalar bu farklılıklar göz ardı edilerek yapılmıştır. Kalsifikasyon TM midir? Sınırlı yoksa klasik tip midir? Yoksa gerçek bir ossifikasyon mudur? Tam belli değildir. Spermioqram bozuk mudur yoksa değil midir kesin çizgilerle ayırt edilmiş değildir. Öncelikle infertil çift grupları taranırken ortaya çıkan kalsifikasyon oranları verilmiştir. Bu rakamlarda TM'nin sıklığı için verilen literatür rakamları gibi farklılıklar gösterir. Öncelikle bu rakamları ve çalışmalarını verirsek: Hobarth 1992: %0.6, 1710 infertil hastada 11 TM saptadı (11). TM nin histopatolojik tipi, klasik tip mi , yoksa sınırlı tip mi bir bilgi yoktur.

Kessarıs 1994: %1.3, skrotal palpe edilebilir lezyonu olan 150 çifti ultrasonografik olarak taradılar ve ikisinde TM saptadılar (12). TM nin nasıl olduğuna dair detaylar yok. Çiftlerin infertilite nedenleri arasında erkek faktörü rol oynuyor mu? Her hangi bir bilgi yoktur.

Alzenstein 1998: %2.8, 180 infertil hastayı taradı ve 5 hastada TM saptadı. Spermioqram sonuçları yoktur (13). TM ye ait detaylar da yoktur.

Pierik 1999: %0.9, 1372 infertilite nedeni ile doktora başvuran erkek tarandı. Ancak kaçında erkek faktörünün eşlik ettiği belirtilmemiştir (14).

Ganem 1999: %23, 1100 çeşitli nedenle ultrason yapılan hasta tarandı ve 22 TM saptandı. 22 hastanın 5'inde infertiliteye rastlandı (%23) (15).

Thomas 2000: %6.2, erkek faktör infertilite araştırılan 159 hastanın 10'unda TM saptandı (16).

Von Eckardstein 2001: %2.3, 1399 infertil erkeğin 32 sinde TM saptandı. İnfertil olmayan 219 hastanın 5 inde, yine aynı oranda TM'ye rastlandı (17).

De Gouveia Brazoa 2004: %20, 263 subfertil vakanın 53'ünde TM rastlandı (18).

Bu rakamları TM nin tüm popülasyondaki sıklığı ile karşılaştırırsak önemli farklılık sadece %20 üstünde oran verilen iki çalışmada gözlenmektedir. Ganem'in çalışmasında infertil hasta grubu 22 kişilik küçük bir gruptur. Yani De Gouveia'nın çalışması hariç diğer çalışmalarda verilen rakamlarla infertil grupta TM nin daha fazla gözlendiği söylenemez. Bir çalışma hariç hiçbirinde TM'nin histopatolojisi için her hangi bir bilgi verilmiş değil. Halbuki mutlaka belirtilmesi gerekli gözükten testisteki kalsifikasyonların nasıl olduğu, yaygınlığı, bir ya da iki testiste mevcut olup olmadıklarıdır. Çünkü hepsi aynı isim altında söyleniyorsa da eğer infertilite – TM ilişkisini veya kanser – TM ilişkisini inceleyeceksek bu gibi detaylara ihtiyacımız var düşünce-

sindeyim. Var olan bilgiler bizi bu noktaya götürüyor.

Bundan sonra TM-İnfertilite ilişkisinde göz önüne getirilmesi gereken TM saptanması ile spermioqram bozuklukları arasındaki ilişkidir. 2000 yılında Thomas (16) ve 2005 yılında Mazzili'nin (19) çalışmasında sperm fonksiyonları çalışılmıştır. Mazzili'nin çalışmasında TM olmayan infertil grubun spermioqram sonuçları ile TM saptanan gruptakiler ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada TM ve testiküler kalsifikasyon (TC) gösteren grup ayrılmıştır. TC saptanan grupta spermioqramda lökosit görülme oranı fazla saptanmıştır. TC'nin asemptomatik inflamatuvar bir olayın göstergesi olabileceği belirtilmiştir. İnfertil olup, TM'si olmayan erkeklerle TM ve TC'li olanların spermogramları karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Thomas grubu da çalışmalarında testiküler mikrolitiasisi fazla ve az olanları ayırmış ve testiküler mikrolitiasizi fazla olan, belki de bunlara klasik TM grubu diyebiliriz, infertil erkeklerin sperm migrasyon testleri ve sperm sayımlarının az olanlara göre, bunlara da sınırlı TM diyebiliriz, daha kötü olduğunu vurgulamışlardır. Mikrokalsifikasyonlar arttıkça tubüler dejenerasyon artmakta ve bu da sperm fonksiyonlarını etkilemektedir denmektedir. Bu fikre konuya bir bütün olarak bakarsak katılmamak mümkün değildir. TM ve kötü sperm fonksiyonu olan beş hastaya IC-SI uygulaması yapılmıştır. Sonuçları hakkında yayında bir yorum yoktur. Thomas'ın çalışmasının sonuçlarını Lenz'in daha önce 1994 yılında yaptığı bir çalışması ile ilişkilendirebiliriz (20). Lenz çalışmasında ciddi oligospermisi veya azalmış testis hacmi olanlarda TM oranının arttığı gösterilmiştir. Yani testiste artmış dejenerasyon olması gerektiği gibi TM nin birlikte düşünülmesi gereken bir sonucudur. Ancak bu sınırlı bilginin dışında elimizde başka bilgi yoktur. Çünkü yayınlarda testiküler mikrolitiasis aynı biçimde tanımlanmamıştır. Farklı tanımlar ultrason görüntüsü verdikleri için testiküler mikrolitiasis olarak ifade edilmiştir. Atrofik testislerde yine TM ve malignite olasılığı artmaktadır (17). Bu da TM-testiste dejenerasyon ilişkisini destekler. Gözlenen dejenerasyonun yaygınlığına bağlı olarak spermioqram bozulacak ve erkek faktör infertiliteden söz edilebilecektir.

İnfertilite-TM ilişkisini irdelerken çalışmaları gözden geçirmeye devam edersek, varikoselin TM'ye eşlik ettiği çalışmalarda varikoselektominin hastaların düzelmesine, TM'si olmayan popülasyonla aynı oranda yardım ettiği gösterilmiştir. Ancak hasta grubu çok küçüktür (12,13).

Yine çift taraflı, yaygın TM, testiste dejenerasyonun ve bozulmuş sperm fonksiyonları ile birlikte zor tedavi edilir infertil hasta grubunun işareti olabilir. Ancak çalışma sayısı çok sınırlıdır (13).

TM – infertilite – kanser ilişkisini irdeleyen çalışmalara bakıldığında bilateral mikrolitiasisli, subfertil hasta grubunda karsinoma olasılığının arttığı gözlenmektedir (18). Bütün bu çalışmalardan azalmış testis hacmi, ileri derecede spermatogenez bozuklukları, çift taraflı klasik TM birlik-

te görüldüğünde özellikle ikisi bir arada ise karsinoma saptanma olasılığı arttığı mesajını verebilirim. Biopsi alınmalıdır (17,18).

Yazımın sonunda, tüm bu yazıyı hazırlarken gelmiş olduğum noktada vereceğim ikinci mesaj, TM'li infertil hastalara diğer infertil hastalar gibi yaklaşılması ve düzeltilebilir infertilite nedenlerinin düzeltilmesi gerektiğidir. Hastamızdaki TM varlığı bizim infertiliteyi daha çözümsüz olarak düşünmemize yol açmamalıdır.

Kaynaklar:

1. Doherty FJ, Mullins TL, Sant GR, Drinkwater MA, Ucci AA. Testicular microlithiasis: a unique sonographic appearance. *J Ultrasound Med.* 1987;6:389-392.
2. Backus ML, Mack LA, Middleton WD, King BF, Winter TC III, True LD. Testicular microlithiasis: imaging appearances and pathologic correlation. *Radiology.* 1994; 192:781-785.
3. Bennett HF, Middleton WD, Bullock AD, Teefey SA. Testicular microlithiasis: US follow-up. *Radiology.* 2001;218:359-363.
4. Middleton WD, Teefey SA, Santillan CS. Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor. *Radiology.* 2002;224:425-428.
5. Cast JEI, Nelson WM, Early AS et al. Testicular microlithiasis: prevalence and tumor risk in a population referred for scrotal sonography. *Am J Roentgenol.* 2000;175:1703-1706.
6. Miller F, Rosairo S, Clarke J, Sidhu P. Testicular calcification: appearances, anatomical distribution and association with primary intra-testicular malignancy in 2924 patients. *Radiology.* 2000;217: 366.
7. Giwercman A, Muller J, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol.* 1991;145: 77-80.
8. Bohyun Kim, Thomas CW, Jeong-ah Ryu. Testicular microlithiasis: clinical significance and review of the literature *Eur Radiol.* 2003;13:2567-2576.
9. Renshaw AA. Testicular calcifications: incidence, histology and proposed pathological criteria for testicular microlithiasis. *J Urol.* 1998;160:1625-1628.
10. Salisz JA, Goldman KA. Testicular calcifications and neoplasia in patient treated for subfertility. *Urology.* 1990;36:557-560.
11. Hobarth K, Susani M, Szabo N, Kratzik C. Incidence of testicular microlithiasis. *Urology.* 1992;40: 464-467.
12. Kessar DN, Mellinger BC. Incidence and implication of testicular microlithiasis detected by scrotal duplex sonography in a select group of infertile men. *J Urol.* 1994;152: 1560-1561.
13. Aizenstein RI, Hibbeln JF, Sagireddy B, Wilbur AC, O'Neil HK. Klinefelter's syndrome associated with testicular microlithiasis and mediastinal germ-cell neoplasm. *J Clin Ultrasound.* 1997;25: 508-510.
14. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreeburg JT, Weber RF. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol.* 1999;162: 1618-1620.
15. Ganem JP, Workman KR, Shaban SF. Testicular microlithiasis is associated with testicular pathology. *Urology.* 1999;53:209-213.
16. Thomas K, Wood SJ, Thompson AJM, Pilling D, Lewis-Jones DI. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population. *Br J Radiol.* 2000;73: 494-497.
17. Eckardstein S von, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl.* 2001;22: 818-824.
18. de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol.* 2004;171(1):158-60.
19. Mazzilli F, Delfino M, Imbrogno N, Elia J, Spinosa V, Di Nardo R. Seminal profile of subjects with testicular microlithiasis and testicular calcifications. *Fertil Steril.* 2005;Jul;84(1): 243-5.
20. Lenz S, Thomsen JK, Giwercman A, Hertel NT, Hertz J, Skakkebaek NE. Ultrasonic texture and volume of testicles in infertile men. *Hum Reprod.* 1994;9:878-881.

Kronik böbrek yetmezliği ve üreme fonksiyonları

Koray Ağras¹, Pınar Işık Ağras²

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 2. Üroloji Kliniği, Başasistan

²Başkent Üniversitesi, Ankara, Pediatri AD, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Uzman Doktor

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çok sık karşılaştığımız bir sağlık problemidir. Son çeyrek yüzyılda böbrek nakli ve hemodiyaliz alanındaki gelişmelere bağlı olarak bu hastalığa bağlı mortalite oranları düşmüş olup, hastaların hayat kalitesi artmış ve infertilite gibi daha ikincil problemler de tartışılmaya başlanmıştır. Bu derlemede, KBY'nin insan vücudunda infertiliteye sebep olduğu değişiklikler ile KBY'li hastaların infertilite problemlerinin tedavisindeki gelişmeler özetlenmiştir.

a) KBY'de hipotalamus-hipofiz-gonad döngüsündeki değişiklikler

KBY hipotalamo-hipofizer-gonadal döngüyü oluşturan hormonların salgılanmasında önemli bozukluklara neden olmaktadır. Klinik tablo yaşa ve cinse göre farklılık göstermektedir. Yetişkin erkeklerde gonadal disfonksiyona bağlı olarak jinekomasti, libido kaybı, impotans ve infertilite görülmektedir. Spermogramda genellikle oligospermi ya da azospermiye rastlanır (1). Üremi, kadınlarda anovulasyon ile karakterize olup oligomenore, amenore veya menoraji gibi menstrüel düzensizliklerle birliktedir. Adölesanlarda ise puberte gecikmesi söz konusudur.

Gonadotropinler ve Gonadal Hormonlar

Üremik yetişkinlerde veya çocuklarda serum lüteinizan hormon (LH) düzeyi genellikle yüksek olup, folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyi normal veya artmış olabilir (2). LH düzeylerinde ve kısmen de FSH düzeylerinde görülen bu artış, bu iki hormonun renal klirensindeki azalmaya bağlıdır. KBY'li hastalarda episodik gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) salınımı da bozulmuştur ve ancak renal transplantasyon sonrasında normale dönmektedir. Bu bulgular üreminin infertiliteye, esasen hipotalamus fonksiyonlarını bozarak yol açtığını düşündürmektedir. Üremik hastalarda, prolaktin düzeyi de artmış hipofizer salınımına bağlı olarak yüksek bulunur. Prolaktin hormonu laktasyo-

nun kontrolü ile ilgili olup, erkekler, çocuklar ve lohusa olmayan kadınlardaki rolü net değildir; ancak prolaktinin gonadotropin salınımını baskıladığı bilinmektedir. Bu nedenle hiperprolaktineminin üremik hipogonadizme neden olabileceği ileri sürülmüştür (3). Hiperprolaktineminin, vitamin-D eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm veya renal anemi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

KBY'li erkek hastalarda total testosteron (TT), serbest testosteron (FT) ve dihidrotestosteronun (DHT) düzeyi düşük, seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyi normaldir (4). Testosteronun hem üretiminde bir azalma mevcuttur hem de metabolik klirensinde bir artış söz konusudur. Nefrektomi yapılan ratlardan izole edilen Leydig hücrelerinin in vitro şartlarda testosteron üretiminin azaldığı, ayrıca gonadotropinleri bağlama yeteneğinin düştüğü bulunmuştur (5). Bu bulgu, üreminin testislerde de primer fonksiyon bozukluğuna yol açtığını göstermektedir. Üremik erkeklerde plasma estradiol seviyeleri de genellikle düşüktür veya normaldir. Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin de KBY'de artmaktadır. Premenapozal dönemdeki üremik kadınlarda plazma estradiol ve progesteron düzeyleri genellikle normal, testosteron düzeyleri ise düşük ya da yüksek olabilir. Prepubertal dönemdeki çocuklarda TT, FT ve DHT'nin düşük olduğu bildirilmiştir. Erkek çocuklarda azalmış 5-alfa redüktaz aktivitesine bağlı olarak testosteronun DHT'ye dönüşümünü azalmakta ve buna bağlı olarak sekonder seks karakterlerinde gecikme olmaktadır (4). KBY'li prepubertal erkeklerde İnhibin'in plazma konsantrasyonu yüksektir.

b) KBY'de gametogenez değişiklikleri

Üremik erkeklerde azalmış olan spermatogenez kendini azalmış fertilitite ile gösterir. Genellikle sperm sayısı azalmış olup, hareketli sperm oranı da düşüktür. Testisin histolojik görünümü hafif maturasyon durmasından germinal hücre aplazisine kadar çeşitlilik arzeder. En sık izlenen bulgu, spermatogenezin erken evrelerindeki hücrele-

rin korunmuş ancak daha matür formların özellikle de spermatidlerin azalmış olmasıdır (6). Spermatogenezin geç evrelerinde, Leydig hücrelerinde görülmesi beklenen hipertrofi ve hiperplazi görülmez. Bu bulgu üreminin sitotoksik etkisinden ziyade, Leydig ve Sertoli hücrelerinin hormonal regülasyonundaki bozukluğa bağlıdır. Ratlarda yapılan çalışmalarda, KBY'nin sperm hareketliliğinde bir değişikliğe yol açmadığı; ancak bu spermilerin olgun oositlerle inseminasyonu sonucunda, oositlerde normal şartlarda izlenmesi beklenen iki pro-çekirdekli görünümün ve bölünmenin kontrol grubuna göre daha az oranda gözleendiği; KBY'nin gerek in vivo gerek de in vitro şartlarda spermilerin fertilizasyon potansiyelini bozduğu bildirilmiştir (7). Bu bulgular üremik ortamın sperm olgunlaşmasını engelleyerek spermin kapasite, akrozom reaksiyonu, zona pellusidaya bağlanma veya penetrasyonun kabiliyetinde bozulmaya yol açtığını düşündürmektedir. Kronik diyaliz tedavisine giren erkek hastalarda spermatogenez daha da bozulmakta ancak renal transplantasyon sonrasında semen kalitesinde iyileşme ile birlikte fertilitede artış olmaktadır (8). Transplantasyon sonrasında kullanılan immunosüpresif ajanların (azathioprine, prednisone, cyclosporine-A) spermatogenez üzerine ciddi etkisi yoktur (9). Kadınlarda diyaliz tedavisine başlanılmadan önce veya diyaliz tedavisi esnasında, midsiklustaki LH ve estradiol salınım yetmezliğine bağlı olarak anovulasyon mevcut olup, gebelik nadirdir. Renal transplantasyon sonrası ovulasyonun normale döndüğü, ancak suboptimal greft fonksiyonu ile immunosüpresif olarak kullanılan glikokortikoidlerin bu düzelmeyi geciktirdiği bildirilmiştir (10).

Özetle, patofizyolojik çalışmalar KBY'li hastalarda primer gonadal fonksiyon bozukluklarına ilaveten, hipotalamo-hipofizer düzeyde de gonadotropin hormon döngüsünde değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Hemodiyaliz tedavisinin tersine, başarılı bir renal transplantasyon steroidogenez ve spermatogenezdeki bu değişikliklerin çoğunu düzeltmektedir. Hormonal salınımlarda görülen değişikliklerin bozuk metabolik çevreye olan fizyolojik bir adaptasyonu mu gösterdiği, yoksa primer hipotalamus-hipofiz hasarı sonucu mu geliştiği konusu araştırılmayı beklemektedir.

c) KBY'de hipogonadizmin tedavisi

Üremik hastalarda infertilitenin tedavi edilebilmesi için multifaktöriyel yaklaşımla altta yatan fizyolojik değişikliklerin

düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Aneminin düzeltilmesi, hiperparatiroidinin kontrol altına alınması ve psikolojik faktörlerin düzeltilmesi hastaların bir grubunda fayda sağlayabilir. Birtakım ilaçların KBY'nin gonadlara olan olumsuz etkilerini geri döndürmedeki etkisini test etmek amacıyla yapılan çoğu çalışma randomize değildir. Derlemenin geri kalanında, literatürde bahsedilen ancak standart veya yaygın hale gelmemiş bu medikal tedavi yöntemleri ile beraber suni dölleme ile ilgili çalışmalara kısaca değinilmiştir.

Diyalize bağlı aneminin androjenlerle tedavisinin testiküler steroidogenez ve spermatogenezde azalma yaptığı saptanmıştır (11). KBY'deki hipogonadizmin hCG ile tedavisi konusunda iki adet kontrollü olmayan prospektif çalışma mevcuttur. Bunlardan birinde 13 üremik erkeğe 4 ay boyunca (haftada 2000-4000 ünite) hCG verilmiş ancak semen parametrelerinde iyileşme izlenmemiştir (12). Diğer çalışmada diyalize giren KBY'li hastalar ile diyalize girmeyip konservatif tedavi alan hastalar 4 aylık hCG tedavisi sonrasında karşılaştırılmış, diyaliz tedavisi almayan erkeklerde sperm miktarı ve kalitesinde düzelmeye olduğu gösterilmiştir (13).

Yedi günlük Klomifen tedavisi (100 mg/gün), LH, FSH ve TT düzeylerini arttırmakta ve tedaviden sonraki üç gün boyunca bu etkiler devam etmektedir (14). Ancak bu tedavi ile ilgili kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Eritropoietin veya 1,25-dihidroksivitamin D3, artmış olan plazma prolaktin düzeylerini kısmen azaltmaktadır (15,16). Hiperprolaktinemi, dopaminejik agonistlerin uzun süreli kullanımı ile de düzelebilmektedir (17,18). Bromokriptin kullanımının KBY'li ratlarda periferik prolaktin düzeyini düşürdüğü, bazal testosteron düzeyleri ile hCG stimülasyonuna karşı testosteron cevabını düzelttiği bildirilmiştir (19). Gerek bromokriptin gerekse eritropoietin, in vivo veya in vitro şartlarda epididimal sperm sayısı, motilitesi ve fertilizasyon kapasitesinde bir miktar iyileşmeye neden olmaktadır. Bu bulgu üremik ratlarda testiküler hasarın oluşmasında aneminin ve hiperprolaktineminin rolü olduğu tezi ni güçlendirmektedir.

Diyalize giren kadınlarda menoreji ve hemorajik ovarien kistler açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavide diyaliz için dikkatli yapılacak antikoagülan tedavinin yanında, kombine östrojen ve progesteron tedavisi, nadiren de histerektomi gerekir. Bu hastalarda üreme fonksiyonlarının korunması amacıyla düzenli östrojen kullanılması da tartışmalıdır.

Son yıllarda, infertilite problemi olan üremik kadınlara yapılan renal transplantasyon sonrasında IVF'in başarıyla uygulandığına dair vakalar bildirilmiştir (20,21). KBY'ye bağlı infertilitesi olan renal transplantlı üç erkek hastadan alınan spermle uygulanan intrasitoplazmik sperm injeksiyonu neticesinde konsepsiyon ve gebelik başarıyla sonuçlanmıştır (22).

Sonuç olarak, KBY'li hastalarda hipogonadizme yönelik uygulanabilecek medikal tedaviler ile ilgili kontrollü çalışmalar son derece sınırlı olup, sadece bu amaçla rutin

kullanıma giren bir ilaç yoktur. Şimdiye dek kullanılan birçok tedavi rejimi başarısız olup, basit hipogonadizm hastalarında elde edilen başarılı sonuçların niçin üremik hipogonadizmde elde edilemediği anlaşılamamıştır. Gelecekte, üremik hastalardaki parsiyel gonadotropin yetmezliği (veya rezistansı) bulguları ve klomifen ile hCG'nin kısa dönem etkili oluşundan yola çıkılarak, gonadotropin düzeylerini iyileştirmeye yönelik (anti-östrojen, hCG, FSH, pulsatil GnRH) plasebo kontrollü çalışmalar ilgi odağı olacaktır.

Kaynaklar:

1. Prem AR, Puneekar SV, Kalpana M, Kelkar AR, Acharya VN: Male reproductive function in uraemia: efficacy of haemodialysis and renal transplantation. *Br J Urol* 78(4):635-638, 1996
2. Handelsman DJ: Hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. *Endocr Rev* 6(2):151-182, 1985
3. Winters SJ, Troen P: Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 21(3):257-263, 1984
4. Van Kammen E, Thijssen JH, Schwarz F: Sex hormones in male patients with chronic renal failure. I. The production of testosterone and of androstenedione. *Clin Endocrinol (Oxf)* 8(1):7-14, 1978
5. Briefel GR, Tsitouras PD, Kowatch MA, Harman SM, Blackman MR: Decreased in vitro testosterone production by isolated Leydig cells from uremic rats. *Endocrinology* 110(3):976-81, 1982
6. Lim VS: Reproductive function in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 9(4):363-367, 1987
7. Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I: Effects of chronic renal failure on the sperm fertilizing capacity. *Urol Int* 58(2):105-107, 1997
8. Kheradmand AR, Javadneia AH: Efficacy of hemodialysis and renal transplantation on reproductive function in men with end stage renal disease. *Transplant Proc* 35(7):2718-2719, 2003
9. Handelsman DJ, McDowell IF, Caterson ID, Tiller DJ, Hall BM, Turtle JR: Testicular function after renal transplantation: comparison of Cyclosporin A with azathioprine and prednisone combination regimens. *Clin Nephrol* 22(3):144-148, 1984
10. Handelsman DJ, McDowell IF, Caterson ID, Tiller DJ, Hall BM, Turtle JR: Ovarian function after renal transplantation: comparison of cyclosporin A with azathioprine and prednisone combination regimens. *Br J Obstet Gynaecol* 91(8):802-807, 1984
11. Maeda Y, Nakanishi T, Ozawa K, Kijima Y, Nakayama I, Shoji T, Sasaoka T: Anabolic steroid-associated hypogonadism in male hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 32(4):198-201, 1989
12. Bundschu HD, Rager K, Heller S, Hayduk K, Pfeiffer EH, Luders G, Liebau G: [Effects of longterm HCG administration on testicular function in hemodialysis patients (author's transl)]. *Klin Wochenschr* 54(21):1039-1046, 1976
13. Canale D, Barsantini S, Minervini R: Human chorionic gonadotropin treatment of male sexual inadequacy in patients affected by chronic renal failure. *Journal of Andrology* 5:120-124, 1984.
14. Lim VS, Fang VS: Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 43(6):1370-1377, 1976
15. Schaefer RM, Kokot F, Wernze H, Geiger H, Heidland A: Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin: a possible role for prolactin. *Clin Nephrol* 31(1):1-5, 1989
16. Verbeelen D, Vanhaelst L, Van Steirteghem AC, Sennesael J: Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on plasma prolactin in patients with renal failure on regular dialysis treatment. *J Endocrinol Invest* 6(5):359-362, 1983
17. Bommer J, Ritz E, del Pozo E, Bommer G: Improved sexual function in male haemodialysis patients on bromocriptine. *Lancet* 2(8141):496-497, 1979
18. Ruilope L, Garcia-Robles R, Paya C, de Villa LF, Miranda B, Morales JM, Parada J, Sancho J, Rodicio JL: Influence of lisuride, a dopaminergic agonist, on the sexual function of male patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 5(3):182-185, 1985
19. Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I: Effects of erythropoietin, bromocriptine and hydralazine on testicular function in rats with chronic renal failure. *Andrologia* 29(3):141-144, 1997
20. Tamaki M, Ami M, Kimata N, Tsutsui T, Watanabe Y, Saito T, Muto J, Kumagai N, Shimizu A, Saito K et al: Successful singleton pregnancy outcome resulting from in vitro fertilization after renal transplantation. *Transplantation* 75(7):1082-1083, 2003
21. Lockwood GM, Ledger WL, Barlow DH: Successful pregnancy outcome in a renal transplant patient following in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 10(6):1528-1530, 1995
22. Zeyneloğlu HB, Öktem M, Durak T: Male infertility after renal transplantation: achievement of pregnancy after intracytoplasmic sperm injection. *Transplant Proc* 37(7):3081-3084, 2005

Tüm yönleriyle TESE

Uzm. Dr. Tahsin Turunç

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği, Adana

GİRİŞ

Azospermi, ejakulatta hiç sperm bulunmaması anlamına gelir ve erkeklerin %1'inde (1), infertilite yakınması olanların ise %10-15'inde (2) bulunur. Nonobstrüktif azospermi (NOA), testislerde tam olarak gelişmiş spermin minimal olması ya da üretilmemesi nedeniyle ejakulatta spermatozoa yokluğu olarak tanımlanır. Günümüzde erkeklerde infertilite olgularının tedavisinde en önemli ilerleme, NOA olgularında testislerde spermatogenezin devam ettiği küçük odakların gösterilerek, bu odaklardaki matür sperm hücrelerinin elde edilmesi (testiküler sperm ekstraksiyonu: TESE) olmuştur. Elde edilen hücreler intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda (ICSI) kullanılarak sağlıklı gebelikler sağlanabilmektedir. ICSI 1992 yılında Palermo tarafından uygulanarak ilk gebelik elde edilmiştir (3). TESE, önce konvansiyonel çoklu biyopsilerle yapılmaktayken günümüzde birçok merkezde mikrodiseksiyon yöntemi ile (mikro TESE) uygulanmaktadır. Mikro TESE ilk defa Schlegel tarafından 1999 yılında tanımlanmıştır (4).

TESE ÖNCESİ SPERMATOZOA BULMA BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

TESE öncesinde her hastanın fizik muayenesinin yapılması ve ayrıntılı özgeçmişinin alınması gerekmektedir. Böylece travma, orşit, varikosel, inguinal operasyon, radyoterapi, kemoterapi, inmemiş testis, Klinefelter sendromu, Kistik Fibrozis gibi azospermiye neden olan faktör ve hastalıklar ortaya çıkarılmış olur. NOA hastalarında TESE öncesi testislerde spermatozoa olup olmadığını gösterecek herhangi bir klinik test yoktur. Fakat, spermatozoa bulma oranını etkilediği düşünülen birtakım parametreler bulunmuş ve bu parametreler ile ilgili çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Bu konu ile ilgili en çok yapılan çalışmalar testis volümü, serum inhibin B ve FSH düzeyi, daha önce yapılan testis biyopsisi sonucu ve kromozomal anormallikler üzerinedir.

Testis volümü: Normal volümlü testis ile düşük volümlü testis arasında spermatozoa bulma oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması, testis volümü düşük olan hastalarda spermatozoa bulma oranının daha düşük olabileceği teorisinin doğru olmadığını göstermiştir. Amer tarafından yapılan bir çalışmada normal volümlü testislerin %44'ünde, küçük volümlü testislerin de %25'inde spermatozoa bulunmuş ve testis volümleri 5 ml'den az olan olgularda bile spermatozoa bulunabileceği gösterilmiştir (5). Günümüzde testis volümü çok düşük olan hastalarda bile TESE uygulanması gerektiği görüşü kabul görmüştür (6).

Serum FSH düzeyi: Hipotalamustan salgılanan GnRH aracılığıyla hipofizden salgılanan FSH, sertoli hücrelerini uyandır (7). FSH düzeyi seminifer tubüllerdeki spermatogonium miktarını yansıtır, fakat spermatozoa üretimiyle bir ilişkisi yoktur (8). Dolayısıyla serum FSH düzeyinin normal olması spermatozoa bulma ihtimalini arttırmayacağı gibi yüksek FSH düzeyi de spermatozoa bulunmayacağı anlamına gelmez (9,10).

Serum inhibin B düzeyi: Hipofizden salgılanan FSH hormonu sertoli hücreleri tarafından yapılan inhibin B hormonu ile kontrol edilir. İnhibin B sabah en yüksek değerlerde olup pulsatil olarak salgılanır (11). Serum inhibin B düzeyi ile sperm sayısı arasında pozitif bir korelasyon vardır (12). Dolayısıyla inhibin B düzeyinin TESE esnasında spermatozoa bulma oranını serum FSH düzeyine göre daha kuvvetli yansıttığı düşünülmektedir. NOA hastalarında inhibin B'nin belirli bir seviyenin altında olmasının TESE'de spermatozoa bulma şansını azalttığı gösterilmiştir (13,14,15). Ayrıca sertoli cell only sendromunda (SCOS) serum inhibin B düzeyi belirgin bir şekilde azalmaktadır (16).

Bununla birlikte serum inhibin B düzeyinin düşmesinin TESE'de predikte edici olmadığına dair yapılan çalışmalar da mevcuttur (17,18). Buna rağmen günümüzde serum FSH ve inhibin B konsantrasyonları arasında ters korelasyon olduğu ve serum inhibin B düzeyindeki düşmenin TE-

SE ile spermatozoa bulma şansını düşürdüğü kabul edilmektedir.

Testis biyopsisi: Testis biyopsisi günümüzde azospermik infertilite olgularında bir tanı aracı olarak değil ICSI ile beraber tedavi aracı olarak kullanılmaktadır. Testis biyopsisi TESE öncesi spermatozoa bulma oranı hakkında bilgi verebilir. Fakat, biyopside spermatozoa olup olmaması testisin diğer yerlerinde de sperm bulunacağı ya da bulunmayacağını kesin olarak göstermez (9). Günümüzde testis biyopsisi tanısal amaçlı kullanım alanından çıkmıştır.

Y kromozomu mikrodelesyonu: Azospermiye neden olan delesyonların en sık görüldüğü bölge Y kromozomunun uzun kolu üzerinde lokalizedir (Yq11). Y kromozomu mikrodelesyonu azospermik hastaların %10-15'inde görülür (19). AZFa, AZFb ve AZFc olmak üzere üç farklı mikrodelesyon bölgesi vardır. AZFc delesyonlarında ejakulatta spermatozoa bulunabilir. AZFb ve AZFa delesyonlarının prognozu ise daha kötüdür ve sıklıkla SCOS ile ilişkilidir (20,21). Tsujimura ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AZF delesyonu olan ve olmayan hastalar arasında testis volümü, endokrinolojik anormallik ve spermatozoa bulma oranı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (22). Buna rağmen günümüzde azospermik hastalarda TESE öncesi karyotip analizi ve Y kromozomu mikrodelesyonu bakılması önerilmektedir.

TESE

TESE, ağır oligospermik ve azospermik hastalarda ya da başarısız intrauterin inseminasyon (IUI) sonrasında uygulanan üremeye yardımcı tedavi metodudur. Daha önce TESE işlemi testisin sadece bir odağından biyopsi alınarak yapılmaktayken (23) günümüzde çoklu biyopsilerle yapılan TESE sonrasında spermatozoa bulma oranının arttığı görülmüştür (24). Amer, NOA hastalarında tek bir odaktan alınan biyopsi ile %37,5 oranında, çoklu biyopsilerle %49 oranında spermatozoa elde etmiştir (25). Biyopsi sayısının artırılması her ne kadar ICSI yapılma şansını da artıracak olmakla birlikte, bu işlem önemli riskler de taşımaktadır. Doku travması ve kaybının küçük testislerde serum testosteronunda geçici düşüş yapması da olasıdır (26). Günümüzde birçok klinikte mikro TESE uygulanmaktadır. NOA tanılı hastalarda TESE sonrası spermatozoa bulma oranı ortalama %50 olup ICSI sonrası %35 ile %52 arasında gebelik gerçekleşebilmektedir (27,28,29). Bu oran birçok klinik-

te yapılan çalışmalar neticesinde oldukça farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, Raman tarafından yapılan bir çalışmada kriptorşidizm ile beraber NOA saptanan hastalarda bile TESE sonrası %74 oranında spermatozoa bulunduğu gösterilmiştir (30). NOA hastalarında sperm kalitesi obstrüktif azospermi hastalarına göre daha düşüktür. Dolayısıyla buna bağlı olarak fertilizasyon, embriyo implantasyonu ve gebelik oranları da daha düşüktür (31,32).

NOA olgularında ilk TESE denemesinde sperm bulunamayan olgularda belirli bir süre sonra işlemin tekrarlanması önerilmektedir. Günümüzde iki TESE işlemi arasında en az 6 ay zaman aralığı olması gerektiği fikri kabul görmüştür. Schlegel 6 aydan önce ve sonra ikinci kez TESE yapmış ve spermatozoa bulunma oranları sırasıyla %25 ve %80 olarak bulunmuştur (33). Maksimum TESE uygulama sayısı 4 olarak önerilmektedir. Daha fazla teşebbüs hücre bulma şansını artırmamaktadır (34).

TESE işlemi: TESE işlemi genel, spinal ya da spermatik kord ve skrotal cildin yüzeyel lokal anestezileri ile yapılır. Ardından orta hat üzerinden ya da her iki hemiskrotuma ayrı ayrı insizyonlarla skrotal kesi yapılarak işleme başlanır. Obstrüktif ya da hipospermatogeneze bağlı azospermi olgularında, tek testisten sperm bulma olasılığı yüksek olduğu için, bunlarda tek taraflı kesi tercih edilebilir. Tunika vajinalis açılarak o taraf testis dışarı alınır. Epididim ve vaz deferens obstrüktif bulgular ve konjenital anomaliler bakımından muayene edilir.

A) Konvansiyonel çoklu biyopsilerle TESE yöntemi

Testisin heterojen yapısının olabileceği düşünülerek NOA hastalarında konvansiyonel TESE halen birçok klinikte uygulanmaktadır (24,35,36). Her testis için tunika albuginea'ya 3-7 odaktan 3-4 mm'lik insizyon yapılır. Testisin damarlanmasının en az olduğu bölgeler alt kutup iç, dış ve ön yüzü ile üst kutup iç ve dış bölgeleridir ve insizyon sıklıkla bu bölgelere yapılır. Hemostaz bipolar koter ile yapılır. Testis dokusundan alınan 2-3 mm boyutundaki materyaller diseksiyon makası ile alınır ve yıkama mediumu içeren tüp yada petri kutularına konulur. İşlem sonunda tunika genellikle ince absorbable bir suture ile kapatılır.

B) Mikrodiseksiyon ile TESE yöntemi

İşlem, optik lup kullanılarak veya 15-25x büyütme ameliyat mikroskopu altında yapılır. Tunika albuginea üzerinde, Schlegel'in (4) ve Silber'in (37) tarif ettiği gibi tuni-

ka albuginea antimezenterik alandan avasküler bir alan seçilerek, ince bir bistüri ile 3-4 cm (testis volümüne göre değişir) uzunluğunda transvers bir kesi yapılır. Burada longitudinal kesi de tercih edilebilir. Çünkü mikro TESE sırasında mümkün olduğunca fazla testis dokusu dışarı doğurularak incelenmelidir. Transvers kesi subtunikal damarlara paralel yapılır, dolayısıyla longitudinal kesiyeye göre daha az hemoraji olur. TESE esnasında damarlar dikkatli bir şekilde ve düşük voltajda koterize edilirler. Daha sonra, dışarı doğurtulan testis dokusu incelenerek, seminifer tubüller mikrocerrahi aletleri kullanılarak muayene edilirler. Öncelikle diğerlerinden farklı, dolgun, geniş ve opak seminifer tubüller ayırt edilerek, yeterli miktarda doku atravmatize şekilde tutularak kesilir ve çıkarılır. Androloji laboratuvarında bir Petri kutusuna nakledilen doku örneği tubüller diseke edildikten sonra inverted mikroskop ile (20x büyütme) spermatozoa varlığı yönünden tetkik edilir. Hücre bulunamaması durumunda örnekleme devam edilmelidir. Ge-

ce spermatozoa ile beraber yuvarlak germ hücreleri, interstisyel hücreler ve Sertoli hücreleri de ayrılmaktadır. Mekanik ayrıştırma ile yeterli hücre elde edilemeyen olgularda enzimatik ayrıştırma yöntemleri kullanılır. Kollagenaz; dokuların ayrıştırılmasında yaygın olarak kullanılan oldukça spesifik bir proteazdır. Aydos, kollagenaz tip IV ve DNA'az enzimatik ayrıştırma işlemleri eklenerek yapılan TESE işleminde spermatozoa elde etme oranlarının %36'dan %57'ye çıktığını göstermiştir (39). Crabbe, kollagenaz IV'ün in vivo ortamda germ hücrelerinin yer değiştirmesinde ve spermiyasyon sırasında matür spermatozoların lümenine salınmasında rol oynayabileceğini ileri sürmektedir (40). Diğer yandan, çok merkezli verilerin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışma, mekanik ayrıştırma veya enzimatik ayrıştırma yöntemlerinin motil sperm eldesinde, fertilizasyon ve gebelik oranları üzerinde birbirlerine anlamlı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur (41).

Tablo 1. TESE sonrası spermatozoa bulma oranlarının karşılaştırılması

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Spermatozoa bulma oranı (%)	
		Konvansiyonel TESE	Mikrodiseksiyon TESE
Schlegel (1999)	49	45	63
Amer (2000)	100	30	47
Aydos (2001)	35	37	51
Okada (2002)	146	16	44
Tsujimura (2002)	93	35	43
Okuba (2002)	17	24	48
Ramasay (2005)	435	32	57

rekirse diğer testis de aynı şekilde araştırılır. Spermatozoa bulunduğu zaman ya da bulunamaması durumunda yeteri kadar doku çıkarıldığına karar verildikten sonra, tunika albuginea absorbable sütün ile kapatılır.

Mikro TESE'nin konvansiyonel TESE'ye göre en büyük avantajı spermatogenez açısından aktif görünen geniş, opak tubüllerin ayırt edilebilmesidir, özellikle heterojen tubüllü olgularda mikrodiseksiyon yöntemi daha iyi sonuç verir (38).

MEKANİK YA DA ENZİMATİK AYRIŞTIRMA YÖNTEMLERİ

TESE sonrasında alınan dokuların ayırma işleminde sıklıkla mekanik ayrıştırma yöntemi kullanılmaktadır. Böyle-

İN VİTRO SPERM MATURASYONU

Obstrüktif azospermi olgularında daha belirgin olmak üzere, azospermi olgularında spermatozoların 72 saatlik özel kültür ortamında bekletilmeleri sonucu morfolojik maturasyonlarının tamamlanacağı ve motilitelerinin anlamlı ölçüde artacağı öne sürülmüştür (42,43). Bazı merkezlerde TESE ile elde edilen spermın 24 saat bekletildikten sonra ICSI'de kullanılmaları rutin olarak uygulanmaktadır (44,45). Böylece oosit toplanmadan bir gün önce TESE yapıldığında, spermatozoa bulunamayan olgularda kadına gereksiz girişimlerde bulunulması da önlenebilir. Günümüzde TESE olgularında sperm hücrelerinin belirli bir müddet kültür ortamında bekletilmelerinin ICSI sonuçlarını olumlu etkileyeceği düşünülmektedir.

Kaynaklar:

- Willott GM: Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int* 1982; 20: 9-13.
- Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989; 142: 62-7.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340(8810): 17-8.
- Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14(1):131-5.
- Amer M, Abd Elnasser T, El Haggag S, Mostafa S, Abdel-Malak G, Zohdy W. May-Grünwald-Giemsa stain for detection of spermatogenic cells in the ejaculate: a simple predictive parameter for successful testicular sperm retrieval. *Hum Reprod* 2001; 16: 1427-32.
- Gil-Salom M, Romero J, Minguez Y, Molero MD, Remohi J, Pellicer A. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection: a chance of fertility in nonobstructive azoospermia. *J Urol* 1998; 160(6): 2063-7.
- Sharpe RM. Intratesticular factors controlling testicular function. *Biol Reprod* 1994; 30: 29-33.
- DeKretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 787-93.
- Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R. Best practice policies for male infertility. *J Urol* 2002; 167: 2138-44.
- Jezek D, Knuth UA, Schulze W. Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. *Hum Reprod* 1998; 13: 1230-5.
- Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1664-9.
- Pierik FH, Vreeburg JTM, Stijnen T, Jong FHD, Weber RFA. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endoc Metab* 1998; 83: 3110.
- Ballescà JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fabregues F, de Osaba MJ, Ascaso C, Vanrell JA. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15: 1734-8.
- Brugo-Olmedo S, De Vincentiis S, Calamera JC, Urrutia F, Nodar F, Acosta AA. Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2001; 76: 1124-9.
- Bailly M, Guthauser B, Bergere M, Wainer R, Lombroso P, Ville Y, Selva J. Effects of low concentrations of inhibin B on the outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 905-8.
- Von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endoc Metab* 1999; 84: 2496-2501.
- Garem YF, Arini AF, Beheiry AH, Zeid SA, Comhaire FH. Possible relationship between seminal plasma inhibin B and spermatogenesis in patients with azoospermia. *J Androl* 2002; 23: 825-9.
- Guthauser B, Bailly M, Bergere M, Wainer R, Ville Y, Selva J. Successful pregnancy and delivery after testicular sperm extraction despite an undetectable concentration of serum inhibin B in a patient with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2002; 77: 1077-8.
- Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997; 336(8): 534-9.
- Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Z, Veeck LL, Palermo GD, Schlegel PN. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998; 13(10): 2812-5.
- Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15(7): 1431-4.
- Tsujimura A, Matsumiya K, Takao Y, Miyagawa Y, Koga M, Takeyama M. Clinical analysis of patients with azoospermia factor deletions by microdissection testicular sperm extraction. *Int J Androl* 2004; 27(2): 76-81.
- Silber S, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10(1): 148-55.
- Ostad M, Liotta D, Ye Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction (TESE) for non-obstructive azoospermia: results of multibiopsy approach for optimized tissue dispersion. *Urology* 1998; 52(4): 692-6.
- Amer M, Haggag SE, Moustafa T, Abd El-Naser T, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. *Hum Reprod* 1999; 14(12): 3030-4.
- Weidner W, Colpi GM, Hargreave TB, Pappgk, Pomerol JM. The EAU working group on male infertility: EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2002; 42: 313-22.
- Devroey P, Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI. *Hum Reprod* 2004; 10: 19-28.
- Vernaev V, Bonduelle M, Tournaye H, Camus M, Van Steirghem A, Devroey P. Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2003; 18: 2093-7.
- Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almedia PA, Ramsay JW. The results of 154 ICSI cycles using surgically retrieved sperm from azoospermic men. *Hum Reprod* 2004; 19: 645-58.
- Raman JD, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol* 2003; 170(4): 1287-90.
- Fahmy I, Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Kamal A, Tawab NA, Ramzy AM, Amin Y. Intracytoplasmic sperm injection using surgically retrieved epididymal and testicular spermatozoa in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Int J Androl* 1997; 20(1): 37-44.
- Mansour RT, Kamal A, Fahmy I, Tawab N, Serour G, Aboulghar M. Intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997; 12(9): 1974-9.
- Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997; 12: 1688-92.
- Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Outcome of first and repeated testicular sperm extraction and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2002; 17: 2356-61.
- Tournaye H, Camus M, Goossens A, Liu J, Nagy P, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995; 10 (1): 115-9.
- Hauser R, Botchan A, Amit A, Ben Yosef D, Gamzu R, Paz G, Lessing JB, Yogev L, Yavetz H. Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia-is it necessary? *Hum Reprod* 1998; 13 (11): 3081-5.
- Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15: 2278-84.
- Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Tohda A, Miura H, Nishimura K, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Okuyama A. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. *Hum Reprod* 2002; 17: 2924-9.
- Aydos K, Demirel LC, Baltaci V, Unlu C. Enzymatic digestion plus mechanical searching improves testicular sperm retrieval in non-obstructive azoospermia cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120(1): 80-6.
- Crabbe E, Verheyen G, Tournaye H, Van Steirteghem A. The use of enzymatic procedures to recover testicular germ cells. *Hum Reprod* 1997; 12: 1682-6.
- Baukloh V. Retrospective multicentre study on mechanical and enzymatic preparation of fresh and cryopreserved testicular biopsies. *Hum Reprod* 2002; 17: 1788-94.
- Zhu J, Tsirigotis M, Pelekanos M, Craft I. In-vitro maturation of human testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996; 11: 231-2.
- Tsirigotis M. In vitro maturation of human testicular spermatozoa. *Treatment of infertility: the new frontiers*. Filicori M, Flamigni C (eds), 393-401, Communications media for education. New Jersey, 1998.
- Elder K, Elliot T. The use of testicular and epididymal sperm in IVF: culture of testicular sperm. *World wide conferences on reproductive biology*. Morley, West Australia 1998: 6062: 46-49.
- Levrán D, Ginath S, Farhi J, Nahum H, Glezerman M, Weissman A. Timing of testicular sperm retrieval procedures and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril* 2001; 76: 380-3.

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı" ve "Erkek İnfertilitesi" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.01.2006 ile 31.03.2006 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde makalesi basılan araştırmacıların mmbasar@hotmail.com adresine yayını künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Eskioçak S, Gozen AS, Kilic AS, Molla S. Association between mental stress & some antioxidant enzymes of seminal plasma. *Indian J Med Res.* 2005 Dec;122(6):491-6.
2. Vural B, Sofuoğlu K, Caliskan E, Delikara N, Aksoy E, Uslu H, Karan A. Predictors of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome in couples with and without male factor infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(3):158-62.
3. Erdogmus B, Yazici B, Balbay O, Annakkaya AN, Ozdere BA, Bulut I. Association between varicocele and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Ultrasound.* 2006 Feb;34(2):55-9.
4. Col C, Hasdemir O, Yalcin E, Yandakci K, Tunc G, Kucukpinar T. Sexual dysfunction after curative radical resection of rectal cancer in men: the role of extended systematic lymph-node dissection. *Med Sci Monit.* 2006 Feb;12(2):CR70-4. Epub 2006 Jan 26.
5. Goksugur N, Parlak AH. Itchy and painful ulceration on the penis. *Am Fam Physician.* 2006 Jan 1;73(1):133-4.
6. Ozyurt H, Pekmez H, Parlaktas BS, Kus I, Ozyurt B, Sarsilmaz M. Oxidative stress in testicular tissues of rats exposed to cigarette smoke and protective effects of caffeic acid phenethyl ester. *Asian J Androl.* 2006 Mar;8(2):189-93.
7. Aydin G, Basar MM, Keles I, Ergun G, Orkun S, Batislam E. Relationship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with fibromyalgia. *Urology.* 2006 Jan;67(1):156-61.
8. Cay A, Alver A, Kucuk M, Isik O, Eminagaoglu MS, Karahan SC, Deger O. The effects of N-acetylcysteine on antioxidant enzyme activities in experimental testicular torsion. *J Surg Res.* 2006 Apr;131(2):199-203. Epub 2006 Jan 18.
9. Ozen OA, Akpolat N, Songur A, Kus I, Zararsiz I, Ozacmak VH, Sarsilmaz M. Effect of formaldehyde inhalation on Hsp70 in seminiferous tubules of rat testes: an immunohistochemical study. *Toxicol Ind Health.* 2005 Nov;21(10):249-54.
10. Lekili M, Muezzinoglu T, Uyanik BS, Buyuksu C. Serum lipid levels in benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2006 Feb 28; [Epub ahead of print].
11. Kirmaz C, Aydemir O, Bayrak P, Yuksel H, Ozenturk O, Degirmenci S. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005 Dec;95(6):525-9.
12. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology.* 2006 Feb;67(2):388-91.
13. Okur H, Muhtaroglu S, Bozkurt A, Kontas O, Kucukaydin N, Kucukaydin M. Effects of prenatal flutamide on testicular development, androgen production and fertility in rats. *Urol Int.* 2006;76(2):130-3.
14. Satar N, Bayazit Y, Doran S. Laparoscopy in the management of impalpable testicle. *Acta Chir Belg.* 2005 Nov-Dec;105(6):662-6.
15. Gunduz M, Ozalevli M, Ozbek H, Ozcengiz D. Comparison of caudal ketamine with lidocaine or tramadol administration for postoperative analgesia of hypospadias surgery in children. *Paediatr Anaesth.* 2006 Feb;16(2):158-63.
16. Atmaca M, Karadag F, Tezcan E. Serum antioxidant enzymes and malondialdehyde levels in patients with premature ejaculation before and after pharmacotherapy. *J Sex Med.* 2005 Mar;2(2):254-8.
17. Verit FF, Yeni E, Kafali H. Progress in female sexual dysfunction. *Urol Int.* 2006;76(1):1-10.
18. Kiroglu AF, Bayrakli H, Yuca K, Cankaya H, Kiris M. Nasal obstruction as a common side-effect of sildenafil citrate. *Tohoku J Exp Med.* 2006 Mar;208(3):251-4.
19. Tanyel FC, Yuzbasioğlu A, Kocaepe C, Orhan D, Ozguc M. Androgen receptor immunostaining and androgen receptor messenger ribonucleic acid expression are increased in cremaster muscles associated with undescended testis. *Urology.* 2006 Mar 24; [Epub ahead of print].
20. Karamursel S, Celebioğlu S. Urethral advancement for recurrent distal hypospadias fistula treatment. *Ann Plast Surg.* 2006 Apr;56(4):423-6.
21. Inci K, Duzova A, Aki FT, Bilginer Y, Erkan I, Tasar C, Bakkaloglu A, Bakkaloglu M. Semen variables and hormone profiles after kidney transplantation during adolescence. *Transplant Proc.* 2006 Mar;38(2):541-2.
22. Soydan G, Tekes E, Tuncer M. Investigation of serotonin receptors in the isolated penile bulb of rats. *Int J Impot Res.* 2006 Mar 9; [Epub ahead of print].
23. Uslu N, Gorgulu S, Alper AT, Eren M, Nurkalem Z, Yildirim A, Ozer O. Erectile dysfunction as a generalized vascular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Mar;19(3):341-6.
24. Atessahin A, Karahan I, Turk G, Gur S, Yilmaz S, Ceribasi AO. Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol.* 2006 Jan;21(1):42-7. Epub 2005 Jun 24.
25. Cakan M, Demirel F, Aldemir M, Altug U. Does smoking change the efficacy of combination therapy with vitamin E and colchicines in patients with early-stage Peyronie's disease? *Arch Androl.* 2006 Jan-Feb;52(1):21-7.
26. Baltaci AK, Mogulkoc R, Ozturk A. Testosterone and zinc supplementation in castrated rats: Effects on plasma leptin levels and relation with LH, FSH and testosterone. *Life Sci.* 2006 Jan 11;78(7):746-52. Epub 2005 Sep 8.
27. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res.* 2006 Jan-Feb;18(1):55-60.
28. Surer I, Demirbag S, Ozturk H, Cetinkursun S, Ogus E, Surer H. Effects of testicular fixation on oxidative stress-related parameters in prepubertal rat testis. *Arch Androl.* 2006 Jan-Feb;52(1):71-8.
29. Cetinkursun S, Demirbag S, Cincik M, Baykal B, Gunal A. Effects of phototherapy on newborn rat testicles. *Arch Androl.* 2006 Jan-Feb;52(1):61-70.
30. Akkus E, Iscimen A, Tasli L, Hattat H. Paraffinoma and ulcer of the external genitalia after self-injection of vaseline. *J Sex Med.* 2006 Jan;3(1):170-2.
31. Erkan E, Muslumanoglu AY, Oktar T, Sanli O, Ozbek U, Kadioglu A. Polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2006 Jan;3(1):69-75; discussion 75-6.
32. Tefekli A, Kandirali E, Erol B, Tunc M, Kadioglu A. Peyronie's disease: a silent consequence of diabetes mellitus. *Asian J Androl.* 2006 Jan;8(1):75-9.
33. Aslan G, Cavus E, Karas H, Oner O, Duran F, Esen A. Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Arch Androl.* 2006 May-Jun;52(3):155-62.

3-6 Mayıs 2006 İstanbul, Türkiye	9th Congress of the European Society of Contraception Improving life quality through contraception and reproductive health care.	Web site: http://www.contraception-esc.com/ Congress secretariat: ESC Central Office, Opalfeneweg 3, B-1740 Ternat, Belgium Phone: +32 2 582 08 52 Fax: +32 2 582 55 15 E-mail: congress@contraception-esc.com
5-6 Mayıs 2006 Erice, İtalya	Human Implantation: The new frontiers of human assisted reproductive technologies	Ettore Cittadini CMRA Dept. of Obstetrics & Gynaecology, Palermo, Italy Organizing Secretariat: Serono Symposia International Foundation Via del Pigneto 16, 00176 Rome, Italy Fax: +39-06-70384 677 E-mail: info@seronosymposia.org Web-site: http://www.seronosymposia.org/reproductive/event_descrip.ihtml?id=264
8-11 Mayıs 2006 Warwick, İngiltere	Assisted Reproduction Technology – a Masters level short course.	Dr Steve Hicks E-mail: s.j.hicks@warwick.ac.uk Web-site: template.bio.warwick.ac.uk/shortcourses/ivf.pdf
12-13 Mayıs 2006 Beaune, Fransa	Regulation of Follicle Development and its Clinical Implications.	Francois OLIVENNES Cochin Hospital, Unit of Reproductive Medicine, Paris, France Organizing Secretariat: Serono Symposia International Foundation Via del Pigneto 16, 00176 Rome, Italy Fax: +39-06-70384 677 E-mail: info@seronosymposia.org Web-site: http://www.seronosymposia.org/reproductive/event_descrip.ihtml?id=268
16-21 Mayıs 2006 Antalya, Türkiye	5. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi	Web: www.jinekoloji2006.org
11-13 Mayıs 2006 Piza, İtalya	6th International Congress on Therapy in Andrology and Sexology.	E-mail: academicstudio@edbusiness.it Tel: +39 050 98 44 00 Fax: +39 050 98 44 19
20-25 Mayıs 2006 Atlanta, ABD	101st Annual Meeting of the American Urological Association (AUA)	AUA Convention Department, 1120 North Charles Street Baltimore, Maryland 21201-5559, USA Tel. +1 401 22 34 308 Fax. +1 401 22 34 372 E-mail. convention@auanet.org Web: www.auanet.org
3-7 Haziran 2006 İstanbul, Türkiye	EMAS - 7th European Congress on Menopause	http://www.emas2006.info
15-18 Haziran 2006 Atina, Yunanistan	The Athenian EuroAmerican Congress of Urology	Contact: Erasmus Conferences Tours & Travel S.A. Phone: +30 210 7257693 Fax: +30 210 7257532 Email: n.dargonakis@erasmus.gr Website: www.euroamerican2006.com
16-22 Haziran 2006 Recife, Brezilya	Congress of the American Confederation of Urology	Website: www.cau2006.com.br
17-21 Haziran 2006 Bologna, İtalya	79th Congresso Societa Italiana di Urologia	Website: www.emiliaviaggi.it / www.siu.it
18-21 Haziran 2006 Prag, Çek Cumhuriyeti	22nd Annual Meeting of the ESHRE	ESHRE Central Office, Meerstraat 60, B-1852 Grimbergen, Belgium Tel: +32-(0)2-269.09.69 Fax: +32-(0)2-269.56.00 E-mail: info@eshre.com Website: www.eshre.com
1-4 Temmuz 2006 Pecs, Macaristan	The Second EMBIC Summer School "Molecular Mechanisms of Implantation"	Organizer contact name: Prof. Julia Szekeres-Bartho Organizer e-mail: szjuli@main.pote.hu Web-site: www.embic.org
29 Temmuz - 1 Ağustos 2006, Nebraska, ABD	39th Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction	Organizer contact name: Judith Jansen Organizer e-mail: ssr@ssr.org Web-site: http://www.ssr.org

Tedaviye yanıt vermeyen hipogonadotropik hipogonadizm olgularında yardımcı üreme teknikleri

Prof. Dr. Talat Yurdatul, Üroloji Uzm. M. Mesut Pişkin
Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı

Hipogonadotropik Hipogonadizm (HH) hipotalamus veya hipofiz bezinin kendisinin anatomik veya fonksiyonel bozukluğu sonucu serum gonadotropinlerinin düşük olması ile seyreden bir hastalıktır. Spermatogenezin kısmi bozukluğu veya tam yokluğu ile karakterlidir. İdiopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm (IHH) ise hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon salınımının eksikliği veya yokluğu sonucu oluşan duruma verilen isimdir. Diğer hipofiz hormonlarının salınımı normaldir. Testis volümleri küçük kalır 18 yaşın üzerinde bile yaklaşık 5 mililitredir. Kalmann Sendromu ise IHH'lı olguların anosmi ile birlikte seyreden bir varyantıdır. Hipogonadizm erkek infertilitesinin tedavi edilebilir nedenleri arasındadır. Tüm infertil erkeklerin %0.5-1'ini oluştururlar (1,2).

İnfertilite ile başvuran olguların hemen tamamı azospermiktir ve tedaviyi eksojen gonadotropinlerin veya gonadotropin salgılatıcı hormonun verilmesi oluşturur. Standart tedaviye haftada 2 veya 3 kez insan koryonik gonadotropini (hCG) enjeksiyonları ile başlanır. Üç veya altı aylık tedavi sonucunda ejakulatta sperm yokluğunda tedaviye insan menapozal gonadotropini (hMG) eklenerek devam edilir. Bu tedaviye spermatogenezi başlatabilmek için standart bilgi olarak 18 aya kadar devam edilebilir. Tedaviyi 46 aya kadar uzatmakla sonuç alınabildiği de bildirilmiştir. Hormonal tedaviye devam süresi ile ilgili olarak net bilgiler yoktur. Her hasta için kişiselleştirilebilir. Son yıllarda hMG yerine pür veya rekombinan folikül stimüle edici hormon(FSH) kullanımı da tedavide yerini almıştır. Kombine tedavide hMG yerine FSH kullanımının spermatogenezi başlatmakta daha başarılı olduğu iddia edilmiştir (3,4).

Hipofiz bezinin sağlam olduğu HH olgularında gonadotropin tedavisine alternatif olarak GnRH pulsatil infüzyonu kullanılabilir. GnRH'nın infüzyon pompası ile verilmesinin testiküler matürasyonu daha hızlı arttırdığı gösterilmiştir. Ancak GnRH'nın yüksek maliyeti ve kullanım zorluğu ele alındığında bu dezavantajları ekarte ettirecek de-

recede gebelik oranları ve ejakülatta sperm çıkarma açısından üstünlüğü gösterilememiştir. Gonadotropinler ile tedaviye başlanıp yanıt alınamayan olgularda pulsatil GnRH tedavisine geçme eğilimi daha mantıklı görülmektedir (5).

Tedavi sonucunda olguların yaklaşık %90'ında ejakülatta sperm görülür. Genellikle sperm sayısı 10 milyon/ml'nin altındadır. Ama bu olgular düşük sperm sayıları ile idiyopatik oligospermisi olan olgulara göre daha yüksek oranda gebelik sağlayabilirler. Hormonal tedavi ile yardımcı üreme tekniklerine başvurmadan olguların yarısında gebelik elde edilebilmektedir (3).

Hormon replasmanı sonucu bir kısım olgular azospermik olarak kalırlar. Bir kısım olgularda ise ejakulatta sperm bulunmasına rağmen sayı ve kalite düşük kalır ve gebelik sağlanamaz.

Hormonal tedavi ile gebelik elde edilemeyen olgularda yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ile ilgili deneyimler oldukça sınırlıdır. Ejakulatta sperm bulunan olgularda sperm sayısı ve kalitesi yeterli ise intrauterin inseminasyon (IUI) denenir. IUI ile başarısız kalınan olgularda ejakulat spermi ile in vitro fertilizasyon (IVF) /intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisi uygulanır. Azospermik kalmaya devam eden olgularda testiküler sperm ekstraksiyonu ile sperm elde edilerek IVF/ICSI tedavisine başvurulabilir.

Tedaviye yanıt vermeyen, HH olgularında hormonal tedaviyle kombine olarak yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) uygulanması ve sonuçları ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma rapor edilmiştir. Olgularının yanında hormonal tedavi sonuçlarının bildirildiği çalışmalarda YÜT'leri ile elde edilen gebelikler hormonal tedavinin başarı oranlarına eklenerek verilmiştir. Testiküler sperm ekstresiyonu (TESE)/ICSI tedavisi ile ilgili hazırlanmış ve rapor edilmiş birkaç olgu sunumunun yanında yalnızca bir seri vardır (6).

Berezin ve arkadaşları 40 yaşındaki Kallmann sendromlu, obez ve insüline bağımlı olmayan diabetes mel-

lituslu (NIDDM'li) bir olguda 8 yıl haftada 5000 IU hCG ve son iki yılda 2 yıl süre ile günlük 75 IU hMG ile tedavi ettikleri bir olguda 2 yıl sonunda spermatogenezin başladığını belirtmişlerdir. Semen analizinde mililitrede 2 milyon sperm elde etmişler ancak spontan gebelik sağlanamamıştır. Bunun üzerine hastanın tedavisi pulsatil GnRH (5mcg/90 dakika) ile değiştirilmiştir. Takip eden 6 ay içerisinde sperm kalitesi yükselmiş, normal motilite ve morfolojiye sahip 15 milyon/ml sperme kadar çıkmıştır. Sonrasında yapılan intrauterin inseminasyonda (IUI) gebelik oluşmuş ve canlı doğum ile sonlanmıştır (7).

Travmatik doğuma bağlı geliştiği düşünülen bir başka HH'li olguda ise ilk olarak hCG/hMG tedavisi başlanmış ancak spermatogenez başlatılamamıştır. Bu olguda bunun üzerine pulsatil LH-RH tedavisi ile spermatogenez başlatılmış haftada iki kez hCG tedavisi devam ettirilmiştir. Ejakülât spermi kullanılarak IVF ile canlı doğum sağlanmıştır (8).

Kallmann sendromlu bir başka olguda ise hormonal tedavi ile spermatogenez başlatılmasına rağmen sperm kalitesi bozuk kalmış ve 4 yıl boyunca spontan gebelik sağlanamaması üzerine yapılan zigot intra fallopiyan transfer (ZIFT) ile gebelik ve canlı doğum sağlanmıştır (9).

Postpubertal ortaya çıkan IHH'da pubertal gelişim tamamen normal olup gondotropinler ise ölçülemeyecek derecede düşük seviyelerde izlenmiştir. HCG 2000 IU/ve 75 IU hMG haftada üç kez i.m enjeksiyon olarak tedavisi başladıktan 3 ay sonra sperm elde edilip dokuzuncu ayda sperm sayısı 2 milyon/ml olmuştur. Hastaya IVF/ICSI işlemi uygulanıp gelişen 3 embryo transfer edilmiş ancak gebelik sağlanamamıştır. Tedaviye doz artımı yapıp (hCG 5000 IU/hMG 150 IU) devam edilmiş ve tedavinin 11. ayında 6 milyon, 16. ayında 28 milyona ulaşıldıktan sonra spontan gebelik sağlanmıştır. Bu bulgular bize post pubertal IHH olgularında testiküler matürasyonun tamamlanana kadar YÜT'lerinin kullanımının geciktirilmesi gerektiğini göstermektedir (10).

Otuz yaşında prepubertal bir olguda ise hCG/FSH tedavisine yanıt alınamaması sonrası yapılan TESE'de motil sperm elde edilip, sperm dondurulmuştur; bu dondurulan sperm ile yapılan ICSI'de oluşan 3 embryo transferi yapılmış ancak gebelik oluşmamıştır (11).

Büchter'in 42 olguluk serisinde hCG/hMG tedavisi pulsatil GnRH tedavisinin sonuçları ile karşılaştırılmıştır, LHRH tedavisi sonrası sağlanan 16 gebelik olgusunun 4'ü

yardımcı üreme teknikleri ile sağlanmıştır. Bu olguların 3'ünde ICSI, 1'inde ise IUI ile gebelik sağlanmıştır (3).

Zorn'un çalışmasında ise 4 primer IHH olgusunda 6 ila 23 ay gonodotropin tedavisi sonrası düşük sperm sayı ve kalitesi bulunması sonucu ejakülât spermi ile ICSI uyguladıkları olgularda, 3 gebelik, 3 canlı doğum elde edilmiştir (2).

Literatürde hormonal tedavi sonrası azospermik kalan olgularda TESE/ICSI tedavisinin sonuçlarının rapor edildiği tek çalışma Fahmy ve arkadaşlarına aittir. Fahmy'nin çalışmasında 15 HH hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bütün hastalara haftada bir yada iki kez olmak üzere 5000 IU hCG ve haftada üç kez olmak üzere 75 IU hMG verilmiştir. Hastalar bu tedaviyi en az 6 ay almışlardır. Testiküler sperm ekstresiyonu (TESE) yapılan 15 hastanın 11'nin de (%73) sperm bulunmuş. Bu olguların 5'inde oositlere yetecek kadar sperm bulabilmek için her iki testisten çok sayıda parçalar alıp uzun süre aramak gerekli olmuş, 5 olguda ilk testisten enjeksiyon için yeterli sperm bulunmuş, ancak bu dondurup saklamak için yeterli olmamıştır. Sperm bulundan olguların ikisi dışındaki hepsinde yerinde hareketli sperm bulunup İCSİ yapıp 2 kimyasal gebelik sağlanmış ancak hiç klinik gebelik sağlanamamıştır.

Sonrasında çalışmada kalan 9 olguda hormonal tedaviye 6 ay daha devam edilmiştir Bu olguların 3'ünde ejakülatta sperm bulunmuştur. Azospermik kalmaya devam eden 6 olgudan 1'inde donmuş spermden 5'inde ise ikinci TESE'den elde edilen sperm ile ICSI yapılmıştır. Bu uygulamalarda 1 kimyasal, 3 tanede klinik gebelik sağlanmış ve 3 tane canlı doğum ve bir tane devam eden gebelik sağlanmıştır. TESE'den sonra hormonal tedaviye devam ile ejakülatta sperm elde edilen 3 olgunun ikisi takipten çıkmış diğer hastada ise tedaviye hMG ile devam edilerek bir canlı doğum sağlanmıştır.

Bu çalışmada toplam 17 ICSI seansı testiküler sperm kullanılarak yapılmıştır. Fertilizasyon oranı %47.1 toplam gebelik oranı ise %20'dir (6).

Otörler bu serideki olguların hormonal tedaviye yanıt vermemesini ileri yaşa bağlı mikro sirkülasyonun bozukluğu (ort 39 yaş), tedavi öncesi testis volümlerinin küçük olması (6-8 ml) ve daha önce düzensiz uygulanan hormonal tedavilere bağlı olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (6).

HH olgularında yapılan TESE'lerden alınan örneklerde testis dokusunda yoğun hyalinizasyon görülmesi ve arada

seminifer tübüllerinin bulunması sperm bulabilmek için işlem sırasında büyütme kullanmayı önemli hale getirmektedir.

Çalışmadan çıkarılabilecek bir diğer sonuçta uzun hormonal tedavinin spermatogenezin indüksiyonu ve spontan gebelik sağlanması açısından daha iyi sonuçlar verebileceğidir. Ancak uzayan tedavi ile birlikte artan maliyet ve enjeksiyonlara bağlı tedaviyi bırakma oranları da artmaktadır (6). Yapılacak TESE işleminde sperm aranırken doku iyi işlenmesi, uzun süre sperm aranması ve bu işlemin deneyimli bir embriyolog tarafından yapılması önemlidir. IC-

SI/TESE azospermik kalan ve tedaviye devam etmekte karsız kalan hastalar için bir tedavi seçeneğidir. Ancak IC-SI/TESE işleminin ne zaman yapılması gerektiği henüz tam net değildir.

Hormonal tedavi ile ejakülatta sperm çıkarılmayan veya spermatogenez başlatılmasına rağmen canlı doğum sağlanamayan olgularda YÜT'lerinin uygulanması ile ilgili bir protokol oluşturmak mümkün görülmemektedir. YÜT'e geçmenin zamanı ile ilgili karar vermek en önemli sorundur. Konu ile ilgili çok daha geniş serilere ihtiyaç olduğu açıktır.

Kaynaklar:

1. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypogonadism.; *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2000;161:73-88
2. Zorn B, Pfeifer M, Virant-Klun I. Intracytoplasmic sperm injection as a complement to gonadotropin treatment in infertile men with hypogonadotropic hypogonadism.; *Int J Androl*. 2005;28(4):202-208
3. Büchter D, Behre HM, Kliesch S. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: A review of 42 cases.; *Eur J Endocrinol*. 1998;139:298-303,
4. Burgues S, Calderon MD. Subcutaneous self administration highly purified follicle stimulating hormone and human gonadotropin for the treatment of male hypogonadism.; *Hum Reprod*. 1997;12:980-986
5. Patrick C, Alan B Retik, E.Darracott Vaughan,Jr, Alan J Wein.; *Campbell's Urology*. Eight editon.Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2002; 1500-1501
6. Fahmy I, Kamal R, Shamloul R, Mansour R, Seour G.; ICSI using testicular sperm in male hypogonadotropic hypogonadism unresponsive to gonadotropin therapy.; *Hum Reprod*. 2004;19(7):1558-1561
7. Berezin M, Weissenberg R: Successful treatment in a patient with Kallmann's syndrome, who previously failed HMG/HCG treatment.; *Andrologia*. 1988 Jul-Aug;20(4) :285-290
8. Van de Berk D, Wijnberg M, Van Dop PA.: Initiation of spermatogenesis and successful in vitro fertilization in an infertile male with panhypopituitarism; superiority of pulsatile LH-RH over gonadotrophins? A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;40:154-157
9. Tournaye H, Van Steirteghem A, Devroey P. Pregnancy after zygote intra fallopian transfer using spermatozoa from a patient with Kallmann's syndrome: *Hum Reprod*. 1992;7:1268-1273
10. Yong EL, Lee K.O.,Ng SC, Ratman SS.:Induction of spermatogenesis sn isolated hypogonadotropic hypogonadism with gonadotropins and early intervention with intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1997;12:1230-1232
11. Meseguer M, Garrido N, Remohi J, Pellicer A, Gil-Salom M. Testicular sperm extraction (TESE) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in hypogonadotropic hypogonadism with persistent azoospermia after hormonal therapy. *J Assist Reprod Genet*. 2004 Mar;21(3):91-94.

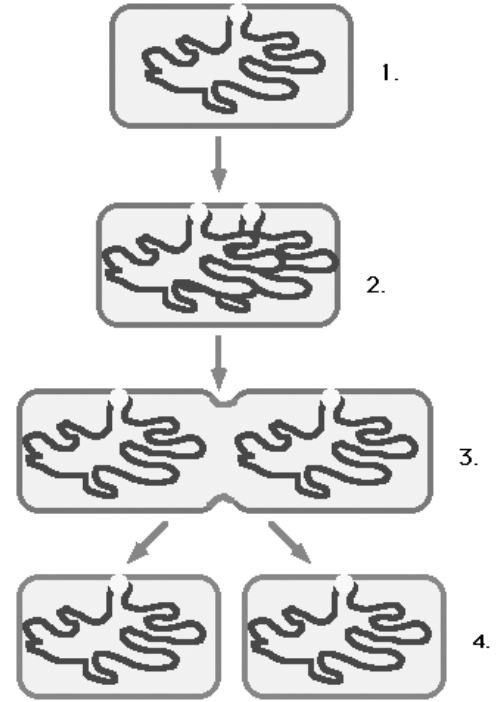
Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Ocak/2006



EŞEYLİ ÜREMeye GEÇİŞ

Eşesiz üreme basit bir çoğalma şeklidir. Burada herhangi bir gen değişimi olmaksızın, bir hücre önce kendi genetik materyalini çoğaltır, sonra doğrudan ikiye bölünür. Dolayısıyla, eğer o hücrede faydalı bir mutasyon ortaya çıkacak olsa bu mutasyonun diğer hücrelere aktarılacak hızla yayılması olanaksızdır. Zaten bu nedendir ki ilk canlıların ortaya çıkmasını takip eden 1.5-2 milyar yıl canlılarda hiçbir farklılaşma, renklenme, çeşitlenme ortaya çıkamamıştır, ya da çok yavaş gelişmiştir. Ne zaman ki yavru organizma farklı özellikler taşıyan genlerin karışması sonucu meydana geldi, işte o zaman canlılar arasında da çeşitlenme patlar biçimde hızlanmıştır.

Dünyanın ilk oluştuğu dönemlere bakarsak, uzun süre tek hücreli canlıların hakimiyetini görürüz. Gerçekten de, 3.8 milyar yıl önce başlayan tek hücreli canlı yaşamı, ancak 1.2 milyar yıl önce çok hücreli hayata dönmüştür. Bu sürenin büyük kısmında ise prokaryot hücreler yaşamışlar, yani hücre içi organelleri ve çekirdek zarı bulunmayan bakteriler ve archaealar (1). Bunlar eşesiz olarak binary fission adı verilen basit bölünme ile çoğalarak kendilerinin aynısı hücreler meydana getirmekteydiler (Şekil 1). Gerçekte bölünmelerini basit olarak yorumlamak doğru olmaz, çünkü bunlarda da önce DNA'ları kendini replike



Şekil 1: Bakteriler tek bir DNA heliksinden meydana gelmiş, halka şeklinde kromozoma sahiptirler. Bir noktada hücre membranına tutunmuşlardır (1). Bölünecekleri zaman önce DNA'sını replike eder (2). İki DNA ipliği arasından hücre bölünmeye başlar (3). Neticede birbirinin aynısı iki hücre meydana gelmiştir (4). PLOS Biology, <http://staff.jccc.net/pdecell/celldivision/prokaryotes.htm> l'den alınmıştır.

Eşeselliğin başlaması prokaryot hücrelerin DNA'larını horizontal olarak bir başka prokaryot hücreye vermesiyle başlamıştır. Bunun için ise önce tek tek yaşayan hücrelerin bir araya gelmeleri gerekir. Bu bir araya gelme olayı belki de fertilizasyonun ilk biçimiydi. Bir araya gelme, değişik mekanizmalarla izah edilmeye çalışılmıştır. Bir görüşe göre, artan hücre sayısı ve aynı zamanda canlıların içinde yaşadıkları su miktarının azalması göreceli olarak hücre yoğunluğunu artırmış, bu da neticede hücrelerin birbirlerine yaklaşmalarına yol açmıştır. Ya da, hücreler birbirlerini çekecek bazı kemotaktik enzimler salgılamaya başlamışlardır. Günümüzde bakteriler aralarında sitoplazmik köprüler oluşturarak gen alışverişinde bulunurlar. Belki de benzer sitoplazmik bağlantılar ya da kaynaşmalar böyle bir gen aktarımını sağlamıştır.

eder, arkasından sitoplazma ikiye bölünür. Replik olmuş olan DNA'lardan her biri bir hücrede kalır. Bir bakıma bu tarz bölünmeyi mitoz benzetebilirsek de, mitoz iplikçiklerinin oluşmaması ve DNA iplikçiklerinin düz değil halka şeklinde olmaları gibi önemli farklılıklar da söz konusudur.

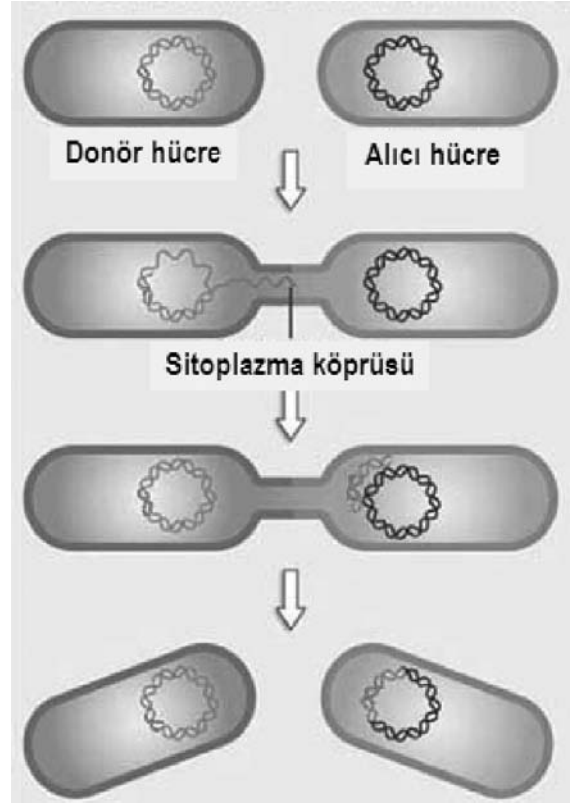
Prokaryotların bölünerek çoğalmaları hiçbir şekilde üreme değildir. Olay vertikal gen transferidir. Mevcut genetik materyalleri hiçbir değişikliğe uğramadan ikiye bölünmek suretiyle iki hücre meydana gelmektedir. Ortaya çıkan hücrelerin hepsi birbirinin aynıdır. Oysa canlılar arasındaki çeşitlenme ancak gen alış-verişiyle mümkün olabilir. Gen aktarımının en basit halini yine bir hücreli prokaryot mikroorganizmalardan bakteriler ve mavi-yeşil alglerde görmekteyiz. İşte basit anlamda ilk eşey oluşumu ve gen aktarımı olarak yorumlayabileceğimiz bu olay günümüzden yaklaşık 2 milyar yıl önce ortaya çıkmıştır (2).

İLKSEL GEN DEĞİŞİMİ

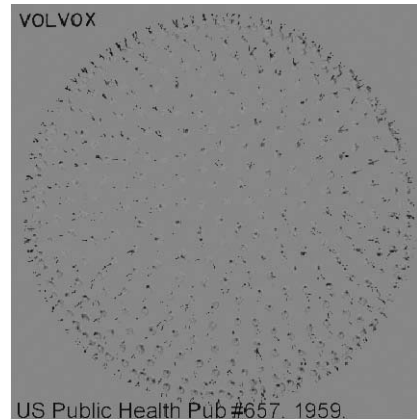
En basit anlamda bakterilerde gördüğümüz konjugasyon tipi üremede, hücre önce DNA'sını çoğaltır ve çoğalan parçayı diğer hücreye, aralarında bir sitoplazmik köprü oluşturarak aktarır. Bu olaya konjugasyon adı verilir (Şekil 2). Parçayı alan bir süre sonra, aldığı DNA parçasını kendi DNA'sından koparttığı bir parçanın yerine yerleştirir. Böylece artık DNA'sında diğer bakteriden aldığı genler, dolayısıyla diğer bakteriye ait bazı özellikler de bulunmaktadır. Aslında bu da gerçek anlamda bir çoğalma değildir, sadece gen değişimidir.

Demek ki, iki prokaryot hücre aralarında bir köprü kurarak genlerini birbirlerine aktarmakta ve sonuçta yeni özellikler kazanmış bir hücre özelliği edinebilmektedirler. Bu genetik alış verişin bir çeşididir. Diğer bir çeşidi ise transformasyon olarak adlandırılır. Transformasyonda bakteri ortamdaki serbest DNA'yı endositoz yoluyla içine alır. İster sitoplazmik köprü oluşturarak konjugasyon ile, isterse transformasyon yoluyla olsun gen değişimi o hücreye diğer hücrelerden avantaj sağlayabilir. Belki çevresel koşullara daha dirençli hale getirir. Bunun günümüzdeki bir örneğini bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç kazanmalarında görmekteyiz.

Eşeyli üreme geliştikçe, sperm ve oosit ayrımı belirginleşir. Başlangıçta tek hücrelilerden chlamydomonas'da olduğu gibi iki haploid hücrenin birleşmesiyle diploid zygote, bu da mayozla girerek tekrar haploid hücreler meydana



Şekil 2: Bakterilerde konjugasyon. Donör hücrenin DNA'sının bir parçası, sitoplazmik bir köprü aracılığıyla yanındaki hücreye geçerek, onun DNA'sına katılır. University of Miami Department of Biolog, http://fig.cox.miami.edu/~cmallery/150/gene/mol_gen.htm'den alınmıştır.



Şekil 2: Bakterilerde konjugasyon. Donör hücrenin DNA'sının bir parçası, sitoplazmik bir köprü aracılığıyla yanındaki hücreye geçerek, onun DNA'sına katılır. University of Miami Department of Biolog, http://fig.cox.miami.edu/~cmallery/150/gene/mol_gen.htm'den alınmıştır.

na gelmekteydi. Daha sonra ulothrix benzeri, hücre dizilerinden oluşan alglerde bazı hücreler içerisinde haploid gametler oluşmaya, bunlar da ya tek başlarına ya da birle-

şerek diploid zigotu oluşturarak izogami şeklinde hayat sikluslarını sürdürmeye başlamışlardır. Bunlardan sonra heterogamik üreme başlamış, yani sperm ve oogonium farklı hücelerde gelişir duruma gelmiştir. Nihayet, ilk olarak volvox'larda eşeyssel hücreler vücudun belirli bölgelerinde yapılmaya başlamıştır (Şekil 3). Erkek ve dişi yapılarının ortaya çıkması ile birlikte, bununla uyumlu yardımcı eşey organları, davranış biçimleri, metabolizma ve sosyal davranış biçimleri de gelişti.

Hayvanlar aleminde bundan sonraki çok hücreli yaşam süreci süngerlerle devam eder. Süngerler hayvanlar aleminin bilinen en eski üyesidir. Süngerlerin ortaya çıkışı günümüzden yaklaşık 600 milyon yıl öncesine rastlar. Bunlar eşeysiz üremelerinin yanı sıra, oosit ve sperm oluşturarak eşeyli üreme de gösterirler. Aslında hermafrodit olan her sünger farklı zamanlarda hem sperm hem de oosit üretebilir. Suya atılan spermler daha sonra başka sünger tarafından alınır ve mezenşim içinde oositle bileşerek zigotu oluşturur. Larva biçimindeki zigot bir müddet sonra dışarı atılır ve yeni bir bireyi geliştirir (3).

Bu dönemden sonra bir türün erkek ve dişi eşeylerinin ayrımı daha belirginleşmeye başlamıştır. Erkek-dişi ayrımının belirlenmesinde çevresel ya da genetik faktörler rol oynayabilir. Canlı türlerinde cinsiyet ayrımı sadece genetik yapıyla ilgili değildir. Bazı canlılarda çevresel faktörler de embriyonun erkek ya da dişi yönünde gelişimini belirleyebilir. Örneğin bir kaplumbağa türü olan *Emys orbicularis* yumurtası 28°C'nin altında kalırsa tamamen erkek fenotipte gelişime uğrarken, 29.5°C'nin üzerinde %100 dişi gelişimi görülür (4).

Ayrıca, 25 000 balık türü arasında bazıları güç gösterilerinin neden olduğu sosyal uyarılarla nöroendokrinolojik değişikliklere uğrayarak cinsiyetlerini değiştirebilirler (5). Hermafrodit özeliğe sahip olan erişkin balıklar, sosyal konumlarındaki değişiklikler neticesinde GnRH ya da aromatizasyonu üzerinden erkek yönden dişiye ya da tersine geçiş gösterebilirler (6).

Yapılan çalışmalar, bu gün için seks kromozomları olarak bilinen X ve Y'nin çok önceleri diğer otozomal kromozomlar gibi kromozomlar olduğunu önermektedir. Bu homolog kromozomlar bir nedenden dolayı aralarında gen alışverişini (rekombinasyon) kaybederek, diğerlerinden ayrı bir özellik kazanmış oldular. Gen değişiminin kaybolduğu alanların genişlemesi ile birlikte, bu kromozom çifti tamamen otozomlardan ayrılmış oldu (9).

ERKEKLİĞİN GENETİK TEMELİ

Canlıların büyük kısmında eşey ayrımı X-Y kromozomlarına göre yapılır. Bu kromozomlara gonozom adı verilir. Somatik yapıyı oluşturan otozomal kromozomlardan farklı bir yapıya sahiptirler. X ve Y kromozomlarının otozomal kromozomlardan geliştiği yönünde veriler mevcuttur. Yapılan araştırmalar, bu cinsiyet kromozomları üzerindeki homolog genlerinin sayısının zamanla azaldığını ortaya koymuştur (7). Y kromozomunun psödotozomal bölgeleri denilen uç kısımlarındaki ancak sınırlı sayıda genler, X kromozomu ile karşılıklı gen değişimini günümüzde de sürdürmektedirler (8). X ve Y kromozomlarının ortak otozomal kromozomlardan ayrı olarak gelişmeye başlamaları günümüzden yaklaşık olarak 300 milyon yıl öncesine dayanır. Y kromozomu üzerinde bulunan ve erkek yönde farklılaşmayı sağlayan Sry sisteminin gelişimi ise 130 milyon yıllık bir süreçtir.

CİNSİYET AYRIMI İÇİN XY GEREKMEZ

Sry yakın zamana kadar memelilerde cinsiyet tayininden sorumlu tek gen olarak biliniyordu. Oysa otozomal genlerdeki değişikliklerin de XY bireylerde sex reversal sendromuna neden olabileceğinin gösterilmesiyle dikkatler X ve Y'nin dışındaki otozomal kromozomlara çevrildi (10). Yakın tarihli araştırmalar eşey ayrımının otozomal somatik kromozomlar tarafından da yönetilebileceğini ortaya koymuştur. Gerçekten de, kuşlar da dahil olmak üzere tüm memelilerin somatik kromozomları üzerinde Sox9 (SRY-box related-9) adlı bir genin, günümüzde Y kromozomu üzerinde bulunan Sry geni ile aynı fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir (11). İlginç olarak, Sox9'un yönetimi doğrudan Sry bağımlıdır (12). Sox9'un görevi iskelet gelişiminin yanı sıra seks tayini de yapmaktır. Dolayısıyla Sox9'un, atasal cinsiyet belirleyici bir gen olduğu ve bunun görevini günümüzde Y kromozomu üzerinde bulunan Sry'nin yaptığı önerilmektedir. Sox'un ne zaman geliştiği ise aydınlığa kavuşmuş değildir.



Y kromozomunda lokalize SRY dışında, X kromozomu üzerinde lokalize DAX1 geninin de erkek-dişi ayrımında rol aldığı gösterilmiştir (13). Kromozom 9 üzerinde yer alan DMRT geni de mutasyona uğradığında, SRY+ erkeklerde dişi yönünde cinsiyet değişikliğine neden olmaktadır (14). Sonuç olarak, Sry tarafından Dax1'in inhibe edilmesi ile birlikte, erkekliği belirleyen Sox9 ve DMRT genleri aktive olarak testis gelişimi sağlanmış olunur.

Bu veriler de, bir zamanlar eşey farklılığının otozomal kromozomlarca yürütüldüğünü ve bu genlerin işlevinin ileride Y kromozomu olacak başka bir kromozomun salgıladığı protein tarafından kontrol edildiğini vurgulamaktadır. Zaman içerisinde Y kromozomunun farklı bir hücrede kalmasıyla, sadece Y kromozomu içeren hücre o canlının erkek yönünde gelişmesine yol açmış ve neticede erkek eşeyi meydana getirmiş olabilir.

Bilindiği gibi erkek ve dişide gen içeriği aynıdır. Ama bazı genler erkekte bazıları ise dişide aktifleşerek işlev gö-

rür. Bu ayımı sağlayan ise başka gen gruplarıdır. Buna düzenleyici gen diyebiliriz. Erkek ve dişi ayrımının olmadığı bir dönemde eğer böyle bir düzenleyici gen ortaya çıkarsa, artık o noktada hücre de erkek ya da dişi kimliği kazanmış olur. Bundan birkaç milyar yıl önce mutasyon sonucu ya da dışardan alınan bir düzenleyici gen grubu o hücreye böyle bir ayrıcalık kazandırmış olabilir (15). İçinde bulunduğu hücrenin bölünmesi sırasında eğer bu gen grubunun bir kısmı diğer hücrede kalmışsa, doğal olarak her iki hücrede farklı genleri aktive edeceklerdir. Dolayısıyla bir hücrede bazı genler aktive olacak ama geri kalan genler aktive olamayacaklardır. Bunun tam tersine, diğer hücrede ise diğerinde aktive olmayan genler aktifleşirken, aktif olanlar inaktif kalacaklardır. Hücrenin bir bütün olarak çalışması bu iki gen grubunun bir araya gelerek eksiklerini tamamlamasıyla gerçekleşecektir. Sonuçta belirli genlerin işlevini düzenleyen gen grubu farklı iki bireye dağılmış olur. İşte, ilk eşeyselliğin bu şekilde ortaya çıktığı söylenebilir (15).

Kaynaklar:

1. Lewis R, Gaffin D, Hoefnagels M, Parker B. *Life*. New York, McGraw-Hill Co., 2004; 388.
2. Demirsoy A. *Kalıtım ve Evrim*. Meteksan, Ankara, 2000.
3. Muller WE. *Origin of metazoan adhesion molecules and adhesion receptors as deduced from cDNA analyses in the marine sponge Geodia cydonium: a review*. *Cell Tissue Res*. 1997;289:383-95.
4. Pieau C, Dorizzi M, Richard-Mercier N, Desvages G. *Sexual differentiation of gonads as a function of temperature in the turtle Emyd orbicularis: endocrine function, intersexuality and growth*. *J Exp Zool*. 1998;281:400-8.
5. Fernald RD. *Social regulation of the brain: sex, size and status*. *Novartis Found Symp*. 2002;244:169-84.
6. Kroon FJ, Munday PL, Westcott DA, Hobbs JP, Liley NR. *Aromatase pathway mediates sex change in each direction*. *Proc Biol Sci*. 2005;272:1399-405.
7. www.wi.mit.edu/news/archives/2005/chimpy
8. Burgoyne PS. *Genetic homology and crossing over in the X and Y chromosomes of mammals*. *Human Genetics*. 1982; 61: 85-90.
9. www.sciencedaily.com/releases/2005/02/050201112231.htm
10. Eicher EM, Washburn LL. *Genetic control of primary sex determination in mice*. *Annu Rev Genet*. 1986;20: 327-60.
11. Marin I, Baker BS. *The Evolutionary Dynamics of Sexes Determination*. *Science*. 1998;281: 1990-4.
12. J Kent, SC Wheatley, JE Andrews, AH Sinclair, P Kopman. *A male-specific role for SOX9 in vertebrate sex determination*. *Development*. 1996;122: 2813-22.
13. Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, et al. *An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita*. *Nature*. 1994;372:635-41.
14. Ottolenghi C, Veitia R, Quintana-Murci L, et al. *The region on 9p associated with 46,XY sex reversal contains several transcripts expressed in the urogenital system and a novel doublesex-related domain*. *Genomics*. 2000;64:170-8.
15. Demirsoy A. *Yaşamın Temel Kuralları, cilt I, kısım I, Meteksan, Ankara, 2005*.

Non-obstrüktif azospermik hastaların testis dokusundan germ kök hücre benzeri hücrelerin ayrıştırılması ve haploid germ hücrelerine invitro diferansiasyonu

*Human reproduction 21: 471-6, 2006-02-05
Lee RD, Kim K, Yang YH et al.*

“Sertoli Cell Only” (SCO) ve matürasyon aresti (MA) varlığı saptanan infertil olgularda genellikle donör sperm ile inseminasyon önerilmektedir. Buna karşın primer spermatosit evresindeki MA olgularında germ hücre kültürü ile elde edilen haploid hücrelerle fertilizasyon ve normal doğum rapor edilmiştir. Yine MA gösteren testisin ko-kültürlerinde in vitro germ hücre salınımı olabileceği de gösterildi. Ancak burada elde edilen “round spermatid”ler genellikle apoptozis ile sonuçlanan hücresel hasara uğramaktadır.

Yazarlar bu çalışmalarında Non-obstrüktif azospermik (NOA) hastaların testis dokularında germ kök hücre benzeri hücreleri (GKHBH) belirleyip, ayrıştırmayı ve çoğaltmayı sağlayıcı kültür sistemlerinin uygunluğunu araştırmışlardır.

Bu çalışmada TESE-ICSI programına alınan hastalardan elde edilen testis dokuları değerlendirildi. 11 SCO ve 2 MA tanılı toplam 13 hastanın testis dokuları enzimatik yöntemle ayrıştırıldı ve özel kültür pasajları uygulandı. 2-4 hafta sonra tüm (% 100) MA ve 4 (%36.3) SCO olgusunda multisellüler klonların oluştuğu ve 10. pasajda da çoğalmanın devam ettiği görüldü. RT-PCR yöntemi ile klonlardaki GKHB hücrelerinin alkalin fosfataz aktivitesi ve germ kök hücre için immunolojik bir marker olan OCT-4 ve integrin b1 ekspresyonu gösterdiği belirlendi. Hücre

pasajları sonrası elde edilen klonlarda GKHBH varlığının doğrulanması sonrasında in vitro kültürde spermatojenik farklılaşma indüksiyonu uygulandı. Kültürlerdeki hücrelerde 2. ve 6. haftalarda C-kit, Scp3, TH2B ve TP-1 genlerinin ekspresyonunun gösterilmesi sırasıyla spermatogoniya, spermatosit ve spermatid varlığının bir göstergesi olarak algılandı. Altı hafta sonrası kültürün FISH analizinde tetraploid ve haploid hücreler belirlendi. Elde edilen haploid germ hücrelerin embriyo oluşturma kapasitesini belirlemek için 6 hastadan sağlanan “round spermatid hücre benzeri” hücreler eşlerinden alınan oositlere enjekte edildi. Altı çiftin 51 olgun oositine ICSI uygulanarak MA olgularından toplam 3 embriyo ve SCO olgularından toplam 7 embriyo elde edildi. Ancak 2 MA ve 4 SCO hastasının eşine transfer edilen embriyoların uterusda implantasyonu gerçekleşmedi.

Sonuç olarak yazarlar, bu çalışmada geliştirdikleri kültür sistemlerinin NOA hastalarında germ hücre varlığının belirlenmesi ve tedavisinin hızlandırılmasında faydalı olacağı görüşünü savunmaktadırlar.

Çeviri:

Doç. Dr. İzzet Koçak

Adnan Menderes Üniversitesi, Üroloji AD

Manyetik hücre ayrılmasının sperm hazırlama teknikleri ile birlikte kullanılmasının avantajı

Reproductive BioMedicine Online, 2005 Jun;10(6):740-6.

Said TM, Grunewald S, Paasch U, Glander HJ, Baumann T, Kriegel C, Li L, Agarwal A.

Canlı, non-apoptotik spermatozoa seçimi ART'de optimal gebelik oranları elde etmede ön koşuldur. Ejeküle edilen insan spermatozoalarının apoptoz yönünden tipik özellikler gösterdikleri gösterilmiştir. Mitokondri apoptozda önemli bir yere sahiptir. Mitokondriyal membran potansiyelinde (MMP) azalma, mitokondriyal gözeneklerin açılmasına ve pro-apoptotik faktörlerin salınımına neden olur. Sitoplazmik kısımda yer alan proapoptotik faktörler, kaspaz ailesi, müteakip olarak aktive olur ve hücre yıkımına sebep olurlar. Fosfotidilserin (PS) normalde plazma membranının iç kısmında yer alır, apoptozda ise dış kısma geçer ve apoptotik hücrenin non-inflamatuar fagositik tanınmasını sağlar.

Magnetic-activated cell sorting (MACS) tarafından aneksin V ile birleştirilen koloidal supermanyetik mikrobeadler, ölü ve apoptotik spermatozoaları ayırmak için kullanılabilirler. Aneksin V'in PS'e yüksek afinitesi vardır ve eksternalize PS'e sahip ve plazma membranları bozulmuş hücreler bu mikrobeadlere bağlanırlar. Bu hücreler demir toplar içeren sütunlara konulduğunda ve yüksek manyetik bir alandan geçirildiklerinde ayrılma sütununda kalırlar. Diğer taraftan intakt membrana sahip non-apoptotik hücreler işaretlenmezler ve sütundan serbestçe geçerler.

Bu çalışmanın amacı sperm hazırlama protokollerinde MACS'nin değerlendirmesi ve farklı sperm hazırlama tekniklerinin kaspaz-3, MMP ve PS gibi apoptotik işaretler üzerine etkilerini değerlendirmektir. Örnekler 15 sağlıklı donörden toplanmıştır. Likifiye semen ikiye ayrılmış, ilk yarı gradient yöntemi ile yıkanmıştır. Hazırlanan süspansiyon yine ikiye ayrılmış ve biri MACS ile muamele edilmiş diğeri ise kontrol olarak ayrılmıştır. Diğer yarı tek adım yı-

kama ile hazırlanmış ve MACS ile muamele edilmiştir.

Sonuç olarak, gradient yöntemini takiben MACS ile ayrılan aneksin negatif sperm fraksiyonunun en yüksek motiliteye ve canlılığa sahip olduğu görüldü. Ayrıca bu fraksiyonda en az düzeyde apoptoz ekspresyonu oldu ve kaspaz 3 aktivasyonu diğerlerine oranla oldukça düşüktü. Buna benzer olarak bu fraksiyon intakt mitokondriye sahip spermatozoa sayısı bakımından en zengin olandı. Tek adım yıkama sonrası MACS ile ayrılan aneksin negatif spermatozoa'da PS salınımı, gradient sonrası MACS ve sadece gradient sonrası hazırlanan spermatozodakine oranla daha yüksekti.

Sperm morfolojisinin apoptotik marker'lar ile korele olmadığı görüldü.

Tek adım yıkama, motilite ve canlılık değerleri açısından en az etkili olan yöntemdi. Buna ek olarak, tek adım yıkamayı takiben MACS'nin sperm kalitesi üzerine katkısı olmadı. Tek adım yıkama sonrası MACS ile ayrılan aneksin negatif spermatozoaların, motilite ve PS salımı açısından, gradient sonrası MACS ve hatta sadece gradient'e göre daha az kaliteye sahip olduğu görüldü. Bu yüzden tek adım yıkama MACS ayırımı için uygun bir yıkama yöntemi gibi görünmemektedir.

Sonuçlar gradient yönteminin MACS ile birleştirilmesinin, motil, canlı, non apoptotik spermatozoa elde etme açısından diğer hazırlama yöntemlerine göre daha üstün olduğunu göstermektedir.

Çeviri:

Aslı Karan

Türkiye Hastanesi, ÜYTM

Primatlarda FSH-bağımsız Sertoli hücre fonksiyonları: Erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde potansiyel gizli kalmış noktalar

Sangeeta Devi Y, Sarada K, Stephen B, Nagarajan P, Majumdar SS.
J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec 20 (Baskıda)

Seminifer tübüllerdeki germ hücrelerinin gelişimi ve farklılaşması için gerekli olan ortam tamamen Sertoli hücre fonksiyonları ile sağlanmaktadır. Sertoli hücrelerinin birçok fonksiyonu, üzerindeki reseptörleri aracılığı ile FSH ve testosteron (T) tarafından regüle edilmektedir. Ancak bazı hipogonadotropik hipogonadizmi olan olgularda FSH ve T tedavisi, spermatogenezi başlatmakta başarısız kalmaktadır. Bu durum, Sertoli hücrelerinden FSH ve T'dan bağımsız olarak salınan ve germ hücrelerinin gelişimi için gerekli olan bazı esansiyel faktörlerin olabileceği hipotezini akla getirmektedir. Sertoli hücre hasarı olan infertil hastalar, bugünkü bilgilerimize göre tedavi edilememektedir. Germ hücrelerinin gelişimi ve farklılaşması için östradiol (E2) ve laktat gibi bazı Sertoli hücre metabolitleri mutlak gereklilik göstermektedir. Sertoli hücresinde üretilen laktat, germ hücrelerinin ana enerji kaynağını oluşturmaktadır ve farmakolojik olarak laktattan arındırılmış Sertoli hücreleri olan primatlarda, germ hücrelerinin canlılığı azalmaktadır. Ayrıca laktatın insanlarda germ hücre apoptozisini önlediğini gösteren çalışmalar da vardır. Yine erkek fertilitesi için E2'nin gerekli olduğu ve E2 reseptör bozukluğu olan erkek farelerin infertil olduğu birçok çalışmada gösterilmiş bulunmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda, Sertoli hücrelerinin hormonal regülasyonunu ortaya koymak için, araştırmalarda daha çok testisleri Spermatogonia-B ve Spermatoziti içeren 18 günlük pubertal ratlar kullanılmıştır. Bu çalışmalarda Sertoli hücrelerinin laktat üretimi ve aromatisasyon ile ilgili fonksiyonlarının FSH tarafından artırıldığı gösterilmiştir.

Araştırmacılar bu çalışmada, henüz puberteye girmemiş (Yani spermatogonia-B ve spermatoziti olmayan) juvenil rhesus maymunlarını kullanmış ve böylece germ hücre farklılaşmasının bütün aşamalarını izleme olanağı bulmuşlardır. Bu çalışmada asıl amaç, birer Sertoli hücre ürünü olan E2 ve laktat üretiminin FSH bağımlı olup olmadığını ortaya koymak olmuştur. Bu amaçla 10 juvenil rhesus maymununa dışarıdan pulzatil tarzda GnRH (0.3 µg

GnRH/ 2 ml salin/ 2 dak/3 saatte bir 4-5 hafta süreyle) verilerek erken puberteye girmeleri sağlanmıştır. Kontrol grubu olarak yukarıda özelliklerinden söz edilen pubertal ratlar kullanılmıştır. Ratların ve tedavi ile puberteye giren maymunların testislerindeki Sertoli hücreleri daha önce tanımlanan fiziksel ve kimyasal yöntemlerle canlı olarak ayrıştırılmıştır. Rat ve rhesus maymunlarından elde edilen Sertoli hücreleri uygun kültür ortamına konulduktan sonra, tedavisiz grup, yalnızca rekombinant FSH verilen grup ve FSH ile birlikte T verilen grup olmak üzere üçer gruba ayrılmıştır. İlaç dozları erişkin rat ve maymunlar için gerekli olan dozlarda verilmiştir. Yirmi dört saatlik invitro tedaviden sonra kültür ortamlarındaki örneklerden laktat ve E2 ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca maymun Sertoli hücrelerinin bulunduğu kültür ortamından cAMP düzeyleri de ölçülmüştür. Altıncı günde hücre canlılığını saptamak için tripan mavisi boyası kullanılmıştır. Histolojik değerlendirme için, 2 tedavi edilmemiş juvenil ve 3 GnRH tedavisi almış rhesus maymunu testislerinden doku örnekleri alınıp Bouin solüsyonunda tespit edilmiştir.

Sonuçlara baktığımızda, GnRH tedavisi alan hayvanlarda T düzeyleri 0.27-0.72 ng/ml'den 6-10 ng/ml'ye yükselmiş, testis volümleri 4 kat artmıştır. Histolojik incelemede, GnRH tedavisi almayan juvenil maymun testislerinde yalnızca spermatogonia A görülürken, GnRH tedavisi alan maymunların testis dokularında seminifer tübül çaplarında artış, germ hücre farklılaşması ve spermatogonia B ile primer spermatoziti saptanmıştır. Bütün kültürlerde 6. günde %98 Sertoli hücre viabilitesi saptanmıştır. On sekiz günlük pubertal ratların Sertoli hücre kültürlerinde, FSH tedavisi ile laktat düzeyleri önemli derecede artış gösterirken (p<0.05), T tedavisi laktat artışına yol açmamıştır. T tedavisi tek başına E2 düzeylerini etkilemezken, tedaviye FSH eklenmesi ile E2 düzeyleri önemli derecede artış göstermiştir (p<0.05).

Tedavi edilmemiş maymun Sertoli hücreleri önemli miktarlarda laktat üretirken, kültür ortamına FSH ve FSH+T

eklenmesiyle laktat üretiminde artış saptanmamıştır. Ayrıca bu hücre ortamında FSH olmaksızın, T'nun E2'ye dönüşümü de gerçekleşmiştir. Ortama FSH eklenmesi ile T'nun E2'ye aromatisasyonunda ilave bir artış olmamıştır. Çok yüksek dozlarda FSH ilavesi ile de laktat düzeylerinde artış saptanmamıştır. Yalnızca T ile muamele edilen Sertoli hücrelerinde bazal düzeyin 7 katı kadar E2 artışı olduğu için, yüksek dozlarda FSH'nın E2 üzerine etkisi değerlendirilememiştir. Ayrıca FSH tedavisi ile inhibin B düzeyinin artması, FSH'nın etkisiz olmadığının kanıtı olarak gösterilmiştir.

Literatürü gözden geçirdiğimizde, FSH eksikliği veya FSH reseptör bozukluğu olan erkeklerin tümünde komplet spermatogenez duraksamasının olmadığını görüyoruz. Ancak E2 reseptör aktivitesi olmayan erkeklerde infertilitenin kural olması ve inmemiş testisli erişkin ratların testislerine laktat injekte edilmesi ile sperm üretiminin sağlanması, spermatogenez için E2 ve laktatın mutlak gerekli olduğunu göstermektedir. Daha yeni bir çalışmada, radyasyona maruz bırakılmış rat seminifer tübüllerininin %88'inde E2 tedavisi ile germ hücre farklılaşmasının indüklenildiği gösterilmiş bulunmaktadır. FSH tedavisine

yanıt bakımından türler arası (rat veya maymun) farklılıkların yanıtını bugün için bilemiyoruz. Ancak FSH tedavisi ile sperm üretiminde önemli artışların olması iyi bilinmesine rağmen, inaktif FSH reseptör mutasyonu olan bazı erkeklerin fertil olması FSH konusunda kafaları karıştırmaktadır. Bu da insanda germ hücrelerinin yaşamı ve sperme dönüşümü için FSH'nın mutlak gerekli olmayabileceği görüşünün ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Son yıllarda testis biyopsisi elde edilen spermatidlerin laktat, E2, FSH ve T bakımından zengin kültür ortamlarında matür hale getirilmesi ve bu spermatidlerden canlı doğumların elde edilmesi, laktat ve E2'nin önemini daha da artırmış bulunmaktadır.

Sonuç olarak, hormon tedavisine yanıt vermeyen ve idiopatik infertilitesi olan erkeklerde spermatogenez için mutlak gerekli olan laktat ve E2'nin intratestiküler düzeylerini artıracak tedavi yöntemlerinin araştırılması önümüzdeki yıllarda önemli yer tutacak gibi görülmektedir.

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

Varikosel, hipoksi ve erkek infertilitesi. Bozulmuş testiküler venöz drenaj sisteminin sıvı mekaniğinin analizi

Yigal Gat, Zvi Zukerman, Joana Chakraborty, Michael Gornish
Human Reproduction 20(9):2614-2619, 2005

Erkek infertilitesinin en sık nedeni varikoseldir. Sol internal spermatic venlerdeki daha yüksek hidrostatik basınca bağlı olarak hastalık sol tarafta daha şiddetlidir. Testiküler mikrodolaşım sisteminde venöz basınç arteriyel basıncı aştığında, her iki testiküler dokuda hipoksiye bağlı olarak çeşitli derecelerde oligoteratoastenospemi (OTA) görülmektedir.

Bu çalışmada en az oniki aylık infertilitesi olan 740 hastanın venografik bulguları incelenmiştir. Venografi öncesinde 112 hastaya varikosel teşhisi konmuş olup, hasta yaşları 20 ile 52 arasındadır. Hastalara flexible sıvı kristal termostrip kullanılarak kontakt termografi uygulanmış ve bilateral venografiyi takiben internal spermatic venlere perkutan skleroterapi yapılmıştır.

Venografide 740 hastanın 620'sinde (%84) bilateral, 104'ünde (%14) sol, 16'sında (%2) sağ varikosel saptanmıştır. Venografi ile 606 olguda (%82) by-pass gösterilmiştir. Bypass 518 olguda (%70) sol tarafta, 555 olguda (%75) sağ taraftadır. Palpasyonla saptanamayan subklinik varikosellere termografi ile tanı konulmuştur. Bunların 103'ü (%14) sol tarafta, 681'i (%92) sağ taraftadır.

Venografiler, internal spermatic ven reflüsünün %84 olguda bilateral olduğunu; %70'inin sol, %75'inin ise sağ tarafta kollateraller ve retroperitoneal venöz by-passlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Varikoselin patofizyolojik mekanizması venöz kan sütünundan pampiniform pleksusa geçen hidrostatik basınçtaki artıştır. Basınç arterioller basıncı aşarsa testiküler dokuda relatif bir hipoksi gelişir. Bu durum hafif-orta-ağır OTA veya azoospermiye yol açar. Perkutan skleroterapi (veya embolizasyon) ya da mikrocerrahi venöz by-passları tıkararak patolojik artmış hidrostatik basıncın düzelmesine yardımcı olur. Bu uygulamaların hamilelik ve canlı doğum oranlarını arttırdığı gösterilmiştir.

Son 20 yılda yapılan 7 prospektif randomize çalışmanın metaanalizi varikoselin erkek infertilitesine neden olmadığını desteklemiştir. Ancak bu sonuçlar bizim çalışmamızın bulgularıyla çelişmektedir. Çünkü bu çalışmadaki hastaların çoğu sadece sol taraftan kısmen tedavi

edilmiş ve bilateral varikosel tanısı atlanmıştır. Hastaların sadece %20'sinde yeterli tedavi yapılmış, geri kalan %80 hastada by-pass ve kollateral bağlantılarının görülememesi neticesinde sekonder varikosel gelişimi izlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmalarda infertilite oranında iyileşme olmamasının nedeni yetersiz varikosel tedavisidir.

Subklinik varikosel infertiliteye neden olur mu? Hangisi tedavi edilmeli? Hidrostatik basınç venlerin çapına, geometrisine veya akım hızına bağlı olmayıp, damarın uzunluğuna ve kanın dansitesine bağlıdır. Bu nedenle uzunluğu 40 cm'yi bulan küçük venler palpe edilemese de artmış basınç oluşmasında etkilidirler. Buda testiküler dokuda hipoksi ve infertiliteye neden olur.

Venografideki teknik çeşitlilik nedeniyle ultrasonografi tanıda daha mı yararlıdır? Venografi spermatic venlerdeki kan akımı yönünü gösterir. USG ise testisteki kan akımı ile ilgili daha fazla bilgi verir. Fakat retroperitoneal internal spermatic ven sisteminin anatomisini ve sağ taraftaki reflüyü kolay gösteremez. Valsalva ile sağ tarafta geri-akım sağlanması zor olduğundan, sağ varikoselin USG ile teşhisi zordur. Varikoselli hastalarda USG ile birlikte kontakt termografi en iyi tarama yöntemidir. Bilateral varikosel tanısında yüksek duyarlılık ve etkinliğe sahiptir.

Varikoselde sağ ve sol venöz sistem birbirine benzer. Varikosel bilateral bir hastalıktır. Varikosele neden olan hidrostatik basınç, dilate venin çapına değil yüksekliğine bağlıdır. Bu nedenle reflü olan küçük palpe edilemeyen venler de büyük palpe edilebilir venler kadar erkek infertilitesine etki eder. Sağ varikosel palpasyonla tesbit edilemeyebilir, bu nedenle USG ile birlikte veya tek başına kullanılan termografi hastalığı saptamada en iyi tarama yöntemidir. Skleroterapi veya mikrocerrahi, varikosel tedavisinde etkili yöntemlerdir.

Çeviri:

Dr. Emrah Okulu, Op. Dr. Koray Ağras
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Üroloji Kliniği

Şiddetli oligozoospermi ve oligozoospermili erkeklerde sperm anöploidi oranının karşılaştırılması ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonuçları ile ilişkisi

Nagvenkar P, Zaveri K, Hinduja I.

Fertility and Sterility 2005 Oct; 84(4): 925-931

Çiftlerin %15'inde infertilite şikayeti bildirilmektedir. Olguların yaklaşık %50'sinde infertilite erkek faktörü nedeniyle meydana gelir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) erkek infertilite tedavisinde bir çığır açmıştır. Sayısal ve yapısal kromozom anomalileri erkek infertilitesi ile yakından ilişkilidir. Araştırmalarda sperm anöploidi oranı ile sperm konsantrasyonu, motilitesi, morfolojisi ve matürasyonu arasında ters bir orantının olduğu bildirilmiş ve kromozom anomalili çocuğa sahip erkeklerin sperm kromozom anomali oranında artış bildirilmiştir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında ICSI sonrası doğan çocuklarda kromozom anomalisinin paternal orjin insidansında artış bildirilmiştir.

Çalışmamızda şiddetli oligozoospermik (sperm konsantrasyonu 5×10^6 /mL) ve oligozoospermik (sperm konsantrasyonu $5-20 \times 10^6$ /mL) ve normozoospermik (sperm konsantrasyonu $>20 \times 10^6$ /mL) erkeklerde sperm anöploidi sıklığını karşılaştırdık ve ICSI sonuçları ile ilişkisini araştırdık.

Olgu grubu 30 oligozoospermik (15 şiddetli oligozoospermi +15 oligozoospermi) ve kontrol grubu olarak 10 normozoospermik bireylerden seçildi. Olgu grubunun seçiminde hastaların 2 yıldan fazla infertilite şikayetinin olmasına dikkat edildi. Semen analizleri WHO standartlarına göre yapıldı. Yaş ortalamaları şiddetli oligozoospermili hastalarda 33,4, oligozoospermili hastalarda 34,9, normozoospermik kontrol grubunda ise 35 olarak bulundu. Normozoospermik kontrol grubu fertil ve 2 yaşından büyük çocukları olan kişiler arasından seçildi. Tüm olgu ve kontrol grubuna kromozom analizi yapıldı ve normal karyotip (46,XY) bulundu. Hiçbirinde radyasyona maruz kalma hikayesi, infertiliteye neden olan çocukluk çağı hastalığı, anormal çevresel etkenlere maruz kalma, uyuşturucu kullanımı ve varikosel hikayesi yoktu.

Tüm partnerlere over stimülasyonu ve ICSI prosedürü uygulandı. 30 olguya toplam 30 ICSI siklusu uygulandı ve 3. günde embriyo transferleri gerçekleştirildi. Gebelikler embriyo transferinden 2 hafta sonra β -hCG konsantrasyonu ölçülerek doğrulandı. İki grubun ICSI sonuçları, fertili-

zasyon ve gebelik oranları açısından karşılaştırıldı. Üç günlük cinsel perhiz sonrası alınan semen örneklerinden standart FISH analizi yapıldı. FISH yönteminde her olguya ilişkin en az 2000 sperm nükleusu incelendi. Değerlendirme sinyal paternine göre dizomik (spesifik kromozom için 2 sinyal) nullizomik (spesifik kromozom için 0 sinyal) ve diploid (tüm kromozomlar için 2 sinyal) şeklinde yapıldı. İstatistiksel analizler için ki kare testi kullanıldı.

XY dizomisi, YY dizomisi ve diploidi sıklığı şiddetli oligozoospermili hastalarda, oligozoospermili ve normozoospermili olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır. XX dizomisi ve 18 dizomisi açısından üç grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu veriler bize sperm sayısı azaldıkça sperm anöploidi oranında artış olduğunu göstermiştir. Şiddetli oligozoospermi ve oligozoospermili olgular ICSI sonuçları açısından değerlendirildiğinde, fertilizasyon oranı açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak sperm anöploidi oranı ile gebelik başarı oranı arasındaki ilişkiye bakıldığında oligozoospermik olgularda (düşük sperm anöploidi oranı) gebelik başarı oranının şiddetli oligozoospermili olgulara (yüksek sperm anöploidi oranı) oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiğini bulduk.

Bulgularımız farklı çalışmaların bulguları ile karşılaştırıldığında benzer sonuçların rapor edildiği görülmüştür. Çalışmamızda mikromanipulasyon için seçilen normal morfolojideki spermiler kullanılmasına rağmen yüksek orandaki anöploidi sıklığı gebelik başarısının düşmesine sebep olmuştur.

Araştırmamızda normal karyotipe rağmen suboptimal sperm kalitesine sahip olgularımızda sperm kromozom anöploidisinin arttığı saptanmıştır. Bu nedenle sperm anöploidisi ile gebelik başarısı arasında ters bir orantının ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Beyhan Durak

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Testiküler histoloji zemininde varikoselektominin sperm konsantrasyonu, motilite yüzdesi ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisi

Fertility and Sterility; Vol:83 no:2 Şubat 2005

F.F.Pasqualotto ve ark.. Sao paulo ve Caxias do Sul Üniversiteleri, Brezilya

Sol varikozel oluşturulan sıçan ve tavşan modellerinde bilateral testis hasarı gösterilmiştir. Varikozelin testis fonksiyonu üzerindeki etkileri değişiklik göstermekte, bazılarında hiç değişiklik görülmezken, bazılarında kısmi veya total spermatogenez arrestine ve/veya azalmış androjen üretimine neden olmaktadır. Sertoli hücrelerinde progresif hasar ve sekretuar disfonksiyon varikozeli olan bazı hastalarda gösterilmiştir. Leydig hücre sekretuar disfonksiyonunda varikozelle beraber görülebilmektedir. Varikozel oligospermiden komplet azospermeye kadar değişen anormal sperm kalitesine yol açabilmektedir. Histolojik değişiklikler varikozelin klinik evresinden bağımsızdır. Sonuç olarak düşük sperm sayısına sahip infertil bir erkek ya germ hücre aplazisi yada maturasyon arresti histolojisine yol açan testiküler hasara uğrar. Bu çalışma ile germ hücre aplazisi ve maturasyon arresti histolojik tipleri ve varikozel onarımı sonrası tedavi sonuçları değerlendirilmektir.

Temmuz 1999-Kasım 2001 yılları arasında primer infertil olan 107 hastaya varikoselektomi uygulandı. Bu hastaların 78'inden çift taraflı açık tanısal testis biyopsileri alındı. Biyopsi alınan hastaların 43'ünde sol 35'ine ise bilateral varikoselektomi yapıldı. 60 hastanın histolojisi germ hücre aplazisi veya maturasyon arresti, 18'inin ise normal veya hipospermatogenez olarak rapor edildi. Hastalar (1. Grup n=28 germ hücre aplazisi, 2. grup n=32 maturasyon arresti) testis boyutları, serum Testosteron, LH, FSH seviyelerine bakılarak incelendi. Operasyon öncesi 2-5 günlük cinsel perhizle iki ayrı semen analizi yapıldı. Piyospermisi olanlar operasyon öncesi tedavi edildiler. Tüm hastalara mikrocerrahi subinguinal varikoselektomi uygulandı. Pampiniform flexus ve kremasterik venler bağlanırken gubernaküler venlere dokunulmadı. Preoperatif hormon değerleri, testis boyutları, ve sperm parametrele-

ri her iki grupta karşılaştırıldı. Operasyon sonrası testis boyutları, sperm parametreleri ve hamilelik sonuçları karşılaştırıldı.

Her iki grup arasında ortalama yaş varikozel derecesi, LH, FSH ve Testosteron seviyeleri arasında fark bulunmadı. Grup 1'de ortalama testis boyutları hem sağ hem de solda daha küçük bulundu. Tedavi öncesi sperm konsantrasyonu Grup 1'de daha düşük, sperm motilitesinde fark yoktu. Grup 1'de 16 hastada, grup 2'de 26 hastada gebelik görüldü.

Grup 1'de ortalama testis boyutları operasyon sonrası hem sağda hemde solda arttı. Ortalama sperm konsantrasyonları ve motilitesi grup 1'de artarken Grup 2'de değişiklik gözlenmedi. Grup 2'de daha çok gebelik görüldü.

Belirli bir testiküler histolojiyi bilmek, hangi hastaların cerrahiden daha çok fayda göreceğini tahmin etmemizde önemlidir. Bu çalışmada germ hücre aplazisi olan hastaların postoperatif testis boyutları artarken maturasyon arresti olanlarda aynı büyüme görülmedi. Buna ek olarak sperm konsantrasyonu sadece germ hücre aplazisi olanlarda arttı. Maturasyon arresti olanların eşlerinde daha çok gebelik bildirilmesi büyük önem arz etmektedir. Her ne kadar sperm konsantrasyonlarında ve motilitelerde artış görülme de maturasyon arresti olanların %50'sinden fazlasında gebelik görülmüştür.

Varikoselektomi bazen alışılmış semen parametrelerini etkilemiyorsa bile bazı biyokimyasal ve moleküler düzeyde iyileşme sağlayarak gebeliği arttırmaktadır.

Çeviri:

Dr. İlker Özdemir

Erbaa Devlet Hastanesi, Üroloji Servisi

Yardımcı üreme tekniklerinde başarının standardı ne olmalıdır? Tüm tedavi dikkate alındığında IVF sonuçlarını iyileştirme aşamaları ne olmalıdır?

Human Reproduction, 19:9:1936-1938, 2004

Heijnen EMEW, Macklon NS, Fauser BCJM Obstetrik ve Jinekoloji Departmanı, Rotterdam ve Utreche, Hollanda

Yardımcı üreme tekniklerinde amaç IVF uygulaması sonucunda çiftin canlı ve sağlıklı bir bebek sahibi olmasıdır. Başarılı bir IVF tedavisi etkinliği yanı sıra maliyeti düşük ve komplikasyonları az olmalıdır. IVF sonuçları hastayla birlikte klinisyenleri, sağlık ekonomistlerini ve bu konuda politika oluşturanları da ilgilendirmektedir. Oluşturulan protokol hasta açısından kolay olmalı, ucuz stimülasyon protokolleri içermeli, hastaya daha az rahatsızlık vermeli ve en az yan etkisi olmalıdır. Bu amaçla son zamanlarda gündeme gelen hafif over stimülasyonu ile birlikte tek embryo transferi bu konuda önemli derecede sağlık sorunu azalmalarına ve indirekt maliyet düşüşlerine sebep olmaktadır. IVF başarı oranları tedavi başına sağlıklı tek bebek doğum oranı olarak değerlendirildiğinde tek embryo transferi daha uygun görülmektedir.

Bütün olarak değerlendirildiğinde IVF uygulaması yapılan kadınların %50'si gebe kalmamaktadır. Bunların %25'inde neden başarısız bir IVF uygulaması sonrası hastaların bu tedaviyi bırakmalarıdır. IVF'in fiyatı ve kötü prognozu yanı sıra hastaya verdiği stres ve yan etkiler de bırakma nedeni olmaktadır. Sonuç uygulama başına sağlıklı bebek dünyaya getirme olarak değerlendirilmekte, hastaya strese sokmayan, yan etkileri az, over hiperstimülasyon sendromu gibi komplikasyonları olmayan uygun protokol arayışları ortaya çıkmaktadır. GnRH antagonistlerinin klinik uygulamaya girmesiyle GnRH agonisti proto-

kollerinin aksine kısa tedavi protokolleri başlamıştır. Tedavi orta ve geç folliküler fazla sınırlı olmaktadır. Hafif stimülasyon protokolleri IVF terklerini azaltmış, hasta başına daha fazla siklusta uygulama yapma imkanı ortaya çıkarak daha az yan etkiye sahip daha yüksek doğum oranları elde edilmeye başlanmıştır. Bir diğer husus ise tek embryo transferidir. Önceki uygulamalarda olan çift embryo transferinin daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir. Son konsensus çoğul gebeliklerin önlenmesi yönündedir ve tek gebeliklerde prematür doğum riski ve komplikasyonlar daha az olmaktadır.

Sonuç olarak hafif stimülasyon protokolleriyle beraber tek embryo transferinde anne ve çocuğa ait komplikasyonlar önemli oranda düşmektedir. IVF uygulamasının sonucu canlı ve sağlıklı bebek doğumu olarak değerlendirildiğinde bu yöntem ile hem komplikasyonlar ve hem de total tedavi masrafı düşmekte, daha rahat ve daha çok sayıda IVF ile daha yüksek oranda canlı bebek doğumu sağlanmaktadır.

Çeviri:

Prof. Dr. Ahmet Metin

AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Doç. Dr. Önder Kaygıl

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

2. Üroloji Kliniği

Obstrüktif azospermide ICSI sonuçları: Cerrahi olarak alınan spermin orjininin ve obstrüksiyon sebebinin etkisi

Buffat C, Patrat C, Merlet F, Guibert J, Epelboin S, Thiounn N, Vieillefond A, Adda-Lievin A, Lebon C, Jouannet P. Hum Reprod. 2006 Apr;21(4): 1018-1024

Obstrüktif azospermi olan hastalarda ICSI uygulayabilmek için testis ve epididimden sperm alınabilmektedir. ICSI başarısının obstrüksiyona veya cerrahi olarak spermin alındığı yere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Normal spermatogenez görülen obstrüktif azospermili 171 erkek ile yapılan restospektif çalışmada hastalar obstrüksiyon orjinine göre 3 gruba ayrılmıştır. İlk grupta, klinik muayene sonucu seksen üç hastaya konjenital bilateral vasdeferens yokluğu teşhis edilmiştir. Bu hastaların semen volumleri düşük, pH < 7, seminal plazmada fruktoz, karnitin ve glukosidaz seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Ultrason eşliğine yapılan muayene ile tanı doğrulanmıştır. Bu hastalar ve eşleri genetik bilgilendirme yapılarak CFTR gen mutasyonu incelemesi ICSI öncesinde yapılmıştır. İkinci grup, epididimal obstrüksiyonu olan (epididimit, şişmiş epididim başı ve düz epididimal kuyruk) 55 hastanın semeninde düşük konsantrasyonda karnitin ve a (1-4) glukosidaz, normal konsantrasyonda fruktoz tespit edilmiştir.

Son grupta ise, vaz tıkanıklığı olan 33 hasta vardı. Tüm hastaların testis volümleri, serum FSH düzeyleri ve karyotip analiz sonuçları normaldi. Testiküler ve epididimal sperm genel anestezi altında alındı. Epididimden alınan spermelerde motilite yetersiz ise testiküler olarak alım yapıldı.

Toplam 368 ICSI siklusu yapıldı. Epididimal sperm ile yapılan siklus sayısı 253 (200 siklusta dondurulmuş 53 siklusta taze sperm kullanıldı), testiküler sperm ile yapılan siklus sayısı 115 (84 siklusta dondurulmuş 31 siklusta taze sperm kullanıldı.)

Spermilerin alındığı yere göre fertilizasyon ve gebelik oranlarına bakıldığında, Gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

	Epididimal sperm	testiküler sperm
Fertilizasyon	%58.9%	%51.9
Gebelik	%22.1%	%24.3
Düşük oranları	%35.7	%12.5 P <0.05,
Canlı doğum/ siklus	%50	%20
Malformasyonlu yeni doğan	3	1

Her iki gruptan elde edilen bulgular benzerdir.

Düşük olan ve olmayan grup arasında kadına uygulanan protokol, kadın yaşı erkek yaşı bakımından anlamlı bir fark yoktu. Spermin alındığı yere göre, dondurulup çözülmüş embriyolar ile ilgili sonuçlarda,

	Testikuler	Epididimal sperm
Klinik Gebelik	%8.4	%16.3 <0.05
Düşük	%60	%16.3 <0.05
Canlı doğum	%3.6	%13.9
Yeni Doğan sayısı	3	21

Çalışmada, obstrüktif azosperminin tipine ve kullanılan spermin orjinine göre ICSI sonuçlarına bakıldığında;

Düşük oranının testiküler sperm ile yapılna ICSI sonuçlarında daha fazla olduğu, obstrüksiyon vakalarında doğum oranının benzer olduğu görülmüştür.

Bu çalışma ile normal spermatogenezde oluşan testiküler sperm kullanımı, olgunlamamış testiküler sperm embriyonik gelişimi etkileyebilir ve OA'nın etyolojisine bakılmaksızın epididimal sperm tercih edilmelidir.

Çeviri:

Kimyager Gülşen Aktan

İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı

Tablo 1. EKSİK METİN EKSİK METİN EKSİK METİN

	CBAVD Testiküler sperm	Epididimal sperm	Epididimal obstrüksiyon Testiküler sperm	Epididimal sperm	Vasdeferens obstrüksiyon Testiküler sperm	Epididimal sperm
Trasfer edilen embryo sayısı	41	125	51	71	18	39
Klinik gebelik	%15.9	%24.8	%26.4	%11.8	%38.8	%31.8
Düşük oranı	%28.6	%18.1	%42.8	%11.1	%28.5	0
Doğum oranı	%9	%18	%15.1	%10.5	%27.7	%31.8
malformasyonlu yeni doğan sayısı	0	1	1	0	0	2

Vazektominin, spermatogenez ve ICSI ile kombine edilmiş testiküler sperm ekstraksiyonu sonrası fertilitate kazancına olan etkisi

Hum Reprod. 2005 Oct; 20(10):2795-2800

Son 30 yıldır, vazektomi sayısında anlamlı bir artış mevcuttur. Günümüzde 40000'in üzerinde erkek, her yıl İngiltere'de vazektomi olmakta, ancak her gün daha fazla erkek ikinci bir aile kurabilmek için geri dönüşüm istemektedir. Fakat %50'ye varan vakada cerrahi başarılı olduğunda antisperm antikoru, fertilitateyi bozacak şekilde sperm fonksiyonlarına zarar vermektedir. Şimdiye kadar vazektominin uzun dönemde fertilitateye ve sperm fonksiyonuna olan etkisi yeterince araştırılmamıştır. İkinci bir aile isteyen post-vazektomize erkeklerde geri dönüşüm, ince iğne ile sperm aspirasyonu veya epididimal sperm aspirasyonu sonrası ICSI kullanılarak uygulanmaktadır. Bu çalışmada, vazektominin sperm verimine ve testiküler histolojiye olan etkilerini, vazektomize erkeklerde yardımcı üreme tekniği kullananlar ile obstrüktif azospermisi (OA) olan erkekler arasında fertilitate sonuçlarındaki farkları değerlendirdik.

Testiküler biyopsiler 3 grup erkekten elde edildi. Grup 1: 5 yıldan daha fazla vazektomili olan erkekler; Grup 2: OA erkekler; Grup 3: Vazektomi planlanan daha önce fertilitate kanıtlanmış erkekler. Anestezi sol spermatik korda ve testisin alt polünün üzerindeki deriye lokal olarak uygulandı. Testisin alt polünden iki biyopsi alındı. Dokular, Biggers-Whitten-Whittingham kültürüne transfer edildi. İlk biyopsi sperm seminifer tübüllerinden ekstrakte edilmeden (emilmeden) tartıldı. Ekstraksiyon, seminifer tübüllerinin sol ucundan bir forsepsle tutarak ve diğer bir forsepsle soldan sağa spermin kaydırılması sureti ile gerçekleştirildi. İkinci biyopside emilme uygulanmadı ancak Bouin sabitleyicisine konularak hematoksilen eozin ile boyandı ve fikse edildi. Her denek için 10 tübül değerlendirildi. Sertoli hücrelerinin sayısı, yuvarlak ve olgun spermatidlerin sayısı belirlendi. Spermatidler olgunluk seviyelerine göre 4 gruba ayrıldı. Embriyo kalitesini değerlendirmek için "Kümülatif embriyo skoru (KES)" kullanıldı. Bu

skorlama blastomerlerin yapılarına göre 4 evre şeklinde belirlendi. Bu çalışmada 40 yaşın altında normal endokrin profili ve düzenli menstruel periyodu olan kadınlar kullanıldı. Embriyo transferi sonrası gebelik 6. haftada USG ile fetal kalbin tesbit edilmesi ile teyid edildi. İstatistikler Windows için SPSS 10 ile değerlendirildi.

Sperm kalitesi her iki tedavi edilmiş grupta normal fertil erkekten elde edilene göre daha kötüydü. Sertoli hücre sayısında önceden fertil erkeğe göre vazektomize erkekte anlamlı bir düşüş saptanmadı. Ancak spermatid sayısında fertil erkeğe göre vazektomize erkekte önemli bir düşüş tesbit edildi. Fertil erkeğe göre vazektomize erkekte tunika propria kalınlığında önemli bir artış saptandı. OA erkeklerle göre vazektomili erkeklerin partnerlerinde klinik gebelik oranının düştüğü izlendi.

Bu sonuçlar vazektomi sonrası spermatogenezin azaldığı yönündeki iddiaları doğrulamaktadır. Hem vazektomi sonrası hem de kronik obstrüksiyona bağlı olan sperm sayısındaki düşüşün Sertoli hücre sayısındaki düşüşe bağlı olmadığını gördük. Zira çalışmamızda Sertoli hücre sayısında anlamlı düşüş saptanmadı. Bu çalışmada daha önce ileri sürülmüş olan Sertoli hücrelerindeki vakuolizasyona bağlı oluşan fonksiyon bozukluğunun azalmış sperm verimi ile ilgili olduğunu destekliyor. İntersitisiyel fibrozis nedeniyle seminifer tübül duvarlarındaki kalınlaşmalar da sperm verimini olumsuz etkileyebilir. Spermatogenez olumsuz etkileyen bir diğer neden de oksidatif stres'tir. Vazektomi sonrası Na, K, ATP'az pompası fonksiyonundaki bozukluk buna neden olabilir. Spermatogenez bozan son neden ise vazektomili hastalarda apoptoz artması olabilir.

Çeviri:

Dr. İyimser Üre

Gazi Üniversitesi Hastanesi, Üroloji AD

İnvitro fertilizasyon öncesi infertil çiftlerde tüm CFTR geni mutasyon analizinin gerekliliği

L. Wong, Ö. Alper, E. Hsu, M. Woo, M. Margetis
Fertil Steril. 2004 Oct;82(4):947-9.

Kistik Fibrozis (CF) mortalite morbiditesi yüksek hastalıklar içerisinde beyaz ırkta en sık görülen otozomal resesif hastalıktır. Şimdiye kadar kistik fibrozis fenotipi gösteren hastalarda CFTR geninde tanımlanmış 900'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Etkilenmiş erkekler genellikle infertildir. Konjenital bilateral vas deferens agenezis (CBAVD)'li infertil erkeklerin büyük bir kısmı CFTR gen mutasyonu taşımaktadır. Bu erkekler CF açısından genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle, CFTR geninde mutasyon olan CBAVD'li erkeklerin çocukları CF için risk taşıdığından, infertil çiftlerde CFTR geni için mutasyon analizi yapılması tavsiye edilmektedir. Ancak standart mutasyon tarama testleri 23-87 CFTR mutasyonunu gösterebilmekle birlikte tüm mutasyonları tarayamamaktadır. Burada CBAVD'li bir çiftin IVF sonrasında doğan ve CF belirtileri göstermeyen ancak CF olduğu tüm gen mutasyon analizi ile tespit edilmiş üçüz çocuklarını sunmaktayız.

Olgularımız ailesinde herhangi bir CF öyküsü olmayan Kuzey Avrupalı bir çiftin üçüz çocukları. Baba 29 yaşında bir İngiliz, anne 30 yaşında İsveç/Alman kökenliydi. Baba ürologlar tarafından incelenmiş ve CBAVD'li olduğu saptanmıştı. Aile öyküsünde CF olmadığı için IVF öncesi CFTR geninin moleküler analizi önerilmemişti. Gebelik esnasında anormal AFP değeri saptanması üzerine, çift 19. haftada perinatologlar tarafından değerlendirildi. Ultrasonografik inceleme normal idi. Anne ve babadan CF mutasyon taraması yapıldı. Moleküler analiz sonuçları annenin DF508, babanın ise R553X mutasyonları için heterozigot olduğunu gösterdi. Doğum 32. gebelik haftasında gerçekleşti ve çiftin üçüzleri doğdu. Üçüzlerden biri (1. hasta) mekonyum ileusu ile doğdu ve ter testi de pozitif bulundu. DNA analizi compound heterozigot (DF508/R553X) kistik fibrozis olduğunu gösterdi. Diğer iki kardeşte (2. ve 3. hasta) mekonyum ileusu yoktu ve 1. ayda yapılan ter testi sınırda bir değer gösteriyordu. Her ikisinde de pankreatik yetmezlik vardı ve 1. hastadan farklı olarak hafif CF belirtileri gösteriyorlardı. Her iki alleli de mutant olan bazı CBAVD'li ailelerde genellikle mutasyonlardan biri yaygın bir mutasyonken diğeri nadir görülen bir mutasyon olmaktadır. Bu nedenle tüm gen analizi yapılmadığında nadir görülen

ikinci mutasyon atlanabilmektedir.

Kistik fibrozise ek olarak 2. hastada ayrıca gelişim geriliği, iştme kaybı, unilateral vas deferens agenezisi ve alerjik rinit olduğu takiplerde tespit edildi. Bu problemler henüz tanımlanmamış başka bir genetik bozukluğa bağlı olabilir. Yapılan genetik çalışmalarda ek bulgular saptanmadı.

Hafif CF bulguları gösteren 3. hastanın tekrarlayan ter testi ölçümleri yapıldı ve 3 yaşındaki ölçümde pozitif (67meq/lt) olarak bulundu. Bunun üzerine 3. hastada 87 mutasyonu tarayan bir panelle mutasyon taraması yapılmasına karar verildi. Ancak bu panelle de sadece DF508 mutasyonu saptandı. CFTR geninin tamamen taranması için daha pahalı bir inceleme olan sekans analizi yapıldı ve nadir bir mutasyon olan R117C saptandı. Diğer aile üyelerinde yapılan DNA analizlerinde 2. hastanın ve babanın da aynı mutasyonlar için (DF508/R117C) compound heterozigot oldukları bulundu.

R117C nadir bir mutasyondur ve ABD'de beyaz CF toplumundaki sıklığı yaklaşık %0.2'dir. Aynı aminoasidi etkileyen R117H daha sık bir mutasyondur ve yaklaşık sıklığı %0.7'dir. Bu mutasyon CFTR proteininin ikinci transmembran zincirinin eksternal ucundaki aminoasidi etkilemektedir.

Bu aile, CF öyküsü olmasa da IVF uygulanacak infertil çiftlerde CFTR gen mutasyon taramalarının önemini göstermektedir. Eğer CBAVD'li bir erkek sözkonusu ise; çiftin doğacak çocuklarının CF hastalığı için yüksek bir riske sahip olduğu ve çeşitli panellerle yapılan rutin tarama testlerinde sonuç negatif çıksa da hastalığın tamamıyla ekarte edilemeyeceği olasılığı açıkça anlatılmalıdır. CF taşıyıcı bir anne ve CBAVD'li bir baba aday sözkonusu ise; yaygın mutasyonlar tespit edilememişse; çift tüm gen analizi yapılması için uyarılmalıdır. Biz çalışma olarak tüm infertil çiftlere IVF öncesi CF-DNA testlerini öneriyoruz. İnfertilite ve CFTR gen mutasyonu arasındaki ilişki CBAVD'li erkeklerle bağlansa da; kadınların da CFTR gen mutasyonları ile katkısı ayrıca gözden kaçırılmaması gereken bir husustur.

Çeviri:

Uzm. Dr. Ceyhan Sayar

Zenep Kamil Hastanesi Genetik Tanı Merkezi

Kronik alkolizmin erkek fertilité hormonları ve semen kalitesi üzerine etkisi

Muthusami KR, Chinnasway P.
Fertil Steril. 2005 Oct;84(4):919-24.

Eretil disfonksiyon, testiküler atrofi ve jinekomasti erkeklerdeki alkolizm ile sıklıkla birlikte. Seksüel bozukluklar uzun süreli alkol kullanıcılarında %8-58 oranında görülebildiği rapor edilmiştir. Etanol kullanımı testis yapısı ve bu bağlantıda seks hormonlarının serumdaki miktarlarını etkilemektedir. Sperm hücreleri spermatogenez ve spermiogenez esnasında bu değişikliklerden etkilenmektedirler. Alkol ve sigara kullananlarda sperm konsantrasyonu, hareketliliği ve morfolojinin olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada kronik alkolizmlilerde hormonal ve seminal parametrelerdeki değişikliklerin saptanması amaçlanmıştır.

Çalışma sigara kullanmayan alkolikler ile sigara ve alkol kullanmayan gönüllüler (kontrol grubu) üzerinde ya-

pılmıştır. Yaş ortalaması 36.6 olan 66 sigara içmeyen alkolik grup ile yaş ortalaması 35 olan ve 30 kişiden oluşan kontrol grubu arasında çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmadaki alkolik tanımı; son bir yıl içinde haftada en az 5 gün, alkol içeriği %40-50 olan içeceklerden günde en az 180 ml içenler olarak tanımlandı. Her iki gruptakilere semen analizi ve hormonal parametreler bakılarak sonuçlar student's t testi ve χ^2 testleriyle karşılaştırıldı. Sistemik hastalığı olanlar ve ilaç kullananlar çalışma dışı tutuldu. Bulgular Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Çalışmada alkoliklerde FSH seviyesi yüksek bulunmuş olup, bu alkolün seminifer tübülde doğrudan yaptığı hasar nedeniyle oluşan disfonksiyon sonucunda negatif feed-back'in oluşmaması ile açıklanmıştır. Yine alkoliklerde

Tablo 1. Kontrol Grubu ve Alkoliklerdeki fertilité hormon seviyeleri

Hormonlar	Kontrol (n=30)	Alkolik (n=66)	P değeri
FSH (mIU/ml)	4.6	7.4	<0.001
LH (mIU/ml)	4.69	7.22	<0.001
Prolaktin (ng/ml)	19.33	18.33	>0.05
Testosteron (ng/ml)	5.88	4.41	<0.001
E2 (pg/ml)	34.28	52.35	<0.001
Progesteron (ng/ml)	0.71	0.52	<0.001

Tablo 2. Kontrol Grubu ve Alkoliklerdeki semen parametre değerleri

Semen parametreleri	Kontrol (n=30)	Alkolik (n=66)	P değeri
Hacim (ml)	2.17	1.56	<0.001
Sayı ($\times 10^6$ /ml)	132.97	51.99	<0.001
Hızlı ileri (%)	56.10	30.38	<0.001
Yavaş ileri (%)	21.48	29.02	<0.001
İleri olmayan (%)	2.50	4.10	<0.001
Hareketsiz (%)	20.57	35.91	<0.001
Canlı sperm (%)	80.80	60.20	<0.001
Ölü Sperm (%)	19.20	39.77	<0.001
Normal Morfoloji (%)	82.00	67.17	<0.001
Kafa defekti (%)	11.30	18.27	<0.001
Boyun defekti (%)	4.27	9.05	<0.001
Kuyruk defekti (%)	2.43	5.56	<0.01

saptanan yüksek LH ve düşük testosteron da alkolün testise doğrudan toksik etkisi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Alkoliklerde prolaktin seviyesinde değişiklik saptanması, alkolün etkisinin hipotalamo-hipofizer döngüden ziyade daha çok periferal yoldan fertilitate hormonlarını etkilediğini desteklemektedir. Alkoliklerde azalmış testostereondan iki faktör sorumlu tutulmaktadır. Birincisi doğrudan testise olan toksik etki sonucunda testosteron üretimindeki bozulma, ikincisi de periferde alkolün artırdığı aromataz aktivitesiyle E2'ye dönüşümün artmasıdır. Zira alkoliklerde görülen E2 yüksekliği bu durumu desteklemektedir. Alkoliklerde progesteron seviyesi azalmış olarak bulunmuştur. Bu durum pregnenolonun progesterona dönüşümünde hız sınırlayıcı enzim olan 3 beta hidroksisteroid dehidrogenazın azalmış aktivitesi ile açıklanmaktadır. Progesteron testosteron üretiminde de kullanılmak-

tadır. Alkoliklerde azalmış serum testosteron miktarının diğer bir nedeni de progesteron sentezindeki bu azalmadır. Fertilitate için gerekli olan hormonların serum ve testis seviyelerindeki değişimler ile seminifer tübüllerin normal yapılarının bozulması, alkoliklerdeki semen parametrelerinin bozulmasını izah etmektedir.

Sonuç olarak kronik alkolizmin üreme sağlığına zararlı etkileri vardır ve bu ileri dönemde erektil disfonksiyon ve steriliteye neden olacaktır. Kronik alkol kullanıcıları bu konuda bilgilendirilmelidirler.

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

Kriptoörşidizm'de Minipuberte'nin fertilité için önemi

Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR.
The Journal of Urology 2005; 174(4 Pt 2):1536-1539

Bu çalışmada yazarlar inmemiş testisli olgulardaki gonosit-Ad spermatogonia transformasyonu ve gelişiminde testosteronun rolünü araştırmışlardır. Yazarlara göre erken infantil dönemde (post-natal 30-60.günler) meydana gelen gonodotropin ve testosteron pikleri gonositlerin Ad spermatogonia'ya dönüşümünü indüklemektedir. Bu olay yazarlar tarafından "mini-puberte" olarak adlandırılmıştır. Yazarların daha önce yapmış olduğu çalışmalarda inmemiş testisli olguların %35 kadarını 6. aydan önce cerrahi olarak tedavi edilse dahi, gonosit-Ad spermatogonia dönüşümü olmadığı için, infertil kalma riski ile karşı karşıyadır. Üstelik tek taraflı inmemiş testisi olan olguların, karşı normal testislerindeki Ad spermatogonia dönüşümü de normal popülasyona göre düşük bulunmuştur.

Yazarlar bu çalışmada inmemiş testisi olan 1-7 yaş arasındaki olgularda uygulanan hormonal tedavinin uygun Ad spermatogonia dönüşümünü sağlayıp sağlayamadığını araştırmışlardır.

Çalışmaya tek taraflı inmemiş testisi olan 67 olgu dahil edilmiştir. 32 hastaya haftada bir kez olacak şekilde 3 hafta süre ile 1500 IU HCG uygulanmıştır. Kalan gruba ise hormonal tedavi uygulanmamış ve orkiopoksi yapılmıştır. Operasyon sırasında tüm hastaların her iki testisinden biyopsi alınmış ve tübül başına düşen Ad spermatogonia sayısı hesaplanmıştır. Hormonal tedavi alan hastaların 17 (%53.1) tanesinde tübül başına düşen Ad spermatogonia oranı >0.1 iken bu orana tedavi almayan grupta ancak 6 (%18.1) hastada ulaşılmıştır. Aynı zamanda HCG enjeksi-

yonu sonrası plazma testosteron seviyelerine bakıldığında, tübül başına düşen Ad spermatogonia seviyesi >0.1 olan grupta testosteron seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Olguların %35 kadarında anlamlı testosteron cevabı alınmamıştır.

Yazarlar sonuçları şöyle yorumlamışlardır:

Ad spermatogoniaların gelişimi ve farklılaşması testosteron bağımlı bir süreçtir.

Tek taraflı inmemiş testisli olgulardaki Leydig hücre yetersizliği karşı testisi de etkiliyor olabilir. Leydig hücre yetersizliği testisin hatalı pozisyonundan çok yetersiz hormonal sitümlasyona bağlıdır. İnmemiş testisli olgulardan, HCG'ye yetersiz testosteron yanıtı veren grup başarılı orkiopeksiye rağmen infertilite riski taşır. İnmemiş testisli çocukların önemli bir kısmı normal pubertal gelişimlerini tamamlarlar, Leydig hücrelerinin fonksiyonları ağır bir şekilde etkilenmez. Gelecekteki fertilité potansiyeli, başarılı orkiopeksiye rağmen, cerrahi sırasında saptanan Ad spermatogonia oranına bağlıdır.

Cerrahi sırasında alınacak testis biyopsileri hangi hastaların hormonal tedaviden fayda göreceğini gösterecektir. Eğer gerekli ise hormonal tedavi maksimum 4 yaşa kadar uygulanmalıdır.

Çeviri:

Dr. Evren Süer, Dr. Tarkan Soygür

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

Antioksidan alımının sağlıklı ve sigara içmeyen erkeklerde sperm kromatin stabilitesi üzerine etkisi

Elana W. Silver, Brenda Eskenazi, Donald P. Evenson, Gladys Block, Suzanne Young, Andrew J. Wyrobek
Journal of Andrology, Vol:26 No:4 July&August 2005

Tüm çiftlerin yaklaşık %15'i reproduktif dönemleri boyunca herhangi bir zamanda infertilite sorunu yaşamaktadır. Bu sorun %25-40 oranında erkeğe ait bir faktörden kaynaklanmaktadır.

Diyet, erkek infertilitesinde rol oynayabilir. C vitamini, E vitamini ve B-karoten gibi antioksidanların diyetle alınmasının, oksidatif hasar derecesini azaltarak erkek fertilitasını arttırdığı tahmin edilmektedir. Yapılan deneyler sonucunda, antioksidan desteği sonrası spermelerde okside DNA konsantrasyonunun azaldığı gözlenmiştir. Fakat antioksidan alımının erkek infertilitesini önleyip önlemediği konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Aside bağlı denatürasyon yoluyla sperm DNA'sının kırılma oranını ölçen SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay), sperm kromatin bütünlüğünün bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Aside bağlı denatürasyonun oluşturduğu kırılma oranı, DNA'da önceden var olan ve DNA fragmantasyon indeksi (DFI) ile ölçülebilen kırık veya labil alanlara bağlıdır. Yükselmiş DFI seviyeleri insanlarda gebelik oluşana kadar geçen sürede uzama ve düşük ile ilişkilendirilmiştir.

C vitamini alımının insan lenfositinde DNA kırılmalarını önlediğine dair bazı deliller varsa da, antioksidan alımının sperm DNA'sı ve kromatin bütünlüğüne etkisini inceleyen bir araştırma henüz yapılmamıştır. Ayrıca spermelerin antioksidan ile in vitro muamelesi sonucu DNA hasarının azaldığı ve spermelerin reaktif oksijen moleküllerine (ROS) maruziyetiyle DNA fragmantasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada infertil erkeklerin ejakulatlarında, sağlıklı erkekler göre anlamlı derecede artmış ROS seviyeleri tespit edilmiş ve DFI değeri yüksek olan sperm yüzdesi daha fazla ölçülmüştür. Bu çalışmanın amacı sağlıklı erkeklerde C vitamini, E vitamini ve B-karoten alımının sperm kromatin bütünlüğü ile ilişkisini açıklamaktır.

Araştırmaya çoğunluğu beyaz, eğitim düzeyi yüksek ve hiç sigara içmemiş, yaşları 22-80 arasında değişen 87 erkek katılmıştır. Çalışmaya katılanların %44'ü (38 kişi) son yıllarda düzenli olarak vitamin kompleksi kullanmış, %20'si (18 kişi) günlük olarak 90mg'dan az C vitamini ve %44'ü (38 kişi) günlük olarak 15mg'dan az E vitamini tüketmiştir. Katılımcıların %56'sı (49 kişi) günlük 3mg'dan az B-karoten kullanmıştır.

DFI yüzdesi (%DFI), standart sapması (sdDFI) ve ortalamaları (mean DFI) birbirleriyle yüksek oranda uyumlu bu-

lunmuştur ancak immatür hücrelerin yüzdesini gösteren high DNA stainability index'in (HDS) bu değerler ile korele olmadığı kaydedilmiştir.

Çalışmaya katılanların %25'inden fazlasında düşük fertilitite ile korele DFI değerleri saptanmıştır. Uzun süreli cinsel perhiz, kanser, sigara içimi ve ileri yaşın yüksek DFI seviyeleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte sigara ve kanser hikayesinin yaş ile sıkı bir korelasyona sahip olduğu ve yaş göz önüne alındığında yükselmiş DFI seviyeleriyle ilişkilerinin olmadığı tespit edilmiştir.

Orta doz B-Karoten ve düşük doz B-Karoten alımı sonrası sdDFI değerleri arasındaki fark dışında, herhangi bir antioksidan alımı sonrası DFI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Orta doz B-karoten alımı sonrası immatür sperm yüzdesi, düşük doz B-karoten alımı sonrasına göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda yüksek doz B-Karoten kullanımı sonrası ile orta ve düşük doz B-Karoten kullanımı sonrası sdDFI veya HDS değerleri arasında belirgin bir fark izlenmemiştir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. İlki, kullanılan yiyecek sıklık anketinin (FFQ = food frequency questionnaire) daha önceden sadece kadın sağlığı çalışmalarında kullanılmış olup erkeklere uyarlanmamış olmasıdır. İkincisi her erkekten sadece bir semen örneği alınmış olmasıdır. AGES (The Age and Genetic Effects on Sperm) çalışması antioksidan alımının sperm kromatin bütünlüğü üzerindeki etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Her ne kadar bu çalışmadaki antioksidan alımı sperm kromatin yapısındaki iyileşme ile ilişkili görülme de, aynı çalışma grubunda yüksek doz antioksidan tüketiminin daha fazla sperm sayısı ve hareketini içeren daha iyi semen kalitesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle çalışmanın sonuçları fertilitite problemi olan erkekler için yüksek antioksidan desteğinin sperm kromatin bütünlüğü üzerindeki yararlı etkilerini dışlamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada yakın zamanda alınan antioksidanların daha iyi semen kalitesi ve daha iyi motilitate sağladığı kanıtlanmıştır.

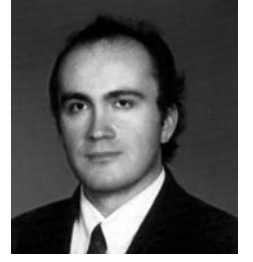
Çeviri:

Dr. Yusuf Emre Üçgül, Dr. Ege Can Şerefoğlu

Doç. Dr. Mesut Gürdal

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Kaan Aydos



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kaan AYDOS, 1961 yılında Ankara'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini yine Ankara da tamamlayarak, 1978'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesine başladı. 6 yıllık eğitimin arkasından, Erzincan'da zorunlu devlet hizmetini tamamladı. 1986'yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalına araştırma görevlisi olarak girdi. Aynı klinikte üroloji uzmanı olarak görevine devam eden Dr. Aydos, 1997 yılında Üroloji Doçenti, 2003 yılında da Üroloji Profesörü ünvanını edindi. Halen, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda öğretim görevlisi olarak çalışmasına devam etmektedir.

Dr. Aydos, akademik hayatında 1 yıl süreyle İtalyan Hükümeti Bursundan yararlanarak İtalya Valduce Hastanesi Androloji Departmanında infertilite ve erektil disfonksiyon konularında bilgi ve tecrübesini artırmıştır. Bu yıllarda, dünyada ilk defa başlanılan sperm mikroenjeksiyonu uygulamalarını yakından takip etme olanağı bulmuştur. Ayrıca, Belçika'da ICSI üzerine SIMAF Schoysman Infertility Management Foundation'da uygulamalı kurs almıştır. 1999-2000 yıllarında, tüp bebek üniteleri için zorunlu kılınan Sağlık Bakanlığı Üremeye Yardımcı Tedavi Teknikleri Sertifikasını almak üzere, GATA ÜYT Merkezinde 6 ay IVF ve 2 ay da uygulamalı mikroenjeksiyon eğitimi görmüştür.

Yurtiçi ve yurtdışı bilimsel dergilerde yayınlanmış 83 yazısı, 90 kongre tebliği bulunmakta olup, 3 kitap bölümü yazarlığı, 4 kitapta da bölüm tercümesi yapmıştır. 2000 yılında İtalya'da düzenlenen "1st European Congress of Andrology"de Bilimsel Teşvik Ödülü kazanmıştır. Türk Androloji Derneği, ESHRE, Avrupa Androloji Akademisi (EAA), Türk Üroloji Derneği, Ankara Ürologlar Derneği, TİVAK, TJOD, TSRM Derneği üyelikleri vardır. Bir dönem Türk Androloji Derneği Yönetim Kurulu üyeliğinde bulunmuştur. İtalya'da 1990 yılında yapılan 2nd International

Meeting of Andrology'nin düzenleme komitesinde görev almıştır. Androloji Bülteni ve Türk Fertilité Dergisi'nde editör olarak çalışmaktadır. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Tüp Bebek Komisyonu üyesidir.

Kaan Aydos'un esas ilgi alanı erkek faktörü infertilitedir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde, İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi'nin kurulmasına aktif olarak katılmış ve halen de aynı merkezin yönetim kurulunda görevli olarak aktif çalışmasına devam etmektedir. Her ay düzenli rotasyonlarla buraya gelen Üroloji asistanlarının, infertilite tanı ve tedavisi konularında eğitimlerini düzenlemektedir. Ankara Üniversitesinde öğrenci eğitim programında Erkek İnfertilitesi konusunda ders, Biyoteknoloji Enstitüsünde Alternatif Gamet Kaynakları konusunda seminer vermektedir. Aynı zamanda, Avrupa Üroloji Bordu (EBU) tarafından asistan eğitimi konusunda AÜTF Üroloji Anabilim Dalı'nın akreditasyonu çalışmalarına katılmıştır. Mezuniyet sonrası eğitim alanında erkek infertilitesi konusunda çok sayıda çalışma grubuna katılmış, konferans vermiş, sempozyum ve kurslarda görev almıştır. Halen Türk Üroloji Yeterlilik Kurullarında ürologların yetiştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Özel ilgi alanı olarak Gelişimsel Üreme Biyolojisi ile ilgilenmekte olup, bu konuda araştırmalar yapmaktadır. Yakın tarihte Türk Androloji Derneği bünyesinde aynı isimli bir çalışma grubunun oluşturulmasına öncülük etmiştir. Bu alandaki faaliyetlerini, androlojik tedavilerin gelişmesinde, temel biyolojik mekanizmaların ilksel dönemden günümüze kadarki gelişim süreçlerinin iyi bilinmesinin son derece önemi bulunduğu düşüncesiyle yürütmektedir.

Evli ve bir çocuk babası olan Dr. Aydos, ülkemizde androlojinin gelişmesi gayret ve isteğiyle çalışmalarını sürdürmektedir.

Kadın orgazmik işlev bozukluğunda vazoaktif ajanlar ve alternatif tedavi seçenekleri

Dr. Kadir Önem¹, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu²
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji AD¹, Androloji Bilim Dalı²

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tedavisi için birçok klinik çalışma ve deneysel araştırmalar yapılmaktadır. Hormonal tedaviden başka diğer medikal ve mekanik cihazların kullanımı henüz tedavi modaliteleri arasında tam olarak yerini almamıştır. Erkek erektil disfonksiyonunda kullanılan vazoaktif ajanların kadın cinsel fonksiyon bozukluğu üzerindeki etkileri ise halen tartışılmaktadır.

Vazoaktif Droglar:

Çeşitli psikososyal faktörler ile, vajinal ya da klitoral kan akımının azaldığı durumları kapsayan patolojik ve fizyolojik durumlardaki hormonal dengenin değişimi, geçirilmiş pelvik cerrahi (örneğin histerektomi), çocukluktaki vajinal yaralanma, ve çeşitli ilaçlar kadında seksüel disfonksiyon ile sonuçlanabilir. Seksüel uyarılma sırasında klitoral ve vajinal vazokonjesyonun nitrik oksit-guanozin mono fosfat yoluyla oluştuğu düşünülmektedir. Nitrik oksit sentaz'ın insan klitoral dokusunda bulunduğu (1), fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enziminin insan klitoris ve vajinasında siklik guanozin mono fosfat katabolizmasında rol oynadığı yapılan çalışmalarla rapor edilmiştir (2). Sildenafil sitrat'ın tavşan klitoris ve vajina düz kas dokusunda PDE5 inhibisyonuyla elaksasyona yol açtığı gösterilmiştir (3,4). Ayrıca sildenafil'in seksüel disfonksiyonu olan kadınlarda genital kan akımını artırdığı ve vajinal-klitoral engorjmanı sağladığı da gösterilmiştir (5).

Östrojen ve testosteron insan ve hayvan genital dokularında nitrik oksit sentaz ekspresyonunu kolaylaştırır. Bu iki hormon'un normal fizyolojik seviyelerde olduklarında sildenafil'in etkinliğinin daha iyi olacağına dair çalışmalar mevcuttur (6,7).

PDE5 İnhibitörleri: Cinsel uyarılma sırasında nitrik oksit - guanozin mono fosfat yoluyla vajinal ve klitoral vazokonjesyon meydana gelir. Vajinal ve klitoral dokuda nitrik oksit sentaz (NOS) ve fosfodiesteraz tip V (PDE5) bulunur. PDE5, cGMP'nin katabolizmasından sorumlu enzimdir.

Sildenafil, vardenefil ve tadalafil PDE5'in selektif ve potent inhibitörleridir. Tavşan klitoris ve vajinasında düz kas relaksasyonu yaptığı ve insanda PDE5'i inhibe ettiği gösterilmiştir. Uyarılma bozukluğu olan kadınlarda sildenafilin genital kan akımını artırdığı, klitoral ve vajinal düz kasında gevşeme yaparak klitoriste sertleşme ve vajinada relaksasyon yaptığı bildirilmiştir (Tablo I). Bu bulgularla sildenafil, uyarılma bozukluğu bulunan kadınlarda kullanılabilecek etkin bir tedavi yöntemi olabilir.

Östrojen ve testosteron genital dokularda nitrik oksit sentaz enziminin ekspresyonunu stimüle eder. PDE5 inhibitörleri kullanılırken aynı zamanda hormonal tedavi de bu etkiyi arttıracaktır. Kadınlarda kullanımı için Faz II ve Faz III çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda ileri yaş, menopoz, spinal kord travması ve SSRI kullanımına sekonder seksüel disfonksiyonda kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda sildenafil sitrat, uyarılma sorunu olan kadınlarda anlamlı iyileşme gösterirken primer hipoaktif istek bozukluğu olan kadınlarda iyileşme sağlanmadığı gözlenmiştir.

Bu konuda yapılan ilk çalışmada postmenopozal dönemdeki 33 kadında sildenafil'in seksüel disfonksiyondaki etkinliği araştırılmıştır (8). 3 aylık takip sonucunda IFSF (Index of Female Sexual Function) skorunun istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, 24.8'den 31.4'e yükseldiği, lubrikasyon, orgazm ve klitoral sensasyonun ise sırasıyla %23.2, %7.4, %31.3 oranında düzeldiği saptanmış, ancak bunların yanında %21 oranında klitoral hipersensitivitenin meydana geldiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada sildenafil'in lubrikasyon ve klitoral sensitiviteyi değiştirdiği halde seksüel fonksiyonu genel olarak etkilemediği ancak iyi tolere edildiği belirtilmiştir.

Berman ve arkadaşları ise cinsel istek bozukluğu olan postmenopozal hormon değerleri belirli bir sınırın altında olmayan ve östrojen ya da östrojen + androjen replasman tedavisi alan 202 kadını kapsayan çift kör plasebo kontrolü çalışmalarında 12 hafta süre ile 50mg sildenafil (isteğe

Tablo 1. Sildenafil'in Kadın Cinsel Fonksiyonuna Etkileri

Kaplan ve ark 1999 (8)	n:33	50 mg sildenafil sitrat	12 haftada : IFSF: 24.8 ± 9.8'den 31.4±10.4'e yükselme (p=0.25)	Klitoral rahatsızlık ve hipersensitivite (7/33) Baş ağrısı 5/33, Baş dönmesi 4 /33 Dispepsi 3 /33	
Basson R.ve ark. 2002 (18)	N:583	10, 50 ve 100 mg Sildenafil sitrat	Plasebo ve tedavi grubu arasında anlamlı farklılık yok (p>0.05)		
Berman JR. 2001 (20)	n:48	100 mg sildenafil	Vajinal lubrikasyon: %45 Genital duyarlılık: %71 Seksüel aktivite tatmini: %61 Orgazma ulaşma: %67		
Basson ve ark. 2003 (20)	n:34 56 yaş (40-78)	50 mg sildenafil sitrat & plasebo	MS+VSS ile VPA	Baş dönmesi: %9 Hafif baş ağrısı: %63 Fasiyal flushing: %54 Nazal konjesyon: %24 Vizüel değişiklikler: %16 Bulantı: %9	
Berman 2003 (9)	N:202	50 mg Sildenafil Sitrat veya Plasebo	Genital duyu ,his ↑ (p= 0.017) Tatminde ↑ (p= 0.015) Uyarılmada, lubrikasyonda ↑ (p=0.02) Orgazmda ↑ (p=0.02) Hipoaktif istek bozukluğu iyileşme yok.(p>0.05)	Her iki grupta orgazm latency süresi arasında anlamlı fark yok. Orgazm şiddetinde anlamlı fark yok Subjektif cinsel uyarılmada anlamlı fark yok	Sildenafil ile uyarılma ve orgazmda anlamlı artma yok. Düşük VPA'lü kadınlarda orgazm latency azalıyor. Düşük VPA'lü kadınlarda subjektif uyarılma daha fazla.
S. Caruso ve ark. 2001 (21)	n:68, 19-38 yaş premenapozal	Sildenafil 50mg- plasebo	Uyarılmada anlamlı derecede artış (p < 0:001), Orgazmda anlamlı derecede artış (p < 0:05), Zevk'te anlamlı artış (p < 0:001).	Baş ağrısı %29 Flushing %20 Rinit %13 Anormal görme %6	

göre 100 mg veya 25 mg) vermişlerdir. Tedavi ölçeği olarak Female Intervention Efficacy Index (FIEI) kullanılmıştır. 12 haftalık tedavi sonrasında, ilişki sırasındaki genital hassasiyet ve uyarılmanın ve ilişki veya ön sevişme sırasındaki tatminin anlamlı derecede arttığı, uyarılma bozukluğuna ek olarak hipoaktif cinsel istek bozukluğu olan hastalarda ise sildenafilin anlamlı derecede iyileşme sağlamadığı rapor edilmiştir (9). Sildenafil'in yan etkileri arasında baş ağrısı, yüzde kızarıklık, anksiyete reaksiyonları, yorgunluk, baş dönmesi, rinit ve parestezi bildirilmiştir.

Bir fosfodiesteraz 5 inhibitörü olan vardenafilin kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda kullanıldığı bir klinik çalışma yoktur. Angulo ve arkadaşları anestezi altındaki dişi köpeklerde pelvik sinir stimülasyonu ile vardenafilin klito-

ral kan akımına etkisini incelemiştir. 1mg/kg vardenafil sonrası 50.dakikada 5 ve 10 Hz pelvik sinir stimülasyonu ile vajinal kan akımında sırasıyla 224%, 181%, klitoral kan akımında ise 294%, 258% artış olduğu bildirilmiştir. Bu veriler ışığında vardenafilin kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda özellikle uyarılma bozukluklarında kullanılması düşünülebilir (10).

PgE1: Erkeklerde intrauretral ve intakavernozal PgE1 kullanılmaktadır. Kadınlarda intravajinal PgE1 kullanımı araştırılmaktadır.

Marc ve arkadaşları cinsel uyarılma bozukluğu olan 405 postmenopozal kadınlarda topikal PgE1 tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmıştır. 3-5 haftalık tedavisiz dönem sonunda hastalara plasebo, 200, 400, 800

mikrogram PgE1 verilmiştir Tedavi sonunda uyanılma, orgazm ve seksüel tatmin açısından PgE1 verilen hastalarda plaseboya oranla anlamlı derecede artış olduğu ve optimal dozun 400 mikrogram olduğu rapor edilmiştir. PgE1 tedavisinde en sık yan etki lokal yanma hissi olarak bildirilmiştir (11).

Apomorfin: Dopamin (D1, D2) reseptör agonisti gibi etki etmektedir. Normal kişilerde ve psikolojik erektil disfonksiyonu bulunan hastalarda sonuçların organik erektil disfonksiyonu bulunanlardaki kadar iyi olduğu bildirilmiştir. Bazı veriler dopaminin cinsel istek ve uyanılmaya aracılık ettiğini göstermektedir. Periferde ve merkezi sinir sisteminde nitrik oksit yapımını arttırdığı düşünülmektedir. Darrel ve ark intranazal formu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ilişkiden 15-20 dakika önce 0.5 mg apomorfin intranazal olarak 12 hafta süreyle vermişlerdir. Plasebo verilen grupta ve apomorfin verilen grupta FSFI ve FSDS'de anlamlı derecede iyileşme olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$). Yan etkileri arasında baş ağrısı, nazal iritasyon ve farenjit rapor edilmiştir. Halen tek başına veya vazoaaktif ilaçlarla beraber kullanımı araştırılmaktadır (12).

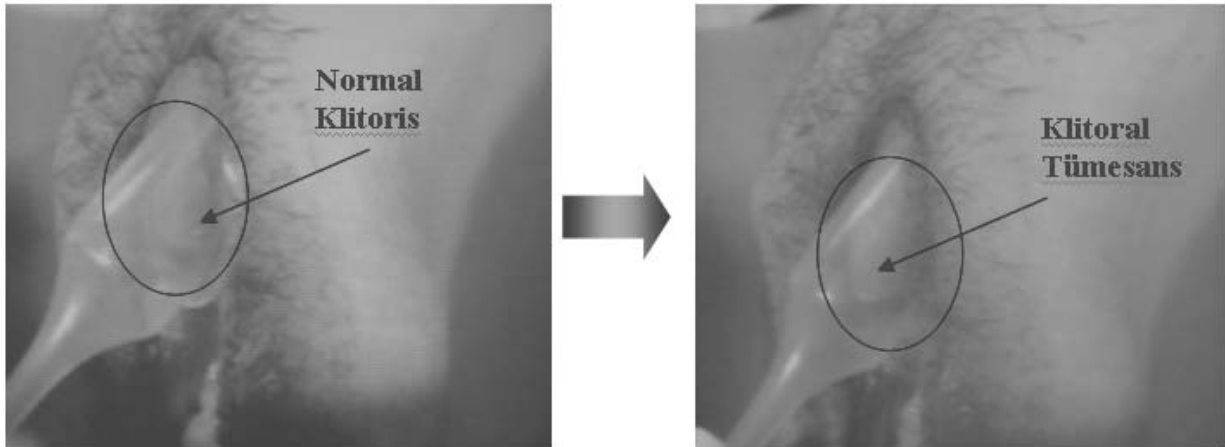
Yohimbin: Yohimbin, $\alpha 2$ -adrenerjik reseptör blokajı yapan alkaloid bir ajan olup, periferik otonom sinir sistemini etkileyerek, adrenerjik aktivitenin azalması ve parasempatik tonusun artmasına neden olur. Erkeklerde bu mikst etkiden yararlanılırken, kadında henüz kullanımı denetlenmektedir. Meston ve arkadaşları 23 hastada 6 gr. arginin glutamat ve 6 mg. yohimbin hidroklorür kullanmış ve ero-

tik stimülasyon ile kombine vajinal fotopletismografi ile 30, 60 ve 90. dk.da vajinal pulse amplitüd ölçümü yapmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre, 30. ve 90. dk.da VPA değişiklik olmadığı, 60.dk. VPA da artış olduğu, L-Arginin ve yohimbinin 40.dk da plazmada en yüksek konsantrasyonda bulunduğu saptanmıştır. Non-adrenerjik non kolinerjik sinir uçlarından NO salınımını ve seksüel uyanılmayı arttırdığı görülmüştür (13).

Cinsel Nörofizyolojiye Etki Eden İlaçlar

Bupropion: Bupropion norepinefrin ve dopamin reuptake inhibitörüdür. Depresyon tedavisinde efektif olarak kullanılmaktadır. Se graves ve arkadaşları bupropionla yaptıkları çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada 75 hi-poaktif istek bozukluğu olan 75 premenopozal kadına 300-400 mg/gün 16 hafta süreyle bupropion vermişler ve hastaları CSFQ (Changes of Sexual Functioning Questionnaire) ve BISF-W (Brief Index Sexual Function) sorgulama formları ile değerlendirmişlerdir. Tedavi sonunda CSFQ skorunda anlamlı derecede artış olduğu, buna ilaveten uyanılma, orgazm ve tatminde de anlamlı artışın olduğu görülmüştür (14).

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda sınırlı sayıda klinik çalışma yapılmaktadır. Organik kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda medikal tedavinin iyileşmeyi sağladığı kanıtlanmaktadır. Bunun yanında kadın cinsel fonksiyonunun sadece organik değil psikolojik yönü olduğu ve teda-



Klitoral Vakum Aletinin Yerleştirilmesi

- 8-10 mmHg Negatif Basıncı
- Artmış klitoral kan akımı
- Klitoral tümesans
- Oluşabilecek fibrozisin engellenmesi
- Klitoral refleks ve genital cevapta artma

Şekil 1: Klitoral Vakum Cihazı ve Kullanımı

viye merkezi sinir sistemi genital organlar çerçevesinde yaklaşmak daha yararlı olacaktır.

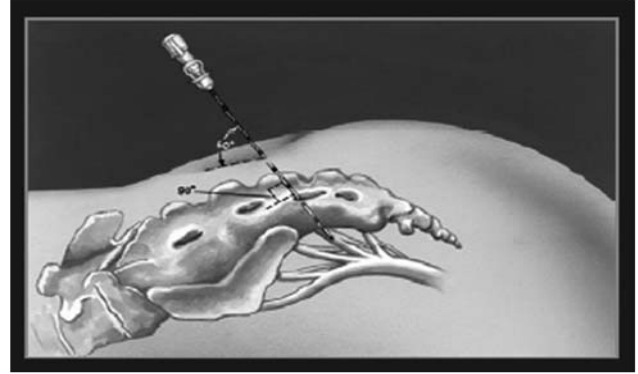
Mekanik Cihazlar: Klitorise ve vajinaya gelen kan akımı kollajen yapımıyla ilişkilidir. Klitoristeki kan akımının artması klitoris ve vajina düz kasında kollajen yapımını azaltmakta ve fibrozisi önlediği düşünülmektedir. Azalmış kan akımını arttırmak için vakum cihazları ve vibratörler kullanılabilir.

Klitoral Vakum Cihazı: Cinsel uyarılma ve orgazmik fonksiyon bozukluğunda kullanılan ve kadında seksüel cevabı artıran mekanik cihazdır. Bu mekanik cihaz, vakum özelliği ile klitoral vasküler engorjmanı artırarak etkisini gösterir (Şekil 1). Non-farmakolojik bir yaklaşım olan klitoral vakum cihazı ile klitoral engorjman ve beraberinde vajinal lubrikasyon ile artmış klitoral sensasyon neticesinde orgazm ve genel seksüel tatmin sağlanır.

Hasta, vakum cihazını klitorisi içine alacak şekilde çalıştırır ve vakum şiddetini ayarlayabilir. İlk çalışmalarda vakum cihazının ilişkiden hemen önce kullanılması gerektiği düşünülmekteydi, ancak daha sonraki çalışmalarda ilişkiden bağımsız olarak haftada en 3-4 kez en az 2-3 ay süreyle kullanıldığında (ilişki öncesi kullanılsa bile) uyarılma ve orgazmda düzelme sağladığı tespit edilmiştir. Bil-lups'un 20 kadın (9 premenopozal, 11 postmenopozal) üzerinde yaptığı çalışmada genital sensasyon, vajinal lubrikasyon orgazm ve seksüel tatminde belirgin ölçüde düzelme sağladığı görülmüştür. Seksüel cevabı değerlendirmek için uygulanan FIEI (Female Intervention Efficacy Index) sorgulamasına göre; genital sensasyonda %90, vajinal lubrikasyonda %80, orgazmda %55 ve memnuniyette %80 düzelme olduğu rapor edilmiş ve herhangi bir yan etki saptanmamıştır (15). Wilson'un seksüel disfonksiyonu olan 10 kadın üzerinde yaptığı çalışmada ise sensasyonda %80, vajinal lubrikasyonda %70, orgazm'da %60, seksüel tatminde %90 düzelme sağlandığı görülmüştür (16). Her iki çalışmada klitoral vakum cihazının klitoris, labium ve vajina da kan akımını artırarak genital engorjmanı sağladığı ve seksüel cevabında buna bağlı olarak kolaylaştığı tespit edilmiştir.

Nonfarmakolojik bir tedavi yöntemi olan vakum cihazı, klitoral ve vajinal düz kas dokusunda kan akımını artırmak ve kollajen yapımını, dolayısıyla fibrozisi önlemek suretiyle etki gösterdiğinden günümüzde uyarılma ve orgazm bozukluğu tedavisinde tercih edilebilmektedir.

Sakral Kök Stimulasyonu: Sakral köklerin direkt elek-



Şekil 2: Sakral Kök Stimulasyonu

trik stimulasyonuyla uyarılma prensibine dayanır (Şekil 2). Pudendal sinir S2-4 arasından çıkar ve Alcock kanalından geçerek dış genital bölgenin duyu ve motor inervasyonunu sağlar. Seksüel uyarılmaya cevap genital ve ekstra-genital uyarıların tümüyle başlıca spinal refleksler aracılığıyla gerçekleşir. Genital uyarıların duyusun pudendal sinir alır. Bu sinirin motor refleks arkında ise somatik ve otonomik cevap bulunur. Spinal kord refleksleri, genital ve periferel anatomik yapılardan gelen uyarıları alır. Bulboka-vernoz refleksi sakral S2,3,4 seviyesinde lokalize bir spinal reflektir. Diğer spinal refleksler vajinal ve klitoral kavernozal otonomik uyarıyı sağlayarak klitoral, vajinal, labial genişlemeyi sağlar. Sakral kök stimulasyonu pudendal sinirin çıktığı kök direkt olarak uyarılır ve hedef organlarda VIP ve NO gibi nörotransmitterlerin salınmasına neden olarak vajinal vasküler ve non vasküler düz kas gevşemesinin olacağı ve bu sayede ilişkiyi kolaylaştıracak vajinal kayganlık, relaksasyonun (özellikle vajina 2/3 distalinde) sağlanacağı tahmin edilmektedir. Sakral kök stimulasyonu yapılarak buradaki refleks arkı uyarmak suretiyle bu refleks arkın kuvvetleneceği, gelen normal uyarılara daha iyi refleks cevap oluşturabileceği düşünülmektedir. Genital organlara giden uyarıları arttırmaya yönelik kullanılmakta ve klinik araştırmalar devam etmektedir.

Sinir stimulasyonu direkt olarak yapılabildiği gibi TENS (Transkutanöz sinir Stimulasyonu) sayesinde indirekt olarak ta yapılabilmektedir. TENS, bir çift veya daha fazla elektrodu olan belli frekans ve şiddette akım vermek için geliştirilmiş bir alettir. TENS, posterior tibial sinir trasesi boyunca iç malleol ve 10 cm üstüne yapıştırılarak kullanılır (Şekil 3). Posterior tibial sinir S2-S4 arasından çıktığından S2-S4 arası segmentleri uyarak spinal refleks arkı cevabını arttırdığı düşünülmektedir. Kadioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya cinsel uyarılma ve orgazm soru-



Şekil 3: TENS'in Kullanım Şekli

nu olan toplam 15 kadın alınmış ve 3 ay süreyle her gün 1 saat TENS uygulanmıştır. Hastalar FSFI ve BECK depresyon ölçeği ile değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası istek ($p=0.005$), uyarılma ($p=0.003$), lubrikasyon ($p=0.02$) ve orgazm ($p=0.01$) skorlarında anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür (17).

Görüldüğü gibi kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda özellikle uyarılma ve libido safhasında araştırmalar hızla devam etmektedir ve bu araştırmalar erkek erektil disfonksiyonunda kullanılan ilaçların, kadın uyarılma fazında etkili olabileceği izlenimini uyandırmaktadır. Bunun dışında mesane disfonksiyonunda kullanılan sakral kök stimülasyonu gibi uygulamaların kadınlarda kullanılmasıyla elde edilecek sonuçlar merak konusudur.

Kaynaklar:

- Burnett, A. L., Calvin, D. C., Silver, R. I., Peppas, D. S. And Docimo, S. G.: Immunohistochemical description of nitric oxide synthase isoforms in human clitoris. *J Urol*, 1997;158:75-78
- D'Amati, G., di Gioia, C. R., Bologna, M., Giordano, D., Giorgi, M., Dolci, S. et al: Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. *Urology*, 2002;60:191-195
- Park, K., Moreland, R. B., Goldstein, I., Atala, A. and Traish, A.: Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998;249: 612
- Traish, A., Moreland, R. B., Huang, Y. H., Kim, N. N., Berman, J. and Goldstein, I.: Development of human and rabbit vaginal smooth muscle cell cultures: effects of vasoactive agents on intracellular levels of cyclic nucleotides. *Mol Cell Biol Res* 1999;2: 131-135
- Berman, J. R., Berman, L. A., Lin, H., Flaherty, E., Lahey, N., Goldstein, I. et al: Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther*, 2001;27: 411, 416
- Wyckoff, M. H., Chambliss, K. L., Mineo, C., Yuhanna, I. S., Mendelsohn, M. E., Mumby, S. M. et al: Plasma membrane estrogen receptors are coupled to endothelial nitric-oxide synthase through $\text{G}\alpha\text{(}\beta\text{)}$. *J Biol Chem*, 2001;276: 27071-5
- Marin, R., Escrig, A., Abreu, P. and Mas, M.: Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod*, 1999;61:1012, 1017
- Kaplan SA, Reis RB, Kohn IJ, et al. Safety and efficacy of sildenafil in postmeno-pausal women with sexual dysfunction. *Urology*. 1999;53:481-486
- J. Berman, L.Berman, S. Toler, J.Gill and S.Haughies for the sildenafil. Study group safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a doubleblind, placebo controlled study. *J.Urol*. 2003;170:2333-2338
- Angulo J, Cuevas P, Cuevas B, Bischoff E, S. Ejada. Vardenafil enhances clitoral and vaginal blood flow responses to pelvic nerve stimulation in female dogs. *I. Int J Impot Res*. 2003;15(2):137-41
- Gittelman M., J. Heiman, C. Peterson, J. Dietrich, At-Home Use of Topical Alprostadil for the Treatment of Postmenopausal Women with Sexual Arousal Disorder (FSAD) ISSWSH (International Society for the Study of Women's Sexual Health) Amsterdam, 2003
- Stuart F.D., S. Lederman, M. McDermott, B. Troupin, A pilot phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel design study of the efficacy and safety of at home on demand dosing of intranasal apomorphine in premenopausal patients with acquired female sexual dysfunction ISSWSH (International Society for the Study of Women's Sexual Health) Amsterdam, 2003
- Meston CM et. al Presented at the Female Sexual Function Forum, Boston, MA, October 2001
- Segraves R.T., A Clayton, H Croft, A Wolf, J Warnock, K Segraves Bupropion and Orgasmic Function in women with Acquired, Global Hypoactive Sexual Desire Disorder ISSWSH (International Society for the Study of Women's Sexual Health) Amsterdam, 2003
- Billups KL, Berman L, Berman J, Metz ME, Glennon ME, Goldstein I A new non-pharmacological vacuum therapy for female sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2001;27:435-441
- Wilson SK, Delk II JR, Billups KL Treating symptoms of female sexual arousal disorder with the eros clitoral therapy device. *J Gend Specif Med* 2001;4:54-58
- Önem K, Akman T, Kadioğlu A: Kadın cinsel uyarılma ve orgazm bozukluğunda yeni bir tedavi - Transkutanöz Sinir Stimülasyonu (TENS): Ön Rapor. 6. Ulusal Androloji Kongresi, İzmir 2005
- Basson R, Mcinnes R, Smith M, Hodgson M, Koppiker N, Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Women's Health & Gender-Based Med*. 2002;4:367-377
- Berman, J. R., Berman, L. A., Lin, H., Flaherty, E., Lahey, N., Goldstein, I. et al: Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther*, 2001;27: 411, 416
- Basson R., A. Brotto. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomised controlled trial. *Br International J Obst Gynaecol* 2003;110:1014-1024
- Caruso, S., Intelisano, G., Lupo, L. and Agnello, C.: Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *BJOG*, 2001;108:623,626

Birinci basamakta kadın cinselliğinin değerlendirilmesi

Arş. Gör. MSc. Esmâ Demirezen

İ.Ü.Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu yaşa bağımlı, progressif ve kadınların %30-50'sini ilgilendiren, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen multifaktöryel bir sorundur. Erkek cinsel fonksiyon bozukluğu konusundaki ilerlemelere karşın, kadın cinsel fonksiyonu hakkında iyi bir tanınal sınıflama sisteminin oluşturulamaması ve bu konuda sınırlı sayıda araştırma yapılması sonucunda, kadın cinsel fonksiyon patofizyolojisi, psikolojisi ve tedavisi tam olarak aydınlatılmamıştır (1). Kadın cinselliği ile ilgili verilerin yetersiz olmasını etkileyen birçok faktör söz konusudur. Cinsellikle ilgili sorunların dile getirilmesinde toplumsal değerler ve normlar özellikle kadınların bu konuyla ilgili sıkıntılarını sağlık çalışanlarına dile getirmelerinde önemli bir engeldir (2,3). Bununla birlikte sağlık çalışanlarının da hastalarını bu yönde değerlendirmemeleri ve cinsellikle ilgili sorunlarını dile getirmelerine teşvik etmemelerinden dolayı raporlandırma oldukça yetersizdir (2). Ancak son yıllarda, kadın cinsel fonksiyonu üzerine gösterilen ilginin ve bu konudaki çalışmaların artması sonucunda elde edilen bulgular, gerek fizyolojisi gerekse tedavi konusunda önemli adımlar atılmaya başlanmasına yardımcı olmaktadır (1,4).

Bu derlemede amaç, kadın cinsel fonksiyon bozukluğuna ilişkin durumu özetlemek, sorunla ilişkili risk faktörleri bununla birlikte tanımlama ve sınıflandırma sistemini belirtmek ve bu sorunun değerlendirilmesinde birinci basamakta çalışan sağlık profesyonellerinin önemini vurgulamaktır.

Kadın Cinsel Fonksiyon Bozukluğu Çalışmaları

Kinsey'in 1950'li yıllarda ve Masters ile Johnson'un 1960'lı yıllarda yaptıkları çalışmalar kadın cinsel fonksiyonu ile ilgili öncü çalışmalar olup, cinsel fonksiyonda normal sınırlar ve uyarılmaya zemin oluşturan fizyolojik süreçler üzerine önemli bilgiler edinilmesini sağlamıştır. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu insidans ve prevelansı ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, %76 gibi oldukça yük-

sek prevelans oranları bildirilmektedir. Rosen ve arkadaşları ise, kadınların daha yüksek oranlarda cinsel fonksiyon bozukluğu bildirmelerine karşın %68'inin cinsel ilişkilerini çok tatmin edici bulduklarını belirtmektedir. Dolayısıyla kadınlar için cinsel ilişki tatminkarlığı, sadece cinsel fonksiyon ile sınırlı olmamakta ya da çeşitli faktörler nedeni ile bir sorun olarak görülmektedir. Spector ve Carey'in 1990 öncesi çalışmaları derledikleri yazılarında, orgazm bozukluklarının klinik çalışmalarda %18-76 arasında, toplum temelli çalışmalarda ise %5-20 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Lauman, Park ve Rosen (5) ise toplum temelli çalışmalarda seksüel disfonksiyonun her iki cinsten yaygın olduğunu ve erkeklerde %10-52, kadınlarda ise %25-63 arasında değiştiğini belirtmektedir.

Cinsel fonksiyon bozukluğu ile ilgili oranlar ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Amerika'da saptanan %43'lük orana karşın, İngiltere'de %33, İzlanda'da ise %22 oranları bulunmuştur. Amerika ve İngiltere'de yapılan geniş serilere sahip epidemiyolojik çalışmalarda, cinsel fonksiyon bozukluklarının kadınlarda erkeklerden yaklaşık 1.5 kat daha fazla görülmekte olduğu ortaya çıkmıştır. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu prevelansı ile ilgili en geniş seriye sahip çalışmalardan biri, Amerikan Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması verilerinin derlendiği çalışmadır. Bu çalışmada, yaşları 18-59 arasında değişen 1749 kadından elde edilen veriler toplanmış ve erkeklerde cinsel sorun görülme oranı %31 iken, kadınlarda %43 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen kadınlarda azalmış cinsel istek prevelansı %22, orgazm sorunları prevelansı %14 ve cinsel ilişki sırasında ağrı prevelansı ise %7 olarak bulunmuştur (1).

Türkiye'de Kadın Cinsel Fonksiyon Bozukluğu

Ülkemizde kadın cinsel fonksiyonu ile ilgili çalışmalar sınırlı olmakla birlikte giderek artmaktadır. Konu ile ilgili bazı çalışma sonuçları şöyledir (1);

Çayan ve arkadaşları 179 kadın üzerinde yaptıkları çalışmalarında, sigara kullanımı, evlilik süresi, geçirilmiş pelvik operasyonlar ve kontrasepsiyon yöntemlerinin cinsel fonksiyon bozukluğu üzerine anlamlı etkisi saptanmazken; ileri yaş, düşük eğitim düzeyi, çalışmama, kronik hastalık öyküsü, çok sayıda doğum varlığı ve menapozun kadınlarda cinsel fonksiyonu olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm ve memnuniyet ileri yaşlarda azalırken, ağrı yaş ile birlikte artmaktadır.

Yeni ve arkadaşları ise, 134 evli hemşire grubunda yaptıkları çalışmada; problemlerin daha çok istek ve orgazm bozuklukları üzerine yoğunlaştığını ve yaşla birlikte özellikle orgazm bozuklukları ön plana geçtiğini vurgulamışlardır.

Ülkemizde bunların dışında tip 2 diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklar ve gebelik gibi bazı spesifik konuların kadın cinsel fonksiyonları üzerine etkileri araştıran çalışmalarda, hem diyabet hem kronik böbrek yetmezliği, hem de gebelikte cinsel fonksiyonların azaldığı bulunmuştur. Erol ve arkadaşları tip II diyabetik kadınlarda cinsel fonksiyonları sorgulamışlar ve en sık görülen semptomum libidoda azalma (%77) olduğunu, bunu sırasıyla klitoral duyarlılıkta azalma (%62.5), orgazm bozukluğu (%49), vajinal rahatsızlık hissi (%41.6) ve vajinal kuruşluk (%37.5) semptomların izlendiğini ve tüm bunların yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini vurgulamışlardır.

Toplum temelli çalışmalar ülkemizde sınırlıdır. Demirezen ve arkadaşları (3) birinci basamak sağlık merkezine gelen 40 yaş altı 123 genç kadında cinsel disfonksiyon prevalansını %67.5 olarak belirlemiş ve yaş, eğitim düzeyi, ekonomik durum ile cinsel fonksiyon bozukluğu arasında ilişki bulmuşlardır.

Kadın Cinselliği ve Risk Faktörleri

Amerikan Ulusal Sağlık ve Sosyal Araştırması verilerine göre, kadın cinsel fonksiyon bozukluğu üzerine çeşitli risk faktörlerinin etkileri de araştırılmıştır.

- Sağlık sorunun olması, cinsel ilişki sırasında ağrıya neden olmaktadır
- Üriner sistem semptomları cinsel ilişki sırasında ağrı ve uyarılma sorunlarına yol açmaktadır
- Sosyoekonomik durum diğer bir risk faktörüdür ve ekonomik durumda gerileme cinsel fonksiyon bozuk-

luğuna neden olabilmektedir.

- Tecavüz, cinsel taciz gibi travmatik olay yaşayan kadınlarda, uyarılma sorunu ortaya çıkmakta ve bu olayların cinsel fonksiyon üzerine uzun yıllar devam eden olumsuz etkileri devam etmektedir.
- Menapozun kadınlarda cinsel fonksiyon üzerine olumsuz etkisi olmaktadır. Menapoz sonrası orgazm sorunları, lubrikasyon azalması ve ağrılı cinsel birleşme sorunları ortaya çıkmaktadır.
- Üriner inkontinans ve pelvik organ prolapsusu kadın cinsel fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Vajinal innervasyonun bulunduğu anterior vajinal duvarı ilgilendiren vajinal operasyonların da cinsel fonksiyonlar üzerine potansiyel olumsuz etkileri vardır.
- Partner ve partnerin seksüel sorunları, çalışma hayatı, stres ve günlük yaşam sorunları gibi pek çok faktör, kadın cinsel fonksiyonlarını dolaylı olarak etkilemektedir (1).

Kadın Cinselliğinde Tanılama ve Sınıflandırma

Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunu tanılanmasında kadınlarda cinsel fonksiyon indeksi (Brief Sexual Function Index for Women, BSFI-W), Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (Female Sexual Function Index-FSFI), Cinsel Fonksiyon Anketi (Sexual Function Questionnaire - SFQ) gibi geçerli ve güvenilir birçok araç kullanılmaktadır (6). Ülkemizde yapılan çalışmalarda kadın cinsel fonksiyonun istek, uyarılma, kayganlık, orgazm, tatmin ve ağrı alt boyutlarında sorgulandığı FSFI ile değerlendirilmektedir.

Amerikan Ürolojik Hastalıklar Kurumu (American Foundation of Urologic Disease) tarafından kadın cinsel fonksiyon bozukluğunu 1998 yılında 7 ayrı sınıfta incelemiştir. Bu sınıflandırma temel alınarak Uluslar arası Kadın Cinsel Sağlık Çalışmaları Derneği (International Society for Study of Women's Sexual Health, Amsterdam 2003) yıllık kongresinde yeniden düzenlenmiş ve aşağıdaki şekilde tekrar değiştirilmiştir. Buna göre kadın cinsel fonksiyon bozuklukları;

- Cinsel istek bozuklukları (hipoaktif cinsel istek, tiksinti)
- Uyarılma bozuklukları
- Subjektif cinsel uyarılma bozukluğu
- Genital uyarılma bozukluğu
- Kombine uyarılma bozukluğu (subjektif+genital)

Persistan uyarılma bozukluğu
Orgazm bozuklukları
Disparoni
Vajinismus
Cinsel aversiyon (tikinti) bozuklukları
Non-koital genital ağrı bozukluğu olarak sınıflandırılmaktadır (1).

Özetle, ülkemizde kadın cinsel fonksiyon bozukluğuna ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Birçok sosyal, kültürel ve toplumsal özellikler ülkemizde kadınların cinsel sorunlarını ifade edebilmelerini önemli ölçüde engellemektedir. Bununla birlikte birçok sağlık çalışanı da cinselliğe ilişkin anamnez almamaktadır. Sonuç olarak problem, gizli bir şekilde yaşanmaya devam edilmektedir. Bununla birlikte üniversitelerin Androloji polikliniklerine başvuran kadın sayısı, yürütülen çalışmalarla birlikte giderek artmaktadır. Kuruma gelen kadın profilinin ise eğitimi, sosyo ekonomik düzeyi yüksek ya da bilinçli kadın grubunu oluşturduğu gözlenmektedir. Bu profil ise ülkemizde kadın popülasyonunun küçük bir bölümü yansıtmaktadır. Bu açıdan,

Kaynaklar:

1. Önem K, Ahmedov I, Kadioğlu A. Kadın Cinsel Fonksiyonun Patofizyolojisi, Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, Ed. Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman M.Ö., Çayan S, Usta MF, Kendirci M, Türk Androloji Derneği Yayını, İstanbul, 2004, s. 620 – 629.
2. Jyoti Y, Gemmarelli LA, Ratakonda U. Female sexuality and common sexual dysfunction and management in a primary care setting, Prim Care Update Ob/Gyns 2001; 8 (1): 5 – 11.
3. Demirezen E, Erdoğan S, Önem K. 6. Ulusal Androloji Kongresi, 8-11 Haziran 2005 İzmir, Kongre Özet Kitabı, s. 27.
4. Anastasiadis AG., Davis AR, Ghafar MA, Burchart M, Shabsigh R. The epidemiology and definition of female sexual disorders, World J. Urol 2002; 20: 74 – 78.
5. Lauman ED, Paik A, Rosen RC. Sexual Dysfunction in the United States, Prevalance and Predictors, JAMA 1999, 281 (6): 5537 – 5544.
6. Rosen RC. Assesment of Female Sexual Dysfunction: Review of Validated Methods, Fertility and Sterility 2002, 77(4) : 89- 93.

toplum temelli daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, yurt dışı literatürde de toplum temelli çalışmaların artırılmasına ve bu birimlerde çalışan sağlık profesyonellerinin önemli rolleri olduğu vurgulanmaktadır (2).

Birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında tüm ülke genelinde bulunan 'Sağlık Ocakları' ve 'Ana Çocuk Sağlığı Merkezleri' ülkemizde kadın ve çocuk odaklı hizmetlerin sunulduğu dolayısıyla toplumun her kesimi ve daha çok kadınlar tarafından kullanılan önemli merkezlerdir. Bu özelliğinden dolayı bu birimlerin kadın cinsel sağlığının değerlendirilmesi, sağlık eğitim programları ile kadınlarda bu konuda bilinç oluşturulması, bu konuda sorun yaşayan kadınların erken dönemde belirlenerek ayrıntılı tetkik ve tedavi için uygun merkezlere sevk edilmesinde kilit noktalar olabilecekleri düşünülmektedir. Bu amaçla bu birimlerde çalışan sağlık profesyonellerinin ve özellikle kadın sağlık çalışanlarının kadın cinselliği konusunda bilgili olmaları, birime gelen kadınların risk faktörleri açısından değerlendirilerek cinselliğe ilişkin anamnez alınmaları büyük önem taşımaktadır.

Vajinismusun psikososyal yönü

Araş Gör. Msc. Leyla Küçük , Doç Dr. Sevim Buzlu

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı

Vajinismus cinsel birleşme sırasında kadının vajen kaslarının (özellikle de pubococcygeus (P C) kaslarının istemsiz bir şekilde kasılması ve bunun sonucunda cinsel birleşmenin olmaması veya çok zor olması durumudur (1-4).

Kadının kontrolü dışında olan bu kasılmalar; sadece cinsel ilişki esnasında değil, kadının jinekolojik muayene, tampon kullanımı yada parmağın vajene sokulması gibi girişim içeren durumlarda da tetiklenebilir ve kişide endişe, korku ve panik hali yaratır (3,1,5,2).

Vajinismus sorunu olan kadınlarda, vücut ve zihin asla cinsel ilişkiye yönelik ortak ve olumlu bir deneyime sahip değildir. Bu kadınlarda olumsuz cinsel mesajlar bulunmaktadır. Başarılı bir vajinismus tedavisinde; bu kasların yeniden çalıştırılması ve kasılmaların ortadan kaldırılması hedeflenir. Tedavideki temel unsura “kas belleğinin yeniden oluşturulması” da diyebiliriz (3).

Vajinismusun en yaygın nedenleri psikolojik kaygılardır. Psikolojik kaygılar arasında; çocukluktan kalma korkular, aşırı katı bir toplum düzeni içinde yaşama, katı ahlak kuralları ve tabular, suçluluk, ayıp, günah gibi kavramların bilinç altına yerleşmesi, cinsellik ve ilk deneyim konusunda yerleşmiş yanlış bilgi ve önyargılar, bilinç altında penisin vücuda girişine karşı bir korkunun olması gibi nedenler vardır (6,3,1).

Vajinismus olan kadınlar, çoğunlukla çocuksu özellikler gösteren, erişkin bir kadın olmaya karşı isteksiz, cinsel kaçınmaları olan ve cinsel açıdan deneyimsiz kişilerdir. Cinsel güvensizlikleri, korkuları ve çatışmaları nedeniyle kırılgandırlar (6,7). Vajinismuslu kadınların kurallara uyan, kızgınlığını dışa vurmayan, sürekli bir kabul ihtiyacı içinde olan ‘iyi kızlar’ oldukları belirtilmektedir (6,7). Bu kadınlar genellikle baskıcı ve otoriter olan babalarının tersi özellikler gösteren kişileri eş olarak seçme eğilimindedirler. Eşleri nazik, kibar ve pasiftir. Master ve Johnson vajinismusun etyolojisinde dört etken üzerinde durmuştur:

- Ešte cinsel işlev bozukluğu
- Dinsel tutuculuk

- Cinsel taciz ve şiddete maruz kalmak
- Öncelikli eşcinsel özdeşleşme (6).

Vajinismusun psikolojik etkenlerini genel olarak şöyle sıralayabiliriz (1,6,7).

Baskıcı otoriter baba; vajinismuslu kadının özelliklerinden birininin bu kadınların babanın otorite figürü olduğu bir evde büyüdükleri, sürekli fiziksel ve sözel şiddet gördükleri ve babalarında, otorite saplantısı, ceza uygulama ve alkol kullanma öyküsü olduğu belirtilmiştir (6,7,2).

Baba kız ilişkilerinde güçlükler; kızlarıyla sorunlu ilişkileri olan, genellikle obsesif kişilikli, antisosyal babaların etyolojide önemli bir etmen olduğu bildirilmektedir. Vajinismuslu kadınların babalarıyla yakın ve emosyonel ilişki kurma olanaklarının az olduğu belirtilmektedir (6,7,3,2).

Zayıf, güçsüz anne; babaları şiddet uygulayan vajinismuslu kadınlarda aynı zamanda kimlik konfüzyonu gözlemlenmiştir. Kocasından dayak yiyen ya da kızını baba dayacağından koruyamayan annelerin zayıf bir kadın modeli oluşturdukları söylenebilir. Dayak atan baba ile dayak yiyen anneden oluşan aile modelleri, aynı zamanda erkek ve kadın rollerini katı bir biçimde ayırdığından ve erkeklerin şiddet uygulayan kişiler olarak algılanmasını sağladığından da vajinismus etyolojisinde önemli olabilir (3,6,7).

Cinselliği değersizleştiren/aşağılayan aile; vajinismus olan kadınların annelerinin sıklıkla cinselliği değersizleştirdikleri gözlenmektedir. Muhtemelen kendi cinsel yaşamlarının tatmin edici olmamasına bağlı olarak bazen kibar, iyi örtülmüş, ilişkilere ve bakış açılarına yansımış bir şekilde, bazen de açıkça, cinsellik hem aşağılanmakta hem de kontrol edilmektedir. Bu annelerin kadın ve erkek rollerini kesin olarak ayırdıkları, cinselliği sadece erkeklerin istediği ve hayvani bir şey olarak gördükleri söylenebilir. Bu anneler kızlarına da cinselliği ve cinsel organları kirli ve hayvansı şeyler olarak yansıtırlar (6,3).

Cinsel organlardan iğrenme veya hoşlanmama; vajinismuslu kadınlar genellikle kendi cinsel organlarıyla ilgili

utanç, iğrenme ve hoşlanmama duyguları taşırlar. Bu duygular ve yanlış bilgiler, kendisi de cinsel organlarından hoşlanmayan, cinsel birliktelikten zevk almayan ve bazı durumlarda vajinismus olabilen annelerden öğrenilmiştir (1,2,6).

Olumsuz dinsel şartlanma; vajinismuslu kadınların bir kısmında dinsel şartlanma görülür. Bu hastaların büyüdüğü ailelerde ebeveynler normalden daha fazla dinsel kuralların uygulanmasını isterler. Cinsel ilişkilerde sorumluluğun gelişmesine izin vermezler ve cinsellikten uzaklığı saygınlıştırırlar. Bu tür evlerde cinsellik bir anksiyete kaynağıdır. Dinsel ve ahlaki değerler, cinsel ilgi ve ilişkilerin hepsinden suçluluk ve utanç ortaya çıkarıcıdır. Eşinin ve kızlarının cinsellikle ilgilenmemesini ve yüksek ahlaki bir düzey tutturmasını isteyen, cinsel ahlak saplantılı bir baba ve onun bu isteklerini yerine getiren, kızların babanın isteklerine uymaya zorlayan bir anne vardır (6).

Cinsel şiddet; vajinismuslu kadınlarda yüksek oranda cinsel şiddete maruz kalma öyküsü saptanmıştır. Bazı kadınlarda tecavüz ya da ensest deneyimi vardır. Birçok kadın geçmişindeki cinsel şiddetin vajinismus neden olduğunun farkındadır (1,2,8).

Eşcinsel özdeşleşme; Masters ve Johnson vajinismuslu kadınların bir bölümünün eşcinsel özdeşleşme gösterdiklerini belirtmişlerdir. Heteroseksüel cinsel ilişki, cinsel kimliğin reddi anlamına geleceğinden olanaksızdır. İstenmeyen heteroseksüel cinsel ilişki böylelikle vajinismus tarafından engellenmiş olur (6).

Yanlış bilgiler ve inanışlar; vajinismuslularda cinsel birleşmenin imkansız veya çok zor olduğu; cinsel birleşmenin çok acı verici, büyük oranda kanamalara veya hastalanmaya hatta ölüme yol açabileceği düşüncesi yaygındır. Penisin vajinaya giremeyecek kadar büyük olduğuna, bir kısım hasta ise sadece kendilerinin başka kadınlardan farklı olarak küçük bir vajinaya sahip olduğuna inanır (1,6,3).

Kızlık zarını yitirme korkusu; kızlık zarının kutsallığı ve korunmasına önem verilmesi gibi kültürel faktörler de vajinismus gelişiminde etkilidir. Geleneksel ve bekaretin önemli bulunduğu topluluklarda vajinismusun daha sık görülmesinin önemli nedenlerinden biri budur. Çocukluktan itibaren kızlık zarını özenle koruması öğretilmiş bir kadın, evlendiği zaman bile sahip olduğu bu değerli şeyi kaybetmek istemeyebilmektedir (1,3,6).

Cinsel tabular, mitler, inanışlar; cinsel tabular, mitler özellikle cinselliğin erkeğin istediği ve kadınların katlan-

ması gerektiğini telkin eden inanışlar vajinismus gelişimine katkıda bulunabilir. Mastürbasyonu ve kadının bedenini tanımamasının engelleyen inanışlar ve mitler de vajinismus gelişimine katkıda bulunabilir. Kendi bedenini tanımayan, cinsel duygulanımını bilmeyen kadınlarda cinsel sorunlara yatkınlık olacağı açıktır (6,7,3).

Pasif, bağımlı eş; vajinismuslu eşlerinin, pasif, bağımlı, aşırı düşünceli ve eşleriyle bilinçdışı bir anlaşma içinde, cinsel birleşmeden kaçınan kişiler olduğu belirtilmektedir. Vajinismuslu bir kadını seçen erkekle, pasif, bağımlı bir eş seçen kadının oluşturduğu ikilide eşlerin her biri diğerindeki agresyondan korkar ve cinsel birleşme sürekli ertelenir (6,8).

Vajinismuslu kadınların eşlerinin cinsel deneyimleri azdır. Cinsel anlamda girişken değillerdir. Bir çoğunun evlilik öncesi başka kadınlarla da cinsel deneyimi oldukça sınırlıdır. Eşleriyle tanışma ve nişanlılık dönemlerinde cinsel yakınlık ve ilişki kurma konusunda oldukça kaçınan davranırlar. Evlilik öncesinde cinsel birleşme girişimi pek olmadığı gibi cinsel yakınlaşmaları da sınırlıdır. Söz konusu cinsel yakınlaşma çeşitli dokunma ve öpüşmelerden ileri gitmez (6,8,3).

Eşinde vajinismus sorunu olan erkeklerde oluşabilecek psikolojik durumlar şunlardır;

Reddedilme: Eşler genellikle reddedilmekten yorulduklarını belirtir ve eşinin kendileri ile cinsel birlikteliğinin olmamasının sebebi olarak kendilerini suçlarlar.

Empati kurma: "Bunu başkaları öğrenirse karım mahvolur, bu kadar çok acıya maruz kalması çok kötü hissetmeme sebep oluyor, kendimi çok kötü hissediyorum, tı kandım, ne yapacağımı bilmiyorum" gibi ifadeler kullanırlar.

Uzaklaşma: Ya kendilerini işe vururlar, ya da başka partner düşünürler (8,3).

İlk başarısızlıktan sonra eşler çekinir ve cinsel birleşme girişimlerini bir süre sonra bırakırlar. Tedavi uzun zaman sonra, örneğin çocuk sahibi olma isteği büyük boyutlara ulaşıncı ciddi olarak düşünülür. Vajinismus sorunu ile penetrasyon sağlayamayan eşler cinsel bilgisizlikleri ve deneyimsizlikleri yüzünden kendilerini güçsüz ve başarısız hisseder, sorunun kendilerinde olduğunu düşünerek ürologlara gidip tedavi olmaya çalışırlar. Bu nedenle cinsel işlev sorunu yaşayan eşlerin birlikte incelenip, bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmeleri ve çok iyi teşhis edilmeleri gerekmektedir (9).

Vajinismus bir hastalık değil, bir problemdir. Ve de bu problemi yalnızca kadına yönelik bir problem olarak değil, çifte ait olarak görmek gerekir. Bilinç altındaki gereksiz

korkuları yenmek için kadının ve erkeğin rahatlatılması, gevşemesi, heyecan ve korkuları yatıştırarak bir ortam oluşturulması için uygun destek sağlanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Selby J. *Psychosexual and Emotional Care. Women's Sexual Health.* Gilly Adrews Ed. Harcourt Brace And Company Limited, London, 1998;445-47.
2. Katz D, Tabisel RL. *Vaginismus: Etiology and Management.* *Obstetrics Gynecology.* 2001;97 (4):27-28.
3. Eserdağ S. *Vajinismus (www.jinekolog.net.)*
4. Schultz W, Basson R, Bink Y. *Women's Sexual Pain And Its Management.* *Journal Of Sexual Medicine.* 2005; 2 (3):301.
5. İncesu C. *Vajinismus. Cinsel İşlev Bozuklukları. Organon İlaç Yayınları, İstanbul, 2005:6-8*
6. Şahin D, Kayır A. *Vajinismusun Psikososyal Nedenleri. Sık Görülen İki Cinsel İşlev Bozukluğu: Vajinismus ve Erken Boşalmada Değerlendirme Tanı ve Tedaviler. Roche Yayınları, İstanbul, 2001;97-101.*
7. Kayır A. *Cinsel tedavide etkileşim ve tutumlar. XXIV. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi; 19-23 Eylül, GATA, Ankara, 1988.*
8. Oktay M, Tombul K. *İki Yüz Vajinismus Vak'ası ve Eşlerin Psikolojik Yönünden İncelenmesi. Yeni Symposium Dergisi. 2003; 41(3) 115-119.*
9. Meston C, Rellini A. *Sex Therapy For Women's Sexual Concerns. The Female Sexual Psychology Laboratory. (www.Mestonlab.com.)*

Stres üriner inkontinans tedavisi için yapılan vajinal girişimler sonrası kadınlarda cinsel fonksiyon

Op. Dr. Ali Ayyıldız, Op. Dr. K. Turgay Akgül, Doç. Dr. Cankon Germiyanoglu
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

Giriş

Stres üriner inkontinans (SUI), unstabil üretra veya mesane kontraksiyonu olmaksızın fiziksel stres esnasında karın içi basıncının aniden artmasına bağlı olarak idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır. Cinsel ilişki esnasında idrar kaçırma SUI'lı hastalarda yaygın bir semptomdur (1-4). Sutherst ve arkadaşları idrar kaçırma nedeniyle başvuran kadınların yaklaşık yarısında cinsel aktivitenin negatif olarak etkilenmiş olduğunu ve SUI'ı olan kadınların mesane instabilitesi olan kadınlara göre daha fazla cinsel problemlere sahip olduklarını belirtmişlerdir (5).

Genital desensus veya üriner inkontinans gibi pelvik taban hastalıkları toplumda yaygın olarak görülmektedir. İsveç'te 40 yaşın üzerindeki bütün kadınların %15'i bu durumdan etkilenmektedir (6-8). Kuzey Amerika bölgesinde yaşayan kadınların prolapsus veya inkontinans nedeniyle ameliyat olma riski hayat boyunca %11'dir (13). Stres üriner inkontinans veya prolapsus dört kadından birinde cinsel fonksiyon ve yaşam kalitesini anlamlı olarak etkilemektedir (9-13).

Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu

Kadınlardaki cinsel cevap döngüsü, istek, uyarılma, orgazm ve çözülme kapsayan dört fazlı bir modeldir (14). 1998 yılında Amerikan Ürolojik Hastalıklar Federasyonu, kadın cinsel işlev bozukluklarını (KCİB) hipoaktif cinsel istek bozuklukları, cinsel uyarı bozuklukları, orgazm bozuklukları ve cinsel ağrı bozuklukları olmak üzere dört gruba ayırmıştır (15). Kadın cinsel işlev bozukluklarının klinik belirtileri vajinal kayganlığın azalması, ilişki sırasında ağrı ve huzursuzluk, azalmış uyarı, ve orgazma ulaşmada güçlük olarak sıralanabilir. Vajinal konjesyon, vajinal duvar kalınlaşması, gerginlik, mukus sekresyonunun üretimi gibi faktörler cinsel fonksiyonlar açısından önemlidir (16).

Pelvik taban hastalıkları, yaşlı ve orta yaşlı kadınlarda cin-

sel fonksiyon bozukluğunun iyi bilinen nedenleridir (11,17-18). Mesane ve üretranın vajinal kanala olan yakın komşuluğu, alt üriner sistem fonksiyon bozukluğu ve cinsel bozukluklar arasında bir ilişki olmasına neden olabilmektedir.

Sağlıklı popülasyona bağlı olarak günümüzde kadınlar ileri yaşlara kadar cinsel olarak aktif kalmaktadırlar (19). Yapılan çalışmalar, orta yaş ve yaşlı kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunun %8-13 oranında disparoni ile birlikte olduğunu göstermektedir (20,21).

Vajinal Anatomi

Posterior vajina genişliği yapılan çalışmalarda ortalama 7-11 cm olarak rapor edilmiştir (22,23). İntroital çapın normal veya ortalama ölçüleri tanımlanmamıştır. İntroital çap; çok doğum, menopoz, östrojen durumu ile ilgili faktörlere vajinal çapa göre daha fazla bağımlıdır ve introital çap anal sfinkter ve perineal bölgenin özellikleri ile de etkilenmektedir (22). Posterior kolporafiden (24,25) veya sakrospinöz ligament fiksasyonundan sonra vajinal daralmaya bağlı olarak disparoniyle birlikte cinsel fonksiyonda kötüleşme tanımlanmıştır.

Cinsel uyarı ile kadınlarda vazodilatasyon gelişen pelvik yapılar; klitoris, labia minör ve vestibüler bulbuslardır. Vestibüler bulbuslar, üretranın her iki yanında bulunurlar ve cinsel uyarı sonucu bu yapılarda oluşan vasküler değişiklikler otonomik sinirlerle kontrol edilir. Klitorisin ve bulbusun kanlanması artması, erkeklerdeki ereksiyon olmasının kadınlardaki homologudur ve otonomik sinir sisteminin kontrolü altındadır (26). Bu otonomik sinirlerde pelvik veya vajinal cerrahi sırasında gelişebilecek hasarlanmalar, kadınlarda uyarılma bozukluğu tarzında cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.

Vajinal cerrahiden sonra gelişen cinsel işlev bozukluğu için anatomik neden klitoris ve kadın üretrası arasındaki ilişkiye bağlı olabilir. Klitoris, ventral olarak geniş üretral plak ve dorsal olarak nörovasküler demet ile birlikte glans

klitoris ve iki korporal cisimcik içermektedir. Klitorisin nörovasküler demetinin dağılımı penisteki gibidir. Üretral plak korporal cisimlere komşudur, ventral kordiyeye neden olmaktadır (27). O'Connel ve arkadaşları, üretrayı anterior vajinal duvarda gömülmüş perineal ve pelvik bir konduit olarak tanımlamışlardır (28).

Klitoris, erektil dokudan oluşan hasarlanabilir bir yapıdır (29). Sling prosedürleri esnasında klitorisin kruslarından geçilip, perfore edilebilir. Ayrıca bant paraüretral yerleştirilirken klitoris cismi ve bant arasında interferens meydana gelebilir.

Maaita ve arkadaşları (30), ön vajinal duvarda erotik sensitivenin küçük bir bölgesi olarak G noktasını düşülmüşlerdi. Shafik ve arkadaşlarının vajinal elektrik aktivitesi üzerine olan son çalışmalarında ise proksimal vajinanın uyarılması bir pacemaker ile geciktirilmiştir. Bu olay G noktasına bağlı olabilir (31). Vajinada fosfodiesteraz-5 enziminin varlığı ve doku dağılımı D'Amati ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (32). Nitrik oksit sentaz ve fosfodiesteraz-5'in birlikte uyarılması kadın cinsel işlevinde fizyolojik bir rol oynayabilir. Maaita ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri gibi, bu sistemin vajinal cerrahi ile hasarı cinsel işlev kaybının bir nedeni olabilir (30). Ancak, Önem ve Kadioğlu bir derlemede, vajinal dokuda nitrik oksit sentazın az miktarda bulunduğunu, bu nedenle nitrik oksitin vajinal kan akımında majör bir rolü olmadığını bildirmişlerdir (14).

Anti-inkontinans vajinal girişimler sonrası cinsel işlev bozukluğu

Kadın cinsel işlev bozuklukları, SUI cerrahisi sonrası olumlu veya olumsuz yönde etkilenebilir. Vajinal cerrahi sonrası görülen KCİB'nun nedenleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Vajinal cerrahi sonrası cinsel fonksiyon bozukluğu nedenleri

A) Organik nedenler

- Anatomik
- Fizyolojik (Klitoral ve vajinal vasküler yetmezlik sendromu)
- Vasküler (İliohipogastrik ve pudental arterde cerrahi hasarlar)
- Sinirsel
- Hormonal

B) Emosyonel

- Durumsal faktörler

C) Psikolojik

- Strese yol açan çevresel faktörlerin tümü
- Cinsel hayatın sona ermesi
- Mental problemler (anksiyete, depresyon vb.)

Klitoral vajinal vasküler yetmezlik sendromu, genital kan akımının azalmasına yol açarak vajinal düz kaslarda fibrozis ve bunun sonucunda da vajinal kuruluk ve disparoni oluşturur (33).

Cinsel fonksiyonların operasyondan sonra devam edebilmesi için cinsel ilişki açısından uygun bir vajinal uzunluğun ve kalibrasyonun korunması gereklidir. Özellikle posterior onarımlardan sonra görülen vajinal incelleme ve daralma %17 oranında KCİB'na neden olmaktadır (34). Ancak vajinal daralmanın operasyon sonrası görülen KCİB'nun tek nedeni olmadığı açıktır. Vajinanın innervasyonu vajen duvarının anterior ve distal kısımlarında yoğunlaşmış durumdadır (34). Özellikle bu bölgeyi ilgilendiren SUI ve sistosel onarımına yönelik operasyonlar innervasyon ağrını etkileyebilmektedir.

Tension free vaginal tape (TVT) yöntemini takiben cinsel fonksiyon ve işeme fonksiyonuyla ilgili az bilgi bulunmaktadır. TVT'den sonra cinsel fonksiyonlarda özellikle disparoni ya da ilişki esnasında kaçacağı olan hastalar olmak üzere iyileşme umulmaktadır. Bununla beraber, TVT'nin cerrahi hasara bağlı olarak cinsel aktiviteye zarar verebilmesi de mümkün olabilir (35).

Cinsel ilişki için vajina genişliğinin ve kalibrasyonunun uygunluğunun korunmasıyla cinsel fonksiyonun sürdürülmesi, idrar kaçırma ve pelvik organ prolapsusu için uygulanan rekonstrüktif cerrahinin bir amacıdır (22).

Lemack ve Zimmern'in çalışmalarında (29), SUI nedeniyle modifiye dört köşe mesane boynu süspansiyonu veya anterior vajinal duvar süspansiyonu tedavisi uygulanmış hastaların %20'si cinsel ilişki sırasında ağrı tanımlamışlardır. Hastaların %18'i ise cerrahi sonrası cinsel ilişkinin daha da zorlaştığını bildirmiştir. Yazarlar, SUI tedavisi amacıyla uygulanan vajinal cerrahiden sonra KCİB geliş-

memesi için kontrendikasyon yoksa hormon tedavisini önermektedirler (29).

Maaita ve arkadaşları TVT sonrası cinsel işlev ile ilgili retrospektif çalışmalarında cerrahiden sonra cinsel işlevde %14 oranında kötüleşme bildirmişlerdir (30).

İsveç'te yapılan prospektif bir çalışma, SUL'a bağlı cerrahiden sonra cinsel istek ve disparonide sınırlı bir iyileşme görüldüğünü, ancak orgazmik fonksiyonun etkilendiğini belirtmektedir (3). Black ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada ise, kadınların %22'sinde SUI cerrahisinden sonra 12. ayda düzeldiğini iddia edenlerin %13'ünde cinsel işlev bozukluğuna rastlanmıştır (17). TVT ile tedavi edilmiş SIU'lu hastaların cerrahiden sonra cinsel işlevleri ile ilgili retrospektif çalışmada ise, aksine cinsel işlev açısından anlamlı bir farkın olmadığı gösterilmiştir (36).

McCoy (37) cinsel davranış envanteri; disparoni, vajinal kuruluk, orgazm, uyarılma, hoşlanma, cinsel ilgi, cinsel aktivitenin aşırı varlığı ve partner ilişkisi ile ilgili durumları sorgulayan toplam 9 sorudan oluşmaktaydı. Cinsel davranış envanteri, 101 hastaya hem cerrahi öncesi hem de sonrası uygulanmıştı. Hastaların 88'i hem cerrahiden önce hem de cerrahiden bir yıl sonra cinsel olarak aktifler. İnkontinans nedeniyle opere edilen 6 kadın cerrahiden pişmanlık duymuşlardı. Sağlıklı kontrol grubunun olmaması ve vajinal yaklaşımla abdominal yaklaşımın karşılaştırmasının yapılmaması çalışmanın eksik yönleri olarak değerlendirilebilir. Hastaların %84'ü operasyondan memnun, %8'i ise memnun değildi. Cerrahiden bir yıl sonra McCoy'a göre total cinsel skorda azalma %74 kadında mevcuttu. Ayrıca cerrahi öncesine göre karşılaştırıldığında 5 kadın cinsel ilişki esnasında daha fazla ağrı tanımladılar. Disparoni, daha çok olarak prolapsus için ameliyat edilen kadınlarda gözlemlendi. Bu değişikliklerin yaşla izah edilemeyeceğini söylemek, bir yıllık takip süresinin kısalığı nedeniyle yanlış olmayacaktır.

Cerrahiden sonra cinsel fonksiyonların azalmasında; zamanla oluşan skarlaşma, vajinal duvarın elastikiyetinin azalması, sinirlerin operasyona bağlı harabiyeti, ereksiyon refleksinin kaybı, kan dolaşımının azalması gibi faktörlerin

etkili olduğu düşünülebilir. Diğer bir neden anatomik düzeltilmeden sonra gelişebilecek pelvik taban disfonksiyonudur (19).

Posterior kolporafi ve Burch kolposuspansiyonun kombinasyonu özellikle disparoninin nedeni olduğu öne sürülmektedir (22). Kolporafiden sonra ise disparoni prevalansı çoğu çalışmalarda %21-27 arasında değişmektedir (25,34,38). İntroital çap, cerrahiden sonra ortalama 1,4cm azalma göstermekte ve bu daralma çoğu kadında semptomların artmasıyla korele görünmemektedir (22). Ayrıca semptomatik ve semptomatik olmayan kadınlar arasında çap azalması yönünden anlamlı bir fark yoktur (18).

İnkontinans tedavisinde uygulanan sling prosedürleri tüm olarak cinsel işlev bozukluğuna yol açmasalar da, bazı cinsel işlev parametrelerini etkileyebilmektedir. Bu parametrelerin başında ise operasyon uygulanmış kadınlar arasında oldukça sık rastlanan cinsel ilişki sırasında ağrı şikayeti gelmektedir. Ancak yine de cinsel ilişki sırasında oluşan inkontinanstaki, uygulanan operasyon sayesinde kurtulan kadın hastalar, disparoni semptomuna rağmen cinsel işlev yönünden anlamlı bir iyileşme bildirmektedirler.

Sonuç

İnkontinans nedeniyle vajinal girişim planlanan hastalar, operasyondan sonra genel bir cinsel işlev bozukluğu gelişirse de özellikle disparoni gibi bazı cinsel işlev parametrelerinde kötüleşmeler olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Operasyon sırasında ise sinir innervasyonunun yoğun olduğu anterior vajinal epitelyumun insizyonunda ve eş zamanlı uygulanacak posterior kolporafide dikkatli olunmalıdır.

Vajinal konturun saptanması için geliştirilecek objektif bir tayin metodu ile ilgili yapılacak çalışmalar özellikle postoperatif dönemde görülen disparoniyi açıklama konusunda bizlere bir fikir verebilir. Ayrıca vajinal prosedürlerden sonra cinsel aktivitenin yeniden başlaması için gerekli optimal süre de yapılacak geniş popülasyonlu çalışmalar ile saptanabilecektir.

Kaynaklar:

1. Iosif CS. Sexual function after colpo-urethrocystopexy in middle-aged women. *Urol Int.* 1988; 43: 231-233.
2. Clark A, Romm J. Effect of urinary incontinence on sexual activity in women. *J Reprod Med.* 1993; 38: 679-683.
3. Berglund AL, Fugl-Meyer KS. Some sexual characteristics of stress incontinent women. *Scand J Urol Nephrol.* 1996; 30: 207-212
4. Shaw C. A systematic review of the literature on the prevalence of sexual impairment in woman with urinary incontinence and the prevalence of urinary leakage during sexual activity. *Eur Urol.* 2002; 42: 432-440.

5. Sutherst J, Brown M. Sexual dysfunction associated with urinary incontinence. *Urol Int*. 1980; 35: 414-416.
6. Samuelsson EC, Arne Victor FT, Tibblin G, Svärdsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 299-305.
7. Milsom I. The prevalence of urinary incontinence. *Acta Obstet Gynaecol Scand*. 2000; 79: 1056-1059.
8. Uustal Fornell E, Wingren G, Kjolhede P. Prevalence of urinary and fecal incontinence and symptoms of genital prolapse in women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003; 82: 280-286.
9. Hagglund D, Walker-Engström ML, Larsson G, Leppert J. Quality of life and seeking help in women with urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80: 1051-1055.
10. Simeonova Z, Milsom I, Kullendorff AM, Molander U, Bengtsson C. The prevalence of urinary incontinence and its influence of the quality of life in women from an urban Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 546-551.
11. Yip S-K, Chan A, Pang S, Leung P, Tang C, Shek D, Chung T. The impact of urodynamic stress incontinence and detrusor overactivity on marital relationship and sexual function. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: 1244-1248.
12. Gungor T, Ekin M, Dogan M, Mungan T, Ozcan U, Gokmen O. Influence of anterior colporrhaphy with colpoperineoplasty operations for stress incontinence and/or genital descent on sexual life. *J Pak Med Assoc*. 1997; 47: 248-250.
13. Barber MD, Vusci AG, Wyman JF, Fantl JA, Bump RC. Sexual function in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 281-289.
14. Önem K, Kadioğlu A. Erkek ve kadında cinsel siklus döngüsü. *Androloji Bülteni* 2005; 22: 188-191.
15. Goldstein I, Berman JR. Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral insufficiency syndromes. *Int J Impot Res Suppl*. 1998; 10: s84.
16. Levin RJ. The physiology of sexual function in women. *Clin Obstet Gynecol*. 1980; 7: 213-252.
17. Black NA, Bowling A, Griffiths JM, Pope C, Abel PD. Impact of surgery for stress incontinence on the social lives of women. *Br J Obstet Gynecol*. 1998; 105: 615-612.
18. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR. Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 1610-1615.
19. Helström L, Nilsson B. Impact of vaginal surgery on sexuality and quality of life in women with urinary incontinence or genital descensus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84: 79-84.
20. Osborn M, Hawton K, Gath D. Sexual dysfunction among middle aged women in the community. *BMJ* 1988; 296: 959-962.
21. Diokno AC, Brown MB, Herzog AR. Sexual function in the elderly. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 197-200.
22. Weber AM, Walters MD, Schover LR, Mitchinson A. Vaginal anatomy and sexual function. *Obstet Gynecol*. 1995; 86: 946-949.
23. Given FT, Muhlendorf IK, Browning GM. Vaginal length and sexual function after colpopexy for complete uterovaginal eversion. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169: 284-288.
24. Francis WJA, Jeffcoate TNA. Dispareunia following vaginal operations. *J Obstet Gynecol Br Commonw*. 1961; 68: 1-10.
25. Haase P, Skibsted L. Influence of operations for stress incontinence and/or genital descensus on sexual life. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988; 67: 659-661.
26. Yilmaz U, Kromm BG, Yang CC. Evaluation of autonomic innervation of the clitoris and bulb. *J Urol*. 2004; 172: 191.
27. Baskin LS, Erol A, Wu Li Y, Hui Lui W, Kurzrock E, Cunha GR. Anatomical studies of the human clitoris. *J Urol*. 1999; 162: 1015-1020.
28. O'Connell HE, Hutson JM, Anderson CR, Plenter RJ. Anatomical relationship between urethra and clitoris. *J Urol*. 1998; 159: 1892-1897.
29. Lemack GE, Zimmern PE. Sexual function after vaginal surgery for stress incontinence: results of a mailed questionnaire. *Urology*. 2000; 56: 223-227.
30. Maaita M, Bhaumik J, Davies AE. Sexual function after using tension-free vaginal tape for the surgical treatment of genuine stress incontinence. *Br J Urol*. 2002; 90:540-543.
31. Shafik A, El Sibai O, Shafik AA, Ahmed I, Mostafa RM. The electrovaginogram: study of the vaginal electric activity and its role in sexual act and disorders. *Arch Gynecol Obstet*. 2004; 269(4):282-286.
32. D'Amati G, di Gioia CR, Bologna M, Giordano D, Giorgi M, Dolci S, Jannini EA. Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. *Urology*. 2002; 60(1):191-195.
33. Hultgren J, Sjogren B, Soderberg M, Takolander R, Wahlberg E, Wahlberg M et al. Sexual function in women suffering from aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999; 17: 306.
34. Holley RL, Varner RE, Gleason BP, Apfell LA, Scott S. Sexual function after sacrospinous ligament fixation for vaginal vault prolapse. *J Reprod Med* 1996; 41: 355-358.
35. Elzewier HW, Venema PL, Lycklama a Nijeholt AA. Sexual function after tension free vaginal tape (TVT) for stress incontinence: results of a mailed questionnaire. *Int Urogynecol J* 2004; 15: 313-318.
36. Whipple B, Komisaruk BR. Brain (PET) responses to vaginal-cervical self-stimulation in women with complete spinal cord injury: preliminary findings. *J Sex Marital Ther* 2002; 28: 79-86.
37. McCoy NL, Davidson J. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas* 1985; 7:203-210.
38. Kahn MA, Stanton SL. Posterior colporrhaphy: its effects on bowel and sexual function. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 82-86.

Artmış soya alımıyla ilişkili inatçı seksüel uyarılma sendromu

Alison Amsterdam, MD, Nadeem Abu-Rustum, MD, Jeanne Carter, PhD, and Michael Krychman, MD.
All Memorial Sloan-Kettering Cancer Center—Surgery, Division of Gynecology, New York, NY, USA

Giriş: İnatçı Seksüel Uyarılma Sendromu (ISUS), cinsel istek ve/veya genital uyarı olmadan spontan, ısrarlı ve yoğun uyarılma hissedilmesi olarak tanımlanır. Nadir bir yakınma olmakla birlikte, pelvik bölgede artan gerginlik ve mastürbasyon yolu ile bu gerekliliği azaltma gereksinimi nedeniyle hastanın günlük aktivitelerini ve sosyal işlevlerini olumsuz etkileyebilir. ISUS olgularında, istek olmaksızın gelişen fizyolojik uyarılma ve genital konjesyon hisleri vardır ve uzun süre sebat eden bu tablo genelde kendi kendini uyarma ve orgazm ile de azalmaz. Hiperseksüeliteden farklı olarak, ISUS olgularında, aşırı pelvik zonklama veya basınç hissi, cinsel istek olmaksızın bulunmaktadır.

Vaka: 44 yaşında kadın hasta, jinekoloğuna dismenore ve menometrorojisi nedeniyle başvurmuştur. Değerlendirme sırasında, hastada 5-6 aydır süren, günde yaklaşık 15 kere orgazm olmak üzere kendi kendini uyarmasını gerektiren, istek artışından bağımsız, artmış pelvik gerginlik bildirilmiştir. Herhangi bir genitoüriner rahatsızlık bulunmamaktadır. Mesleki ve eğitimsel sorumluluklarını etkilediğinden dolayı, bu durumdan belirgin şekilde rahatsızdır. Sorgulamasında, hasta bu yakınmalarının başlamasından yaklaşık 1 ay önce, günlük 4 pound gibi aşırı soya alımını içeren bir diyetle başladığını belirtmiştir. Fizik muayenede, önceki konizasyonuna ait belirgin skarlanma ve hem abdominal hem pelvik muayenede palpe edilebilen 15 haftalık boyutunda fibroid bir uterusu mevcuttur. Vulva, vajina, rektum ve pap smear normaldir. Serum LH ve FSH değerleri de normal sınırlardadır.

Sonuçlar: Tedavi olarak diyet modifikasyonu ve destek önerileri verilmiştir. Takibin 3. ayında, soya ürünlerinin kısıtlandığı bir diyet uygulanan hasta, rahatsız edici pelvik zonklamayı dindirmek için yıpranmadığını ve sadece gün-

de iki kez tatmin edici bir seksüel aktivitede bulunduğunu bildirmiştir. Ek olarak, dismenore, hipermenore ve polimenore gibi menstrüel yakınmaları da tamamen geçmiştir.

Tartışma: ISUS olan hastalar suçluluk ve utanç yüzünden tıbbi yardıma direnç gösterirler. Seksüel cevaba odaklanmış bazı bilişsel tedavilerde bir miktar başarı yayınlanmıştır. Geleneksel olarak, farmakolojik tedavi oral kontraseptifler, antiandrojenler, anksiyolitikler, antiandrojenler, anestetik jeller veya bunların kombinasyonlarını içerir. Bugüne kadar, belirgin bir fizyolojik etioloji aydınlatılmadığı için tedavide hiçbir ajan evrensel değildir.

Hastanın ilk başvurusunda temel laboratuvar değerlerine bakılmadığından, serum hormon düzeylerindeki değişiklikler saptanamamıştır. Ancak, soya fitoöstrojenlerinden alınan eksojen östrojenlerin aşırılığının hormon reseptörlerini uyardığı hipotezi düşünülebilir. Endometriyum, vajina ve klitoris gibi hedef organlardaki vasküler yapılar üzerine olan etki, hastanın seksüel semptomatolojisi ve menometrorojisinin nedeni olabilir.

Bu, diyet modifikasyonu ile tedavi edilen ilk ISUS olgusudur. Hormonal ve/veya diyetsel faktörlerin bu rahatsızlığa yol açtığı daha önce bildirilmemiştir; ancak bu hastada diyetsel fitoöstrojenlerin azaltılmasının başarısı, hastalığın etiyojisine yönelik görüş sağlayabilir ve potansiyel tedaviler önerebilir. Bu ilginç seksüel sendromu aydınlatmak için daha ciddi araştırmalar gereklidir.

Çeviri:

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

Seksüel disfonksiyonu olan kadınlarda seksüel fonksiyon anketinin tarama aracı olarak kullanılması

Quirk F, Haughie S, Symonds T. The Use of the Sexual Function Questionnaire as a Screening Tool for Women with Sexual Dysfunction. *J Sex Med*, 2 (4); 469-477, 2005

Kadın cinsel disfonksiyonu (FSD) mültifaktöryel, çok boyutlu bir durum olup biyolojik, psikolojik ve kişilerarası ilişkilerin bileşimi olarak değerlendirilir. DSM-IV'de FSD istek, uyarılma, orgazm ve ağrı bozuklukları olarak dört alt başlık altında toplanmış olup 2003 İkinci Uluslararası Seksüel Fonksiyon Toplantısında bu bozuklukların alt tipleri detaylandırılmıştır.

Genel populasyonda seksüel fonksiyon prevalansı ile ilgili bir kaç epidemiyolojik veri bulunmaktadır. Laumann ve arkadaşları %43, Fugl-Meyer ve arkadaşları %47 ve Dunn ve arkadaşları da %41 olmak üzere benzer prevalanslar bildirmişlerdir. Öte yandan Laumann'ın çalışmasında, kadında seksüel fonksiyon bozukluğu %43 ile erkeklerde belirlenen %31 oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Organik, biyolojik yada travma kökenli seksüel problemlerin tedavisi için geliştirilen farmakolojik buluşlar, seksüel bozuklukların özel alt tiplerinin belirlenmesinde çok önemlidir.

Metodoloji ve değerlendirme farklılıklarına bağlı olarak kadın seksüel disfonksiyonu (FSD) ve alt tiplerinin tanımlama ve prevalans oranları değişken olacaktır. Bununla birlikte eğer FSD için güvenilir bir tarama ve değerlendirme testi kullanılabilirse, kadınlarda çok açık bir tablo, hem genel hem de özel gruplar için ortaya çıkacaktır. Seksüel fonksiyonların alt tiplerinin belirlenmesi kompleks bir durum olmakla birlikte basit bir tarama anketi, uzman olmayan biri tarafından kullanılabilir, bu alt tiplerin belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Kadın seksüel fonksiyon anketi (SFQ) geçerli bir tarama

anketi olup kadın seksüel alt tipinin her birinin değerlendirilmesine sahip sorular bulunmaktadır. Çok boyutlu, hasta merkezli ve kişisel beyan esaslı bir testtir. Bu anketin 34 sorusu vardır ve seksüel fonksiyonun arzu, uyarılma-duyu, uyarılma-lubrikasyon, sübjektif uyarılma, hoşlanma, orgazm, ağrı ve partner ile ilişki alanları olmak üzere 8 ayrı alanını değerlendirir. Kısaltılmış formun ise 15 sorusu olup, kadın cinsel tarama anketi olarak kullanılır. Bu test ile arzu, uyarılma-duyum, uyarılma-lubrikasyon ve orgazm alanları sorgulanır. Bu kısaltılmış form, kadın cinsel fonksiyonu olanla olmayanı ayırt etmede faydalıdır.

Bu çalışmada, kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi için geliştirilen seksüel fonksiyon tarama anketinin (SFQ) geçerliliğinin değerlendirilmesi ve aynı zamanda benzer çalışmalarda kullanmak üzere bir hedef kitlenin belirlenmesi amaçlanmıştır. Veriler beş klinik çalışmadan alınmıştır. 18-69 yaş aralığında erkek partneri ile düzenli ilişkisi olan 959 FSD'li hasta ve 201 kontrol olmak üzere toplam 1160 kadın çalışmaya alınmıştır. Alanlara göre Tablo 1'deki skor aralıkları belirlenmiştir.

Sonuç olarak kadın seksüel tarama anketi (SFQ) mevcut kadın cinsel fonksiyon tarama anketi olarak geçerli ve spesifik kadın cinsel alanlarını (istek, uyarılma, orgazm ve ağrı) belirtmede etkindir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Halil Çiftçi

Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Tablo 1. SFQ için alanlara göre tanısal skorlar

SFQ alanı(skor aralığı)	yüksek olasılıkla disfonksiyon	olasılıkla disfonksiyon	düşük olasılıkla disfonksiyon
istek (5-31)	5-16	17-22	23-31
uyarılma-lubrikasyon (2-10)	2-5	6-7	8-10
uyarılma-duyu (4-20)	4-10	11-13	14-20
orgazm (3-15)	3-8	9-11	12-15
ağrı (2-15)	2-8	9-11	12-15

Türk kadınlarında seksüel fonksiyon bozukluğunun prevalansı ve risk faktörleri

Ergun Oksuz, Simten Malhan. Prevalence and Risk Factors for Female Sexual Dysfunction in Turkish Women, *J Urol* (175), 654-658, 2006

Seksüalite nörolojik, vasküler ve endokrin sistemler tarafından düzenlenen kompleks bir süreçtir. Seksüalitenin yaşam kalitesi üzerine olan etkisi ve önemi her geçen gün biraz daha anlaşılmaktadır. Erkek cinsel fonksiyon patofizyolojilerinin anlaşılması ve tedavi protokollerinde oluşan yeni ufuklar kadın seksüel fonksiyon bozukluklarının (FSD) araştırılmasına öncülük etmektedir.

FSD klasik olarak istek, uyarılma, orgazm ve tatmin ile ilgili bozuklukları içerir. FSD, kadınlarda değişik yaş gruplarında %22-93 arasında değişen oranda görülen bir sağlık problemidir. Bozulan seksüel fonksiyonlar kadının özgüvenine ve diğer insanlarla ilişkisine zarar verebilir. Seksüel fonksiyon bozukluğunu tanımlamak için uygun kılavuzları kullanmak gerekmektedir. Bu çalışmada bizde Female Sexual Function Index (FSFI)'in Türkçe versiyonunu kullandık. Bu çalışmada Türk kadınlarında seksüel fonksiyon bozukluklarının prevalansını ve bu fonksiyonların bozulmasına neden olabilecek risk faktörlerini araştırdık.

Bu çalışmaya alınan kadınlar Ankara'da yaşayan 18 ve üstü yaş grubundandı. Bu kadınlar hastanemizin sağlık merkezine başvuranlar arasından rast gele seçildi. Seçilen 600 kadından 518'i çalışmaya alındı. Çalışmaya alınanlar yazılı bir metinden sözlü olarak bilgilendirildiler. Ve her bir kadınla yaklaşık olarak bir saat kadar yüz yüze görüşüldü. Tüm katılanlardan yaşı, medeni durumu, işi, eğitim seviyesi gibi demografik karakterler araştırıldı. Ayrıca kronik hastalık varlığı, sigara-alkol alımı, ilaç kullanımı, nörolojik, endokrin, kardiyovasküler hastalıkları, menarş, menstrüel siklus önceki hamilelikleri ve doğum kontrol yöntemleri soruldu. FSFI kullanılarak son bir ayda seksüel fonksiyonlar veya problemler değerlendirildi.

Seksüel fonksiyonlar

Çalışmaya alınan 518 kadının yaş ortalaması 30.0 ± 8.5 (18-55) idi. Çalışmaya alınanlar yaşlarına göre 3 gruba ayrıldılar (18-30, 31-45, 46-55). Beşyüzonsekiz kadının %48.3 (FSFI de 25 puandan az alan kadınlar)'ünde seksüel fonksiyon bozukluğu (FSD) tespit edildi. FSD prevalansı yaşa paralel olarak artmaktaydı. Yaşa göre dağılımı,

18-30 yaş arasında % 41

31-45 yaş arasında %53.1

46-55 yaş arasında % 67.9

şeklinde bulundu. Seksüel fonksiyon bozukluğu; kadınların % 48.3'de arzu, %35.9'da uyarılma, %40.9'da lubrikasyon, %42.7'de orgazm, %45'de tatmin bozukluğu, %42.9'da ağrı şeklinde kendini gösterdi.

Seksüel fonksiyon bozukluğu için risk faktörleri

Yaş, sigara içimi, medeni durum, menapoz, ve diyetle seksüel fonksiyon bozukluğunun prevalansı arasında anlamlı ilişki tespit edilirken aynı ilişki eğitim durumu, gelir seviyesi, kronik ilaç kullanımı, kontraseptiflerle kurulamadı. En yüksek anlamlılık sigara içimi ile (31-45 yaş arasındaki kadınlarda 18-30 yaş kadınlara göre FSD 4 kat daha fazla) ortaya çıkarken bunu sırasıyla, menapoz (2 kat), diyet (1.2 kat) takip etti.

Sonuç olarak, FSFI kullanılarak FSD'nin prevalansı Türk kadınlarında %48.3 olarak bulundu. FSD için en önemli risk faktörü sigara olarak tespit edildi. Daha ileri yaşlarda menapoz, medeni durum ve diyet risk faktörleri arasındaydı.

Çeviri:

Uzm. Dr. Mehmet Gülüm

Viranşehir Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Hiperprolaktinematik kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu: Pilot bir çalışmanın raporu

Kadioğlu P, Yalın AS, Tiryakioğlu Ö, Gazioğlu N, Oral G, Şanlı Ö, Önem K, Kadioğlu A
J Urol, 174: 1921-1925, 2005

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu (KCFB)'nin birçok nedeni olmasına rağmen, hormonal nedenler önemli bir yer tutmaktadır. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks bozuklukları, cerrahi veya medikal kastrasyon, prematür ovaryen yetmezlik, yaşlanma ve kronik doğum kontrol ilaçlarının kullanılması hormonal kaynaklı KCFB nedenleri arasında en sık görülenleridir. Kadınlarda hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı bozan en sık endokrin neden hiperprolaktinemidir. Hiperprolaktinematik kadınlar, sıklıkla galaktore ve menstrüel düzensizlik yakınmaları ile başvururlar. Hiperprolaktinematik kadın ve erkeklerde bildirilen kardinal semptomlardan birisi libido kaybı olmasına rağmen, hiperprolaktineminin kadın cinsel fonksiyon fazları üzerindeki etkisi henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Doktorlar hiperprolaktinematik kadınlarda cinsel fonksiyonları sorgulamada biraz isteksiz olduklarından, genellikle bu hastalardaki cinsel fonksiyon bozukluğunun sıklığı beklenenin altında kalmaktadır. Diğer taraftan, kadın cinsel yanıtının nörofizyolojisi ve kadın cinsel fonksiyon modülasyonunda hormonların rolünün iyi anlaşılmamış olması, klinik ve temel çalışmalar için gerekli olan araştırmaların yapılmasını sınırlandırmaktadır. Hiperprolaktinematik kadınlarda KCFB'ni konu alan az sayıdaki çalışma da ise, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Yazarlar bu çalışmada, klinik olarak hiperprolaktinemi tanısı almış kadınlarda cinsel fonksiyon durumunu araştırmış ve literatür ile tartışmışlar. Çalışmaya yaş ortalaması 35.72 yılolan 25 hiperprolaktinematik kadın ile, yaş ortalaması 34.86 yıl olan 16 cinsel aktif, sağlıklı hastane personelinin oluşturduğu kadın kontrol grubu olarak alınmıştır. Prolaktin düzeyi 20 ng/ml üzerinde kronik artış gösteren hastalar, hiperprolaktinematik kabul edilmiş, hipotroidizm ve ilaç kullanımına bağlı hiperprolaktinematik hastalar ve diğer KCFB'na yol açabilecek hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Bütün kadınlardan detaylı bir hikaye alındıktan ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, kadın cinsel fonksiyon indeksi (FSFI) ve Beck depression inventory (BDI) sorgula-

ma formları ile sorgulanmıştır. FSFI skorlaması her domain için ve total olarak hesaplandıktan sonra, kontrol grubunun skorları ile karşılaştırılmıştır. FSFI skorlaması 2 ila 36 puan arasında yapılmış ve toplam skoru <30 puan olanlar, KCFB olarak kabul edilmiştir. Yirmibir sorudan oluşan BDI, sistemik hastalıklardaki ruhsal bozukluk durumunu inceleyen bir depresyon sorgulama skalası olup, skoru 17 ve üzerinde olanlar depresyonlu kabul edilir. Çalışma grubu ve kontrol grubundan hormonal analiz için kan örnekleri menstrüel siklusun folliküler fazında ve sabah saat 10:00'dan önce alınmış ve PRL, FSH, LH, DHEA-SO₄, TSH, serbest T₄, serbest T, 17-OH P, androstenedion ve E₂ gibi hormonlar analiz edilmiştir. Grup değişkenleri arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile test edilmiştir. Parametreler arasındaki korelasyon derecesi için regresyon analizi kullanılmıştır.

Sonuçlara baktığımızda; çalışma grubundaki kadınların 17'sinde (%68) hipofiz adenomu (13'ünde mikroadenom, 4'ünde makroadenom) saptanmış, geri kalan 7'si ise idiyopatik hiperprolaktinematik olarak kabul edilmiştir. Semptomlar açısından bakıldığında, %16 hirsutizm, %20 galaktore, %73.9 menstrüel düzensizlikler ana semptomları oluşturmuştur. Hormonal değerler açısından çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, serum PRL düzeyinin çalışma grubunda çok önemli düzeyde yüksek olduğu (p<0.0001), ancak diğer hormonlar bakımından anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır.

Her iki grubun median total FSFI skorlarına bakıldığında; hiperprolaktinematik grupta FSFI skoru 23.40 (IQR 17.7 ila 27.30), kontrol grubunda ise 31.10 (IQR 27.55 ila 32.88) olarak hesaplanmış ve fark istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur (p< 0.0001). KCFB, hiperprolaktinematik kadınların %88'inde (22/25), kontrol grubunun %25'inde (4/16) saptanmıştır. FSFI skorları açısından, makroprolaktinoma ve mikroprolaktinomalı hastalar arasında anlamlı fark saptanmamış. BDI skorlaması açısından, kontrol grubu ile hiperprolaktinematik gruptaki depresyon

oranları eşit bulunmuştur (%33.3). Hiperprolaktinematik grupta en çok etkilenen alanların istek ve uyarılma fazları olduğuna dikkat çekilmiştir. Total FSFI skorları, istek, uyarılma, orgazm ve memnuniyet skorları ile serum PRL düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanırken, ağrı ve lubrikasyon skorları ile serum PRL düzeyleri arasında korelasyon gösterilememiştir.

edilebilir. Ayrıca hiperprolaktinematik erkeklere T verilmesi ile cinsel fonksiyonlarda yeterli düzelmenin olmaması, ancak PRL azaltıcı ilaçlar verildiğinde düzelmenin olması da PRL'nin direkt etkisine işaret etmekte ve aynı mekanizmanın kadınlar için de geçerli olup olmadığının anlaşılması için yeni araştırmalara gereksinim olduğu vurgulanmaktadır. Kadınlarda orgazmdan sonra PRL düzeylerinin önem-

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubunun BDI ve FSFI skorları

Skor	Kontrol grubu (IQR)	Hiperprolaktinematik grup (IQR)	p değeri
Hasta Sayısı	16	25	
BDI	8.00 (6.00-17.00)	11.00 (7.50-19.00)	0.31
FSFI	31.10 (27.55-32.88)	23.40 (17.70-27.30)	<0.0001
İstek	3.60 (3.60-4.80)	3.00 (2.40-3.60)	0.002
Uyarılma	5.40 (4.56-5.70)	3.00 (2.10-4.35)	<0.0001
Lubrikasyon	5.70 (4.95-6.00)	4.50 (3.50-5.30)	0.001
Orgazm	5.20 (4.50-5.60)	4.00 (3.20-4.80)	0.001
Memnuniyet	5.00 (4.80-5.60)	4.80 (2.60-5.40)	0.07
Ağrı	6.00 (5.60-6.00)	4.40 (3.40-5.80)	0.003

Bu çalışmada, hiperprolaktinematik kadınların hemen hepsinde başka ciddi hormonal anormallik bulunmadığından, görülen cinsel fonksiyon bozukluklarının tümü, psikolojik faktörler hariç, hiperprolaktinemiye bağlanabilir. Ancak kontrol grubu ile çalışma grubunun BDI oranlarının aynı olması da psikolojik faktörlerin rolünü sınırlamaktadır. Bu nedenle yazarlar, görülen libido azalmasının, prolaktinin beyindeki nörotransmitter dengesini değiştirmesi (dopaminerjik/serotonerjik balans) sonucu oluşabileceğine dikkat çekmişlerdir. Hayvan çalışmalarında östrojenin genital dokuların vasküler komponentini regüle ettiği, androjenlerin ise genital kan akımını ve vaginal lubrikasyonu artırdığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada PRL dışındaki diğer hormonların değişmemiş olması, uyarılma fazındaki yetersizliğin doku düzeyinde PRL etkisi ile oluşabilecek hormonal turnover değişimine bağlı olabileceği speküle edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda köpek korpus kavernozumunda PRL reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir. Aşırı PRL yüksekliği direkt olarak kavernoöz düz kasların gevşemesini inhibe ettiği için aynı mekanizma ile vagina ve klitoriste de aynı etkiyi gösterebileceği speküle

li derecede yükselmesi, PRL'nin potansiyel olarak takip eden detümesans, uyarılma ve cinsel davranış evrelerinde rol alabileceğine işaret edilmektedir. Bu PRL artışı, orgazmdan 60 dakika sonra düzelmektedir. Ancak PRL'nin kronik yükselmesinin orgazm üzerinde nasıl bir etkisi olacağı bilinmemekte ve bu konunun araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, yazarlar kadınların cinsel fonksiyonları ile ilgili olarak doktorlarına açılmadıklarını ve doktorlarının da bu konuda yeterli sorgulama yapmaktan kaçındıklarına dikkat çekerek, özellikle hiperprolaktinematik kadınlarda cinsel fonksiyonların mutlaka sorgulanması gerektiğini, sorgulama yapıldığında bu kadınların çoğunda cinsel fonksiyon bozukluğunun saptanacağını, ancak PRL'nin cinsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin anlaşılabilmesi için santral ve periferik mekanizmalarının araştırılması gerektiğini vurgulamaktadırlar.

Çeviri:

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Menopozdan sonra kadın seksüalitesi: Androjenlerin rolü?

Genazzani AR, Pluchino N, Bernardi F, Valentino V.
Sexuality, Reproduction & Menopause 2004, 2 (4), 204-208.

Seksüel sağlık, kadının mutluluğu için hayatı boyunca kritik öneme sahiptir. Son zamanlara kadar, erkek seksüel disfonksiyonunun aksine bu konuda fazla araştırma yapılmamıştır.

Kadın seksüelliğinin gelişmesinde, gonadal steroidler önemli bir yere sahiptir ancak etki mekanizmaları tartışmalıdır. Östrojenler, kadınların iyi hissetmesini sağlayarak ve genital bölgeyi sağlıklı tutarak seksüel hayata katkıda bulunur. Androjenler, santral sinir sisteminde (SSS) seksüel arzunun düzenlenmesinde, genital organlar, pelvik kaslar ve meme uçlarının fizyolojisinde rol alarak ve erotik uyarıya karşı bunların sensitivitesini değiştirerek etkilidir.

Androjen eksikliğinde duygulanım bozukluğu, bitkinlik, hafıza ve algılama değişikliği, seksüel arzunun kaybı, pubik kıllanmada, kemik ve kas kitlesinde azalma, uykusuzluk depresyon ve baş ağrısı gibi semptomlar görülür.

Postmenopozal kadınlarda androjenler

Kadınlardaki majör androjenler, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), androstenedion, testosteron ve dihidrotestosterondur. DHEA, DHEAS ve androstenedion, testosterona çevrilmek zorunda olduklarından, proandrojenler olarak adlandırılırlar. Androjen sentezi LH ve ACTH stimülasyonu ile over ve adrenalde yapılır. Plazma testosteron seviyeleri yaşla birlikte azalır. İleri yaşlarda serbest testosteron ve androstenedion daha az üretilir fakat menopoza geçiş sırasında testosteron seviyelerinde anlamlı değişiklik olmaz.

Fizyolojik menopozda foliküler aktivitenin kesilmesiyle, androstenedion üretimi, testosteron salgılanmasına oranla daha fazla azalır. Plazma testosteron seviyesindeki azalma kendi salgılanmasındaki değişiklikten çok, periferik çevrimindeki azalmaya ve prekürsörlerinin azalmasına bağlıdır.

Cerrahi menopozda da dolaşımdaki testosteron seviyeleri aniden %50 oranında azalır. Son veriler, postmenopozal dönemde, dolaşımdaki aktif seks steroidlerinin tamamının periferik dokularda dönüşümle sağlandığını dü-

şündürmektedir. Oral östrojenler seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) miktarını arttırarak dolaşımdaki serbest testosteron seviyesini azaltır.

Arzulama bozukluğu etiolojisinde androjenler

Testosteron ve östrojenler, SSS'inde seksüalitenin kortikal koordinasyonunu düzenler, böylece hangi uyarının seksüel olarak algılanacağı yorumlanır ve ilgili merkezlere gerekli uyarılar yollar. Ayrıca seks steroidleri hem genital organlarda hem de hipotalamik-limbik sistemde duyarlılığı değiştirirler.

Androjenler, özellikle proksimal vajinada nitrik oksit sentezini etkiler ve düz kas gevşemesine neden olurlar. Yetersiz hormon nedeniyle oluşan azalmış vajinal dilatasyon, disparoni ve diğer seksüel semptomların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir bu da libido azalmasına neden olabilir. Sonuçta ortaya çıkan orgazmik kapasite azalması seksüel doyumunu azaltır, seksüel motivasyon azalır ve bir kısır döngü oluşur.

Ovulasyon döneminde seksüel aktiviteye yatkınlığın östrojen piki ile bağlantılı olabileceği akılda tutulmalıdır. Östrojen-progesteron kullanılması, özellikle de monofazik rejimlerde, seksüel arzunun gösterilmesini azaltır. Bazı yazarlar, serum testosteron seviyelerinin, hem premenopozal hem de postmenopozal dönemde vizüel seksüel stimülasyona verilen genital cevabı etkilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca kadınlara antiandrojen verilmesi libido azalmasına neden olmaktadır. Son olarak, postmenopozal dönemde azalmış libidosu olan kadınlarda hedef dokularda 5 α -redüktaz aktivitesi anlamlı olarak düşüktür.

Tedavi seçenekleri

Östrojen ve androjen

İlk seçenek, yeterli plazma östrojen seviyelerini sağlamak ve vajinal yapıları restore etmek için östrojen replasmanıdır. İkinci adım olarak, diğer organik ve psikojenik etken-

ler ekarte edildikten sonra androjen replasmanı düşünülebilir. Androjen replasman tedavisi şu durumlarda endikedir.

- Cerrahi, post kemoterapi veya post radyoterapi menopoza
- Prematür ovariyen yetmezlik
- Konvansiyonel hormonal terapiden yeterli fayda görmeyen fizyolojik menopoza
- Azalmış libidosu olan, serbest testosteron seviyeleri alt limitlerde tespit edilen premenopozal kadınlar

Tibolon

Klimakterik semptomlar, azalmış mood ve azalmış libido için kullanılan sentetik bir steroiddir. Tibolon, farklı dokular tarafından selektif olarak metabolize edilerek östrojenik, progesteronik, androjenik metabolitlerine indirgenir ve böylece doku spesifik hormonal etki gösterir. Vajinada östrojenik, SSS'de hafif androjenik etki gösterir. Son bilgilere göre, 12 aylık değişik östrojen ve progesteron preparatları kullanıldığında dolaşımdaki DHEA seviyeleri progresif olarak azalmakta, tibolon kullanıldığında bu azalma görülmemektedir. Bu gözlemler, tibolon kullanan kadınlardaki libido artışı, seksüel uyarılma ve doyumun sadece onun aktif metabolitlerine bağlı değil, ayrıca DHEA seviyelerindeki azalmanın ve SHBG seviyelerindeki artışın olmamasından kaynaklanabileceği spekülasyonunu yapma hakkını vermektedir.

Δ-5 androjenler:

Mozaığın yeni parçası

Epidemiyolojik datalar, azalmış DHEA seviyelerinin al-

gılama, immün yanıt, artmış insülin direnci ve neoplazi insidansı ile ilgisi olduğunu düşündürmektedir. DHEA ve DHEAS'un santral fonksiyonları direkt olarak etkileyen nörosteroidler olduğu da düşünülmektedir. SSS'deki seviyeleri plazmanın 5-10 katıdır. Bununla beraber DHEA ve DHEAS plazma seviyeleri ya da dışarıdan DHEA verilmesinin SSS fonksiyonlarını direkt etkileyip etkilemeyeceği henüz bilinmemektedir. Hayvan deneylerinde DHEA tedavisinin hafıza fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu hayvan deneyleri temel alınarak kadınlarda 25 mg/gün oral DHEA kullanılmış; DHEA, DHEAS, androstenedion, testosteron dihidrotestosteron, östradiol, progesteron, β-endorfin, büyüme hormonu gibi birçok steroid fertil seviyelere gelmiş, ancak testosteron 1 yıl sonunda hafifçe suprafizyolojik sınırlara yükselmiş, SHBG seviyesi değişmemiştir.

Bu veriler DHEA tedavisinin endokrin ve nöroendokrin parametreleri düzelttiğini göstermiştir. Ancak 1 yıl sonunda endometrial kalınlık değişmemiştir.

Sonuç olarak, DHEA menopoza ve yaşlanma ile oluşan fenomeni düzeltene kadar etkili bir prehormondur. Hayat kalitesi üzerindeki faydalı etkisi, anksiyolitik, anabolik ve östrojenik molekül seviyelerindeki artışlara bağlı olabilir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Metin Öztürk,

Doç. Dr. M. İhsan Karaman

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

2. Üroloji Kliniği