

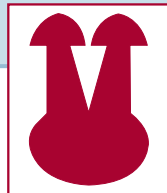
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Mart 2007

Sayı 28



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

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

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

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

REDAKTÖR

Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener

YÖNETİM KURULU

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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

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

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

REDAKTÖR

Yrd. Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

EJAKÜLASYO PREKOKS

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

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

TEMEL ARAŞTIRMA

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

S.B Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı, Antalya

REKONSTRÜKTİF CERRAHİ

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

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

PSİKOLOJİK ED

Doç. Dr. Doğan ŞAHİN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, İstanbul

PROSTAT VE CİNSELLİK

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

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

ED VE FARMAKOTERAPİSİ

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

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

YAŞLILIK VE CİNSELLİK

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

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

INFERTİLİTE

VARİKOSEL

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

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

ANDROLOJİ LABORATUVARI

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

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

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ

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

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

PEDİATRİK ANDROLOJİ

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

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

OBSTRÜKTİF INFERTİLİTE

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

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

KADIN INFERTİLİTESİ

Prof. Dr. Cihat ÜNLÜ
Doç. Dr. Erkut ATTAR

Acıbadem Hastanesi Kadın Hastalıkları Kliniği, İstanbul
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul

ENDOKRİNOLOJİ

Doç. Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi Azizeye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

GENETİK

Doç. Dr. M. Murat ŞAMLI

Acıbadem Bursa Hastanesi Üroloji Kliniği, Bursa

GELİŞİMSEL ÜREME VE SEKSÜEL BİYOLOJİ

Prof. Dr. Kaan AYDOS

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

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

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

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

Kadın – Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

CERRAHİ HASTALIKLAR

Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

KARDİYOLOJİK HASTALIKLAR

Msc. Hicran YILDIZ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

PSİKİYATRİ

Doç. Dr. Sevim BUZLU
Dr. Leyla KÜÇÜK

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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

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

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

ONKOLOJİK HASTALIKLAR

Yard. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

NÖROLOJİ

Msc. Zeynep KURTULUŞ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

DİYABET

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

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

ERGEN CİNSELLİĞİ VE CİNSEL EĞİTİM

Msc. Tülay YILMAZ

İstanbul Üniversitesi Bakırköy Sağlık Yüksek Okulu, İstanbul

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

Bakixanov.23 Azərbaycan Tiib Universiteti Baku-370022, Azərbaycan
Azerbaijan Republic Ministry Of Health Central Clinical Hospital Baku City Parliament Ave 76, Azerbaijan
State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Doç. Dr. M. Murad BAŞAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

BİR PORTRİ

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Yayıncı

Yerküre Tanıtım ve

Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

Sıracevizler Cad. 43/3

Şişli 34381 İstanbul

Tel. : (0212) 219 49 00

Faks : (0212) 230 50 09

www.yerkure.com.tr

Baskı

Yılmaz Reklam ve Basım

Hiz. Ltd. Şti.

Mahmutbey Mh. Deve Kaldırım Cd. Gelincik Sk.,

Güven İş Merkezi No:6/2 Bağcılar - İstanbul

Tel : (0212) 445 02 45 pbx

Faks : (0212) 446 80 82



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

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

Bölüm Editörleri	..II	
Yazım Kuralları	..IV	
Başkandan Mesaj	..V	
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI		
D e r l e m e		
Antihipertansif ilaçlar ve erektil fonksiyon Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan, Dr. Alper Özorak	..1	
Anti-aging ve dehidroepiandrosteron Uzm. Dr. Cem Şah, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan	..5	
Büyüme hormonu ve seks steroidleri arasındaki etkileşim Doç. Dr. İsa Özbey	..8	
Erektil disfonksiyonun medikal tedavisindeki yenilikler Yard. Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yard. Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş	..12	
Yaşlanan erkeklerde metabolik sendrom ve androjen yetersizliği arasındaki ilişki Prof. Dr. Yaşar Özgök, Yrd. Doç. Dr. H. Cem İrkilata	..19	
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i		
Perkütan tibial sinir stimülasyonu sonrası alt üriner sistem disfonksiyonu düzelen hastalarda seksüel fonksiyon Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ahmet Soylu	..22	
Tianeptin depresyon ve erektil disfonksiyonlu erkeklerde etkili olabilir Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Ercan Malkoç	..23	
Kardiyovasküler risk faktörleri ve erektil disfonksiyon varlığında tadalafil ile fosfodiesteraz 5 inhibitörü dolaşan anjiyotensin hücrelerinde iyileşme sağlamaktadır Çeviri: Dr. Mustafa Aydın, Uz. Dr. Muammer Kendirci	..24	
Benign prostat büyümesi olan hastalarda tamsulosin ve sildenafilin ayrı ayrı ve kombine kullanımının hemodinamik detayları Çeviri: Dr. Abdullah Açıkgöz	..26	
Prostat kanseri için uygulanan pelvik radyoterapi sonrasında gelişen erektil disfonksiyonun hemodinamisi Çeviri: Yrd. Doç. Muzaffer Eroğlu, Prof. Dr. Ahmet Metin	..27	
İNFERTİLİTE		
D e r l e m e		
Testis histopatolojisi değerlendirme ve skorlama sistemleri Doç. Dr. Mustafa Fuat Açıkalın, Doç. Dr. Emine Dündar	..29	
Hipospadyas: Anatomi, etyoloji ve teknik Mehmet İlker Gökce, Ali Ersin Zümrütbaş	..34	
Erkek fertilitasını etkileyen beslenme, çevresel faktörler ve diğer nedenler Haşim Cemal, Emre Karatekelioğlu, Erkut Attar	..39	
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI		..44
KONGRE TAKVİMİ		..45
İNFERTİLİTE'NİN DEVAMI		
İmmün muafiyeti olan organ: Testis Doç. Dr. Ayhan Karabulut	..46	
Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Mart/2007 Prof. Dr. Kaan Aydos	..49	
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i		
Anormal semen analizi olan infertil erkeklerde artmış testis kanser görülme insidansı Çeviri: Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Ömer Yılmaz	..55	
Androloji kliniğine başvuran infertil erkeklerdeki sperm DNA fragmentasyonundaki biyolojik varyasyonların klinik anlamı Çeviri: Doç. Dr. Ayhan Karabulut	..56	
Erkek yaşının sperm hareketi üzerine nicel etkileri Çeviri: Dr. Gürkan Çoban, Prof. Dr. Necmettin Çıkılı	..57	

Varikosel ve şişmanlık arasındaki ilişki Çeviri: Dr. Alper Eken, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan	59
Mikrocerrahi subinguinal varikosektomi (MSV) sonuçlarını tahmin etmede renkli doppler USG'nin rolü Çeviri: Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan	60
İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmi erkeklerde klinik değerlendirme ve GnRH reseptörü ile KAL1 genlerinin moleküler analizi Çeviri: Doç. Dr. İsa Özbey	62
Human menopozal gonadotropin tedavisinin, infertil erkeklerdeki testiküler kan akımı ve seminal plazma nitrik oksid düzeyi üzerine etkisi Çeviri: Dr. Cem Gülçin, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut	63
Hücre farklılaşması konusunda bildiklerimiz Volvox'larla artmakta Çeviri: Prof. Dr. Kaan Aydos	64
Non-immun postpubertal erkeklerde kabakulak orşiti: Erkek fertilitesi üzerinde yeniden güçlenen bir tehdit Çeviri: Dr. Mehmet Umul, Doç. Dr. Barış Altay	65
Sağlıklı sigara içmeyen erkeklerde yaşın sperm DNA hasarı üzerine etkileri Çeviri: Dr. Mehmet Umul, Prof. Dr. Bülent Semerci	66
Çocuklarda ve adölesanlardaki varikoselin tedavisinde uygun cerrahi yöntemin seçiminde doppler ultrasonografinin yeri Çeviri: Dr. Murat Çiloğlu, Dr. Mesut Yeşil	67
Mikrocerrahi varikosektominin pozitif etkileri, bilateral onarım yapılan erkeklerde tek taraflı onarım yapılanlara göre daha fazladır Çeviri: Op. Dr. Erim Ersoy, Op. Dr. Turgay Akgül	69
Swim-up ile seçilmiş insan sperminde ultrastrüktürel ve DNA fragmantasyon analizleri Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut	70
Testis doğurtularak ve doğurtulmadan yapılan mikrocerrahi inguinal varikosektomi Çeviri: Doç. Dr. Sezgin Güvel	71
Çocuk ve adolesanlardaki mikrocerrahi subinguinal varikosektomi sonuçları Çeviri: Dr. Semih Tangal, Dr. Özgü Aydoğdu	72
Hipertiroidizm nedeniyle 131I tedavisi alan hastalarda testiküler fonksiyonlar Çeviri: Doç. Dr. İsa Özbey	74
Ratlarda vazektomi sonrası meydana gelen epididim obstrüksiyonu vazal sıvıda izole sperm başları görülmesi ile sonuçlanır Çeviri: Dr. Yakup Karakaya	75
BİR PORTRE Doç. Dr. Önder Yaman	76
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Kadın cinsel işlev bozukluğu tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ekinci, Op. Dr. M. Burak Hoşcan, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan	77
Gebelik döneminde cinsellik nasıl etkileniyor? Dr. Özlem Can Gürkan	80
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Hipoaktif seksüel istek bozukluğu olan kadınlarda androjenlerin karşılaştırılması: Kombine oral kontraseptif kullanan ve kullanmayanlar Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Yaprak Engin-Üstün	86
Tamoksifenin vajinal kan akımı ve epitelyal morfoloji üzerine etkileri Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan	87
Kadınlarda androjen yoksunluğu ve FDA'nın daha güvenli bilgi talebi için güncel önerileri üzerine yorum Çeviri: Öğrt. Görv. Dr. Murat Savaş	88
Sulkus nervi dorsalis penis/kliitoris: Anatomik yapı ve klinik önemi Çeviri: Op. Dr. K. Turgay Akgül, Dr. Tolga Karakan	90
Cinsellik ve histerektomi: Doğru sözcükleri bulma operasyonun potansiyel etkileri hakkında hastaların kaygılarına cevap verme Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Hatice Yıldız Eryılmaz, Arş. Gör. Dilek Sayın	91

Antihipertansif ilaçlar ve erektil fonksiyon

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

Farmakolojik ajanların vücutta emilimi, metabolizması ve dağılımı sırasında tedavi edici etkileri yanında, istenmeyen etkilerinin de görülmesi kaçınılmazdır. İlaça bağlı erektil disfonksiyon (ED), çeşitli çalışmalarda yaklaşık %25'lere varan oranlarda bildirilmektedir (1-2). Erkeklerde santral sinir sisteminde adrenerjik aktivitenin inhibisyonu seksüel fonksiyonun deprese olması şeklinde görülebilir. Bununla birlikte periferik adrenerjik aktiviteyi artıran ilaçlar ereksiyonu engelleyici etki gösterebilmektedirler (1,3,4,5). Spironolakton, propranolol ve rauwolfia alkaloidleri gibi antihipertansifler, digoksin gibi kardiyak ajanlar, klofibrat, gemfibrozil gibi kolesterol düşürücüler, simetidin gibi anti-ülser ilaçlara ilaveten antidepresanlar, antiepileptikler, hormonal preparatlar erektil fonksiyonu önemli derecede etkileyebilmektedirler (1-3). Erektil disfonksiyona hipertansiyonun mu yoksa tedavide kullanılan antihipertansif ilaçların mı yol açtığı ya da ikisinin kombinasyonunun mu neden olduğu halen tartışmalıdır. Bununla birlikte antihipertansif ilaçların ED'ye spesifik bir etkiyle mi yoksa kan basıncının düşmesi sonucu penil kan akımında azalmaya mı bağlı olduğu da açık değildir (6). Bu derlemede biz, diüretikler, beta blokerler, anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ve α -blokerler gibi günümüzde kullanılan antihipertansif ilaçların erektil fonksiyona olan etkileriyle ilgili çalışmaları tartışmayı amaçladık.

Erektil disfonksiyon, en az 6 ay süre ile seksüel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik olarak tanımlanmıştır (7). Erektil fonksiyonun gerçekleşebilmesi için endokrin sistemin normal, korpus kavernozumun innervasyonunun sağlam, genital sisteme gelen kan akımının ve sinüzoidal dokunun uyumunun yeterli olması gerekmektedir. Erektil disfonksiyonun, çoğu hastada vasküler orijinli olduğu düşünülmektedir (%40). Penil arterlerde aterosklerotik lezyonlar, penil kan akımında ve erektil fonksiyonda bozulmaya neden olabilmektedir. Böylece ED, kardiyovasküler-aterosklero-

tik hastalarda daha yaygındır. ED'un normotensif hastalarla kıyaslandığında esansiyel hipertansiyonlu hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (6). Joint National Committee of High Blood Pressure (JNC-7) raporunda, yaşa bağlı erektil fonksiyon kaybının hipertansiyonu olan hastalarda daha fazla görüldüğünü, antihipertansif ilaçların, kan basıncını düşürerek genital organların kanlanmasını azaltarak erektil fonksiyonda azalmaya yol açabildiğini, özellikle α -agonistlerin (klonidin gibi) ED ile ilişkili olduğunu ancak diğer antihipertansif ajanların ED insidansını artırmadığını bildirilmiştir (8).

Erektil disfonksiyonun yaklaşık %25'i kullanılan medikasyonlarla ilişkilidir (9). Antihipertansif ajanlar bunların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Diüretikler, beta blokerler, kalsiyum antagonistleri, anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARBs), α -blokerler, sempatolitik ajanlar hipertansiyon tedavisinde kullanılan en yaygın ajanlardır (10,11). Yazının bundan sonraki kısmında bu ajanların erektil fonksiyon üzerine etkisi irdelenecektir.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARBs)

Anjiyotensin II (AT II), ED'un patogenezinde önemli rol oynar. İntrakavernoz olarak verildiğinde spontan ereksiyonu inhibe ederken, ACE inhibitörü olan losartanın intrakavernozal enjeksiyonu buna zıt etki yapar (12). Hayvan çalışmalarında yüksek kan basıncına bağlı oluşan penil ultrastrüktürel değişikliklerin ARBs tarafından restore edildiği gösterilmiştir (13). ARBs'lerinin seksüel fonksiyon üzerine olumlu etkileri klinik çalışmalarda desteklemektedir. Erektil disfonksiyona sahip 82 hastada yapılan bir çalışmada losartan kullananlarda seksüel fonksiyonda göze çarpan bir iyileşmenin olduğu bildirilmiştir (14). Daha önce tedavi görmemiş, hipertansiyonu olan ancak ED'u olmayan 160 olgu ile çift-kör yapılan diğer bir çalışmada losar-

tan ile carvedilol karşılaştırılmış ve losartan kullananların seksüel aktivitesinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır (15). Chiesa ve ark. hipertansiyonu olan ve valsartan kullanan 2202 hastanın seksüel fonksiyonlarını değerlendirmeleri sonucu haftalık cinsel ilişki sayısında anlamlı artış olduğunu tespit etmişlerdir (16). Yapılan geniş serili diğer bir çalışmada valsartan kullanan 3502 hipertansif hastanın seksüel fonksiyonlarında önemli artışlar saptanmıştır (17). Bu çalışmalar geniş serili olmalarına rağmen eksik tarafları kontrol gruplarının olmayışıdır. Bu bulgular göz önüne alındığında, ARBs'nin seksüel fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin olduğu söylenebilir ancak kontrol grubunu da içeren ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörleri (ACE inhibitörleri)

ACE inhibitörleri, anjiotensin üretimini azaltarak bradikinin degradasyonuna neden olur. Bradikinin nitrik oksit salınımını artırarak korpus kavernosumun relaksasyonunu sağlar (18). Deneysel çalışmalar, hipertansiyonlu sıçanlarda kaptoprilin erektile fonksiyon üzerine olumlu etkisinin olduğunu göstermiştir (19). Yapılan klinik çalışmalarda ise ACE inhibitörlerinin erektile fonksiyonu anlamlı olarak etkilemediği yani nötral etkili olduğu görüşü hakimdir. Çift-kör, randomize, çaprazlamalı yapılan bir çalışmada önceden tedavi görmeyen 90 hastaya lisinopril verilmiş ve seksüel fonksiyonda herhangi bir değişikliğin olmadığı gözlemlenmiştir (20). Karşılaştırmalı, çift-kör yapılan 451 olguluk diğer bir seride enalapril ve amlodipin karşılaştırılmış ve iki ilaç arasında seksüel fonksiyon açısından bir farklılık tespit edilmemiştir (21). Croog ve ark. antihipertansif tedavi alanlarda hayat kalitesini sorguladıkları bir çalışmada kaptopril alanların, propranolol ve metil dopa alanlara göre daha az seksüel disfonksiyonunun olduğunu bildirmişlerdir (22). Telefon sorgulamasıyla yapılan 134 olguluk diğer bir çalışmada lisinoprilin seksüel ilgi, erektile fonksiyon, orgazmik yetenek ve doyum üzerine nötral etkisinin olduğu bildirilmiştir (23). Suzuki ve ark. 156 hipertansif hastada yaptıkları bir çalışmada, kaptoprilin tiazid diüretikleri, atenolol ve nifedipinden seksüel fonksiyon açısından daha avantajlı olduğunu, atenolölün testosteron seviyesini düşürerek seksüel disfonksiyonla sonuçlandığını bildirmişlerdir (24). Bu bulgular ışığında ACE inhibitörlerinin seksüel fonksiyonda nötral rol oynadığı söylenebilir.

Kalsiyum Antagonistleri

Kalsiyum antagonistlerinin erektile fonksiyon üzerine etkileriyle ilgili mevcut datalar tartışmadan uzaktır. Deneysel çalışmalar, kalsiyum antagonistlerinin, ARBs gibi penil strüktür üzerine mevcut yararlı etkilerinin olmadığını göstermiştir (25). Kroner ve ark. 134 hipertansif olguyu değerlendirmişler ve nifedipin ve diltiazem alanlarda seksüel fonksiyonda iyileşme trendinin olduğunu, verapamil, lisinopril ve frusemid alanlarda seksüel fonksiyonun etkilenmediğini, hidroklorotiazid alanlarda ise azalmış orgazmik yeteneğin olduğunu gözlemlemişlerdir (23). Hipertansif 156 hastada yapılan diğer bir çalışmada nifedipinin seksüel fonksiyon ve testosteron üzerine nötral etkili olduğu gösterilmiştir (24). Mevcut verilere göre kalsiyum antagonistlerinin erektile fonksiyona etkisini yorumlamak zordur. Ancak nötral etkili olduğu söylenebilir.

Beta Blokerler

Genel olarak beta blokerler, antihipertansif ilaçlar arasında ED'un major medikal sebeplerinden biri olarak düşünülmektedirler. Mevcut çalışmalar, erektile disfonksiyonun doz bağımlı olduğunu göstermektedir. Propranolol gibi eski jenerasyon beta blokerlerin, caliprolol ve carvedilol gibi yeni jenerasyon ilaçlardan daha fazla ED'a neden olduğunu göstermektedir (26,27). Medical Research Council (MRC) un raporunda beta bloker alanlar plasebo ile karşılaştırıldığında, seksüel fonksiyonun beta bloker alanlarda anlamlı olarak etkilenmediği ancak ilacı bu problem nedeniyle bırakma oranının plaseboya göre önemli derecede arttığı bildirilmektedir (26). Ko ve ark. yazdıkları bir derlemede beta blokerlerin erektile fonksiyonu etkilediğini 5 tane raporda bildirmişlerdir (28). Daha yakın geçmişte yapılan çalışmalar beta blokerlerin seksüel fonksiyon üzerine negatif etkisinin olduğunu bildirmektedir. Atenolol aylık cinsel ilişki sayısını anlamlı olarak düşürmektedir (20). Benzer sonuçlar carvedilol ile de elde edilmiştir (15). Bunların aksine nebivolol ile yapılan 44 olguluk bir çalışmada erektile fonksiyonun anlamlı derecede düzeldiği vurgulanmıştır (29). Silvestri ve ark. 96 hipertansif hastayı tedavi ederken üç gruba ayırmışlar, birinci gruba ilaçla ilgili hiçbir bilgi verilmemiş. İkinci gruba ilacın yan etki anlatılmadan ilaç bilgisi verilmiş. Üçüncü gruba ise ilacın erektile fonksiyonu bozabileceği bilgisi verilmiş. Sonuçta, ilacın ED yan

etkilerini anlatıldığı üçüncü grupta ED 10 kat artmış olarak tespit edilmiş (30). Bütün bu bulgular değerlendirildiğinde Beta blokerlerin erektil fonksiyona etkisinin negatif yönde olduğu söylenebilir. Ancak çalışmalar halen sınırlıdır.

Diüretikler

Tiyazid diüretikler erektil fonksiyonu etkilemesi bakımından en çok suçlanan antihipertansifler arasındadır. Bulpitt ve Dollery, antihipertansiflerin erektil fonksiyonu negatif yönde etkilediklerini bildirmişlerdir (31). MRC çalışma raporunda, hastaların erektil disfonksiyon nedeniyle antihipertansif tedaviyi bırakma insidansı plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (26). Yine bu raporda diüretiklerin, beta blokerlere göre birkaç kat daha fazla bırakıldıkları bildirilmektedir. Bununla birlikte buradaki metodoloji tartışmalıdır. Tiyazid grubu diüretikler ilave tedavi olarak verildiğinde bile seksüel fonksiyonu negatif olarak etkilemektedir (32). Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) çalışmasında ereksiyonla ilişkili problemler klortalidon alanlarda %28, atenolol alanlarda %11 ve plasebo alanlarda ise %3 olarak bildirilmiştir (33). Buna ilaveten Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) çalışmasında klortalidonun erektil fonksiyonu plaseboya göre 2 yıllık takip sonucunda anlamlı derecede etkilediği ancak 4 yılın sonunda önemli olmadığı vurgulanmıştır (34). Bu çalışmada ayrıca acebutolol, amlodipin ve enalapril de araştırılmış ve plasebo ile karşılaştırıldığında erektil fonksiyonu etkilemediği belirtilmiştir. Doksazosinin ise bu çalışmada erektil fonksiyonu pozitif olarak etkilediği bildirilmiştir. Bütün bu bilgiler değerlendirildiğinde diüretiklerin erektil fonksiyonu negatif yönde etkilediği yorumlanabilir.

Alfa blokerler

Alfa blokerler ve erektil fonksiyon üzerine yapılmış çalışma sayısı literatürde çok azdır. Bu ilacida kapsayan geniş kapsamlı randomize çift kör çalışmada, diastolik kan basıncı 95-109 mm Hg olan 1292 hipertansiyon hastası hidroklortiazid, atenolol, klonidin, diltizem, prozasin ile tedavi edilmişlerdir. Bir yıllık tedavi sonrasında ED açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (35). Elimizde yeterli veri olmasa da alfa blokerlerin cinsel fonksiyon üzerine olumlu etkilerinin olacağı söylenebilir.

Hipertansif kadınlarda Cinsel Fonksiyon

Kadınlarda da hipertansiyon ve antihipertansif tedaviye bağlı olarak seksüel disfonksiyon geliştiğini gösteren çok az sayıda da olsa yayın mevcuttur. Duncan ve ark. yaptığı çalışmada antihipertansif tedavi gören kadınlar aynı yaş grubu ile karşılaştırılmış ve daha düşük libido olduğu saptanmıştır. (36) Basil ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada da antihipertansif tedavi gören grupta libido kaybı olduğu gözlenmiş ve bu etkinin tiiazid alan hastalarda daha baskın olduğu vurgulanmıştır (37).

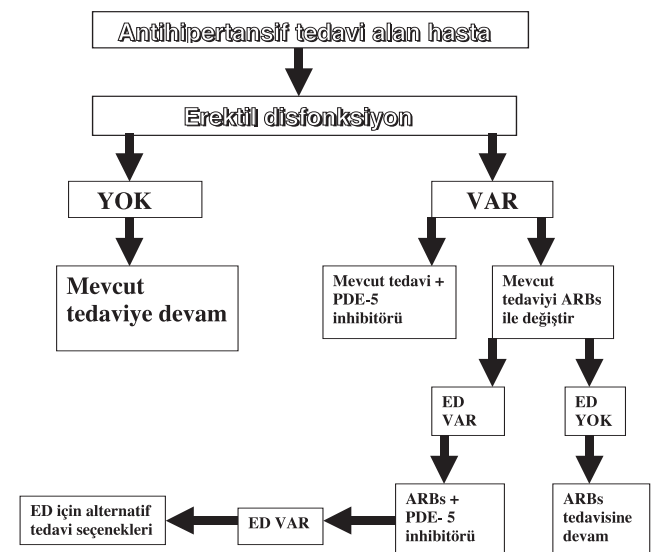
Sonuç olarak antihipertansif ajanlardan, santral etkili-ler, diüretikler ve beta blokerlerin erektil fonksiyonu negatif, kalsiyum antagonistleri ve ACE inhibitörlerinin nötral etkilediği α -blokerler ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin ise pozitif yönde etkiledikleri söylenebilir (Tablo 1).

Hipertansiyonu olan ve antihipertansif ilaç kullanan hastalarda ise erektil fonksiyonun korunması açısından Şekil 1'deki algoritim izlenebilir.

Tablo 1. Antihipertansif ilaçların erektil fonksiyon üzerine etkileri

Antihipertansif ilaçlar	Erektil fonksiyona etkisi
Santral etkiliiler	---
Diüretikler	--
β blokerler	-
Kalsiyum antagonistleri	$\pm$
ACE inhibitörleri	$\pm$
α blokerler	+
ARBs	++

--: negatif etki; $\pm$: nötral etki; +: pozitif etki



Şekil 1: Antihipertansif ilaç alan erektil disfonksiyonlu hastanın değerlendirilmesi

Kaynaklar:

- Nusbaum MR. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors. *J Am Osteopath Assoc*. 2000; pp 337-377.
- Morley JE, Kaiser FE. Impotence in elderly men. *Drugs Aging*. 1992; 2: 330-44.
- Ricci E, Parazzini F, Mirone V et al. Current drug use as risk factor for erectile dysfunction: results from an Italian epidemiological study. *Int J Imp Res*. 2003; 15: 221-4.
- Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J et al. The pathophysiological of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vasc Med*. 2002; 7: 213-25
- Traish AM, Kim NM, Moreland RB, Goldstein I. Role of alpha adrenergic receptors in erectile function. *Int J Imp Res*. 2000; 12: 48-63.
- Doumas M, Douma S. The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8: 269-74.
- NIH Consensus Development Panel on Impotence, Impotence JAMA 1993; 270:83-90
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. On behalf of the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. SEVENTH report of the joint national committee on preventing, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252
- Keene LC, Davies PH. Drug-related erectile dysfunction. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1999;18:5-24.
- Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:424-432.
- Handler J. Quality of life and antihypertensive drug therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7:274-285.
- Kifor I, Williams GH, Vickers MA, et al. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol*. 1997;157:1920-1925.
- Toblli JE, Stella I, Nestor Mazza O, et al. Protection of cavernous tissue in male spontaneously hypertensive rats: beyond blood pressure control. *Am J Hypertens*. 2004;17:516-522.
- Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Anzar Vicente J et al. Sexual Dysfunction in hypertensive patients treated with losartan, *Am J Med Sci* 2001; 321:336-341
- Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens*. 2001;14:27-31.
- Della Chiesa A, Pfifner D, Meier B, et al. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens*. 2003;17:515-521.
- Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl*. 2003;12(suppl 2):29-34.
- Teixeira CE, Moreno RA, Ferreira U, et al. Pharmacological characterization of kinin-induced relaxation of human corpus cavernosum. *Br J Urol*. 1998;81:432-436.
- Dorrance AM, Lewis RW, Mills TM. Captopril treatment reverses erectile dysfunction in male stroke prone spontaneously hypertensive rats. *Int J Impot Res*. 2002;14:494-497.
- Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens*. 1998;11:1244-1247.
- Omvik P, Thaulow E, Herland OB, et al. Double-blind, parallel, comparative study on quality of life during treatment with amlodipine or enalapril in mild or moderate hypertensive patients: a multicenter study. *J Hypertens*. 1993;11:103-113.
- Croog SH, Levine S, Testa MA, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med*. 1986;314:1657-1664.
- Kroner BA, Mulligan T, Briggs GC, et al. Effect of frequently prescribed cardiovascular medications on sexual function: a pilot study. *Ann Pharmacother*. 1993;27:1329-1332.
- Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, et al. Effects of firstline antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J Hypertens*. 1988;6(suppl 4):S649-S651.
- Toblli JE, Stella I, Mazza ON, et al. Different effect of losartan and amlodipine on penile structures in male spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol*. 2004;24:614-623.
- Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. *Lancet*. 1981;2:539-543.
- Mann KV, Belzer EG, Thiebaux HJ, et al. Sexual dysfunction with beta-blocker therapy: more common than we think? *J Sex Disab*. 1982;5:67-77.
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. B-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351-357.
- Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effect of b-blockers switch to nebivolol on erectile function in hypertensive patients. *Asian J Androl*. 2005. In press.
- Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J*. 2003;24:1928-1932.
- Bulpitt CJ, Dollery CT. Side effects of hypotensive agents evaluated by a self-administered questionnaire. *BMJ*. 1973;3:485-490.
- Williams GH, Croog SH, Levine S, et al. Impact of antihypertensive therapy on quality of life: effect of hydrochlorothiazide. *J Hypertens Suppl*. 1987;5:S29-S35.
- Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman A, et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM study. *Ann Intern Med*. 1991;114:613-620.
- Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*. 1997;29:8-14.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med*. 1993 Apr 1;328(13):914-21
- Duncan L, Bateman DN. Sexual function in women. Do antihypertensive drugs have an impact? *Drug Saf*. 1993;8:225-230
- Basil NO, Ndudim CO. Sexual dysfunction in female hypertensives. *J Nat M Ass*; 2006;98; 638-640

Anti-aging ve dehidroepiandrosteron

Uzm. Dr. Cem Şah, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Anti-aging İngilizce'den tam çeviri anlamı ile yaşlanmaya zıt olmak, yani genç kalmak anlamına gelir. Sağlıklı bir yaşlılık, öncesindeki yaşam tarzına bağlıdır. Yaşlanmanın olumsuz etkilerini azaltmak, bilinçli ve sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemekle olanaklıdır. Bu anlamda anti-aging; uygun aralıklarla sağlık kontrolleri, dengeli beslenme, kişiye uygun egzersiz programları, hormon replasman tedavisinin yanı sıra serbest radikallerle mücadele amacıyla vitamin, mineral, antioksidan replasmanı ve stresle başa çıkmayı içerir.

Son zamanlarda insanları olabildiğince sağlıklı, fonksiyonel ve zinde tutan ilaçlar, sağlık sektöründe, özellikle de tüketiciler arasında popülerite kazanmıştır. Testosteron, progesteron, östrojen, DHEA gibi hormonlar dışında melatonin, A, B6, B12, C, E, folik asit gibi vitaminler, demir, çinko gibi mineraller ve bunlara ek olarak çeşitli antioksidanlar, omega 3 ve 6 gibi yağ asitleri de anti-aging de kullanılabilmektedirler.

Son 10-20 yılda batılı kadınlar arasında östrojen ve progesteron ile hormon replasman tedavisi anti-aging amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır. Son yıllarda bu eğilim hem kadın hem erkek için testosteron, insan büyüme hormonu ve DHEA kullanımı yönüne kaymıştır. Gerçekten de hormon destek tedavisini savunanlar "Yıllardır kadında menopoza bağlı hormonal eksiklikleri tedavi ediyorsak, şimdi de aynısını erkeklere yapma zamanıdır" ve "Eğer kadınlarda östrojen seviyesini düzenliyorsak, bunu hem erkek hem kadında diğer hormonlar için neden yapmayalım?" görüşünü öne sürmektedirler (1).

Adrenal yetmezlik gibi hastalıklarda tedavi amacı ile de kullanılan DHEA, adrenal korteks kaynaklıdır ve insandaki günlük üretim miktarı 10-30 mg'dır. Unkonjuge DHEA ve DHEAS kolesterolden sentezlenen, adrenal bezden salgılanan major sekretuar steroidlerdir. DHEAS'ın serum konsantrasyonu DHEA'dan 300-500 kat, herhangi bir steroid hormondan 20 kat fazladır (2). DHEA pulsatil ve sirkadiyen biçimde salınırken, DHEAS'ta buna benzer se-

viye değişiklikleri olmaz ve DHEA'un ortalama düzeyi ile uyum gösterir. Bu nedenle klinik ve laboratuvar çalışmalarında DHEAS'ın serum düzeyleri kullanılır (3). Plazmadaki testosteronun %1'inden daha azı DHEA'dan elde edilir (4,5). İnsan vücudu yağ doku, kemik, kas, akciğerler, prostat, cilt ve beyin gibi birçok yerde DHEA'u testosteron ve dihidrotestosterona dönüştürecek enzimleri bulundurur (6).

DHEAS dolaşımdaki kanda albumine bağlanarak hidrofilik depo formunda bulunur. Yalnızca lipofilik olan DHEA hücre içinde androjen ve östrojenlere dönüştürülebilir. DHEA konsantrasyonu DHEAS'inkinden daha fazla diurnal varyasyona sahiptir. DHEA salınımı ACTH tarafından uyarılır, ancak DHEAS'ın bu uyarılara yanıtı yaştan ilerleyişi ile azalır.

Erken erişkinlik döneminde DHEAS konsantrasyonları en yüksek düzeye ulaşır, bunu takiben de erişkinlik hayatı boyunca DHEAS düzeyleri sabit bir düşüş izler ve 70-80 yaşlarında genç erişkinlik dönemi konsantrasyonlarının sadece %10-20'si düzeyine iner. Bu düşüşte genetik de önemli bir etkidir (7,8).

Yaşlanan bireyde DHEA sekresyonundaki azalma, kaçınılmaz olarak "Yaşlanmanın DHEA eksikliğine bağlı olarak mı olmaktadır ve DHEA tedavisiyle geri döndürülebilir mi?" sorularını ortaya çıkartmaktadır. Bu fikir hayvanlarda yapılan pek çok çalışmada DHEA'un çok işlevli bir hormon olmasından ve anti-kanserojenik, bağışıklık sistemini destekleyici, nörotropik ve anti-aging etkileri olduğunun desteklenmesinden dolayı güçlenmiştir (9). Bunun yanında diyabetik hastalarda aterosklerozu engelleyici, obez hastalarda kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein ve yağ doku miktarını azaltıcı etkilerinin olduğu savunulmuştur (6).

Massachusetts'te 1994 yılında yapılan yaşlanan erkek çalışmasında, serum DHEA düzeyi ile erektil disfonksiyon arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ölçülen diğer 16 hormonla böyle anlamlı bir ilişki gösteri-

lememiş ve erektil disfonksiyon yakınmasıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmış tek hormonun DHEAS olduğu belirtilmiştir (10). Reiter ve arkadaşları, erektil disfonksiyon yakınması olan hastalarda ve sağlıklı insanlarda DHEAS düzeylerini ölçmüş ve sağlıklı insanlarda yaş ile uyumlu bir azalma olduğunu, ancak bu azalmanın erektil disfonksiyon yakınması olan hastalarda dört kat daha fazla olduğunu saptamışlardır (11).

Berr ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif kohort çalışmada (622 kişi ve 65 yaş üzeri) erkeklerdeki düşük DHEA düzeylerinin kısa dönemde artmış mortaliteyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (12). Benzer olarak Trivedi ve arkadaşları 65 yaş üzerindeki 963 erkek ve 1171 kadında yaptıkları çalışmada ise kadın ve erkek yaşam süreleri üzerine tüm nedenlerden ve kardiyovasküler hastalıktan dolayı olan mortaliteleri, DHEAS düzeyleri en düşük olan erkeklerde en yüksek bulmuş, ancak kadınlardaki DHEAS düzeyleriyle mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (13).

Yen, DHEA alan yaşı ilerlemiş erkeklerde kas kütlesinde ve gücünde artış ve yağ dokusunda azalma olduğunu belirtmiştir (14). Massachusetts yaşlanan erkek kohort çalışmasının 2006 yılında yayınlanan ayağında, göbekte yağlanması olmayan erkeklerde DHEAS seviyelerinin daha yüksek seyrettiği tespit edilmiş, ancak bu yüksekliğin bel genişliği, vücut kitle endeksi veya bel/kalça oranı ile ilişkili olmadığı görülmüştür (15).

Labrie ve arkadaşları, DHEA verilmesinin postmenopozal kadınların cildinde androjenik etkilere, vajina epitelinde ise östrojenik etkilere yol açtığını bulmuşlardır (16). Baulieu ve arkadaşları yaşlı bireylere DHEA verilmesinin cildin hidrasyonunu düzelttiğini belirtmiştir (17).

Bucolo ve Drago tarafından sıçanlarda yapılan bir çalışmada DHEAS'ın retinal pigment epitelinde iskemi ve reperfüzyon hasarına bağlı dejenerasyonu önlediği gösterilmiştir (18). Tamer ve arkadaşları ise yaşlılarda görme kaybının en sık sebebi olan, yaşa bağlı maküler dejenerasyon tespit edilen hastalarda, DHEAS seviyelerinin anlamlı ölçüde düşük bulunduğunu tespit etmişlerdir (19).

Kronik hastalıklar, sıklıkla intraadrenal steroid biyosentezinde DHEAS üretimine göre kortizolü destekleyen bir kaymaya yol açar. Epidemiyolojik çalışmalarda düşük DHEAS düzeyleri belirgin olamayan bir hastalığı işaret ediyor olabilir ki, bu da o kişinin gelecekteki morbiditesini belirler (2).

Bu kadar iyi etkilere sahip olduğu düşünülen DHEA'un ilaç olarak kullanılırken yol açabileceği yan etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir, ancak erkekte testosteron, kadında östrojenin seviyesini arttırdığı için malignansi gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir. Stoll ve arkadaşları DHEA'un meme kanseri riskini arttıracaklarını belirtmişlerdir (20).

Klinisyenler arasında oral DHEA kullanımı ile ilgili en büyük korku, prostat kanserine veya hiperplazisine yol açmak ya da bu durumu tetiklemektir ve DHEA tedavisinin testosteronu arttırması bu korkuyu haklı kılmaktadır. Horton ve Mac Donald yaptıkları iki ayrı çalışmada plazmadaki testosteronun %1'inden daha azının DHEA'dan elde edildiğini belirtmişlerdir (4,5). Rhoden ve arkadaşları sıçanlara DHEA vererek yaptıkları çalışmada plazma testosteron miktarının ortalama 2.5 kat arttığını saptamışlardır (21). Androjenler ve prostat kanseri ilişkisi, hakkında farklı görüşlerin olduğu, son zamanların oldukça sık rastlanan bir tartışma konusudur.

DHEA tedavisinin bu olası yan etkileri dışında bilinen yan etkileri, artmış androjenik etkiye bağlı olarak yüzde akne oluşumu ve ciltte artmış yağlanma gibi, genellikle hafif ve geçicidir (2). Bütün bu çalışmalara rağmen DHEA'nun uzun süre kullanımı ile ilgili yeterince çalışma yoktur. Rhoden ve arkadaşları sıçanlar üzerinde DHEA'un uzun süre kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada 6 ay DHEA verilmesi sonucunda deney grubu ile kontrol grubu arasında prostat, testis, vücut ağırlığı ve prostat histolojisi arasında bir farklılık saptamamışlardır (21).

Sonuç

Literatürde DHEA'un anti-aging olarak faydalı etkilerini ileri süren birçok yayın bulunmaktadır. ancak DHEA'un ilerleyen yaşta kullanımının önerilmesi açısından henüz yeterli delil yoktur. Hayvan deneylerinde kullanılan farmakolojik dozlardaki DHEA, serum DHEA düzeylerinin fizyolojik düzeylerin çok üstüne çıkmasına yol açmıştır ve daha da önemlisi bu çalışmalar genelde sıçanlar üzerinde yapılmış olup sıçanlarda dolaşımdaki DHEA düzeyleri çok düşüktür. Dolayısıyla bu deneyler DHEA'un insanlarda verilmesini destekleyecek bir temel oluşturmazlar.

İlaç olarak verilen DHEA'un yan etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir, ancak erkekte testosteron, kadında östrojen seviyesini arttırdığı için seks hormonuna bağlı

malignansi gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir ve tanısı konulmuş prostat ve meme kanserli hastalarda kullanımı kontrendikedir.

DHEA reçetesiz, destek tedavisi olarak pazarlanmakta bu nedenle de FDA tarafından kontrol edilememektedir.

Kaynaklar:

1. Miller CA. Hormones as antiaging remedies. *Geriatric Nurs*, 2001; 2:111-112.
2. Alolio B, Arlt W. DHEA treatment: Myth or reality? *Trends Endocrinol Metab*, 2002; 13(7): 288-294.
3. Hinson JP, Raven PW. DHEA deficiency syndrome: a new term for old age? *J Endocrinol*, 1999; 163:1.
4. Horton RJ. Androgen hormones and prehormones in young and elderly men. In: Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ Eds. *Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings of workshop sponsored by Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD*. Washington DC: US Government Printing Office, 1976: 183-188.
5. Mac Donald PC. Origin of estrogen in man. In: Grayhack JT, Wilson JD, Scherbenske MJ Eds. *Benign Prostatic Hyperplasia. Proceedings of workshop sponsored by Kidney Disease and Urology Program of the NIAMDD*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1975: 191-192.
6. Bredorick AG, Lue FT. Evaluation and non-surgical management of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ Eds. *Campbell's Urology*, 8. Ed, Vol 2, Philadelphia: WB. Saunders Company, 2002: 1619-1671.
7. Orentreich N, Brind J L, Rizer R L, Vogelmann J H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984; 59(3): 551-555.
8. Orentreich N, Brind JL, Vogelmann JH, Andres R, Baldwin H. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75(4):1002-1004.
9. Svec F, Porter JR. The actions of exogenous dehydroepiandrosterone in experimental animals and humans. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998; 218 (3): 174-191.
10. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994; 151(1): 54-61.
11. Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, Klingler HC, Mark I, Auterith A, Marberger M. Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in men with erectile dysfunction. *Urology*, 2000; 55(5): 755-758.
12. Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93(23): 13410-13415.
13. Trivedi DP, Khaw KT. Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86(9): 4171-4177.
14. Yen SS. Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann New York Acad Sci*, 1995; 774:128-142.
15. Derby CA, Zilbert S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical Endocrinology*, 2006; 65: 125-131.
16. Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candau B. Effect of 12 month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82:3498-3505.
17. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharriere O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosteronesulfate and aging: contribution of the dehydroepiandrosterone. Age study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97:4279-4284.
18. Bucolo C, Drago F. Effects of neurosteroids on ischemia reperfusion injury in the rat retina: role of sigma 1 recognition sites. *Eur J Pharmacol*, 2004; 498:111-114.
19. Tamer C, Oksuz H, Sogut S. Serum dehydroepiandrosterone sulphate level in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143: 212-216.
20. Stoll BA. Dietary supplements of dehydroepiandrosterone in relation to breast cancer risk. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53:771-775.
21. Rhoden EL, Gobbi D, Rhoden CR, Metni E, Roehle AN, Hartmann A, Morgentaler A. Effects of chronic administration of dehydroepiandrosterone on serum testosterone levels and prostatic tissue in rats. *J Urol*, 2003; 170:2101-2103.

Büyüme hormonu ve seks steroidleri arasındaki etkileşim

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Son yıllarda hem kadın hem de erkeklerde yaşlanma ile birlikte bir çok hormon eksikliği saptandığı ve bu hormonların replasman tedavisinin hangi hastalarda ve ne zaman yapılacağı konusu sürekli tartışılmaktadır. İzole hormon eksikliklerinde algoritmalar hemen hemen oturmak üzere iken, kombine birkaç hormon eksikliğinde, hangi hormona öncelik verilmesi gerektiği, kombine replasman tedavilerinde nasıl etkileşimler olduğu, doz ayarlaması gerekli midir gibi konular henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu derlemede, eksikliklerine yaşlanma ile birlikte sıklıkla karşılaşılan iki hormon grubu olan büyüme hormonu (BH) ile seks steroidleri (Testosteron =T, Östradiol = E2 gibi) arasındaki etkileşim, güncel literatür ışığında gözden geçirilecektir.

BH, büyümenin, somatik gelişimin ve vücut kompozisyonunun oluşumunda majör regülatör hormondur. Seks steroidleri, santral etki ile BH'nun sekresyonunu düzenlemek ve periferik dokularda BH'na yanıtı düzenlemek yoluyla bu hormon üzerinde etki göstermektedirler. Son birkaç on yıldır, gonadal steroidlerin BH üzerine olan etkileri hem temel bilimlerde hem de klinik alanda aktif araştırma konusu olmuştur. Bu iki hormon grubu arasındaki etkileşimin tam olarak anlaşılması, büyüme ve gelişme geriliği olan çocukların ve hipofizer yetmezliği olan erişkinlerin nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusunda, klinisyenlere kılavuzluk yapacaktır (1).

I. Nörosekretuar modülasyon:

BH'nun santral sekresyonu, BH serbestleştirici hormon (GHRH), somatostatin (SS) ve ghrelin gibi üç peptid yapısındaki hormon tarafından kontrol edilmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), direkt olarak somatotrop hücrelere ve hipotalamik GHRH salgılayan nöronlara etki ederek, SS ve GHRH salınımını inhibe eder ve bu negatif feed-back yoluyla BH salınımını azaltır. Ayrıca insülin, glu-

koz ve esterleşmemiş yağ asitleri BH'nun sekresyonunu inhibe ederken, arginin gibi bazı aminoasitler sekresyonunu stimüle etmektedirler (2,3). Visceral yağlanma, BH sekresyonunun önemli bir inhibitörüdür ve olasılıkla yaşla birlikte bu hormonda azalmanın önemli bir nedenidir (4). BH'nun sekresyonu iki mekanizma ile artmaktadır. Birincisi, santral uyarı ile BH sekresyonunun artırılması olup, buna 'itici etki' (pushed effect) denilmektedir.

İkinci yol ise, negatif feed-back etkisinin azalmasına bağlı olan sekresyon olup, buna da 'çekilme etkisi' (pulled effect) denilmektedir (5).

Çocuklarda puberte boyunca BH ile seks steroidleri arasında pozitif bir korelasyon gözlenmektedir. Bu dönemde gonadal steroidlerde çok belirgin bir artış olmasının yanında, BH düzeyinde üç kat artış olmaktadır (6,7). Ayrıca hipogonadal çocuklarda BH düzeyi düşük iken (8), puberta prekoksta yüksektir ve bu iki durumun başarılı bir şekilde tedavi edilmesinden sonra, BH düzeyleri normale dönmektedir (9). Bu birliktelik, puberte dönemindeki kız ve erkek çocuklarda endojen seks steroidlerinin BH'nun salınımını artırdığını göstermektedir.

Erişkin dönemde yapılan çalışmalar, erişkin erkeklerde seks steroidleri ile BH arasında güçlü bir ilişki gösterilmesine rağmen, kadınlarda bu ilişkinin oldukça zayıf olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde hipogonadizm nedeni ne olursa olsun, BH düzeyi azalmakta ve androjen veya GnRH replasman tedavisi ile normale dönmektedir (10). Kadınlarda östrojen ve BH düzeyleri arasındaki ilişki değişkenlik göstermektedir. Menstrüel siklusun preovulatar fazında E2 ve BH düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmektedir (11). BH'nun ortalama 24 saatlik düzeyleri premenapozal kadınlarda postmenapozal olanlardan daha yüksek bulunmuştur (12). Bununla birlikte, östrojen ile BH arasındaki pozitif ilişki olduğu görüşü, GHRH stimülasyonu ile salınan GH düzeylerinin, normal kadınlarda ve östrojen replasman tedavisi alan veya almayan prematür ovaryen yetmezliği olan kadınlarda benzer olması nedeniyle destek-

lenmemiştir (13). Bu nedenle erişkin kadınlardaki BH ile östrojen düzeyleri arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

a. Androjenler: T'nun BH üzerine sekretuar etkisinin hipotalamik düzeyde GHRH üzerinden olduğu sanılmaktadır. T etkisi ile BH artışına IGF-I artışı da eşlik etmektedir. Yani T'nun BH/IGF aksı üzerindeki etkisi itici etki denilen 'push effect' şeklinde olmaktadır (10). T'nun santral yolla BH salgılabilmesi için östrojene aromatize olması gerekmektedir. Östrojen reseptör antagonisti verilen hipogonadal erkeklerde T'nun BH'nu salgılatıcı etkisinin ortadan kalktığı ve normal sağlıklı erkeklerde ise önemli oranda azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca aromatisasyon özelliği olmayan dihidrotestosteron (DHT)'nun puberte gecikmesi olan erkek çocuklarda BH sekresyonunu stimüle etmemesi de, T'nun santral 'push effect'inin östrojen reseptörü üzerinden olduğuna işaret etmektedir (14-17).

b. Östrojenler: Geçmişte yapılan çalışmaların çoğunda, IGF-I düzeyleri teknik olarak ölçülemediği için, östrojenlerin BH sekresyonunu artırdığı rapor edilmiştir (11).

Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda östrojenlerin BH/IGF-I aksı üzerine olan etkisinin tamamen östrojenin vücuda verilmiş yoluyla ilişkili olduğunu göstermiştir (18). Örneğin, östrojen oral yolla alındığında karaciğer üzerinden IGF-I üretimini azaltırken, bu etki parenteral alımda görülmemektedir. Transdermal östrojen verilmesinin kadınlarda fizyolojik dozlarda BH ve IGF-I düzeylerine etki etmediği, ancak suprafizyolojik dozlarda ortalama 24-saatlik BH düzeylerini artırdığı ve IGF-I düzeylerini azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, kadınlarda östrojenin, BH sekresyonu üzerine olan pozitif etkisinin daha çok IGF-I üretimini azaltmak ve negatif feed-back mekanizmasını çalıştırmak suretiyle gerçekleştirdiği görülmektedir. Buna 'çekilme etkisi' (pulled effect) denilmektedir. Ayrıca yeni yapılan çalışmalarda BH'nun GHRH'ya olan yanıtının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin östrojen düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (19).

II. BH'nun periferik etkilerinin düzenlenmesi:

BH'nun periferik anabolik etkileri, IGF-I aracılığı ile olmaktadır. Karaciğer, BH'nun majör hedef dokusu, sirkülasyondaki IGF-I'in asıl kaynağı olması yanında, seks steroidlerine de yanıt veren bir organ olduğu için, sözkonusu

su hormonların potansiyel etkileşim bölgelerinin başında karaciğer gelmektedir (20).

a. Androjenler: Hipofizer yetmezliği olan erkek çocuklara T replasmanı yapıldığında, IGF-I düzeyleri minimal artarken, T'na ilave olarak BH verildiğinde IGF-I düzeyi 3 kat fazla artmaktadır. BH eksikliği olan erkek çocuklara -hCG tedavisi BH ile birlikte veya yalnız verildiğinde, T düzeyi artmasına rağmen, IGF-I düzeyi yalnızca BH ile birlikte verildiğinde artmaktadır. Diğer bir çalışmada, hipogonadal erkeklerde BH replasmanının, IGF-I düzeyini artırdığı, ancak T replasmanı ilave edildiğinde IGF-I düzeylerinin daha fazla arttığı gösterilmiştir (21). Sonuçta, T tedavisinin IGF-I düzeyini tek başına artırmadığı, ancak BH'nun IGF-I salgılatıcı etkisini artırdığı söylenebilir.

b. Östrojenler: Gecikmiş pubertesi olan kız çocuklarında oral östrojen tedavisi, IGF-I'in BH'na olan yanıtını azaltmaktadır (20). Turner sendromunda oral ve transdermal östrojen replasman tedavisi ile BH düzeyleri artarken, IGF-I düzeyi değişmemektedir (8). Özet olarak mevcut veriler, kız çocuklarında özellikle yüksek dozlarda verilen oral östrojenin IGF-I'in BH'na yanıtını azalttığını göstermektedir.

Erişkin kadınlarda östrojenlerin BH rezistansına yol açtığı düşünülmektedir. Genç kadınlarda BH düzeyleri aynı yaştaki erkeklerden daha yüksek olmasına rağmen, IGF-I düzeylerinin tam tersine bir durum göstermesi bu düşüncenin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Oral östrojen tedavisi fizyolojik dozlarda bile karaciğerde IGF-I üretimini azaltırken, parenteral östrojen tedavisi fizyolojik dozlarda IGF-I düzeylerini etkilememekte ancak, suprafizyolojik dozlarda verildiğinde IGF-I düzeyini azaltmaktadır. Bu da östrojenlerin yalnızca karaciğerde değil, aynı zamanda sistemik dolaşımda da IGF-I antagonisti gibi çalıştığını göstermektedir (22). Tamoxifen ve raloxifene gibi selektif östrojen reseptör düzenleyicileri (SERMs)'nin IGF-I düzeylerini azaltıcı etkileri, östrojenin kinden daha zayıf olduğu için, östrojen eksikliği olan kadınların SERMs ile tedavi edilmesinin daha mantıklı olabileceği savunulmaktadır (23).

III. Metabolizma ve vücut şekillenmesinde seks steroidleri ile büyüme hormonu arasındaki etkileşim:

Oral yolla alınan östrojenlerin portal dolaşımla karaciğere uğradığı ve burada BH ile IGF-I'in fonksiyonlarını bozduğu kabul edilen bir gerçek olmasına rağmen, son

zamanlarda östrojenlerin reseptör düzeyinde de SOCS (suppressors of cytokine signalling) denilen proteinlerin ekspresyonunu uyarmak yoluyla BH'nun hücre metabolizması düzeyindeki etkilerini zayıflattığı bildirilmiştir (24). Ayrıca oral ve transdermal östrojen tedavisi alan kadınları karşılaştıran çalışmalarda, oral tedavi alanlarda vücuttaki yağ kitlesinin daha fazla arttığı bildirilmiş ve bu etkinin karaciğerdeki BH metabolizmasının zayıflamasına bağlı olduğu bildirilmiştir (25).

Yapılan çalışmalarda T'un tek başına anabolik etki gösterdiği, ancak BH ilave edildiğinde bu etkinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde yağsız vücut kitlesinin kadınlara göre daha fazla olması, erkeklerde T ve BH'nun kombine etkisine bağlanmıştır (21). Hem T hem de BH replasman tedavileri tek başlarına sodyum ve su tutulumuna neden olmakta, kombine kullanımda bu etkiler aditif şekilde artmaktadır. Bu nedenle her iki hormonun kombine kullanımında bu yan etki göz önünde bulundurulma-

lıdır (26). Özet olarak, T ve BH, enerji metabolizması, protein anabolizması ve ekstrasellüler sıvı volümünün ayarlanmasında birbirinden bağımsız ve birlikte aditif etki göstermektedirler.

Sonuç olarak, seks steroidleri ile BH arasında santral ve periferik etkileşimlerin olduğu birçok çalışmada gösterilmiş bulunmaktadır. Bu nedenle pediatrik ve erişkin endokrinoloji ile uğraşan klinisyenlerin BH eksikliği tanısında yapacağı BH stimülasyon testlerinde seks steroid hormon düzeylerini göz önünde bulundurup, yeni eşik değerler belirlemeleri gerekmektedir. BH eksikliği olan hipofizer yetmezlikli kadınlarda östrojen replasmanı oral yapılmalı, ilacın parenteral formları tercih edilmelidir. Yine hipofizer yetmezlikli erkeklerde BH'nun etkisini maksimize etmek için beraberinde androjen replasmanı da yapılmalıdır. Bundan sonraki çalışmalar, uzun süre oral kontraseptif kullanan kadınlarda BH değişikliklerine bağlı oluşma olasılığı olan metabolik değişiklikleri içermelidir.

Kaynaklar:

1. Meinhardt UJ, Ho KKY. Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clinical Endocrinology*, 2006;65: 413-422.
2. Roth J, Glick, S.M, Yalow RS, Berson, SA. Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification. *Metabolism*, 1963; 12: 577-579.
3. Imaki T, Shibasaki T, Shizume K, Masuda A, Hotta M, Kiyosawa Y, Jibiki K, Demura H, Tsushima T, Ling, N. The effect of free fatty acids on growth hormone (GH)-releasing hormonemediated GH secretion in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1985; 60: 290-293.
4. Vahl N, Jorgensen JO, Skjaerbaek C, Veldhuis JD, Orskov H, Christiansen JS. Abdominal adiposity rather than age and sex predicts mass and regularity of GH secretion in healthy adults. *American Journal of Physiology*, 1997; 272: 1108-1116.
5. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, Thorner MO. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *Journal of Clinical Endocrinology*, 1988; 81: 968-975.
6. Kerrigan JR, Rogol AD. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. *Endocrine Reviews*, 1992; 13: 281-298.
7. Delemarre-van de Waal HA, van Coeverden SC, Rotteveel J. Hormonal determinants of pubertal growth. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2001; 14:1521-1526.
8. Jospe N, Orlowski CC, Furlanetto RW. Comparison of transdermal and oral estrogen therapy in girls with Turner's syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 1995; 8: 111-116.
9. Mansfield MJ, Rudlin CR, Crigler JF Jr, Karol KA, Crawford JD, Boepple PA, Crowley WF Jr. Changes in growth and serum growth hormone and plasma somatomedin-C levels during suppression of gonadal sex steroid secretion in girls with central precocious puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1988; 66: 3-9.
10. Bondanelli M, Ambrosio MR, Margutti A, Franceschetti P, Zatelli MC, degli Uberti EC. Activation of the somatotrophic axis by testosterone in adult men: evidence for a role of hypothalamic growth hormone-releasing hormone. *Neuroendocrinology*, 2003; 77:380-387.
11. Ovesen P, Vahl N, Fisker S, Veldhuis JD, Christiansen JS, Jorgensen JO. Increased pulsatile, but not basal, growth hormone secretion rates and plasma insulin-like growth factor I levels during the periovulatory interval in normal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998; 83: 1662-1667.
12. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1991; 72: 374-381.
13. Hartmann BW, Kirchengast S, Albrecht A, Huber JC, Soregi G. Effect of hormone replacement therapy on growth hormone stimulation in women with premature ovarian failure. *Fertility Sterility*, 1997;68: 103-107.
14. Keenan BS, Richards GE, Ponder SW, Dallas JS, Nagamani M, Smith ER. Androgen-stimulated pubertal growth: the effects of testosterone and dihydrotestosterone on growth hormone and insulin-like growth factor-I in the treatment of short stature and delayed puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993;76: 996-1001.
15. Veldhuis JD, Keenan DM, Mielke K, Miles JM, Bowers CY. Testosterone supplementation in healthy older men drives GH and IGF-I secretion without potentiating peptidyl secretagogue efficacy. *European Journal of Endocrinology*, 2005;153: 577-586.
16. Gentili A, Mulligan T, Godschalk M, Clore J, Patrie J, Iranmanesh A, Veldhuis JD. Unequal impact of short-term testosterone repletion on the somatotrophic axis of young and older men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002; 87: 825-834.
17. Veldhuis JD, Metzger DL, Martha PM Jr, Mauras N, Kerrigan JR, Keenan B, Rogol AD, Pincus SM. Estrogen and testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo-somatotrope (growth hormone)-insulin-like growth factor I axis in the human: evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; 82: 3414-3420.
18. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocrine Reviews*, 2004; 25: 693-721.
19. Soares-Welch C, Farhy L, Mielke KL, Mahmud FH, Miles JM, Bowers CY, Veldhuis JD. Complementary secretagogue pairs unmask prominent gender-related contrasts in mechanisms of growth hormone pulse renewal in young adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005; 90 : 2225-2232.
20. Coutant R, de Casson FB, Rouleau S, Douay O, Mathieu E, Gatelais F, Bouhours-Nouet N, Voinot C, Audran M, Limal JM. Divergent effect of endogenous and exogenous sex steroids on the insulin-like growth factor I response to growth hormone in short normal adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004; 89: 6185-6192.

21. Gibney J, Wolthers T, Johannsson G, Umpleby AM, Ho KK. Growth hormone and testosterone interact positively to enhance protein and energy metabolism in hypopituitary men. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2005; 289: 266–271.
22. Liu PY, Hoey KA, Mielke KL, Veldhuis JD, Khosla S. A randomized placebo-controlled trial of short-term graded transdermal estradiol in healthy gonadotropin-releasing hormone agonist-suppressed pre- and postmenopausal women: effects on serum markers of bone turnover, insulin-like growth factor-I, and osteoclastogenic mediators. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005; 90: 1953–1960.
23. Gibney J, Johannsson G, Leung KC, Ho KK. Comparison of the metabolic effects of raloxifene and oral estrogen in postmenopausal and growth hormone-deficient women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005; 90: 3897–3903.
24. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Sjogren K, Watts CK, Low TH, Leong GM, Ross RJ, Ho KK. Estrogen inhibits GH signaling by suppressing GH-induced JAK2 phosphorylation, an effect mediated by SOCS-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003; 100: 1016–1021.
25. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *Journal of Clinical Investigation*, 1998; 102: 1035–1040.
26. Johannsson G, Gibney J, Wolthers T, Leung KC, Ho KK. Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005; 90: 3989–3994.

Erektile disfonksiyonun medikal tedavisindeki yenilikler

Yard. Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yard. Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktas
Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erektile disfonksiyon (ED) vajinal penetrasyonu sağlayacak nitelikte penis ereksiyonunun sağlanması ve/veya sürdürülmesindeki aksaklık olarak tanımlanmaktadır (1). Santral, hormonal ve periferik etki mekanizmaları altında gerçekleşen ereksiyonda temel olay cinsel uyarı sonrası korpus kavernozumdaki düz kas elemanlarının relaksasyonunu takiben sinüzoidlerin kan ile dolmaya başlamasıdır (2). Nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından üretilen lipofilik nitrik oksit, kavernoza düz kas hücresi içine girerek siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezine aracılık eder. cGMP, düz kas hücresinde değişik mekanizmalarla Ca^{+2} düzeyini azaltır ve kavernoza düz kasın gevşemesini sağlayarak ereksiyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar. Genişleyen sinüzoidler ile tunika albuginea arasında küçük venüllerin kompresyonu, venöz akışın azalmasına dolayısı ile kanın korpus kavernoza içinde tutulmasına neden olur. Bu mekanizmanın herhangi bir aşamasındaki bozukluk erektile işlev bozukluğu ile sonuçlanır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ED'nin prevalansı %69.2 olarak tespit edilmiş olup, bunun %33.2'si hafif, %27.5'i orta derecede ve %8.5'i de tam ED olarak bildirilmiştir (3). Erektile disfonksiyonun nedenleri oldukça geniş olup psikojenik, hormonal, nörojenik, venöz ve sinüzoidal bozukluklar, ilaçlar ile sistemik ve kronik hastalıkları içermektedir.

ED tedavisinde Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında 1. oral ilaçlar, 2. intrakavernoza enjeksiyonlar, vakum cihazı ve intraüretral ilaçlar ile 3. cerrahi tedavi modelleri olmak üzere üç basamak belirtilmektedir (4). Oral ilaçlar içerisinde ilk sırayı fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5İ) almaktadır. Sildenafil sitrat, tadalafil ve vardenafil olarak bilinen bu ilaçlar korpus kavernozumdaki düz kaslarda bulunan cGMP'yi yıkan PDE5 enzimini inhibe ederek etki gösterirler (5,6). PDE5İ grubu ilaçların cinsel ilişki öncesi isteğe bağlı olarak alınması önerilmekteyse de son iki yılda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda her gün alınmalarının daha efektif olduğu gösterilmiştir (7-9). Sınırlı

sayıdaki çalışmada PDE5İ grubu ilaçlardan birine cevap alınamazsa diğerinin kullanımının etkinliği %6-12 olarak bildirilmektedir (10,11). Son yıllarda radikal prostatektomiden (RP) sonra kronik PDE5İ kullanımının penis endoteliumunda disfonksiyonları düzelttiği bildirilmektedir (12). Burada amaç iyileşme döneminde ortaya çıkan kavernoza hipoksiyi azaltmak, penis dokusunu apoptozis ve kavernoza fibrozisden mümkün olduğunca korumaya çalışmaktır (12,13). Cavallini ve ark. iki taraflı sinir koruyucu RP operasyonu geçiren hastalarda asetil-L-karnitin'e ek olarak propionil-L-karnitin verilmesinin sildenafilin etkinliğini artıracağını göstermişlerdir (14). PDE5İ grubu ilaçların kullanımına bağlı olarak %15-45 oranında bildirilen başırsızlık durumunda hasta eğitimi, doz ayarlaması, günlük doz uygulamaları, komorbid hastalıkların iyileştirilmesi, psikoseksüel terapi, testosteron-hipogonadizm, kombin tedaviler, vakum cihazı, intrakavernoza ve cerrahi tedaviler düşünülmelidir (15). Yeni PDE5İ'leri ile ilgili olarak, T-1032, DA-8159, aildenafil sitrat, TA-8170 ve FR226807 isimleri altında çalışmaların devam ettiği görülmektedir (16-19). AUA 2006 toplantısında etki süresi hızlı olan ve faz 2 çalışmaları devam eden aildenafil ile SLx2101 adıyla bilinen ve etki süresi 48 saat olan ajanlardan bahsedilmiştir. Yine bu grup ilaçlardan JNJ-10280205, JNJ-10287069, beta karbolinler, furoil ve benzofuroil pirolokinolonlar, 8-aril ksantinler ve pirazolopirimidopiridazinon ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (20-22). Deveci ve ark. ED tedavisinde yiyeceklerden etkilenmemesi ve sistemik dolaşıma çabuk ulaşması gibi özellikleri nedeni ile sublingual 20 mg sildenafil kullanımının alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini bildirmişlerdir (23).

Özellikle D2 reseptörleri olmak üzere D1 ve D2 reseptörlerine agonistik etki gösteren apomorfinin sublingual verilmesi paraventriküler nükleusdaki D2 dopamin reseptör stimülasyonu aracılığıyla hipotalamik-hippokampal oksitosinerjik yolu aktive eder (24-26). Bu durum artmış parasempatik akım ve NO salınımı ile sonuçlanır ve nihayet

korporal düz kas relaksasyonu sonucunda tūmesans ortaya çıkar. Dil altı formu olan apomorfının kullanımına baēlı olarak %55-67 arasında başarı oranları bildirilmektedir (27-28). Son yıllarda apomorfının tek başına verilmesinden ziyade sildenafil ile uygulanmasının başarıyı arttıracāına dair sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır (27). Dopamin reseptörleri üzerinden etki ederek ereksiyonu saēlayan ajanlardan da bahsetmek gerekmektedir. Bunlar özellikle son iki yılda araştırılan selektif D4 agonisti PIP3EA ile D4 agonistleri ABT-724, ABT-670, PD-168077, CP-226,269, A-412997 ve ratlarda epidermal proliferasyonu arttırdıēı gösterilen PD168077 olarak gör÷lmektedir (20,28-32).

Alfa adrenerjik reseptörler üzerinden antagonistik etki gösterip santralde seksüel davranışı uyaran ve periferde de penis arterlerinde alfa 2 reseptörleri bloke ederek penis kan akımını artırdıēı bilinen yohimbin'in organik ED'den çok psikojenik ED'de etkili olduēu bilinmektedir (3). Kernohan ve ark. yohimbin ile L-arginin (NMI861) kombinasyonunu kullanarak ED tedavisinde başarılı sonuçlar alındıēını göstermişlerdir (33). Trazodon ise serotonerjik reseptör agonisti bir nontrisiklik antidepresandır. Santralde serotonin geri alım blokajı yaparak ereksiyonu başlatıcı ve periferde de alfa blokajı yaparak ereksiyonu saēlamaya yardımcı olduēu bildirilmektedir (34). Trazodon'un erektile fonksiyon üzerindeki yararlı etkilerini destekleyen kesin kanıtlar henüz mevcut değildir (35). Bir çalışmada trazodon'un ereksiyonu ve seksüel fonksiyonu düzeltmede plaseboya bir üstünlüēü gösterilememiştir (35).

Melanosit stim÷le edici hormonun santral sinir sisteminde melanokortin reseptörleri (MC3 ve MC4) üzerinden etki ederek ereksiyonu saēladıēı bilinmektedir. Son yıllarda selektif olmayan MC reseptör agonisti melanokortan II ve PT-141 ile ilgili başarılı sonuçların bildirildiēı çalışmalar yayınlanmıştır (36,37). Melanotan'ın cilt altı enjeksiyonu ile %69 başarı elde edildiēı bildirilmekle beraber yan etkilerinin de yüksek olduēu gösterilmiştir. Rosen ve ark. sildenafille yanıtız hastalarda PT-141'in ED'yi düzeltmede etkin olduēunu göstermişlerdir (38). Bir çalışmada intranasal PT-141 verilmesi ile ED'nin tedavisinde başarılı sonuçlar alındıēı bildirilmiştir (36).

Rho-kinaz yolunun, Ca⁺ sensitizasyonundaki artış ile kavernozal vazokonstriksiyona yol açtıēı ve dolayısı ile rho-kinaz antagonizmasının ED'de potansiyel tedavi seçe-

neēi olarak kullanılabileceēi belirtilmektedir (3). Bununla ilişkili olarak ratlarda rho-kinaz antagonisti Y-27632 uygulaması ile NO'den baēımsız ereksiyon saēlandıēı bildirilmiştir (39). Demir ve ark. üriner obstrüksiyon ve ED'si olan ratlara doksazosin ve Y-27632 uygulaması ile kavernozal kontraksiyonların önlendiēini göstermişlerdir (40). Park ve ark ise rho-kinaz inhibitörlerinin kronik olarak verilmesi ile ratlarda vaskülojenik ED gelişiminin önlenileceēini ileri sürmektedirler (41).

Hormonal bozukluk ED etiolojisinde %1.7 ile %35 oranında rol oynamaktadır (42). Hormonal tedavide en başarılı olunan iki grup hipogonadizm ve hiperprolaktinemi olan hastalardır. Hipogonadizmde, tedavi seçenekleri içerisinde, yan etkinin yüksek ve başarının düşük olduēu oral preparatlar, uygulama zorluēu içeren transdermal preparatlar ve derin IM enjeksiyonlar şeklinde kullanılan depo preparatları bulunmaktadır. Depo preparatları 2-3 haftalık etki sürelerine sahiptir. Bu grupta bulunan ve 2006 yılında ÷lkemizde piyasaya çıkan testosteron undekonoat 3 ay süreyle etki etmektedir (43,44). Hormonal tedavi ile ilgili olarak hangi hastanın tedaviden faydalanacağı ve hangi hastaya nasıl bir tedavi verileceēi konusu tartışılmaktadır. Buna göre yaşılanan hastaya sadece hormonal tedavi verilmesinin yeterli olmayacağı zira ED'nin bir endotelial bozukluk olduēu, yaşı hastalarda bir vasküler patolojinin olacağı düşüncesinden hareketle bu gruptaki olgulara hormonoterapi ile beraber PDE5İ verilmesi gerektiēi çalışmalarda öne çıkmıştır (45-48). Yasin ve ark. testosteron tedavisinin sildenafille yanıtı arttırdıēını belirtmektedirler (43). Testosteronun ED'li hastalarda adipoz dokuyu azaltıp düz kas hücrelerini arttırarak etki gösterdiēi klinik ve deneysel çalışmalara gösterilmiştir (43).

Organik seksüel disfonksiyon yapıcı özellikleri halen tam olarak bilinmemekle birlikte ED'li hastaların yaklaşık %2'sinde hiperprolaktineminin bir etken olduēu bilinmektedir (3). Hiperprolaktinemi erkeklerde cinsel istekte azalma, erektile işlev bozukluēu, ejak÷lasyon bozukluēu, jinekoma ve galaktoreye neden olabilmektedir. Tedavide geleneksel olarak prolaktin seviyelerini düş÷ren ve testosteron seviyelerini düzenleyen dopamin agonisti olarak verilen bromokriptine ilave olarak kabergolin de kullanılmaktadır. Kabergolinin psikojenik ED tedavisinde de kullanılabileceēi 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada gösterilmiştir (49).

ED tedavisinde diēer yaklaşımlar inta÷retral ilaç uygu-

lamalarıdır. Bu ilaçların başarısı %55-70 arasında bildirilmiştir (50-52). PGE1 adenilat siklazı uyarak hücre içi cAMP düzeyinin artmasına neden olmaktadır. MUSE (Medicated Urethral System for Erection) adıyla bilinen bu ilaç ile birlikte elastik halka, vakum ereksiyon cihazı uygulaması ve sildenafil verilmesinin ilacın etkinliğini daha da arttıracığı gösterilmiştir (53). İntraüretral yol ile uygulanan ilaçlar içinde kapsaisin, papaverin, fentolamin, potasyum kanal açıcıları, PDE5İ ve NO vericileri olan diazenyumdiolat da bildirilmiştir (3). Jaffe ve ark. sildenafille yanıtı olmayan hastalarda intraüretral MUSE uygulanmasının %29.5 yanıt verdiğini göstermişlerdir (54). Bir başka grup, topikal ilaç uygulamalarıdır ki bunlar nitrogliserin, papaverin, minoksidil, yohimbin ve androjenleri kapsamaktadır. 2006 yılında Padma Nathan ve ark.'nın 1732 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada glans penisine 100, 200, 300 mg dozlarda PGE1 verilmesi sonrası gruplarda ED'nin düzeldiği bildirilmektedir (55). Bundan başka Dai ve ark. rho-kinaz inhibitörlerinin topikal olarak uygulanmasıyla ratlarda ereksiyonu sağladıklarını göstermişlerdir (56). Bu gruptaki diğer ilaçların etkinlikleri anlamlı olmayıp yan etkileri de yüksektir.

Topikal uygulanan ilaçlardan nitrogliserin haricindeki bileşikler korporeal yapıya ulaşana kadar epidermis ve onun skuamöz epiteli ile korpus kavernoza tunika albuginea gibi engellerle karşılaşmakta ve bu nedenle etkinlikleri azalmaktadır. Dokudan ilaç geçişini arttıran ajanlar cildin keratinize tabakasının yağ yapısını geçici olarak değiştirerek düşük molekül ağırlıklı ajanların geçişine olanak sağlamaktadırlar. Bu ilaçların başarı oranları %28.9-67 arasındadır (57,58). SEPA (Soft Enhancer for Percutaneous Absorption, 2-n-nonyl-1, 3- dioxolane) dokudan ilaç geçişini artıran ajanlardan biri olup PGE1 ile kombinasyonunun (topiglan) uygulanması ile %38.9 oranında başarı elde edildiği bildirilmektedir (59).

1990'lı yıllarda oral ilaçların klinik kullanıma sunulması ile papaverin, fentolamin, prostaglandin, vazodilatör in testinal peptid (VIP), linsidomin ve moksilisat gibi intrakavernozal ilaçlar geri planda kalmışlardır. Literatürde %25-75 arasında başarısı bildirilen papaverin nonspesifik olarak PDE inhibisyonu yaparak cAMP ve cGMP'yi artırır (58). Bu ajan ile ilgili en son çalışma 2006 yılında Perimenis tarafından bildirilen 10 yıllık uzun dönem sonuçlarıdır (60). Buna göre diyabetik hastalarda her ne kadar sürekli doz artırımına ve kombine tedavilere doğru gidiş görölse de

etkili olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Adrenerjik ajanların antieretil oldukları bilinmektedir. Fentolamin de alfa 1 ve alfa 2 reseptör blokeridir. Tek başına etkinliği %7 iken papaverin ile etkinliği %79-87'ye kadar çıkabilmektedir (58,61). Goldstein oral olarak verilen 40 mg ve 80 mg fentolaminin ED tedavisinde etkin olduğunu göstermiştir (61). İntrakavernozal alprostadil tek FDA onaylı ilaç olup bir çalışmada sildenafille yanıtı olmayan hastalarda intrakavernöz alprostadilin etkinliği %58 olarak saptanmıştır (62). Eretil disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları tablo 1'de gösterilmiştir. Vick ve ark 2003 yılın-

Tablo 1. Eretil disfonksiyonun medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları

İlaç	Etki mekanizması
Sildenafil	Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü
Vardenafil	Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü
Tadalafil	Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü
Apomorfine	D2 ve D1 reseptörleri aktivasyonu
Papaverin	Non-spesifik fosfodiesteraz inhibisyonu
Fentolamin	Alfa 1 ve alfa 2 adrenerjik blokaj
Alprostadil (PGE1)	Adenilat siklaz stimülasyonu ve cGMP artışı
MC	Alfa-melanosit uyarıcı
Trazadon	Periferde alfa adrenerjik blokaj, santralde serotonin geri alım inhibisyonu
İmmünofilinler	Nörorejenerasyon
Statinler	HMG redüktaz inhibisyonu
Bromokriptin	Dopamin agonisti

da 66 erkek hastada intrakavernozal verilen PNU-83757'nin alprostadilden daha etkin olduğunu bildirmektedirler (63). Bu ilaçlar, yan etkilerin azaltılması ve etkinliklerinin artırılması amacı ile genellikle kombine tedaviler şeklinde uygulanmaktadırlar. Bu gruptaki diğer ilaçlar VIP, moksilisat, K+ kanal açıcıları, linsidomin, klorpromazin, foskolinsodyum nitroprusid ve adrenomedüllin olarak bilinmektedir (64-67). 2006 yılında yapılan bir çalışmada intrakavernozal olarak NO sentaz enziminin koenzimi olan tetrahidrobiopterin (BH4) verilmesi ile 18 hastada penil ereksiyonların düzeltildiği gösterilmiştir (68). Son iki yılda intrakavernozal growth diferentiation faktör ile intrakavernozal fibroblastik büyüme faktörünün tavşanlarda VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ve eNOS'u artırarak ereksiyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (64-70). Yine Shirai ve ark. diyabetik ratlarda intrakavernöz VEGF verilmesi ile bu maddenin insülin benzeri büyüme faktörü ve seks hormonu reseptörleri aracılığı ile ED'yi düzelttiğini göstermişlerdir (71). Bu ilaçların kullanımı ile ilgili ola-

arak ilk 6 ayda %40 ve 5 yıl içinde ise %70 oranında peniste rahatsızlık hissi, spontan ereksiyon olmayışı ve kalıcı tedavi seçeneği isteği gibi nedenler ile tedavinin terk edildiği görülmüştür. RP sonrası erken dönemde intrakavernöz papaverin ve düşük doz sildenafil sitrat tedavisi verilmesinin minimal penil rahatsızlık ile etkin olduğu gösterilmiştir (72). Giraldi ve ark alfa 1 adrenoreseptör antagonisti abanoquil verilmesi ile ratlarda intrakavernozal olarak ereksiyon sağlandığını ortaya koymuşlardır (73). İntrakavernöz tedavi ile ilgili yeni bir çalışmada sodyum hidrojen sülfid verilmesinin nöronal kaynaklı olduğu düşünülen yol ile peniste ereksiyona yol açtığı gösterilmiştir (74).

RP ve sistektomi gibi pelvik cerrahi operasyonlar sırasında kavernoza sinirlerin yaralanmasına bağlı olarak ED'nin ortaya çıktığı bildirilmektedir (75). İmmünofilinler immün ve nöral dokularda bulunan ve aksonal dejenerasyonu önlediği düşünülen maddelerdir. FK506 ve GPI-1046 adlı immünofilinlerin kavernoza sinirleri yaralanmış farelerde sinir işlevinin geri dönüşümünü arttırdığı belirtilmiştir (76,77). Poli (adenozin difosfat-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörü olan INO-1001'de gelecek vadede tedavi seçeneklerindendir (78). FK506'nın bir immünosupresif ajan olması kullanımını sınırlamaktadır. Ratlarda immünosupresif olmayan FK1706 uygulanması sonrası ED'nin kavernoza sinir yaralanması oluşturulan ratlarda düzeldiği gösterilmiştir. GPI-1046 ajanı da immünosupresif olmayan özellikleri nedeniyle ED tedavisinde çalışılmıştır (79). VEGF, sonik hedgehog protein, bFGF, beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin de aksonal rejenerasyona yardım ettiği ve bu özellikleri nedeni ile RP sonrası görülen ED tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (70-81). RP sonrası kavernoza sinir yaralanmasını takiben verilen eritropoetinin de ED tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (82).

Son iki yıl içinde yapılan çalışmalarda kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda statin kullanmanın indirekt etki ile ereksiyon kalitesini artırdığı bildirilmektedir (83). Çalışmalarda atorvastatinin ED tedavisinde kullanılabileceğinin belirtilmesine rağmen, Solomon'un 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada statinlerin ereksiyona katkılarının olmadığı belirtilmektedir (84). Hermann ve ark ise yaptıkları çalışmada atorvastatin verilmesinin ED'li hastalarda silde-

nafil sitrata olan cevabı artırdığını göstermişlerdir (85).

Yukarıda bildirilen çalışmalardan başka antioksidan ajan olan alfa lipoik asitin NO sentaz üzerinden etki ederek ED'yi düzeltebileceği gösterilmiştir (86). Bir başka çalışmada ise antioksidan kullanımının arteriyojenik ED bozukluğunun giderilmesinde kullanılabileceğini bildirilmektedir (87). Bununla ilişkili olarak antioksidan ajan ve PDE5İ kullanımının ED tedavisinde daha etkili olacağı da belirtilmektedir (88). NO'nin ereksiyonda temel mediatör olduğu bilinmektedir. Buna göre bir çalışmada, NO donörü olan NCX 4050 (NSAID ilaçların NO donörü)'nin, insan ve tavşan korpus kavernoza sinirleri üzerine, SNP ile benzer oranda ve güçlü relaksasyon etkisi olduğu görülmüştür (89). Bu gruptan olan NCX-911 (sildenafil nitrat) ile ilgili çalışmalarda halen devam etmektedir (90) Bischoff ve ark. tavşanlarda NO kaynaklı olmayan ancak NO ile sinerjistik etki gösteren BAY 41-2272 isimli ajanın guanilat siklazı aktive etmesiyle penil ereksiyonu artırdığını göstermişlerdir (91). Yine tiazolidinedion grubu ilaç olan pioglitazonun (perkoksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör ligandı) düşük dozlarda diyabetik ratlarda fibrozis ve oksidatif stresi azaltarak ereksiyona katkı sağladığı gösterilmiştir (92). Angulo ve ark. endotelial kaynaklı hiperpolarizan madde aracılığı ile kalsiyum dobesilatın ratlarda korpus kavernoza sinirleri gevşettiğini göstermişlerdir (93). Korpus kavernoza sinirlerinde sfingozin-1-fosfatın fosforilasyon aracılığı ile endotelial NO sentezini artırarak ED tedavisinde kullanılabileceği yeni bir bilgi olarak verilmektedir (94). Protein yapıda olan konneksinlerin endokrin, nöral ve vasküler dokulardaki gap junction'larda hücreler arası iletişimi düzenlediği ve son zamanlarda da düz kas hücrelerinin relaksasyonu ile konneksin43'ün ilişkili olabileceği ve bu durumda gelecekte ED tedavisinin medikal kısmında yer alacağı vurgulanmaktadır (95). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise sialoprin'in intrakavernozal uygulanmasının ratlarda ereksiyon sağladığı ortaya konulmuştur (96).

Erektile disfonksiyonun farmakolojik tedavisinde her geçen gün artan tedavi modellerinden başka cerrahi yaklaşımların ve özellikle de gen terapilerinin de yoğun bir şekilde çalışıldığı ve önümüzdeki yıllarda bu konuda çarpıcı yeniliklerin klinik kullanıma sunulacağı görülmektedir.

Kaynaklar:

1. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA 1993; 270: 83-90.
2. Biri H, Tunç L. Erektile Disfonksiyon için risk faktörleri. Erkek ve kadın cinsel sağlığı. İstanbul, 2004; 125-133.
3. Akkus E, Kadioğlu A, Esen A, Doran Ş, Ergen A, Anafarta K, Hattat H. (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A Population Based Study. Eur Urol 2002; 41: 125-133.
4. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. Eur Urol. 2006; 49: 806-815.
5. Nathan PG, Christ G, Adaikan G, Becher E, Brock G. Erektile disfonksiyonun farmakoterapisi. Seksüel Tıp. Erkek ve kadında seksüel fonksiyon bozuklukları. 2006; 505-554.
6. Tolra JR, Campaña JM, Cúat LF, Miranda EF. Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors. J Sex Med. 2006; 3: 901-919.
7. McMahon CG. Treatment of erectile dysfunction with chronic dosing of tadalafil. Eur Urol. 2006; 50: 215-217.
8. McMahon C. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. J Sex Med. 2005; 2: 415-425.
9. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, Ambrosini S, Luconi M, Vannelli GB, Donati S, Crescioli C, Zhang XH, Mironi V, Forti G, Maggi M. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. J Sex Med. 2006; 3: 419-431.
10. Brisson TE, Broderick GA, Thiel DD, Heckman MG, Pinkstaff DM. Vardenafil rescue rates of sildenafil nonresponders: objective assessment of 327 patients with erectile dysfunction. Urology. 2006; 68: 397-401.
11. Lau DH, Kommu S, Mumtaz FH, Morgan RJ, Thompson CS, Mikhailidis DP. The management of phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor failure. Curr Vasc Pharmacol. 2006; 4: 89-93.
12. Akbal C, Tinay İ, Türkeri L, Şimşek F. Radikal prostatektomi sonrası görülen erektil işlev bozukluğundan korunma yöntemleri ve erken rehabilitasyonun erektil işlev bozukluğuna etkisi. Türk Üroloji Dergisi. 2006; 32: 442-453.
13. Padma-Nathan H. PDE-5 Inhibitor Therapy for Erectile Dysfunction Secondary to Nerve-Sparing Radical Retropubic Prostatectomy. Rev Urol. 2005; 7: 33-38.
14. Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Koverech A. Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Urology. 2005; 66: 1080-1085.
15. Kendirci M, Tanriverdi O, Trost L, Hellstrom WJ. Management of sildenafil treatment failures. Curr Opin Urol. 2006; 16: 449-459.
16. Hosogai N, Hamada K, Tomita M, Nagashima A, Takahashi T. FR226807: a potent and selective phosphodiesterase type 5 inhibitor. Eur J Pharmacol. 2001; 428: 295-302.
17. Salem EA, Kendirci M, Hellstrom WJ. Udenafil, a long-acting PDE5 inhibitor for erectile dysfunction. Curr Opin Investig Drugs. 2006; 7: 661-669.
18. He ZJ, Zhang K, Jin J, Li NC, Na YQ. Aildenafil citrate: a new potent and highly selective phosphodiesterase type 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. Zhonghua Nan Ke Xue. 2006; 12: 1080-1083.
19. Yu G, Mason H, Wu X, Wang J, Chong S. Substituted pyrazolopyridopyridazines as orally bioavailable potent and selective PDE5 inhibitors: potential agents for treatment of erectile dysfunction. J Med Chem. 2003; 46: 457-460.
20. Giovannoni MP, Vergelli C, Biancalani C, Cesari N, Graziano A. Novel pyrazolopyrimidopyridazinones with potent and selective phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitory activity as potential agents for treatment of erectile dysfunction. J Med Chem. 2006; 49: 5363-5371.
21. Jiang W, Sui Z, Macielag MJ, Walsh SP, Fiordeliso JJ. Furoyl and benzo-furoyl pyrroloquinolones as potent and selective PDE5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction. J Med Chem. 2003.
22. Qiu Y, Bhattacharjee S, Kraft P, Mathew John T, Haynes-Johnson D. JNJ-10280205 and JNJ-10287069: Novel PDE5 inhibitors as clinical candidates for erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2006; 18: 477-483.
23. Deveci S, Peskircioglu L, Aygun C, Tekin M, Dirim A, Ozkardes H. Sublingual sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: faster onset of action with less dose. Int J Urol. 2004; 11: 989-992.
24. Altay B. Apomorfine. Erektile Disfonksiyon için risk faktörleri. Erkek ve kadın cinsel sağlığı. İstanbul. 2004; 231-237.
25. MacLennan KM, Boshier A, Wilton LV, Shakir SA. Examination of the safety and use of apomorphine prescribed in general practice in England as a treatment for erectile dysfunction. BJU Int. 2006; 98: 125-131.
26. Cowart M, Latshaw SP, Bhatia P, Daanen JF, Rohde J. Discovery of 2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-benzimidazole (ABT-724), a dopaminergic agent with a novel mode of action for the potential treatment of erectile dysfunction. J Med Chem. 2004; 47: 3853-3864.
27. Perimenis P, Markou S, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Athanasopoulos A. Efficacy of apomorphine and sildenafil in men with nonarteriogenic erectile dysfunction. A comparative crossover study. Andrologia. 2004; 36: 106-110.
28. Brioni JD, Moreland RB, Cowart M, Hsieh GC, Stewart AO, Hedlund P. Activation of dopamine D4 receptors by ABT-724 induces penile erection in rats. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101: 6758-6763.
29. Enguehard-Gueffier C, Gueffier A. Recent progress in medicinal chemistry of D4 agonists. Curr Med Chem. 2006; 13: 2981-2993.
30. Enguehard-Gueffier C, Hubner H, El Hakmaoui A, Allouchi H, Gmeiner P. 2-[[4-(4-phenylpiperazin-1-yl) methyl]imidazo[d]iazines as selective D4-ligands. Induction of penile erection by 2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-ylmethyl]imidazo[1,2-a]pyridine (PIP3EA), a potent and selective D4 partial agonist. J Med Chem. 2006; 49: 3938-3947.
31. Patel MV, Kolasa T, Mortell K, Matulenko MA, Hakeem AA, Rohde JJ, Nelson L, Cowart MD, Nakane M, Miller LN, Uchic ME. Discovery of 3-methyl-N-[(1-oxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4'-bipyridine]-1'-ylmethyl)benzamide (ABT-670), an orally bioavailable dopamine D4 agonist for the treatment of erectile dysfunction. J Med Chem. 2006; 49: 7450-7465.
32. Cowart M, Latshaw SP, Bhatia P, Daanen JF, Rohde J, Nelson SL. Discovery of 2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-benzimidazole (ABT-724), a dopaminergic agent with a novel mode of action for the potential treatment of erectile dysfunction. J Med Chem. 2004; 47: 3853-3864.
33. Kernohan AF, McIntyre M, Hughes DM, Tam SW, Worcel M. An oral yohimbine/L-arginine combination (NMI 861) for the treatment of male erectile dysfunction: a pharmacokinetic, pharmacodynamic and interaction study with intravenous nitroglycerine in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol. 2005; 59: 85-93.
34. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2003; 92: 441-446.
35. Enzlin P, Vanderschueren D, Bonte L, Vanderborcht W, Declercq G, Demyttenaere K. Trazodone: a double-blind, placebo-controlled, randomized study of its effects in patients with erectile dysfunction without major organic findings. Int J Impot Res. 2000; 12: 223-8.
36. Diamond LE, Earle DC, Rosen RC, Willett MS, Molinoff PB. Double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety, pharmacokinetic properties and pharmacodynamic effects of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy males and patients with mild-to-moderate erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2004; 16: 51-59.
37. Wessells H, Hrubby VJ, Hackett J, Han G, Balse-Srinivasan P. MT-II induces penile erection via brain and spinal mechanisms. Ann N Y Acad Sci. 2003; 994: 90-95.
38. Rosen RC, Diamond LE, Earle DC, Shadiack AM, Molinoff PB. Evaluation of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of subcutaneously administered PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy male subjects and in patients with an inadequate response to Viagra. Int J Impot Res. 2004; 16: 135-142.
39. Chitaley K, Wingard CJ, Clinton Webb R, Branam H, Stopper VS, Lewis RW, Mills TM. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. Nat Med. 2001; 7: 119-122.
40. Demir O, Murat N, Aslan G, Gidener S, Esen AA. Effect of doxazosin with and without rho-kinase inhibitor on human corpus cavernosum smooth muscle in the presence of bladder outlet obstruction. J Urol. 2006; 175: 2345-2349.
41. Park K, Kim SW, Rhu KS, Paick JS. Chronic administration of an oral Rho kinase inhibitor prevents the development of vasculogenic erectile dysfunction in a rat model. J Sex Med. 2006; 3: 996-1003.
42. Johnson AR, Jarow JP. Is routine endocrine testing of impotent men necessary? J Urol. 1992; 147: 1542-1543.
43. Yassin AA, Saad F, Traish A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports. J Sex Med. 2006; 3: 727-735.

44. Morales A, Nieschlag E, Schubert M, Yassin AA, Zitzmann M, Oettel M. Clinical experience with the new long-acting injectable testosterone undecanoate. Report on the educational symposium on the occasion of the 5th World Congress on the Aging Male, 9-12 February 2006, Salzburg, Austria. *Aging Male*. 2006; 9: 221-227.
45. Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol*. 2006; 50: 940-947.
46. Rosenthal BD, May NR, Metro MJ, Harkaway RC, Ginsberg PC. Adjunctive use of AndroGel (testosterone gel) with sildenafil to treat erectile dysfunction in men with acquired androgen deficiency syndrome after failure using sildenafil alone. *Urology*. 2006; 67: 571-574.
47. Zhang XH, Filippi S, Morelli A, Vignozzi L, Luconi M. Testosterone restores diabetes-induced erectile dysfunction and sildenafil responsiveness in two distinct animal models of chemical diabetes. *J Sex Med*. 2006; 3: 253-264.
48. Hwang TI, Chen HE, Tsai TF, Lin YC. Combined use of androgen and sildenafil for hypogonadal patients unresponsive to sildenafil alone. *Int J Impot Res*. 2006; 18: 400-404.
49. Nickel M, Moleda D, Loew T, Rother W, Gil FP. Cabergoline treatment in men with psychogenic erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Impot Res*. 2007; 19: 104-107.
50. Wolfson B, Pickett S, Scott NE, DeKernion JB, Rajfer J. Intraurethral prostaglandin E-2 cream: a possible alternative treatment for erectile dysfunction. *Urology*. 1993; 42: 73-75.
51. Hellstrom WJ, Bennett AH, Gesundheit N, Kaiser FE, Lue TF, double-blind, placebo-controlled evaluation of the erectile response to transurethral alprostadil. *Urology*. 1996; 48: 851-856.
52. Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJ. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2001; 28: 343-354.
53. Mydlo JH, Viterbo R, Crispin P. Use of combined intracorporal injection and a phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for men with a suboptimal response to sildenafil and/or vardenafil monotherapy after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int*. 2005; 95: 843-846.
54. Jaffe JS, Antell MR, Greenstein M, Ginsberg PC, Mydlo JH. Use of intraurethral alprostadil in patients not responding to sildenafil citrate. *Urology*. 2004; 63: 951-954.
55. Padma-Nathan H, Yeager JL. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. *Urology*. 2006; 68: 386-391.
56. Dai Y, Sun Z, Chitaley K, Webb RC, Mills TM. Effect of topical application of a Rho-kinase inhibitor on the erectile response in rats. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004; 10: 589-592.
57. Morales A. Developmental status of topical therapies for erectile and ejaculatory dysfunction. *Int J Impot*. 2000; 12: 80-85.
58. Aşçı R. İntrakavernozal farmakoterapi. Erektıl Disfonksiyon için risk faktörleri. Erkek ve kadın cinsel sağlığı. İstanbul. 2004; 278-289.
59. Goldstein I, Payton TR, Schechter PJ. A double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of topical gel formulation of 1% alprostadil (Topiglan) for the in-office treatment of erectile dysfunction. *Urology*. 2001; 57: 301-305.
60. Perimenis P, Konstantinopoulos A, Perimeni PP, Gyftopoulos K, Kartsanis G. Long-term treatment with intracavernosal injections in diabetic men with erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2006; 8: 219-224.
61. Goldstein I. Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2000; 12: 75-80.
62. Gutierrez P, Hernandez P, Mas M. Combining programmed intracavernous PGE1 injections and sildenafil on demand to salvage sildenafil nonresponders. *Int J Impot Res*. 2005; 17: 354-358.
63. Vick RN, Benevides M, Patel M, Parivar K, Linnet O. The efficacy, safety and tolerability of intracavernous PNU-83757 for the treatment of erectile dysfunction. *J Urol*. 2002; 167: 2618-2623.
64. Gokce G, Bagcivan I, Kilcarslan H, Yildirim S, Gultekin YE, Sarioglu Y. Relaxation effects of adrenomedullin in isolated rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *BJU Int*. 2004; 93: 859-862.
65. Buvat J, Costa P, Morlier D, Lecocq B, Stegmann B. Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol*. 1998; 159: 116-119.
66. Truss MC, Becker AJ, Djamilian MH, Stief CG, Jonas U. Role of the nitric oxide donor linsidomine chlorhydrate (SIN-1) in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *Urology*. 1994; 44: 553-556.
67. Mulhall JP, Daller M, Traish AM, Gupta S, Park K. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. *J Urol*. 1997; 158: 1752-1758.
68. Sommer F, Klotz T, Steinritz D, Bloch W. Evaluation of tetrahydrobiopterin (BH4) as a potential therapeutic agent to treat erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2006; 8: 159-167.
69. Fandel TM, Bella AJ, Tantiwongse K, Garcia M, Nunes L, Pohl J, Lue TF. The effect of intracavernosal growth differentiation factor-5 therapy in a rat model of cavernosal nerve injury. *BJU Int*. 2006; 98: 632-636.
70. Xie D, Pippen AM, Odronic SI, Annex BH, Donatucci CF. Intracavernosal basic fibroblast growth factor improves vasoreactivity in the hypercholesterolemic rabbit. *J Sex Med*. 2006; 3: 223-232.
71. Shirai M, Yamanaka M, Shiina H, Igawa M, Kawakami T, Ishii N, Lue TF, Fujime M, Dahiya R. Vascular endothelial growth factor restores erectile function through modulation of the insulin-like growth factor system and sex hormone receptors in diabetic rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 341: 755-762.
72. Nandipati KC, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Erectile dysfunction following radical retropubic prostatectomy: epidemiology, pathophysiology and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2006; 23: 101-117.
73. Giraldo A, Wyllie M, Wagner G. Abanoquil, a new alpha-1 adrenoceptor antagonist. In vitro and in vivo effect on erectile tissue. *Int J Impot Res*. 2000; 12: 37-40.
74. Srilatha B, Adaikan PG, Moore PK. Possible role for the novel gaso-transmitter hydrogen sulphide in erectile dysfunction-a pilot study. *Eur J Pharmacol*. 2006; 535: 280-282.
75. Dubbelman YD, Dohle GR, Schroder FH. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: A systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urol*. 2006; 50: 711-718.
76. Hayashi N, Minor TX, Carrion R, Price R, Nunes L, Lue TF. The effect of FK1706 on erectile function following bilateral cavernous nerve crush injury in a rat model. *J Urol*. 2006; 176: 824-829.
77. Burnett AL, Kramer MF, Dalrymple S, Isaacs JT. Nonimmunosuppressant immunophilin ligand GPI-1046 does not promote in vitro growth of prostate cancer cells. *Urology*. 2005; 65: 1003-1037.
78. Kendirci M, Zengeller Z, Bivalacqua TJ, Gur S, Usta MF, Chen M, Szabo C, Hellstrom WJ. Poly(Adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibition preserves erectile function in rats after cavernous nerve injury. *J Urol*. 2005; 174: 2054-2059.
79. Podlasek CA, Meroz CL, Korolis H, Tang Y, McKenna KE, McVary KT. Sonic hedgehog, the penis and erectile dysfunction: a review of sonic hedgehog signaling in the penis. *Curr Pharm Des*. 2005; 11: 4011-4027.
80. Podlasek CA, Meroz CL, Korolis H, Tang Y, McKenna KE, McVary KT. Sonic hedgehog, the penis and erectile dysfunction: a review of sonic hedgehog signaling in the penis. *Curr Pharm Des*. 2005; 11: 4011-4027.
81. Chen KC, Minor TX, Rahman NU, Ho HC, Nunes L, Lue TF. The additive erectile recovery effect of brain-derived neurotrophic factor combined with vascular endothelial growth factor in a rat model of neurogenic impotence. *BJU Int*. 2005; 95: 1077-1080.
82. Allaf ME, Hoke A, Burnett AL. Erythropoietin promotes the recovery of erectile function following cavernous nerve injury. *J Urol*. 2005; 174: 2060-2064.
83. Castro MM, Rizzi E, Rascado RR, Nagasaki S, Bendhack LM, Tanus-Santos JE. Atorvastatin enhances sildenafil-induced vasodilation through nitric oxide-mediated mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2004; 498: 189-194.
84. Solomon H, Samarasinghe YP, Feher MD, Man J, Rivas-Toro H, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Jackson G. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 141-145.
85. Herrmann HC, Levine LA, Macaluso J, Walsh M, Bradbury D. Can atorvastatin improve the response to sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil? Hypothesis and pilot trial results. *J Sex Med*. 2006; 3: 303-308.
86. Jeremy JY, Jones RA, Koupparis AJ, Hotston M, Angelini GD. Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *J Urol*. 2006; 175: 1175-1176.
87. De Young L, Yu D, Freeman D, Brock GB. Effect of PDE5 inhibition combined with free oxygen radical scavenger therapy on erectile function in a diabetic animal model. *Int J Impot Res*. 2003; 15: 347-354.
88. De Young L, Yu D, Bateman RM, Brock GB. Oxidative stress and antioxidant therapy: their impact in diabetes-associated erectile dysfunction. *J Androl*. 2004; 25: 830-836.
89. Filippi S, Crescioli C, Vannelli GB, Fazzini A, Natali A. Effects of NCX 4050, a new NO donor, in rabbit and human corpus cavernosum. *Int J Androl*. 2003; 26: 101-108.
90. Kalsi JS, Kell PD, Celtek S, Ralph DJ. NCX-911, a novel nitric oxide-releasing PDE5 inhibitor relaxes rabbit corpus cavernosum in the absence of endogenous nitric oxide. *Int J Impot Res*. 2004; 16: 195-200.
91. Bischoff E, Schramm M, Straub A, Feurer A, Stasch JP. BAY 41-2272: a stimulator of soluble guanylyl cyclase induces nitric oxide-dependent penile erection in vivo. *Urology*. 2003; 61: 464-467.

92. Kovanecz I, Ferrini MG, Vernet D, Nolzco G, Rajfer J. Pioglitazone prevents corporal veno-occlusive dysfunction in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *BJU Int.* 2006; 98: 116-124.
93. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, Gabancho S, Videla S. Calcium dobesilate potentiates endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxation of human penile resistance arteries. *Br J Pharmacol.* 2003; 139: 854-862.
94. di Villa Bianca R, Sorrentino R, Imbimbo C, Palmieri A, Fusco F. Sphingosine 1-phosphate induces endothelial nitric-oxide synthase activation through phosphorylation in human corpus cavernosum. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 316: 703-708.
95. Brink PR, Valiunas V, Wang HZ, Zhao W, Davies K. Experimental diabetes alters connexin43 derived gap junction permeability in short-term cultures of rat corporeal vascular smooth muscle cells. *J Urol.* 2006; 175: 381-386.
96. Davies KP, Tar M, Rougeot C, Melman A. Sialorphan (the mature peptide product of Vcsa1) relaxes corporal smooth muscle tissue and increases erectile function in the ageing rat. *BJU Int.* 2006; 9.

Yaşlanan erkeklerde metabolik sendrom ve androjen yetersizliği arasındaki ilişki

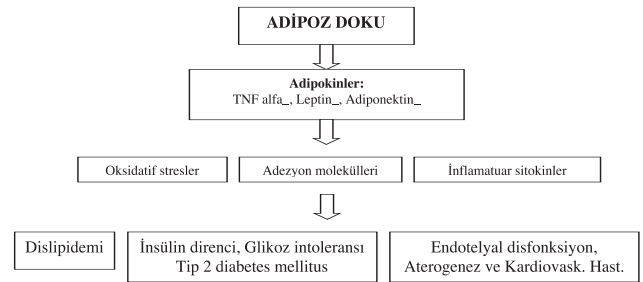
Prof. Dr. Yaşar Özgök, Yrd. Doç. Dr. H. Cem Irkılata
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı

Metabolik sendrom, insülin direnci ile birlikte tip 2 diabetes mellitus (T2 DM) ve kardiovasküler hastalık gelişim riskinin artışı ile karakterize bir anomaliler topluluğudur (1). Yaşlanan erkeklerdeki androjen yetersizliği ile metabolik sendrom arasındaki ilişki oldukça ilgi çekicidir. Metabolik sendromun bileşenleri; glikoz intoleransı, hiperinsülinemi, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve son olarak hiperürisemidir (2). Bu sendromun sonucunda gelişim riski artan T2 DM ve kardiovasküler hastalık insanda morbidite ve mortalitenin en önemli sebepleridir.

Yaşlanan erkeklerde androjen düzeylerindeki azalma bir çok çalışma ile gösterilmiştir (3-7). Androjen yetersizliği ile birlikte ortaya çıkan klinik tablo terminolojik olarak andropoz (8,9), erkek klimakteryumu (10), ADAM (Androgen deficiency in the aging male) (11), PADAM (Partial androgen deficiency in the aging male) (12) gibi isimlerle anılmakla birlikte, ISA (International Society of Andrology), ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male) ve EAU (European Association of Urology)'ın bu konudaki ortak önerilerine göre bu sendroma erkeklerin geç başlayan hipogonadizmi (late onset hypogonadism, LOH) adı verilmektedir (13,14). Hipogonadizmin bu geç başlayan şekli, biyokimyasal olarak testosteronun azalmaya başlamasıyla ortaya çıkan tipik semptomlarla karakterize bir sendromdur ve genellikle vücut kitle indeksi (VKİ)nde azalma, yağ kitlesinde artış, insülin ve glikoz metabolizması bozuklukları ve dislipidemi ile birlikte.

Metabolik sendromda esas fizyopatolojik olay, hedef dokuların insülinin uyardığı glikoz kullanımına direnci ve endotelial disfonksiyondur (Şekil 1). Metabolik sendromun en önemli bileşenlerinden biri olan obezite de insülin direncinin en önemli nedenidir. Metabolik sendromun gelişiminde adipoz dokudan sekrete edilen faktörlerin (adipokinler) lipid ve glikoz-insülin metabolizması, oksidatif stresler ve kardiovasküler bütünlük üzerine etkileri bilinmektedir. Bu adipokinler arasında özellikle proinflatuar sitokin olarak bilinen tümör nekrozis faktör-alfa

(TNF-alfa) ve leptin düzeyinde artma, ve adipoz doku koruyucu bir protein olan adiponektinin düzeyindeki azalma metabolik sendrom gelişiminde en önemli faktörlerdir (15). TNF-alfa ve leptin düzeylerinde artma ve adiponektin düzeylerinde azalma ile interlökin-6 ve diğer inflammatuar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin salınımı artar, aynı zamanda oksidatif stres artışına neden olur (15). Hiperinsülinemi, hiperglisemi, dislipidemi ve endotelial disfonksiyon sonucunda T2 DM ve aterosklerotik kalp hastalığı gelişimi hız kazanır (Şekil 1).

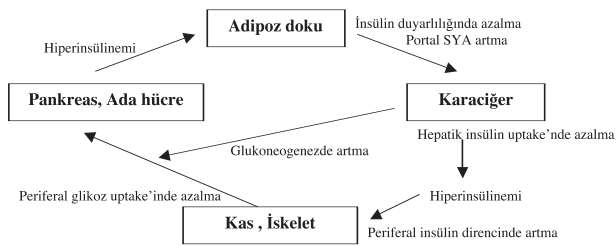


Şekil 1: Metabolik Sendrom Fizyopatolojisi

Testosteron düzeylerindeki düşüklük ile metabolik sendrom bileşenlerinin bir çok çalışmada gösterildiği gibi sıklıkla birlikteliği, ileri yaşlardaki hipogonadizmin metabolik sendromun bir bileşeni olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Yaştan bağımsız olarak, düşük testosteron ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinin gelecekteki insülin direnci ve T2 DM gelişiminin gösterebildiği rapor edilmiştir (16-18). Serbest testosteron (ST) düzeyi ve SHBG düzeylerinin düşüklüğünün T2 DM ve metabolik sendrom gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (18,19). Total testosteron (TT) düzeylerinde azalma ile özellikle obezite ve santral adipozite arasındaki korelasyon gösterilmiş (20), özellikle 80 yaş üzerinde TT ile T2 DM arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (21). Aslında testosteron düzeyleri ile insülin-glikoz metabolizması arasındaki ilişkinin en önemli göstergesi, nondiabetik veya nonobez hastalarda androjen yetersizliğinin hiperinsülinemi ve glikoz düzeyinde artışa neden olması

dır (19,21). Ancak diğer taraftan T2DM'lu erkeklerde aynı kilodaki nondiyabetik kontrol bireylerine göre daha düşük testosteron düzeylerinin bulunmuştur. Obez, diyabetik ve hipogonad erkeklerin testosteron ile tedavisi, açlık glikozunu azaltmakta, insülin duyarlılığını arttırmakta ve HbA1C düzeyini azaltmaktadır (22,23). Ancak, sağlıklı, genç ve zayıf erkek bireylere, testosteron verilerek yapılan başka bir doz yanıt çalışmasında, insülin sensitivite indeksinde belirgin değişiklik gösterilememiştir.

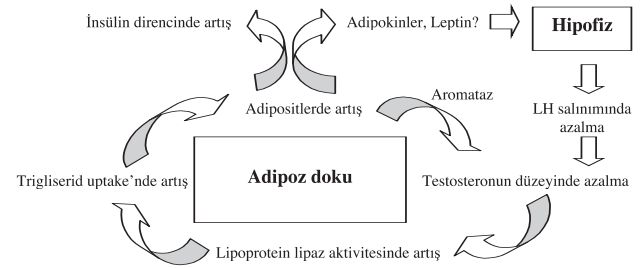
Obezite insülin direncinin en önemli sebebidir (24). VKİ, geleneksel olarak tüm obezite tiplerinin bir göstergesi olarak kullanılır. Bunun yanında yağ dağılım paterni T2DM ve kardiyovasküler hastalık gelişimiyle çok yakından ilişkilidir. Abdominal veya santral obezite bel/kalça oranı ile belirlenir ve metabolik sendromun ana bir komponentidir. Abdominal obezitenin, periferik obeziteye göre insülin duyarlılığının daha anlamlı determinantı olduğunu saptanmıştır (25). Visseral adipoz doku intraabdominal yağ dokunun önemli bir bölümünü oluşturur. Visseral adipoz doku, vücudun diğer adipoz dokularından metabolik olarak daha aktiftir. Anatomik olarak visseral yağ portal ven aracılığı ile karaciğere direne olurken, periferik yağ sistemik dolaşıma drene olur (25,26). Obez bireylerde lipolitik uyarılarla visseral adipoz dokudan çok fazla miktarda serbest yağ asidinin (SYA) portal dolaşıma salınmasına neden olur. Salınan SYA, karaciğerden insülin uptake'inin azalmasına, hepatik glukoneogenezin artmasına ve hepatik insülin rezistansının artmasına neden olur (Şekil 2).



Şekil 2: Metabolik sendromda hiperinsülinemi ve sistemik insülin direncinde adipoz dokunun rolü

Serum testosteron düzeyi ile visseral adipoz doku kitlesi arasında ters bir ilişki vardır. Visseral obeziteli erkekler rölatif hipogonadizm ile birlikte, Obezite, SHBG düzeyi düşüklüğü ile birlikte TT düşük ve ST'un normal düzeyde olması gerçek klinik bir hipogonadizm olmadığını düşündürür ve bu durum genellikle obezlerde gözlenir (27). Abdominal obeziteli olgular ile ST düzeyleri arasında diğer

obezite formlarından daha belirgin bir ilişki vardır. Morbid obez ve insülin dirençli erkeklerde ise, testosteron düzeylerinde azalma ile birlikte östradiol düzeylerinde artma saptanmıştır. Bu hastalarda kilo kaybıyla, testosteronda artış, östradiolde azalma olduğu gösterilmiştir. Testosteronu östradiole çeviren aromataz enzimi adipoz dokuda çok miktarda bulunmaktadır. Muhtemelen obezlerde testosteronun adipoz dokuda östradiole aromatisasyonunun artması ile de hipogonadizme yol açtığı söylenebilir (25) (Şekil 3). Bu durumda androjen azalmasının metabolik sendromun sebebi değil, sonucu olduğu düşünülebilir. Bu da hipogonadizmin metabolik sendromun bir komponenti olduğunu destekler.



Şekil 3: Adipoz doku, testosteron ve insülin direnci arasındaki ilişki

Androjenler insülinle bağımsız glikoz uptake'ni artırır ve lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederler. Lipoprotein lipaz adipoz dokuda triglicerid uptake'inin ana enzimdir (25,27). Triglicerid uptake'inin inhibisyonu, lipid mobilizasyonunun artmasına ve visseral adipoz dokunun azalmasına neden olur. Serum testosteron düzeyleri visseral adipoz doku ile ters ve plazma HDL düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterir. Ögonadlarla karşılaştırıldığında hipogonad erkeklerde, vücut yağ yüzdesi daha fazla bulunmuştur. Yaşlı erkeklerde uzun dönemde testosteron uygulama çalışmalarında da bu erkeklerde yağ kitlesinin azaldığı görülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar, serum testosteron düzeylerinin visseral obezitesi olan orta yaşlı erkeklerde daha düşük olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, yaşlanan erkeklerde doğal bir sürecin parçası olarak testosteron düzeylerindeki azalma, iskelet kası kitlesinde azalmaya, VKİ'nde azalmaya, yağ kitlesinde artışa neden olur. Sonuçta artan insülin direnci de metabolik sendrom gelişim hızını arttırmaktadır. Yaşlanan erkeklerde androjen yetersizliğinin metabolik sendroma bağlı ortaya çıktığı görüşü ağırlık kazansa da bu durumun ayrı bir antite olduğunu savunanlar da vardır.

Kaynaklar:

1. Alberti, K.G. & Zimmet, P.Z. (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 15, 539-553.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
3. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Nov;73(5):1016-25.
4. Vermeulen A. & Kaufman JM: Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res*. 1995; 43: 25-28.
5. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2):589-98.
6. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ: Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism*. 1997 Apr;46(4):410-3.
7. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):724-31.
8. Comhaire FH.: Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol*. 2000 Dec;38(6):655-62.
9. Morales A: Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies. *Aging Male*. 2004 Dec;7(4):297-303.
10. Vermeulen A: The male climacterium. *Ann Med*. 1993 Dec;25(6):531-4.
11. Morales A, Tenover JL: Androgen deficiency in the aging male: when, who, and how to investigate and treat. *Urol Clin North Am*. 2002 Nov;29(4):975-82.
12. Li JY, Zhu JC, Dou JT, Bai WJ, Deng SM, Li M, Huang W, Jin H: Effects of androgen supplementation therapy on partial androgen deficiency in the aging male: a preliminary study. *Aging Male*. 2002 Mar;5(1):47-51.
13. Lunenfeld B, Saad F, Hoels CE: ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male*. 2005 Jun;8(2):59-74.
14. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl*. 2005 Jun;28(3):125-7.
15. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebach AH: A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obesity Research* 2004 Feb;12(2): 180-6)
16. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT: Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2003 Dec;149(6):601-8.
17. Tibblin G, Adlerberth A, Lindstedt G, Bjorntorp P: The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913. *Diabetes*. 1996 Nov;45(11):1605-9.
18. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB: Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23(4):490-4.
19. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB: Low SHBG, Total Testosterone, and Symptomatic Androgen Deficiency are Associated with Development of the Metabolic Syndrome in Non-Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan (Basimda).
20. Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, Souto CA.: Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU Int*. 2005 Oct;96(6):867-70.
21. Chen, RYT, Wittert, GA & Andrews, GR: Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men. *Diabetes, Obesity and Metabolism* Aug 2005, 8(3): 1-7.
22. Makhssida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R: Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):827-34.
23. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Kerry KE, Jones RD, Jones TH, Channer KS: Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart*. 2004 Aug;90(8):871-6.
24. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A: Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2004 May;6(3):208-15.
25. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH: Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Sep;63(3):239-50.
26. Marin P, Arver S: Androgens and abdominal obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1998 Oct;12(3):441-51.
27. Vermeulen A: Decreased androgen levels and obesity in men. *Ann Med*. 1996 Feb;28(1):13-5.

Perkütan tibial sinir stimülasyonu sonrası alt üriner sistem disfonksiyonu düzelen hastalarda seksüel fonksiyon

van Balken MR, Vergunst H, Bemelmans BL
Int J Impot Res, 18:470-476, 2006

Non nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD) yaşam kalitesini oldukça etkileyen sık görülen bir ürolojik problemdir. Çalışmalarda genel yaşam kalitesi ile ilgili konulara yer verilmesine rağmen hastalıkların ve tedavilerin seksüel yaşam üzerine etkileri oldukça nadiren incelenmiştir. Bu durum özellikle aşırı aktif mesane (AAM), kronik pelvik ağrı (KPA) ve nonobstrüktif üriner retansiyonlu hastalar için geçerlidir. Biz çalışmamızda AÜSD olan birçok hastanın seksüel yaşamının bozulduğunu ve tedavi sonucu ürolojik yakınmalarının düzelmesi ile ilişkili olarak seksüel fonksiyonlarında da düzelme olacağını ve seksüel yaşamın fayda göreceğini ileri sürmekteyiz. Bu nedenle AAM, KPA ve nonobstrüktif üriner retansiyon nedeniyle perkütan tibial sinir stimülasyonu (PTSS) yapılan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası seksüel fonksiyonları ile ilgili standardize edilmiş kendi doldurdıkları soru formları ile değerlendirme amaçlandı.

Çalışmaya AAM (n=83), KPA (n=23) veya nonobstrüktif üriner retansiyonu (n=15) olan 45 erkek, 76 kadın toplam 121 hasta dahil edildi. Hastalar işeme ve ağrı günlüklerinin yanı sıra genel ve hastalığa özgü yaşam kalitesi soru formlarını 12 haftalık tedavinin başında ve bitiminde doldurdular. Subjektif ve objektif cevaplar tanımlandı. Benzer şekilde seksüel fonksiyonlar da çalışmanın başında ve tedaviden 12 hafta sonra, geçerliliği onaylanmış ve standardize edilmiş seksüel fonksiyonlarla ilgili 9 soruluk form ile değerlendirildi.

PTSS uygulamasından 12 hafta sonra tedaviye 121 has-

tanın 62'si (%51,2) subjektif yanıt verirken (AAM %55,4, KPA %39,1, nonobstrüktif üriner retansiyon %46,7) objektif yanıt sadece 43 (%34,5) hastada (AAM %41,0, KPA %21,7, nonobstrüktif üriner retansiyon %26,7) görüldü.

Tedaviden önce seksüel yaşamlarını memnuniyetsiz veya çok memnuniyetsiz olarak tanımlayan 40 hastada tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzelme oldu ($p<0,005$). Düzelme özellikle kadın hastalarda, AAM olanlarda ve subjektif yanıt alınanlarda istatistiksel olarak anlamlıydı. Başlangıçta seksüel yaşamlarını normal veya memnun edici olarak tanımlayan grupta ise anlamlı bir değişiklik olmadı ($p=0,2$). Tedavi öncesinde ilişki memnuniyeti (n=46) ve sıklığından (n=47) yakınan hastalarda da tedavi sonrasında anlamlı ($p<0,005$) düzelme olduğu (benzer olarak kadın hastalarda, AAM olanlarda ve subjektif yanıt alınanlarda istatistiksel olarak anlamlı) saptandı. İlişki memnuniyeti ve ilişki sıklığından yakınması olmayan hasta grubunda da tedavi sonrasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,3$ ve $0,08$).

Sonuç olarak seksüel disfonksiyon, AÜSD olan hastaların yaklaşık üçte birinde görüldü ve başarılı tedaviden sonra anlamlı olarak düzeldi. Kadın hastalarda, AAM'si olan hastalarda ve subjektif yanıt alınan hastalarda düzelme ihtimali daha fazladır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Soylu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Tianeptin depresyon ve erektil disfonksiyonlu erkeklerde etkili olabilir

El-Shafey H, Atteya A, Abu el-Magd S, Hassanein A, Fathy A, Shamloul R,
J Sex Med 2006;3:910-917

Farklı kültürlere ait erkeklerde erektil disfonksiyon (ED) ve depresyon gibi tıbbi bozukluklar yaygın olarak görülmektedir. Kubin ve ark.nın bir derlemesinde, ED görülme sıklığı, Avrupa ve Amerika'daki 18-80 yaş arasındaki erkeklerde, %5 - %49 oranında bulunmuş ve incelenen 5 çalışmada da ED ile yaş arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür. Depresyonun görülme sıklığına bakıldığında, 15 ülkede yapılan 34 çalışma sonucunda 55 yaş ve üstündeki bireylerin %1.8'inde majör depresif bozukluk, %10.2'sinde minör depresif bozukluk ve %13.3'ünde ise tüm depresif sendromların mevcut olduğu saptanmıştır.

ED ve depresyon arasındaki ilişki iki yönlü gibi durmaktadır. Yakın zamanda yapılan pek çok çalışmada, çeşitli yaş gruplarında ED ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Depresif bir erkekte, ED depresyonun bir semptomu veya antidepresan tedavisinin bir yan etkisi olabilir. Bununla birlikte depresyon ED'ye bağlı cinsel işlev bozukluğunun neden olduğu biyopsikososyal reaksiyona ikincil olarak da meydana gelebilir. Özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi antidepresan ilaç kullanan hastaların %5 - %80'inde yan etki olarak ED, ejakülasyon gecikmesi ve orgazm eksikliği gibi cinsel işlev bozukluklarının ortaya çıkabileceği bildirilmektedir.

Tianeptin, çoğu antidepresanların aksine beyinde serotoninin presinaptik alımını artırarak etki gösteren antidepresan bir ajandır. Beş-HT, alfa-1, alfa-2 ve muskarinik reseptörlere bağlanmadığı bilinmektedir. Dopamin geri alım inhibitörü olmamasına rağmen deneysel çalışmalarda fare beyin kortekslerinde dopamini artırdığı görülmüştür. Mevcut çalışma, hafif ve orta derecede ED ve depresyonun tedavisinde tianeptinin etkinliğini araştırmıştır. Çalışma aynı zamanda tianeptinin ED ve depresyonu olan hastalardaki etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Randomize, çift kör, çapraz, ve plasebo kontrollü olan bu çalışmada ED yakınması ile başvuran 237 hastadan psikiyatri kliniğinde 90 soruluk anksiyete ve depresyon skolası doldurmaları istendi. Depressif bulguları olan ve çalış-

maya dahil edilme kriterlerine uyan (eşlik eden başka bir psikiyatrik hastalığı olmayan, madde bağımlılığı olmayan, antidepresan kullanmayan, serum hormon seviyeleri normal olan, kontrol altında olmayan diyabeti veya major organ hastalığı olmayan olgular) toplam 68 hasta 16 hafta süresince 8 haftalık süreler ile tianeptin (günde üç kez 12.5 mg) ya da plasebo tedavileri verilmiştir. Tüm hastalar bir aylık aralıklarla takip edilmiş ve 3 tane anket cevaplamaları istenmiştir. Bunlar anksiyete ve depresyon skolası, brief sexual inventory ve yaşam kalitesi ve ereksiyon anketleridir.

Plasebo ile karşılaştırıldığında ilaç tedavisi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme olduğu gözlenmiştir. İlaç tedavisi alan hastaların %72.7'si tedaviye cevap verirken, plasebo tedavisi alanların ancak %27.9'unda tedaviye cevap alınabilmıştır.

Çalışmanın sonucuna göre yazarlar, depresyon tedavisinin belirgin bir şekilde erektil işlevi düzelttiğini ifade etmektedirler. Sadece bununla kalmayıp hastaların cinsel istek ve cinsel ilişkilerindeki tatmini de arttırdığı rapor edilmektedir. Bununla birlikte erken boşalmayla ilgili anlamlı bir iyileşme söz konusu değildir. Tedavinin uzun sürede etkisini devam ettirip ettirmeyeceği ve tüm majör depresif hastalarda etkili olup olmayacağı ise bilinmemektedir.

Bu çalışmada hastalar androloji uzmanına ED yakınmaları ile başvurmuşlar ve bunların arasında psikotropik tedavi görenler çalışma dışında bırakılmıştır. İlacın etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi için diğer antidepresanlarla birlikte plasebo kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak araştırmacılar, tianeptin ile tedavinin depresyon ve ED'da etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ancak daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu rapor etmektedirler.

Çeviri:

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

Kardiyovasküler risk faktörleri ve erektil disfonksiyon varlığında tadalafil ile fosfodiesteraz 5 inhibisyonu dolaşan anjiojenik hücrelerin aktivitesinde iyileşme sağlamaktadır

Bocchio M, Pelliccione F, Passaquale G, Mihalca R, Necozione S, Desideri G, Francavilla F, Feri C, Francavilla S
Atherosclerosis 2006, Dec 4 [Epub ahead of Print]

Erektil disfonksiyon (ED), çok sık görülen bir sağlık problemi olup Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 30 milyon erkeği etkilemektedir. NO/cGMP yolağı, ereksiyonun başlamasında ve devamında kritik bir öneme sahiptir. Endotelial kaynaklı NO'nun biyolojik aktivitesindeki bozulma, ED patofizyolojisinde etken olduğu kadar, ateroskleroz gelişiminde de rol oynamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda ve kardiyovasküler risk faktörü olmayan ED'li erkeklerde azalmış akıma bağlı dilatasyon saptanmıştır. ED, sistemik endotelial disfonksiyona yol açan bozulmuş NO/cGMP yolağı için klinik bir belirteç olabilir. Yapılan çalışmalarda vasküler patolojilerin, kemik iliği kaynaklı endotelial progenitör hücrelerin disfonksiyonuna bağlı olarak endotelial hasarın onarımındaki yetersizlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fosfodiesteraz—5 (PDE—5) inhibitörleri, PDE—5 ile olan cGMP hidrolizini önleyerek NO'ya bağlı cGMP artışına neden olur ve vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlarlar. Yeni çalışmalarda PDE—5 inhibitörlerinin brakiyal arterlerde endotelial fonksiyonu düzeltmesi, vasküler homeostaziste faydalı olabilecekleri düşüncesini desteklemektedir.

Bu çalışmaya, yaşları 30 ile 70 arasında 36 erkek katılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalar, Sexual Health Inventory for Men (SHIM) ile ED açısından değerlendirilmiş, tüm hastaların karotis arter intima-media kalınlığı ve kavernöz arter kan akımları Doppler ultrasonografi ile ölçülmüştür. Daha sonra hastalara, iki gruba ayrılarak, 4 hafta boyunca gün aşırı 20 mg tadalafil ve plasebo verilmiştir. Çalışmanın başında ve sonunda akıma bağlı dilatasyon ve dolaşımdaki anjiojenik hücre ölçümleri de yapılmıştır.

Gruplar arasında hasta özellikleri açısından fark saptanmamıştır. SHIM skorları çalışmanın başlangıcında her iki grupta da fark göstermezken ($9,11 \pm 6,28$ ve $10,15 \pm 6,88$) uygulama sonrasında tadalafil alan grup lehine artış oldu-

ğu bildirilmiştir ($14 \pm 8,13$ ve $8,78 \pm 7,52$). Dolaşımdaki anjiojenik hücre sayılarının, başlangıçta tadalafil ve plasebo alan grupta benzer olduğu bildirilirken ($25,82 \pm 6,49$ ve $27,89 \pm 6,16$), tedavi sonrasında tadalafil alan hastalarda anlamlı bir artış olduğu ($40,96 \pm 13,07$) ancak plaseboda değişmediği rapor edilmiştir ($28,29 \pm 7,22$) ($p < 0,0019$). Akıma bağlı dilatasyon değerlerinde, tadalafil kullanan olgularda artış görüldüğü ($4,55 \pm 2,62$) ancak plasebo grubunda değişim olmadığı bildirilmiştir ($8,19 \pm 2,97$) ($p < 0,0001$).

Uzun yarı ömürlü PDE—5 inhibitörü olan tadalafil, 4 haftalık tedavi sonrasında dolaşan anjiojenik hücre sayısını arttırıp endotelial hücre hasarının düzeltilmesine katkıda bulunmaktadır. ED'li ve vasküler risk faktörü olan hastalarda brakiyal arterdeki endotelyuma bağlı vazodilatasyon artışı, NO/cGMP yolağındaki gelişimin sistemik endotelial fonksiyonun düzelmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Tadalafil kullanımı, fonksiyonel anjiojenik hücrelerde ve akıma bağlı dilatasyonda artışa neden olarak varolan endotelial hasarın onarımını sağlamaktadır. ED'li ve vasküler risk faktörlü hastalarda dolaşımdaki mononükleer hücrelerin ex vivo gelişimi ve endotelial fenotipe dönüşümünün sağlıklı erkeklere göre daha düşük olması, dolaşan anjiojenik hücre disfonksiyonunun koroner arter hastalığına neden olan risk faktörleri ile olan ilişkisini desteklemektedir. Tadalafil kullanımı, bu bağlamda, dolaşan anjiojenik hücrelerin ex vivo gelişimine uyarıcı etki ile endotelial fonksiyonun korunmasına katkıda bulunmaktadır. Endotelial NOS kaynaklı NO, kemik iliği kaynaklı dolaşan progenitör hücrelerin mobilizasyon ve fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle cGMP/NO yolağını aktive eden fiziksel egzersiz, statinler, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri ve PDE—5 inhibitörleri dolaşan anjiojenik hücrelerin sayısını arttırabilirler.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, ED'li erkeklerde ve vasküler risk faktörlü hastalarda tadalafil kullanımı, dolaşımdaki anjiyogenik hücrelerin endotelial fenotipe dönüşümü ile ilişkilidir. ED ve vasküler risk faktörlü hastalarda anjiyogenik hücre fonksiyonunun baskılandığı gözönüne alındığında, tadalafil kullanımı, bu tip hastaların vas-

küler homeostazisinin devamında endotelial onarıma olabilecek katkılarından dolayı klinik önem taşımaktadır.

Çeviri:**Dr. Mustafa Aydın, Uz. Dr. Muammer Kendirci****Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği**

Benign prostat büyümesi olan hastalarda tamsulosin ve sildenafilin ayrı ayrı ve kombine kullanımının hemodinamik detayları

Nieminen T, Tammela TL J et al. The effects of tamsulosin and sildenafil in separate and combined regimens on detailed hemodynamics in patients with benign prostatic enlargement. J Urol 176, 2551-2556, 2006

Benign prostat büyümesine bağlı alt üriner sistem semptomlarını azaltmak için α_1 -adrenerejik reseptör antagonistleri kullanılmaktadırlar. Kan damar duvarlarında bulunan α_1 -adrenerejik reseptörlerin bloke edilmesi kan basıncında azalma, baş dönmesi ve ortostatik intoleransa neden olabilir. Benign prostat büyümesi olan bazı hastalar aynı zamanda ereksiyon bozukluğu tedavisi için sildenafil, vardenafil veya tadalafil gibi fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleride kullanılmaktadırlar. PDE5 inhibitörleri ve α_1 -adrenerejik reseptör antagonistleri klinik olarak önemli hemodinamik etkileşime neden olabilirler. Bu çalışma ile genç gönüllülerde gözlemlenen tamsulosinin hemodina-

de bir kez 0.4 mg, sildenafil 100 mg ve plasebo olarak verilmiş. Hastalar randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz geçişli bir çalışma ile tamsulosin + sildenafil, tamsulosin + plasebo sildenafil, plasebo tamsulosin + sildenafil veya plasebo tamsulosin + plasebo sildenafil tedavilerini 14 gün süreyle kullanmışlar. Vücut impedans kardiyografi ile kardiyak output (kalp hızı x atım volümü) ve arteriyel kan basınçları, sistemik vasküler direnç ölçülmüş. Kardiyak output ve sistemik vasküler direnç vücut yüzey alanı kullanılarak kardiyak indeks (kardiyak output/m²) ve sistemik vasküler direnç indeksi (sistemik vasküler direnç/m²) hesaplanmış. Tablo 1 ve 2'de bulgular özetlenmiştir.

Tablo 1. Supin pozisyonda hemodinamik değişiklikler

HEMODİNAMİK PARAMETRELER	İLAÇ			
	Tamsulosin	Sildenafil	Tamsulosin+Sildenafil	Plasebo
Sistolik arteriyel kan basıncı	Değişiklik yok	↓	↓	Değişiklik yok
Diastolik arteriyel kan basıncı	Değişiklik yok	Değişiklik yok	↓	Değişiklik yok
Sistemik vasküler direnç	Değişiklik yok	↓	↓↓	Değişiklik yok
Kardiyak indeks	Değişiklik yok	Hafif ↑	↑↑	Değişiklik yok

Tablo 2. Pasif ortostazda hemodinamik değişiklikler

HEMODİNAMİK PARAMETRELER	İLAÇ			
	Tamsulosin	Sildenafil	Tamsulosin+Sildenafil	Plasebo
Sistolik arteriyel kan basıncı	Değişiklik yok	Değişiklik yok	↓	Değişiklik yok
Diastolik arteriyel kan basıncı	Hafif↓	Hafif↓	↓	↑
Sistemik vasküler direnç	Değişiklik yok	Değişiklik yok	Değişiklik yok	Değişiklik yok
Kardiyak indeks	Değişiklik yok	Değişiklik yok	Değişiklik yok	Değişiklik yok

mik etkilerinin benign prostat büyümesi olan hastalarda da görülüp görülmeyeceğini ve sildenafil ile kullanıldığında kardiyovasküler yan etkilerini doğrulamak istenmiştir.

Alt üriner sistem semptomları olan ve parmakla rektal incelemede prostatının büyük olduğu tespit edilen ve TRİB ile kanseri olmayan 16 erkek çalışmaya dahil edilmiş. Koroner kalp hastalığı, majör karaciğer, böbrek hastalığı, düşük kan basıncı (90/50'nin altında), ortostatik hipotansiyon olan ve α ve β bloker, nitrat veya diğer vazodilatör ajan kullanan hastalar çalışmaya alınmamış. İlaçlar tamsulosin gün-

Sonuç olarak tamsulosin benign prostat büyümesi olan hastalarda hemodinaminin fizyolojik regülasyonunu bozmamaktadır. Sildenafil supin pozisyonda kan basıncını azaltmakta, ancak tilt pozisyonunda azaltmamaktadır. Tamsulosin + sildenafil kombine tedavisi sistemik vasküler direnç indeksini önemli oranda azaltmaktadır.

Çeviri:

Dr. Abdullah Açıkgöz
OMÜTF Üroloji AD

Prostat kanseri için uygulanan pelvik radyoterapi sonrasında gelişen erektil disfonksiyonun hemodinamisi

Mulhall J, Ahmed A, Parker M, Mohideen N.
J Sex Med (2005) 2:432-437

GİRİŞ

Radyoterapi (RT) prostat kanseri tedavisinde önemli yer tutar ancak %20-80 oranında Erektile Disfonksiyona (ED) sebep olma ihtimali vardır. Buradaki temel sebep RT nin arteriyel yaralanmaya sebep olması ve bunun sonucunda da arteriyel oklüzyon ve kavernozaal arter yetmezliği gelişmesidir. Son çalışmalar korporal düz kaslarda meydana gelen yapısal değişikliklerin ve endotelial disfonksiyonun da ED nun oluşmasına katkıda bulunduklarını göstermiştir. Bu konu ile ilgili önceden yapılmış olan prospektif ve retrospektif çalışmalar daha çok anket soruları ile yapılmaktaydı. Bu çalışmada ise RT nin damarlarda yaptığı değişiklikleri belirlemek için dinamik infüzyon kavernozaometri (DIC) kullanıldı.

METOD

Hastaların seçimi:

- 1- Prostat kanseri için RT almış olan,
- 2- RT öncesinde ED sorunu olmayan,
- 3- ED şikayeti RT bitiminde başlamış olan,
- 4- ED araştırılması için öykü, fizik muayene dahil olmak üzere her türlü araştırma yapılmış olan hastalar çalışmaya alındılar.

Dinamik İnfüzyon Kavernozaometri/kavernozaografi (DICC)

Kavernozaometri için 1 mL sinde sırasıyla 30 mg papaverin, 1 mg phentolamine ve 10 mcgs prostaglandin E1 bulunan üçlü karışım kullanıldı ve aşağıdaki parametreler değerlendirildi.

Denge basıncı (PEq)= Vazoaktif ajanın 10 dk uygulanması sonrası kavernoza cisimlerde oluşan sabit basınca verilen isim.

Kavernozaal arter oklüzyon basıncı (CAOP): Her 2 kavernozaal arter akımını durduran basınç. Basıncın durması

dopplerde sinyallerin durması ile kendini göstermektedir ve bu basınç normalde 30 mm Hg'den yüksektir.

Basıncı sabit tutan akım=Flow-to maintain values (FTM): İntrakorporeal basıncın 30, 60, 90, 120, 150 mm Hg gibi basınçlarda tutulabilmesi için gerekli salın miktarına verilen isim.

Basıncı Düşme= Pressure Decay (PD): Basıncı 150 mm Hg ye ulaştıktan sonra 30 sn içindeki basınçtaki düşmeyi ifade eder. Normal PD 30 sn de 45 mm Hg'den daha az olmalı.

SONUÇLAR

Hemodinamik sonuçlar

Denge Basıncı: Çalışmaya alınan 16 hastanın tümünde anormal intrakavernozaal basınç tesbit edildi. Ortalama denge basınçları 24 ± 12 mm Hg olarak bulundu. Arteriyel hemodinami: Onaltı hastanın 12 sinde (%75) CAOP hesaplandı. Bu hastaların hepsinde brakiyal arter ile kavernozaal arter sistolik kan basınçları arasında gradient farkı vardı. Ortalama CAOP basınçları sağda 62 ± 25 mm Hg ve solda 64 ± 18 mm Hg olarak bulundu.

Korporovenoklusiv fonksiyonun değerlendirilmesi: Tüm hastalarda FTM ölçümü yapıldı. On dört hastanın (%85) FTM değeri anormal olarak tesbit edildi. Sadece 8 hastada (%50) intrakorporeal basınç, PD'yi değerlendirebilmek için gerekli 150 mm Hg değerine ulaşabildi.

TARTIŞMA

Anatomik olarak değerlendirildiğinde penis, cruralar, pudental arter ve penil arterler prostat ile çok yakın komşuluk halindedir. Dolayısıyla prostat veya diğer herhangi bir pelvik organa uygulanan RT tüm bu yapıları etkilemektedir. Tedavi öncesi yapılan simülasyonlar ile çevre organlara olan zararlar azaltılmış olmakla birlikte cruralar hala önemli oranda etkilenmektedir. Radyoterapinin damarlar-

da yaptığı zararın derecesini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar arasında RT nin dozunu, uygulama alanının genişliğini ve ek bir vasküler risk faktörünün olmasını sayabiliriz. 1200 rad altındaki değerlerde çok az hasar oluştururken, 2000 rad üzerinde ise büyük damarlar da etkilenmektedir.

Radyoterapinin damarlara olan etkisi bifaziktir. Akut dönemde mikrodamarların yırtılmasından kaynaklanan lümen tıkanmaları görülür. Kronik değişiklikler ise endarteritis obliteransa bağlı olarak aylar veya yıllar içinde gelişir. Literatürde RT ye bağlı impotans oranları arasında büyük fark vardır ve %20-84 arasında değişmektedir. Literatürde

vasküler değerlendirmenin Penil Brakiel Index (PBI) ile yapıldığını gösteren çalışmalar da vardır. Ancak son zamanlarda bunların yerini DIC veya duplex ultrasonografi almıştır. Bizim çalışmamızda RT ile ED nin başlangıcı arasında ortalama 6 ay vardı ve esas patoloji %85 oranında görülen venöz kaçaktı.

Çeviri:**Yrd. Doç. Muzaffer Eroğlu****Prof. Dr. Ahmet Metin****AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Testis histopatolojisi değerlendirme ve skorlama sistemleri

Doç. Dr. Mustafa Fuat Açıkalın, Doç. Dr. Emine Dünder
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

İnfertiliteyi değerlendirmek üzere testiküler biopsilere ilgi duyulması 1940-1950'li yıllara dayanmaktadır (1,2). Ancak günümüzde, diğer organlardan farklı olarak, testis biopsisi sık başvuru alan bir yöntem değildir. Bunun nedenlerinden biri histolojik tanıların subjektif oluşudur (3). Örneğin, bir patolog tarafından hipospermatogenez olarak değerlendirilen bir olgu diğer patologlar tarafından matürasyon arresti, hatta normal histoloji olarak tanı alabilmektedir. Bu yüzden bir çok ürolog testiküler parenkimin durumu hakkında indirekt bilgi veren hormon analizi, testiküler boyutun ölçümü, spermiogram gibi daha invaziv olmayan teknikleri biopsiye tercih etmektedir. Ancak, bu tekniklerle elde edilen bilgiler ile testiküler parenkimdeki değişiklikler arasında her zaman korelasyon olmamaktadır. Bundan dolayı, seçilmiş olgularda testiküler biopsi güncelliğini korumaktadır (4). Biopsi materyalleri günümüzde, yardımcı üreme tekniklerinde spermatozoa veya spermatidlerin elde edildiği bir kaynak olarak da değerlendirilmektedir (5).

Testis biopsisi endikasyonları:

İnfertilitede testiküler biopsinin temel amacı obstrüktif ve non-obstrüktif azosperminin ayırımıdır (6). Testiküler biopsi özellikle azospermisi olan ve normal endokrin bulgulara sahip kişilerde yararlıdır (5-7). Testiküler biopsi nadiren tek bir nedeni ortaya koyabilecek nitelikte patognomoniktir. Olguların çoğunda infertilite nedenini açıklayabilecek spesifik bir neden ortaya konamaz (6).

Testis biopsi teknikleri:

1. Açık testis biopsisi: Simetrik testislerde ünilateral biopsiler yapılırken, asimetrik testisleri olan hastalarda bilateral biopsiler veya daha normal testisten biopsi alınmalıdır (10). Ancak, olguların % 28'inden fazlasında lezyonların natürünün veya gelişiminin farklı olması nedeniyle bilateral biopsiler önerilmektedir (3). Biopsi spesmeni ile birlikte touch preparasyonları hazırlamak da mümkündür.

2. Perkütan testis biopsisi: Bu yolla elde edilen spes-

men sıklıkla arşitektürü kötü korunmuş az sayıda tubul içerir. Bu nedenle açık testis biopsisi kadar tercih edilen bir yöntem değildir.

3. İnce iğne aspirasyonu: Son yıllarda testiküler biopsiye alternatif olarak sunulmaktadır ve bazı çalışmalar bu iki yöntem arasında yüksek korelasyon bildirmektedir (11-14). İnce iğne aspirasyonu aynı zamanda sperm odaklarının saptanması için testisin haritalanmasında da kullanılmaktadır (15).

Son yıllarda, tanımlanan biopsi teknikleri ile elde edilen materyalin kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan çok sayıda yöntem önerilmektedir. İn situ DNA ya da RNA hibridizasyonu gibi moleküler biyolojik çalışmalar ile geçmiş yıllarda sadece idiopatik olarak değerlendirilen olgularda infertilitenin genetik temelini ortaya koyabilmek mümkün olabilmektedir (16).

Biopsi komplikasyonları:

Komplikasyon gelişimi oldukça nadirdir. Epididim zedelenmesi, hematoma gelişimi, enfeksiyon ve vasküler zedelenme sonucunda gelişebilecek testis atrofisi olası komplikasyonlardır (17).

Histopatolojik değerlendirme:

Biopsi spesmeninin boyutu tanı için yeterli olmalı, ancak en büyük çapı 3 mm'yi aşmamalıdır (3). Testis biopsi materyali testiküler yapının bozulmaması için özenle korunmalı ve doğrudan Bouin veya Hollande solüsyonuna konulmalıdır. Bu solüsyonlarla fikse edilmiş dokularda hücre çekirdeğinin ayrıntıları iyi bir şekilde korunmakta ve hücre tipleri net bir şekilde tanımlanabilmektedir. Formalin fiksasyonu ise çekirdekte büzüşme, tubul sınırlarında dalgalı görünüm ve tubullerde hafif büzüşmenin yol açtığı interstisyel genişleme nedeniyle testis biopsileri için kullanılmamalıdır. Işık mikroskopisi için rutin doku takibi ardından, 4-5 mikron kalınlığında kesitler elde edilerek Hematoksilen Eozin boyası yanısıra Masson trikrom, PAS

ve elastik doku boyaları uygulanmaktadır.

Elektron mikroskopik incelemenin infertilite olgularında genellikle tanısıl yararı yoktur.

Sitolojik inceleme amaçlı touch imprint preparatı hazırlanacaksa, doku nazik bir şekilde lam üzerine dokundularak örnek elde edilir ve kurumaya izin vermeksizin hızlı bir biçimde %95'lik alkolde 15 dakika süreyle fikse edilip patoloji laboratuvarına gönderilir.

Testiküler biopsilerin yorumlanması sübjektiftir. Değerlendirme, sınıflama sistemlerinin üniform olmamasından oldukça etkilenmektedir (10). Mikroskopik incelemede önce küçük büyütme ile testisin mimari yapısı incelenmelidir. Testis biopsisinin incelenmesinde seminifer tubullerin büyüklüğü ve sayısı, tubul bazal membranının kalınlığı, seminifer tubullerde germ hücrelerinin nispi sayıları ve tipleri, interstisyumda fibrozis derecesi ile Leydig hücrelerinin varlığı ve durumu değerlendirilmelidir. Atrofik ve hyalinize tubullerin tanısında ve interstisyumun değerlendirilmesinde PAS ve Masson trikrom boyaları yarar sağlamaktadır. Sıklıkla, aynı biopsi materyalinde birden fazla histolojik patern ile karşılaşılabilir.

Tanıların standardizasyonu için değişik kantitatif skorlama yöntemleri geliştirilmiş ve kullanılmıştır (18-20). Ancak, bu yöntemlerin tekrarlanabilirliği zordur ve bu nedenle yaygın bir kullanıma ulaşamamıştır (8). Bu yöntemlerden en sık kullanılanı Johnsen (18) tarafından ortaya konulan ve incelenen her bir seminifer tubul için 1'den 10'a kadar skorlamanın yapıldığı yöntemdir. Bu yöntemde skorlama şu kriterlere göre yapılmaktadır:

- 10 Çok sıralı, bol spermatozoa ve merkezde açık lümen içeren tubuller
- 9 Germinal epitelde çok sıralı, ancak dizorganize görünüm, lümende obliterasyona neden olan hücre dökülmesi
- 8 Germinal epitel çok sıralı, ancak lümende 10'dan az sayıda spermatozoa var
- 7 Spermatozoa yok, ancak çok sayıda spermatid mevcut
- 6 Spermatozoa yok, sadece 10'dan az spermatid mevcut
- 5 Spermatozoa veya spermatid yok, ancak spermatositler mevcut
- 4 Spermatozoa veya spermatid yok, 5'den az spermatosit mevcut
- 3 Sadece spermatogoniumlar mevcut
- 2 Germ hücreleri yok, sadece Sertoli hücreleri mevcut
- 1 Seminifer tubullerde hücre yok

Bu yöntemde, normal erişkin testisinde ortalama skoru 9.39 ± 0.24 ve tubullerin %60'ından fazlasının skoru 10 olması gerekmektedir. Oligospermili olgulara ait biopsi spesmenlerinde ortalama skor 5.32 ± 2.1 , pitüiter hipogonadizmi olanlarda 3.95 ± 1.4 ve Klinefelter sendrom'lu olgularda 1.3 ± 0.3 olarak bulunmuştur.

Bu yöntem dışında, bir testiküler biopside spermatogenez derecesini tahmin etmede kullanılabilecek başka yöntemler de ortaya konmuştur (19,20). Bunlardan birinde en az 30 tubul kesitinde germ hücresi/Sertoli hücresi oranı belirlenmektedir. Tubuler kesit başına ortalama 12 Sertoli hücresinin varlığı normal olarak kabul edilmektedir. Germ hücre elemanlarından yaklaşık yarısının spermatid evresinde olması beklenmektedir (19). Silber ve Rodriguez-Rigau (20) tarafından önerilen kantitatif analizde tubul kesiti başına düşen spermatidlerin sayımı yapılmaktadır. Bu yöntemde sadece matür spermatidler (oval, koyu boyanan çekirdeğe sahip) sayılmaktadır. Normal testis tubul başına en az 20 spermatid içermekte olup, bu hücrelerin azalmış sayıda olması oligospermiyi göstermektedir.

Bu kantitatif skorlama yöntemlerinin varlığına karşın, lezyonların tanımlanması ve biopsi materyalinde görülen en ileri hücrelerin belirtilmesi daha büyük önem taşımaktadır. Ancak, biopsiden azami bilgi edinilebilmesi için, hastanın hikayesi, semen analizi, fizik muayene bulguları ve serum gonadotropin ölçüm sonuçlarını içeren bilgilerin klinisyen tarafından patoloğa sunulması gerekmektedir (5). Bu bilgilerin verilmesi biopsinin yorumlanmasını değiştirmeyecek, ancak gözlenen değişikliklerin açıklanabilmesini ve prognostik bilgi verilebilmesini sağlayacaktır.

İnfertilite nedenli testis biopsilerinde karşılaşılabilecek histolojik değişiklikler:

İnfertilite nedenli uygulanan testis biopsilerinde farklı histopatolojik özellikler ile karşılaşılabilmektedir (Tablo 1) (17).

Tablo 1. İnfertilite nedenli uygulanan testis biopsileri sonucunda elde edilen spesifik patolojik tanıların sıklığı

Patolojik Tanı	Rapor edilme sıklığı (%)
Normal/normale yakın testis dokusu	3-20
Hipospermatogenez	9-51
Matürasyon arresti	1-32
Sertoli cell only sendromu	8-16
Klinefelter sendromu	3-9
Tubuler ve peritubuler fibrozis	1-6
Intratubuler malign germ hücreleri	0.39-1.1

1. Normal spermatogenez:

Normal spermatogenezde seminifer tubullerde spermatogoniumlar, primer ve sekonder spermatositler, spermatidler ve spermatozoalar normal dizilim ve sayıda bulunurlar. Ancak, germ hücrelerinin matürasyonu tubul uzunluğu boyunca düzenli helikal paternde gerçekleştiğinden (21), germ hücrelerinin diferansiyasyon evrelerinin tamamının her seminifer tubul kesitinde bulunmasının gerekmediği bilinmeli, bu normal patern matürasyon arresti ile karıştırılmamalıdır. Azospermili hastalarda normal spermatogenezin görülmesi obstrüktif azospermi tanısı ile uyumludur. Bu durum bilateral obstrüksiyon veya duktal sistemin bir kısmının yokluğunu gösterir (22).

2. Hipospermatogenez (germ hücre hipoplazisi):

Hipospermatogenez azalmış derecede spermatogenez ile karakterizedir, ancak spermatogenezde belli bir noktada durma sözkonusu değildir. Germinal epitelde incelme ve germ hücre sayısında önemli derecede azalma mevcuttur. Çoğunlukla tunika propria kalınlaşması ve interstisyel fibrozis gibi diğer değişiklikler eşlik etmektedir (3,23). Bazı tubuller skleroz gösterebilir, germ hücre dizorganizasyonu ve tubuler lümeneye dökülme olabilir.

Hipospermatogenez 2-20 milyon sperm/ml düzeyinde oligospermi, nadiren de azospermi ile birlikte (6,24). Hipospermatogenez bulgusu değişikliklerin sebebinin göstermemektedir. Değişiklikler etyolojik olarak spesifik değildir, toksinlere ve ısıya maruziyet, enfeksiyon, varikosel ve hipotiroidi gibi nedenlerle oluşabilir. (3,5,23,24).

3. Matürasyon arresti:

Matürasyon arresti inkomplet spermatogenez ile karakterizedir. Komplet matürasyon arresti tanısı seminifer tubullerde germ hücrelerinin sadece belli bir noktaya kadar olgunlaştığı durum için kullanılmaktadır. Matürasyon arresti spermatogenezin herhangi bir evresinde olabilir, ancak en sık primer spermatosit seviyesinde görülmektedir (24). İnkomplet matürasyon arrestinde görünüm benzerdir, ancak farklı olarak, az sayıda seminifer tubulün lümenal sınırı boyunca az sayıda geç spermatidler mevcuttur. Geç dönem matürasyon arrestlerinin normal spermatogenezden ayrımı zor olabilir. Bu durumda testiküler touch imprint uygulanmalıdır (6). Matürasyon arrestinin her iki tipinde de tubullerin çapı genellikle azalmıştır, fakat tubullerde duvar kalınlaşması, interstisyumda ve Leydig hücrelerinde histolojik anormallik olmayabilir. Komplet ar-

resti olan kişilerde azospermi görülürken, inkomplet tipinde değişen derecelerde oligospermi olabilir (6). Bu tabloya; inmemiş testis, aşırı alkol tüketimi, diğer toksik ajanlar, sitotoksik kemoterapi ve hipogonadotropik hipogonadizm neden olabilir (3).

4. Germ hücre aplazisi (Sertoli-cell-only syndrome):

Bu durum azospermili hastaların %13'ünde tanımlanmıştır (25). Azalmış çaptaki seminifer tubullerde sadece postpubertal Sertoli hücreleri mevcuttur. Sertoli hücrelerinin morfolojisine göre 5 varyantı tanımlanmıştır: İmmatür, disgenetik, matür, atrofik ve dediferansiye (3). Tubullerin çapı azalmış olup, tubuler bazal membranda bir miktar kalınlaşma görülebilir. Leydig hücreleri genellikle normaldir, ancak bazen boyutlarında ve sayılarında azalma olabilir. Germ hücre aplazisi içeren biopsiler, tubullerin malign intratubuler germ hücresi içermediğinden emin olmak için dikkatle incelenmelidir. Çoğu olgu idiyopatiktir ve primer infertilite ile birlikte (26). Çeşitli toksinlere maruziyet, yeterli dozda ve sürede uygulanan radyasyon ve alkileyici ajan tedavisinin de germ hücre aplazisine yol açabildiği bilinmektedir. Bu durumda, değişiklikler uzun bir dönem sonunda geri dönebilmektedir.

5. Germ hücre aplazisi ve fokal spermatogenez:

Germ hücre aplazisi gösteren tubuller yanısıra, artmış çapa sahip, genellikle azalmış spermatogenez gösteren tubuller mevcuttur (7). Germ hücre aplazisi ve fokal spermatogenez olan hastalar belirgin olarak azalmış sperm sayısına sahiptir.

Biopsiden etyolojiye ulaşmak mümkün değildir. Bu görünüm kriptorşidizmde, bazı kromozomal anomalilerde, viral orşit geçirenlerde gözlenebileceği gibi idiyopatik de olabilir (27).

6. Tubuler skleroz ve interstisyel fibrozis (son-evre testis):

Tubuler skleroz bir çok tubuler zedelenme formunun son evresi olarak ortaya çıkmaktadır. İnmemiş testis, edinmiş gonadotropin eksikliği, karyotipik anomaliler, kronik orşit ya da etyoloji bilinmeksizin de görülebilmektedir. Klinik olarak testisler atrofik ve serttir. Spermatogenezdeki tüm bozukluklar zamanla bu son-evre hastalığa ilerleyebilmektedir (24). Tubuler skleroz döşeyici hücrelerden yoksun sklerotik seminifer tubullerle karakterizedir. Sertoli hücreleri bulunabilir ya da bulunmayabilir (6). Bu değişikliklere interstisyel fibrozis ve Leydig hücre kaybı eşlik edebilmektedir (26).

7. Karyotipik anormalliklerle ilişkili testiküler değişiklikler:

Testiste karakteristik görünüm ile ilişkili en iyi bilinen karyotipik anormallik, Klinefelter (47XXY) sendromudur. Testisin yapısı normal olabilir, ancak çocuklardan alınan biopsilerde intratubuler germ hücre sayısı azalmıştır. Bazı prepubertal testisler tubullerde sadece Sertoli hücreleri içerirler. Puberteden sonra, testisler genellikle azalmış spermatogenez, tubuler skleroz ve Leydig hücre nodülleri ile birlikte şiddetli derecede yapısal bozukluk gösterirler. Bazı biopsilerde hiç spermatogenez görülmezken, diğerlerinde bir derecede spermatogenez gözlenebilir.

8. Duktal obstrüksiyon ile uyumlu aktif spermatogenez:

Boşaltıcı duktusların rete testis distalinde obstrüksiyonu infertil hastalara ait biopsilerin % 10'unda görülmektedir. Obstrüksiyon duktal sistemin bir bölümünün agenez veya atrezisinden, kistik fibroziste koyulaşmış sekresyonların neden olduğu atrofiden kaynaklanabilmektedir. Edinsel obstrüksiyon enfeksiyon veya gönüllü sterilizasyon sonucunda meydana gelebilmektedir. Duktal obstrüksiyonu olan hastalarda azospermi, normal-boyutlu testis ve aktif spermatogenez klinikopatolojik triadı mevcuttur. Obstrüksiyon sonucu gelişen azospermide tubuller dilate olup, germ hücrelerinde dizorganizasyon ve dökülme ile tunika propriada kalınlaşma görülür (6).

9. İntratubuler germ hücre neoplazisi:

İnatubuler germ hücre neoplazisi infertilite hastalarında %0.4-1.1, kriptorşid hastalarda ise %1.7-8 oranında bildirilmektedir (28-34). Eğer rezidüel seminifer tubul mevcutsa, intratubuler germ hücre neoplazisi erişkinlerde spermatositik seminom haricindeki germ hücreli tümörlerin hepsinde görülebilmektedir.

İnatubuler germ hücre neoplazisi olgularının büyük çoğunluğu PAS-pozitif, diastaza hassastır, ancak aynı pozitivite nonneoplastik spermatogoniumlar ve Sertoli hücrelerinde de izlenebilir (35). Daha spesifik bulgu PLAP pozitivitesidir. PAS boyasından farklı olarak, PLAP pozitivitesi nonneoplastik spermatogoniumlarda görülmez. Çok nadir olarak spermatositlerde çok fokal PLAP pozitivitesi gözlenebilir (36).

10. İnterstisyel değişiklikler:

Leydig hücreleri: Leydig hücrelerinin azlığı veya hiç olmaması, LH eksikliği ($\pm$ FSH eksikliği) ile birlikte olan hipogonadotropik hipogonadizmde ve inaktif LH'a sahip hastalarda görülmektedir (3). Leydig hücre hiperplazisi ise Leydig hücrelerinin sayısı ve boyutundaki artışla karakterizedir. Leydig hücre hiperplazisi kriptorşidizm, adrenal hiperplazisi, Klinefelter sendromu olgularında, kronik spermatik kord basısı, vas deferens darlığı ve mesane ve/veya prostatın kronik hastalıkları gibi lokal durumlarda, kaşeksi, tüberküloz, sifilis, kanser, pernisiyöz anemi ve alkolizm gibi kronik hastalık varlığında ve yaşlılarda görülebilmektedir.

Mast hücreleri: Testiküler disfonksiyon testiküler mast hücre sayısında artış ile korele olabilir (3). Testiküler mastositoz idiopatik infertilite hastalarında bildirilmiştir (37).

Lenfoid infiltrat: Testiküler biopsilerin yaklaşık %10'unda peritubuler, perivasküler veya interstisyel alanlarda matür lenfoid hücre toplulukları görülebilmektedir (3). Perivasküler infiltratlar genellikle prostat, mesane veya vezikula seminalislerin inflamasyonu ile ilişkilidir. İnterstisyel infiltratlar ise sıklıkla sepsis veya asit hikayesi olanlarda görülmektedir.

Sonuç olarak, histolojik tanıların sübjektif oluşu ve testiküler parenkimin durumu hakkında indirekt bilgi veren hormon analizi, testiküler boyutun ölçümü ve spermiogram gibi tekniklerin varlığı testiküler biopsinin uygulanmasını azaltmış olmakla birlikte, seçilmiş olgularda testiküler biopsinin önemi aşikardır. Testis biopsisi, günümüzde obstrüktif azospermiyle non-obstrüktif azosperminin ayırıcı tanısında kullanılabildiği gibi, yardımcı üreme tekniklerinde terapötik olarak kullanılmak üzere spermatozoa veya spermatidlerin elde edildiği bir kaynak olarak da değerlendirilmektedir.

Tanıların standardizasyonu için değişik kantitatif skorlama yöntemleri geliştirilmiş ve kullanılmış olmakla birlikte, bu yöntemlerin tekrarlanabilirliğinin zorluğu yaygın bir kullanıma ulaşmalarını engellemiştir. Lezyonların tanımlanması ve biopsi materyalinde görülen en ileri hücrelerin belirtilmesi daha büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar:

- Charny CW. Testicular biopsy, its value in male sterility. *JAMA* 1940;115:1429-1432.
- Nelson WO. Interpretation of testicular biopsy. *JAMA* 1953;51:449-454.
- Nistal M, Paniagua R. Testicular biopsy. *Contemporary interpretation. Urol Clin North Am* 1999;26(3): 555-593.
- Fisch H, Lipshultz LI. Diagnosing male factors of infertility. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:398-405.
- Levin HS. Nonneoplastic diseases of the testis. In: *Diagnostic surgical pathology. Sternberg SS (ed). Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1943-1971.*
- Tickoo SK, Amin MB, Cramer HM, Harik LR, Ulbright TM. The testis, paratesticular structures, and male external genitalia. In: *Silverberg's principles and practice of surgical pathology and cytopathology. Silverberg SG (ed). Fourth edition. Philadelphia, Elsevier, 2006, 1731-1783.*
- Levin HS. Testicular biopsy in the study of male infertility. Its current usefulness, histologic techniques, and prospects for the future. *Hum Pathol* 1979;10:569-584.
- Pesce CM. The testicular biopsy in the evaluation of male infertility. *Semin Diagn Pathol* 1987;4:264-274.
- Piaton E, Fendler JP, Berger N, Perrin P, Devonec M. Clinical value of fine-needle aspiration cytology and biopsy in the evaluation of male infertility. A comparative study of 48 infertile patients. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:722-726.
- Sigman M, Howards SS. Male infertility. In: *Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Seventh edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1998;1257-1330.*
- Meng MV, Cha I, Ljung BM, Turek PJ. Testicular fine-needle aspiration in infertile men: correlation of cytologic pattern with biopsy histology. *Am J Surg Pathol* 2001;25:71-79.
- Qublan HS, Al-Jader KM, Al-Kaisi NS, Alghoweri AS, Abu-Khait SA, Abu-Qamar AA, Haddadin E. Fine needle aspiration cytology compared with open biopsy histology for the diagnosis of azoospermia. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:527-531.
- Abdulla MA, Al-Salim A, Al-Juwaiser A, Francis I. Fine needle aspiration biopsy of azoospermic testes. Could it replace histologic biopsy. *Acta Cytol* 2000;44:967-975.
- Mahajan AD, Ali NI, Walwalkar SJ, Rege JD, Pathak HR. The role of fine-needle aspiration cytology of the testis in the diagnostic evaluation of infertility. *BJU Int* 1999;84:485-488.
- Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ mapping for mature sperm in azoospermic men. *Urology* 1997;49:743-748.
- Coburn M, Kim ED, Wheeler TM. Testicular biopsy in male infertility evaluation. In: *Infertility in the male. Lipshultz LI, Howards SS (eds). Third edition. St. Louis, Mosby, 1997; 219-245.*
- Jow WW. Testis biopsy. In: *Surgery of male infertility. Goldstein M (ed). First edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1995; 8-25.*
- Johnsen SG. Testicular biopsy score count-method for registration of spermatogenesis in human testes: Normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970;1:2-25.
- Skakkeback NE, Heller CG. Quantification of human seminiferous epithelium. *J Reprod Fertil* 1973;32:379-389.
- Silber SJ, Rodriguez-Rigau LJ. Quantitative analysis of testicular biopsy. Determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction. *Fertil Steril* 1981;36:480-485.
- Schulze W, Riemer M, Rehder U, Hohne K. Computer-aided three-dimensional reconstructions of the arrangement of primary spermatocytes in human seminiferous tubules. *Cell Tissue Res* 1986;244:1-8.
- Jequier AM, Holmes SC. Aetiological factors in the production of obstructive azoospermia. *Br J Urol* 1984;56:540-543.
- Wong TW, Straus FH, Jones TM, Warner NE. Pathological aspects of the infertile testis. *Urol Clin North Am* 1978;5:503-530.
- Damjanov I. Testis, epididymis, and penis. In: *Anderson's pathology. Damjanov I, Linder J (eds). Tenth edition. St. Louis, Mosby, 1996; 2166-2196.*
- Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH, Lipshultz LI. The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli-cell-only testis histology. *Fertil Steril* 1995;64:1197-1200.
- Coburn M, Wheeler T, Lipshultz LI. Testicular biopsy. Its use and limitations. *Urol Clin North Am* 1987;14:551-561.
- Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic diseases of the testis. In *Bostwick DG, Eble JN (Eds). Urologic Surgical Pathology. St. Louis, Baltimore, Mosby, 1997, pp. 457-566.*
- Krabbe S, Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Eyben FV, Volsted P, Mauritzen K, Eldrup J, Nielsen AH. High incidence of undetected neoplasia in maldecended testes. *Lancet* 1979;1:999-1000.
- Giwerzman A, Muller J, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the undescended testis. *Semin Urol* 1988;6:110-119.
- Giwerzman A, Bruun E, Fridmott-Moller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma-in-situ and other histopathologic abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1989;142:998-1002.
- Pryor JP, Cameron KM, Chilton CP, Ford TF, Parkinson MC, Sinokrot J, Westwood CA. Carcinoma in situ in testicular biopsies in men presenting with infertility. *Br J Urol* 1983;55:780-784.
- Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology* 1978;2:157-170.
- West AB, Butler MR, Fitzpatrick J, O'Brien A. Testicular tumors in subfertile men: reports of 4 cases with implications for management of patients presenting with infertility. *J Urol* 1985;133:107-109.
- Bettocchi C, Coker CB, Deacon J, Parkinson C, Pryor JP. A review of testicular intratubular germ cell neoplasia in infertile men. *J Androl* 1994;15 Suppl:14S-16S.
- Manivel JC, Jessurun J, Wick MR, Dehner LP. Placental alkaline phosphatase immunoreactivity in testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1987;11:21-29.
- Burke AP, Mostofi FK. Intratubular malignant germ cells in testicular biopsies: clinical course and identification by staining for placental alkaline phosphatase. *Mod Pathol* 1988;1:475-479.
- Maseki Y, Miyake K, Mitsuya H, et al. Mastocytosis occurring in the testes from patients with idiopathic male infertility. *Fertil Steril* 1981;36:814-817.

Hipospadyas: Anatomi, etyoloji ve teknik

Mehmet İlker Gökce, Ali Ersin Zümrütbaş
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Bu derlemede, hipospadyasın anatomisi, etiyolojisi ve cerrahi tekniği ile ilgili son gelişmeler Journal of Pediatric Surgery dergisinin 2006 Mart sayısında Larry Baskin ve Michele Ebbers tarafından yayınlanan makale (1) esas alınarak gözden geçirilmiştir.

Hipospadyas, en sık görülen konjenital anomalilerden biridir ve tüm canlı doğumların 1/200 ila 1/300'ünde görülür (2). Üretral spongiozum ve ventral prepisyumda anormal gelişme ile birlikte penil kurvaturun normal embriyolojik düzelmesindeki duraklama olarak tanımlanır. Üretral meatus normalden farklı olarak subkoronal sınır, korona ve glans peniste yerleşebilir. Orta ve ciddi hipospadyas ise üretral meanın penis gövdesi, skrotum veya perine gibi daha proksimalde yerleşmesi ile karakterizedir. Genellikle daha ciddi hipospadyas tipleri daha yüksek penil kurvatur hatta penil-skrotal deri transpozisyonu ile birlikte olma eğilimindedir.

1. Anatomi, embriyoloji ve etyoloji

Histolojik çalışmalar hipospadik penisteki üretral plağın iyi damarlanması olan; üretral spongiozumun ise iyi kanlanan sinüzoidler içeren, skar içermeyen bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir (3). Bu özellikler hipospadyas onarımında üretral plak ve anormal korpus spongiozumun başarı ile kullanımını açıklamaktadır. Normal ve hipospadik penislerdeki sinir yapıları da benzerdir. Dorsal sinir pudendal sinirden çıkar ve üretranın superior ve hafif lateral kısımlarından geçen iki iyi tanımlanmış demet halinde devam eder. Her iki krural cismi takip ederek ayrı ayrı gelen sinirler korpus kavernozumların etrafında, kavernozyapıların üretral spongiozum ile birleştiği noktaya kadar ilerler. Normal peniste olduğu gibi hipospadik peniste de saat 12 hizası nöral yapılar içermemektedir (4).

Erkek dış genital yapıların oluşumu genetik programlama, hücre farklılaşması, hormonal sinyal iletimi, enzim aktivitesi ve doku yenilenmesini içeren kompleks bir gelişimsel süreçtir (5,6).

Gebeliğin 7 ve 8. haftaları arasında testosteron oluşumunu sağlayan SRY geni ürünlerinin etkisi altında erkek gonadlarının farklılaşması sağlanır. Penil üretra endodermal üretral katlantıların medial kenarlarının füzyonu ile oluşur. Gebeliğin 26. haftasından önce üretral glandlar oluşur. Son çalışmalar tüm üretranın epitelinin ürogenital sinüs kökenli olduğunu iddia eden endodermal farklılaşma görüşünü desteklemektedir. Glandüler üretrayı da içeren tüm erkek üretrasının gelişimi üretral plağın genital tüberkül içine dorsal ilerlemesi ile birlikte üretral katlantıların ventral füzyonu sonucu oluşur.

Prepüsyum da üretra ile eş zamanlı oluşur ve gelişimi normal üretral gelişime bağlıdır. Gebeliğin yaklaşık 8. haftasında penil gövdenin her iki tarafında aşağı prepüsyal katlantılar oluşur ve bunlar koronanın proksimal kenarında düz bir kabarıklık oluşturmak üzere birleşirler. Bu kabarıklık, ventral kısımda üretranın inkomplet gelişiminden dolayı kesintiye uğrar ve tüm üretrayı çevreleyemez. Eğer, hipospadyasta olduğu gibi, genital katlantılar birleşemezse ventral kısımda prepüsyal dokular oluşamazken dorsal kısımda normalden fazla oluşur.

Hipospadyas insidansının 1960'ların sonundan günümüze değin yaklaşık 2 kat arttığı rapor edilmektedir. Diğer taraftan, hipospadyasın kesin etyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Tüm çalışmalara rağmen hipospadyas vakalarının %5'den daha azı androjen metabolizması bozukluğu (5 alfa redüktaz eksikliği tip 2), androjen reseptör defekti veya genetik bozukluklar ile açıklanabilmektedir (7-11). HOXA13 geninde mutasyon ile karakterize çok nadir bir otozomal dominant hastalık olan el-ayak-genital sendromu gibi genetik sendromların değişik ciddiyette hipospadyasa sebep olabileceği gösterilmiştir (12-14).

2. Endokrin bozukluklar

Dünya çapında hipospadyas insidansının artmasının muhtemel sebeplerinden biri çevresel kirlenmedir (2,15-

18). Endokrin bozukluğa sebep olabilecek pek çok madde tatlı sulara ve deniz suyuna düşük miktarlarda karışır ve besin zincirinin daha üst basamaklarındaki canlılarda konsantrasyon olma üzere biyoakümülyasyona uğrar. Geçmişte çevresel faktörler genellikle hipospadyas sebebi olarak kabul edilmezdi. Örneğin birinci derece akrabalar arasında hipospadyasın sık görülmesi genetik ve kalıtsal faktörlere bağlanırdı. İnsan dokusunda endokrin bozukluğa yol açacak maddelerin biriktiğinin gösterildiği çalışmaların ışığında aile bireylerinin aynı çevresel etmenlere maruz kalmaları da dikkate alınmaya başlanmıştır (19,20). Son 30 yılda erkek üreme sistemi anomalilerinin artışı ile birlikte sentetik kimyasal maddelerin üretiminin artması çevresel faktörlerin hipospadyas, inmemiş testis ve sperm sayısında azalma gibi problemlerin etyolojisinde önemli rolü olduğu görüşünü güçlendirmiştir (21,22).

Intrauterin dönemde Dietilstilbestrole (DES) maruz kalan erkek fetüslerde hipospadyası da içeren geniş bir genital anomali spektrumu görülebilmektedir (23,24). DES'e maruz kalan fetüslerde üretra anomalilerinin ve idrar çıkışı problemlerinin insidansı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (23). Kimyasal maddelere maruziyetin endokrin bozukluk vasıtası ile hipospadyas gibi genital anomalilere yol açtığını gösteren bir çalışma yakın zamanda yayınlanmıştır. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar östrojenik maddeler gibi endokrin bozukluğa yol açan maddelere maternal maruziyetin hipospadyasa yol açabileceği hipotezini desteklemektedir (25).

3. Tedavi

Hipospadyasın tek tedavisi anatomik bozukluğun cerrahi olarak düzeltilmesidir (25-29). Literatürde 300'den fazla değişik operasyonun tarif edilmesi tedavinin henüz standardize edilemediğini ve mükemmel hale getirilemediğini göstermektedir (30,31). Günümüzde hastaların pek çoğunda tek veya 2 seanslı operasyonlar ile uygun ve başarılı onarımlar yapılabilmektedir. Ancak halen az sayıda hastada başarısız cerrahiler nedeni ile yetersiz sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu hastalarda hem tekrarlayan cerrahilere bağlı skar hem de işeme bozuklukları ve kötü kozmetik sonuçlar görülebilmektedir (32,33). Hipospadyaslı hastalarda aynı zamanda cinsellikte ve normal ilişki kurmada problemler görülebilir (34).

Cerrahi tedavinin amacı glansın terminal kısmının ven-

trumunda normal bir meatusu olan düzgün bir penis oluşturup normal işeme fonksiyonunun ve cinsel fonksiyonların sağlanmasıdır. Başarılı bir hipospadyas sonucu için 5 temel faz vardır: 1) Ortoplasti, 2) Üretroplastisi, 3) Meatoplasti ve glanüloplastisi, 4) Skrotoplasti, 5) Cildin kapatılması.

Hipospadyas onarımı için en uygun zaman, herhangi bir sağlık sorunu olmayan infantlar için, 6. aydır (35). Günümüzde tecrübeli bir pediatrik anestezi uzmanı tarafından yapılan kaudal sinir bloğu ile bir çok olgu günlük cerrahi kapsamında ameliyat edilebilmekte ve ameliyat sonrası dönemi son derece konforlu geçirebilmektedir. İkinci bir müdahale gerektiren ciddi durumlarda ya da fistül gelişmesi halinde ikinci müdahale tam yara iyileşmesinden sonra; yani ilk müdahaleden 6 ay sonra hasta yaklaşık 1 yaşında iken yapılmalıdır. Bu erken dönemdeki müdahale oyun çocuğu dönemindeki ayrılık anksiyetesini engellerken, tuvalet eğitimi öncesi yapılan genital cerrahi bir çok olası sorunu ortadan kaldırmaktadır.

Hipospadyas onarımı için seçilen teknik cerrahi sırasındaki bulgulara bağlıdır. Anahtar karar noktaları derinin ve anormal korpus spongiozumun kalitesidir. Örneğin glanüler veya distal hipospadyasta üretral spongiozum ve derinin kalitesi kötü olabilir ve rekonstrüksiyon sağlıklı üretranın bir miktar kesilmesini ve böylece hipospadyasın distalden proksimale alınmasını gerektirebilir. Bazen normal bir üretra ve glans olduğu halde korpus spongiozumun yetersiz gelişmesi sonucu hipospadyasız kordi adı verilen durum gözlenebilir. Hipospadyas cerrahisinde glansın konfigürasyonu da önemli bir faktördür. Derin bir glanüler oluk primer tübülerizasyona izin verirken, düzleşmiş bir glans bir flep veya insizyona ihtiyaç gösterebilir.

4. Anterior hipospadyas

Anterior hipospadyasın tedavisi hastanın ailesinin kültürel tercihlerine bağlıdır. Anterior hipospadyaslı pek çok hastanın penisinde fonksiyonel bir defekt yoktur ve bu hastalar ayakta normal işeme fonksiyonunu gösterebilirler. Buna bağlı olarak üretral meatusun glanstaki normal yerine konmasının temel nedeni kozmetiktir. Günümüzde üretral stentlere ihtiyaç göstermeyen günlük cerrahi böyle olgular için standarttır. Seçilecek olan teknik hipospadik penisin anatomisine bağlıdır. En sık kabul edilen cerrahi prosedürler MAGPI, glans yaklaştırma prosedürü (GAP),

Mathieu veya flip-flap ve Snodgrass modifikasyonlarıdır (36-40).

5. Primer tübülerizasyon ve Snodgrass modifikasyonu

Primer tübülerizasyon aynı zamanda Thiersch-Duplay prosedürü olarak da bilinir (41,42). Bu teknik derin glandüler oluşu ve geniş üretral plağı olan hem distal hem de proksimal penil hipospadyaslı olgular için kullanılabilir. Tarihsel olarak üretral oluşun tübülerizasyon için yeterince geniş olmadığı durumlarda Mathieu veya vaskülerize pedikül flep teknikleri kullanılırdı. Günümüzde Snodgrass tarafından önerilen üretral plate'in insizyonu ve bunu takiben tübülerizasyon ve sekonder iyileşme tekniği hipospadyas cerrahisinde devrim yaratmıştır (43). Bu tekniğin kısa dönem sonuçları mükemmeldir ve yaygın bir popülarite kazanmıştır. Tekniğin cazip yanı sıra dorsal orta hat insizyonu ile sağlanan vertikal üretral meatustur. Günümüzde bu teknik daha posterior hipospadyaslar için de kullanılmaktadır. Çoğu hipospadyaslı olguda kanlanması yeterli olan geniş üretral plak primer insizyona ve sekonder iyileşmeye skar geliştirmeden cevap verir (44).

6. Posterior hipospadyas tedavisi

6.1. Üretral Plak

Tarihsel olarak posterior hipospadyaslarda normal korpus kavernoza ulaşana kadar anormal üretral plak ve tüm ventral dokular rezeke edilir ve üretra greft ya da flepler ile oluşturulurdu. Duckett, üretral plağın korunması kavramını yaygınlaştırmış ve bu kavram çok ciddi hipospadyaslar hariç standart yaklaşım haline gelmiştir (26,28). Uzun yılların getirdiği tecrübeler üretral plağın nadiren kordiyeye sebep olduğunu göstermiştir. Bu bilgi, bir çok olguda, üretral plağın rezeksiyonuna rağmen penil kurvaturün düzeltilemediğinin gözlenmesi ile desteklenmiştir (45). Plağın korunabilmesi, plağın üzerine dorsal prepisyumdan vasküler bir flep getirilerek yapılan "Onlay" onarımları popülerize etmiştir. Sonraki çalışmalar, plağın korunup onarıma dahil edildiği "Onlay ada flebi" tekniğinin üretral plak eksize edilerek yapılan "tübülerize ada fleplerine" göre proksimal anastomozda fistül ya da stenoz gibi komplikasyonlara daha az neden olduğunu göstermiştir (26). Günümüzde perineal hipospadyası da içe-

ren posterior hipospadyasların pek çoğunda dahi üretral plak korunup onarıma dahil edilebilmektedir. Üretral plate'in rezeksiyonunu gerektiren nadir vakalar için de 2 basamaklı teknik önerilmektedir.

7. Onlay ada flebi

Prepüsyum dokusunun düzenli ve sınırları iyi tanımlanabilen bir kan akımı vardır (46,47). Penis dorsumunda yer alan fazla miktardaki prepüsyal doku uzunlamasına kanlanmaktadır (48). Bu doku bir ada flebi oluşturmak üzere penil deriden diseke edilebilir. Daha kısa defektler için, vaskülerize ada flebi prepüsyumun bir yarısından hazırlanabilir. Böylece kalan yarı ikinci tabaka ve ventral cilt onarımı için bırakılmış olur (49). Alternatif olarak, uzun bir üretral defekt varlığında dorsal prepüsyumdan uzun atna- lı şeklinde bir flep hazırlanabilir. Posterior hipospadyaslı tüm olgulara başlangıçta üretral plak yerinde bırakarak yaklaşılar. Bu yaklaşım proksimal darlık komplikasyonunu engeller ve iyi kan akımı sayesinde fistül gelişme oranını yaklaşık %5 ila %10'a kadar azaltır (26). Onlay ada flebi ile elde edilen uzun dönem sonuçlar son derece tatmin edicidir.

8. İki basamaklı hipospadyas onarımı

Ciddi hipospadyas onarımı için alternatif bir yaklaşım penil kurvaturün düzeltilmesinden sonra dorsal prepüsyumun ventrale taşınmasıdır. Ciddi vakalarda kordiyi düzeltmek için üretral plağın rezeke edilmesi gerekebilir. Daha sonra yapılacak olan üretroplastiye ventral doku oluşturmak üzere dorsal kısımdan Byars flepleri çevrilebilir (50). İkinci basamak onarım ilk basamaktan en az altı ay sonra yapılmalıdır. İlk basamakta, daha sonraki glandüler üretroplastiyi kolaylaştırmak için dorsaldan çevrilen deri glans kanatlarının içine sokulmalıdır. İkinci seans onarımda fistül oluşumunu önlemek için üretranın üzerine mutlaka bir ikinci tabaka doku getirilmelidir.

9. Bukkal mukoza ile yapılan iki basamaklı onarım (Bracka)

Daha önceden cerrahi geçirmiş veya ciddi hipospadyası olan hastalar için Bracka iki basamaklı bukkal serbest greft onarımını tanımlamıştır (33,51). İlk basamakta penis düleştirilir ve skatize üretra çıkarılır. Bukkal mukoza dudak ve-

ya yanaktan alınarak daha önceden hazırlanan yatağa yerleştirilir (52). İlk basamakta glans kanatları mobilize edilir böylece ikinci basamakta konik glans ve vertikal meatus yapılması için hazırlanmış olur. Hematomun bukkal mukozayı kaldırmasını önlemek için greft sıkıca suture edilir ve postoperatif dönemde greft bir yastık ile korunur. İkinci basamak üretroplasti ilk basamaktan en az altı ay sonra yapılır. İkinci basamakta iki tabakalı glans kapanmasını sağlamak için bukkal mukoza glanstaki ayrılır. Bukkal mukoza yeni üretrayı oluşturmak üzere tübülerize edilir ve cilt altı doku 2. tabaka olarak kullanılır. Bracka komplet sekonder hipospadyas ve ciddi primer hipospadyas için iki basamaklı yaklaşım ile çok başarılı sonuçlar rapor etmiştir (51).

10. Penil kurvatür (kordi)

Penil kurvatürün düzeltilmesi üretral plağın korunması konsepti ile birlikte gelişmiştir. Gittes ve McLaughlin tarafından 1974'de tariflenen yapay ereksiyon penil kurvatürün ameliyat sırasında kontrol edilip düzeltilmesini sağlamıştır (53). Hastaların yaklaşık %5'i kordinin agresif diseksiyonla serbestlenmesine rağmen devam eden kurvatür nedeni ile düzeltici bir müdahaleye daha ihtiyaç duyarlar (26,54). Fetal penisler üzerindeki anatomik çalışmalar ile saat 12 hizasında sinir içermeyen bir bölge olduğu ortaya konmuştur (3). Bu bulgu, plikasyon sütürlerinin dorsal orta hatta konulmasını içeren daha basit bir yaklaşımı ortaya çıkarmıştır. Hafif ve orta derecede kurvatürlere uygulanabilen orta hat plikasyonu nörovasküler demetin serbestleştirilmesini gereksiz kılmaktadır (55). Yapay ereksiyon sırasında eğer penil kurvatür parmak ile düzeltilemiyorsa orta hat dorsal plikasyon önerilmez. Ardışık sütürlere rağmen düzeltilmeyen kurvatürlerde ise üretral plağın tama-

men rezeksiyonu ve dermal greftleme gibi alternatif bir yaklaşım düşünülmelidir. Dorsuma konulan kalıcı sütürler ile sadece glansta bulunan eğrilikler de (glandüler tilt) ortadan kaldırılabilir. Fakat sütürlerin glansı besleyen nörovasküler yapıları almamasına dikkat edilmelidir.

11. Komplikasyonlar ve sonuçlar

Hipospadyas cerrahisinin ana komplikasyonları fistül oluşumu, üretral striktür, proksimal yerleşimli veya retrakte bir meatus, rezidü kurvatür ve kozmetik bozukluklardır. Bu komplikasyonlar genellikle hipospadyas onarımının ardışık beş basamağı ile engellenebilir. Buna rağmen komplikasyonlar oluştuğunda doku iyileşmesinin temel prensiplerine uyularak düzeltilebilir. Örneğin üretrokütanöz fistül, üretral stenoz gibi altta yatan etiyolojik faktörler kontrol edildikten sonra çoklu tabakalar halinde kapatılabilir. Koronal sınırdaki fistüller bu bölgede subkütan deri elde edilmesi zor olduğu için glansplasti ve üretroplastinin tekrar yapılması ile düzeltilir (56,57). Üretral stenoz daha ciddi bir problemdir ve genellikle üretroplastinin tekrar yapılmasını gerektirir daha ciddi vakalarda skarlı üretranın rezeksiyonunu içeren iki basamaklı alternatif yaklaşımlar uygulanır.

12. Sonuç

Hipospadyas onarımı cerrahinin en tartışmalı konularından biridir. Hipospadyas cerrahisinin modern çağında büyük teknik gelişimler olmuştur. Gelecekte anatomik çalışmalar, temel bilim araştırmaları ve cerrahi teknikteki ilerlemeler hipospadyaslı hastalara yaklaşımda yeni gelişmeleri sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. Baskin LS, Ebbers MB.: Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J Pediatr Surg.* 2006 Mar;41(3):463-72. Review.
2. Baskin LS, Colborn T, Himes K. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect* 2001; 109:1175-83.
3. Baskin LS, Erol A, Li YW, et al. Anatomical studies of hypospadias. *J Urol* 1998;160(3 Pt 2):1108-15.
4. Yucel S, Baskin LS. Identification of communicating branches among the dorsal, perineal and cavernous nerves of the penis. *J Urol* 2003; 170(1):153-8.
5. Baskin LS, Erol A, Li Y, et al. Urethral seam formation and hypospadias. *Cell Tissue Res* 2001;305:379- 87.
6. Cunha G, Baskin L. Development of the penile urethra. In: Baskin LS, editor. *Hypospadias and genital development.* Philadelphia7 Kluwer Academic/Plenum; 2004. p. 87-100.
7. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. *J Urol* 2000; 163(3):951-6.
8. Sutherland RW, Wiener JS, Hicks JP, et al. Androgen receptor gene mutations are rarely associated with isolated penile hypospadias. *J Urol* 1996;156(2 Pt 2):828-31.
9. Holmes NM, Miller WL, Baskin LS. Lack of defects in androgen production in children with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2811-6.
10. Silver R, Russell D. 5alpha-Reductase type 2 mutations are present in some boys with isolated hypospadias. *J Urol* 1999;162:1142-5.
11. Allera A, Herbst MA, Griffin JE, et al. Mutations of the androgen receptor coding sequence are infrequent in patients with isolated hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(9):2697-9.

12. Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome [see comments]. *Nat Genet* 1997;15(2):179-80.
13. Donnenfeld AE, Schrager DS, Corson SL. Update on a family with hand-foot-genital syndrome: hypospadias and urinary tract abnormalities in two boys from the fourth generation. *Am J Med Genet* 1992;44(4):482-4.
14. Fryns JP, Vogels A, Decock P, et al. The hand-foot-genital syndrome: on the variable expression in affected males. *Clin Genet* 1993;43(5):232-4.
15. Chia SE. Endocrine disruptors and male reproductive function—a short review. *Int J Androl* 2000;23(Suppl 2):45-6.
16. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int* 2000;85(1):107-13.
17. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, et al. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997;8(5):537-44.
18. Weidner IS, Moller H, Jensen TK, et al. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998;106(12):793-6.
19. Brock JW, Melnyk LJ, Caudill SP, et al. Serum levels of several organochlorine pesticides in farmers correspond with dietary exposure and local use history. *Toxicol Ind Health* 1998;14(1-2):275-89.
20. Sonawane BR. Chemical contaminants in human milk: an overview. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 6):197-205.
21. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341(8857):1392-5.
22. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl 4):741-803.
23. Herbst A, Hypospadias: anatomy, etiology, and technique Bern H, editors. *Developmental effects of DES in pregnancy*. New York, Thieme-Stratton; 1981. p. 148-57.
24. Henderson B, Benton B, Cosgrove M, et al. Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol. *Pediatrics* 1976;58:505-7.
25. Kim KS, Torres CR, Yucel S, et al. Induction of hypospadias in a murine model by maternal exposure to synthetic estrogens. *Environ Res* 2004;94(3):267-75.
26. Baskin LS, Duckett JW, Ueoka K, et al. Changing concepts of hypospadias curvature lead to more onlay island flap procedures. *J Urol* 1994;151(1):191-6.
27. Baskin LS, Duckett JW, Lue TF. Penile curvature. *Urology* 1996;48(3):347-56.
28. Duckett JW. The current hype in hypospadiology. *Br J Urol* 1995;76(Suppl 3):1-7.
29. Baskin LS. Hypospadias: a critical analysis of cosmetic outcomes using photography. *BJU Int* 2001;87:534-9.
30. Belman AB. Hypospadias update. *Urology* 1997;49(2):166-72.
31. Hodgson N. Hypospadias. In: Glenn JF, editor. *Urologic surgery*. New York, Harper & Row; 1975. p. 656-67.
32. Bracka A. Sexuality after hypospadias repair. *BJU Int* 1999; 83(Suppl 3):29-33.
33. Bracka A. A long-term view of hypospadias. *Br J Plast Surg* 1989;42(3):251-5.
34. Baskin L, Duckett J. Hypospadias: long-term outcomes. In: Pierre DE, Mouriquand M, editors. *Pediatric surgery and urology: long-term outcome*. London, WB Saunders; 1998. p. 559-67.
35. AAP G. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics* 1996;97(4):590-4.
36. Duckett JW, Snyder Hd. Meatal advancement and glanuloplasty hypospadias repair after 1,000 cases: avoidance of meatal stenosis and regression. *J Urol* 1992;147(3):665-9.
37. Snodgrass W, Koyle M, Manzoni G, et al. Tubularized incised plate hypospadias repair: results of a multicenter experience. *J Urol* 1996;156(2 Pt 2):839-41.
38. Zaontz MR. The GAP (glans approximation procedure) for glanular/coronal hypospadias. *J Urol* 1989;141(2):359-61.
39. Mathieu P. Traitement en un temps de l'hypospadias balanique et juxtabalanique. *J Chir* 1932;39:481.
40. Duckett J. MAGPI (meatal advancement and glanuloplasty): a procedure for subcoronal hypospadias. *Urol Clin North Am* 1981;8:513-20.
41. Thiersch C. Ueber die Entstehungsweise und operative Behandlung der epispadie. *Arch Heilkunde* 1869;10:20.
42. Duplay S. Sur le traitement chirurgical de l'hypospadias et de l'epispadie. *Arch Gen Med* 1880;145:527.
43. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol* 1994;151(2):464-5.
44. Snodgrass W, Koyle M, Manzoni G, et al. Tubularized incised plate hypospadias repair for proximal hypospadias. *J Urol* 1998;159(6):2129-31.
45. Baskin LS, Duckett JW. Dorsal tunica albuginea plication for hypospadias curvature. *J Urol* 1994;151(6):1668-71.
46. Hinman Jr F. The blood supply to preputial island flaps. *J Urol* 1991;145(6):1232-5.
47. Juskiewenski S, Vaysse P, Guitard J, et al. A study of the arterial blood supply to the penis. *Anat Clin* 1982;4:101-7.
48. Quartey J. One stage penile/preputial cutaneous island flap urethroplasty for urethral stricture: a preliminary report. *J Urol* 1983;129:284-7.
49. Belman AB. De-epithelialized skin flap coverage in hypospadias repair. *J Urol* 1988;127:3-6.
50. Retik AB, Bauer SB, Mandell J, et al. Management of severe hypospadias with a two-stage repair. *J Urol* 1994;152(2 Pt 2):749-51.
51. Bracka A. A versatile two-stage hypospadias repair. *Br J Plast Surg* 1995;48(6):345-52.
52. Baskin LS, Duckett JW. Buccal mucosa grafts in hypospadias surgery. *Br J Urol* 1995;76(Suppl 3):23-30.
53. Gittes R, McLaughlin Al. Injection technique to induce penile erection. *Urology* 1974;4:473-5.
54. Baskin L, Duckett J, Lue T. Penile curvature. *Urology* 1996;48(3):347-56.
55. Baskin LS, Erol A, Li YW, et al. Anatomy of the neurovascular bundle: is safe mobilization possible? *J Urol* 2000;164:980-97.
56. Baskin LS, Canning DA, Snyder HM, et al. Surgical repair of urethral circumcision injuries. *J Urol* 1997;158(6):2269-71.
57. Baskin LS, Canning DA, Snyder HM, et al. Treating complications of circumcision. *Pediatr Emerg Care* 1996;12(1):62-8.

Erkek fertilitasını etkileyen beslenme, çevresel faktörler ve diğer nedenler

Haşim Cemal, Emre Karatekelioğlu, Erkut Attar³

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Profesörü

Son yıllarda yapılan birçok çalışma erkek reproduktif fonksiyonlarında belirgin bir azalma ve subfertil erkek popülasyonunda bir artış olduğunu göstermektedir. Erkek infertilitesi pek çok değişik nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Geçirilmiş enfeksiyonlar, genetik sebepler, hormonal bozukluklar, diyabet, böbrek yetmezliği gibi metabolik hastalıklar, inmemiş testis gibi patolojiler de çevresel etkenlerden bağımsız olarak erkek infertilitesinin başlıca nedenleri arasında yer alır. Bunların yanı sıra beslenme, çevre kirliliğinin artması, radyasyon, kimyasal maddelere maruz kalma, sigara tüketiminin artması, alkol ve bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı gibi çevresel sebepler de son dönemde erkek infertilitesinin görülme sıklığını artıran diğer nedenlerdendir. Erkek infertilitesine neden olan beslenme, çevresel faktörler ve diğer nedenleri gözden geçirmek amacıyla yapılan bu derlemede 1965 ile 2007 yılları arasında tüm literatürler, yayınlanmış makaleler ve çalışmalar ele alınmıştır.

Bir yıl korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik gerçekleşmiyorsa çift subfertil sayılır. Bu tanıma göre çiftlerin %14-15'i subfertildir. Subfertilite nedenlerinin %20'sinden erkek; %27'sinden ise hem erkek hem kadın sorumludur. Bu nedenle, subfertil çiftlerin yaklaşık %50'sinde problem erkek kökenlidir (World Health Organization 1987).

Son 40 yılda erkek semen kalitesinde düşüş lehinde kanıtlar mevcuttur (Carlsen et al., 1992; Irvine et al., 1996; Auger et al., 1995). Carlsen ve ark'larının yaptıkları meta-analiz sonucunda son 50 yılda erkeklerin sperm sayısında düşüş gözlemlenmiştir. Ancak 61 çalışma içeren bu meta-analizde perhiz süresi, demografik değişiklikler ve sperm toplama şeklindeki değişiklikler eleştirilerek neden olmuştur. İskoçya'da tek bir laboratuvar 11 yıllık retrospektif olarak toplanan datalarda Irvine ve ark. semen konsantrasyonunda yıllık %2.1 düşüş saptamışlardır. Bu sonuçlar Auger ve arkadaşları tarafından konfirme

edilmiştir. Auger ve ark'ları Pariste son 20 yılın verilerini toplayarak fertil erkeklerin sperm sayısında %2.6, motilitesinde %0.3 ve morfolojisinde %0.7 azalma saptamışlardır.

Erkek subfertilisinde bazı nedenler saptandığı gibi birçok neden hala bilinmemektedir. Bu derlemede özellikle erkeklerde subfertilite ve infertiliteye yol açan beslenme ve çevresel sebepler gözden geçirilecektir.

Semen parametreleri, semen kalitesi, ve fertilité

Erkek fertilitasını araştırırken sperm sayı, motilite, ve morfoloji parametreleri kullanılmaktadır. WHO (World Health Organization) kriterlerine göre sperm sayısı $<20 \times 10^6$ /mL (oligozoospermi), ileri hareket $<\%50$ (asthenozoospermi) ve/veya $<\%30$ morfoloji (teratozoospermi) anormal semen sayılır (World Health Organization 1993). Sperm morfolojisini daha katı kriterlere göre inceleyen tygerberg kriterleri Kruger ve ark'ları tarafından 1986 yılında ortaya konmuştur. WHO kriterlerine göre, Kruger kriterleri daha pediktif olduğundan dolayı Yardımcı Üreme Tekniklerinde sık kullanılmaya başlanmıştır. Gözlemci için daha kolay olması ve daha az subjektif klasifikasyonlar üzerine kurulduğu için Kruger kriterleri az varyasyonlar göstermektedir (Kruger et al., 1986). Kruger ve ark'larına göre, normal sperm morfolojisi $>\%14$ olan erkekler İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarında normal fertilizasyon oranına sahiptir, $<\%4$ normal morfolojiye sahip olanlar ise düşük fertilizasyona sahiptir.

Erkek faktör subfertilitesinde nedenler

Erkek infertilite ve subfertilite nedenleri tablo 1'de özetlenmiştir. Her ne kadar %40-%60 oranında altta yatan neden bilinsede, birçoğunda neden ortaya konamakta ve idiopatik olarak kabul edilmektedir.

Tablo 1. Erkek infertilite ve subfertilite nedenleri

Anomali	sebebi veya patogenezi
Testiküler dokunun yokluğu	Anorşizm
Sperm üretim ve fonksiyon bozukluğu	Klinefelter sendromu
	AZF-gen delesiyanları (Y kr. mikrodelsiyonları)
	Hipogonadotropik hipogonadizm
	Kriptorşidizm
	Testis kanseri
	Varikosel
	Yaş
	Genitoüriner enfeksiyonlar
	Çevresel ajanlar
	Isı
	Radyasyon
	İlaçlar
	Alkol
	Sigara
	Besinler
	Eser elementler (Ör. selenyum ve çinko)
	Vitaminler
Sperm transport bozuklukları	Otoimmün infertilite
	Epididimal tıkanıklık
	Ejakülasyon yetmezlikleri
	İmpotans
	Vazektomi
Sperm-oosit birleşme bozuklukları	Anormal oosit-binding proteinler

Kromozom anomalileri (Ör. Klinefelter sendromu) ve Y kromozom mikrodelsiyonu gibi genetik nedenler erkek infertilitesinde önemli bir yer tutar. Oligospermisi olan erkeklerde kromozomal problemler %2.2 ile %6.0 arasında görülürken; azospermisi olanlarda ise bu oran %15 civarındadır. Klinefelter sendromu (47,XXY) ise subfertil erkeklerin %5–%7'sinde görülmektedir (Tuerlings et al., 1998). Bu vakalara preimplantasyon genetik tarama ile genetik olarak normal embriyoların seçimi mümkün olmaktadır.

Endokrinolojik nedenler arasında yer alan hipogonadotropik hipogonadizm ilaçlarla tedavi edilebilen nadir erkek infertilitesi nedenlerindendir. Tedavide GnRH veya HCG ve FSH kombinasyonları kullanılmaktadır (Swerdloff et al., 1985). Hipertiroidizmi olan erkeklerde özellikle sperm motilitesinde azalma söz konusu olup, bu problem hasta ötiroid olduktan sonra düzelebilmektedir (Krassas et al., 2002). Ayrıca iyot tedavisi sonrası sperm kalitesinde düşüş olduğu gözlemlenmiştir (Sakamoto et al., 2004).

Genital sisteme ait konjenital patolojilerden biri olan kriptorşidizmin görülme sıklığında artış olmuştur. Genelde kriptorşidizm düşük sperm sayısı ve erkek infertilitesi ile seyretmektedir. Mieusset ve ark'ları subfertilitesi olan erkeklerin %2.4 ile %9.4'ünde kriptorşidizm saptandığı ve bilateral kriptorşidizmi olanlarda sperm sayısının daha fazla

la azaldığını saptamışlardır (Mieusset et al., 1995).

Testis kanseri, erkeklerde 20 ile 40 yaş arasında görülen en sık kanserdir. Son 50 yılda testis kanserinde artış izlenmiştir. Petersen ve ark'ları testis kanseri olan erkeklerin orşiektomi, radyoterapi ve/veya kemoterapiden önce spermatogenezinde azalma ve bozulma olduğu saptanmıştır (Petersen et al., 1999). Bu tür hastalara tedavi öncesi sperm dondurma işlemi önerilmelidir.

Erkek subfertilitesi ile varikosel arasındaki ilişki henüz tartışmalıdır. Varikosel normal popülasyonda %15, infertil hasta popülasyonunda ise yaklaşık olarak %40 oranında görülmektedir. Varikoselektomi sonrası semen parametrelerinde düzelme ve gebelik oranında artış saptandığının bildirilmesi varikoselektominin infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına neden olmuştur (Laven et al., 1992). Ancak varikoselektominin her subfertil erkeğin semen kalitesinde düzelme sağlamadığı bildirilmiştir. Nieschlag ve ark'ları tarafından 125 subfertil erkekte yapılan randomize bir çalışmada, cerrahi yollardan tedavi edilen varikosel ile tedavi edilemeyenler arasında 12 aylık takip sonucunda gebelik oranları açısından fark saptanmamıştır (Nieschlag et al., 1998).

Genitoüriner enfeksiyonların semen parametreleri ve erkek infertilitesi üzerine etkisi tartışmalıdır. Semen analizinde $>1 \times 10^6$ /mL lökosit saptanması erkek seks bezlerin-

de enfeksiyon olduğunun bir göstergesidir. Enfeksiyonlar arasında en çok *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum*'un fertilizasyonu olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Bu mikroorganizmalar sperm motilitesinde azalma, sperm morfolojisinde bozulma ve aglütinasyona sebep olmaktadır (Wang et al., 2005).

Otoimmün infertilite incelendiğinde, Pattinson ve Mortimer İmmunobead assays (IBD) metodu ile subfertil erkeklerin %10.7'sinde antisperm antikor(ASA) saptamışlardır. Antisperm antikorları sperm aglütinasyonuna, sitotoksositeye, zona pellusida üzerindeki sperm reseptör bölgelerinin blokajına, ampullada sperm hareketinin ve fertilizasyonun engellenmesine ve embriyositotoksositeye neden olmaktadır (Pattinson et al., 1987).

Yaş ile birlikte Leydig hücreleri ve buna paralel olarak kan testosteron düzeyi azalır. Bu durum sperm üretimi ve kalitesini olumsuz yönde etkiler (Vermeulen et al., 1995). Bunun dışında erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozuklukları erkek subfertilitesine neden olabilir.

Beslenme ve Çevresel faktörler

Son 30 yılda erkek reproduktif sistem üzerine çevresel faktörlerin etkisi özellikle tartışma konusudur ve semen kalitesi üzerine büyük etkileri olduğu gözlenmiştir. Çevresel nedenlerin birincisi fiziksel etkenlerdir. Sıcaklık, ışın, travma, iklim koşulları, giyeceklerimiz başlıca fiziksel çevre öğeleridir. Çevresel nedenlerin ikincisi kimyasal etkenlerdir. Bunlara zehirler ve bazı etken maddeler örnek olarak verilebilir. Temel madde eksiklikleri üçüncü etken olarak ele alınabilir. Bazı maddeler vardır ki erkeklerin fertil olabilmesi için dışarıdan alınmaları gerekir (Vitaminler, mineraller gibi.). Çağdaş yaşamda sık rastlanan stres vb. durumların dahil olduğu psikolojik etmenlerle, sosyokültürel ve ekonomik etmenleri de çevresel etkenler arasında sayabiliriz.

Spermatozoa üzerine pro-oksidan etki gösteren nikotin, hücre membranında zayıflamaya sebep olabildiği gibi, sperm morfolojisini bozabilir ve DNA fragmentasyonunu artırabilir (Arabi et al., 2005). Sigaranın sperm kalitesini azaltmasının doz bağımlı olduğu saptanmıştır (Ramlau-Hansen et al., 2007). Gebelikte sigara içen annelerin erkek çocuklarının da semen kalitesi düşük olduğu görülmüştür (Storgaard et al., 2003).

Akut ve kronik stres (Eskiocak S et al., 2006), alkol alı-

mı (Muthusami et al.2005) ve pestisidler gibi toksik maddelerin (Hauser 2006) erkek reproduktif sistem ve semen kalitesine zararlı etkileri saptanmıştır.

Bazı ırklar diğerlerine göre daha yüksek fertilitate gösterirler. Fakat bu kabiliyetin devamlılığı optimum çevre şartlarına bağlı olarak değişir. Semen kalitesi çevre, iklim hatıta mevsimden mevsime farklılık gösterir. Semen toplama gününde ısı farkının spermatogenez ve epididimal matürasyon üzerine etkisi mevcuttur. Isı arttıkça semen kalitesinin düştüğü saptanmıştır (Kunzle R et al., 2004).

Hava kirliliği, sperm DNA harabiyeti ve dolayısıyla erkek subfertilitesine sebep olabilir (Rubes et al., 2005). Karbondioksit; libido azalımı, impotans ve sperm anomalilerinde artışa neden olmaktadır. Dibromokloropropan ise infertilite, azospermi ve oligospermiye neden olmaktadır. Kurşun, krom, nikel ve kadmium gibi metallere maruz kalmak da spermatotoksiktir (Danadevi et al. 2003).

Obezitenin semen kalitesi üzerine olumsuz etkileri literatürde bildirilmiştir. Erkeklerde vücut kitle indeksinin artması ile fertilitate düşmekte ve vücut kitle indeksi 25 kg/m²'in üzerinde ise subfertil erkeklerin kilo vermesi önerilmelidir (Kort et al., 2006).

Çevresel östrojenler de sperm kalitesi ve üretimini olumsuz etkiler. Özellikle balıklarda bulunan ve polychlorinated biphenyls (PCBs) ve phthalate esters (PEs) olarak bilinen ksenoöstrojenlerin semen kalitesi üzerine negatif etkileri saptanmıştır. Ksenoöstrojen alımı artmış olan erkeklerde semen kalitesinde bozulma saptanmıştır (Rozati et al., 2002).

İyi beslenme ile reproduktif fonksiyonlar arasında bir ilişkinin mevcut olduğu dikkat çekmektedir. Ancak beslenme ile erkek infertilitesi arasındaki ilişki konusunda pek az çalışma mevcuttur. Hayvan çalışmalarında, A vitamini eksikliği testiste germinal hücre dejenerasyonuna sebep olmuştur (Van Pelt et al. 1991).

İnsan spermi peroksidatif harabiyete duyarlıdır. E vitamini (α -tocopherol), C vitamini (ascorbic acid) ve karotenoidler gibi antioksidanlar; prooksidan-antioksidan dengesini restore ederek sperm DNA'sını oksidatif harabiyetten korur. Selenyum ve E vitamini ilavesi sperm motilitate ve morfolojisini düzeltebilir (Wang et al., 2006). Ayrıca birçok hayvan çalışması; besinsel C ve D vitamininin semen kalitesi ve reproduktif fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerini ortaya koymuştur (Akmal et al., 2006). Oksidatif stresin defektif sperm fonksiyonu etyolojisinde, plazma

membranına peroksidatif hasar indüksiyonu mekanizmasıyla, önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Antioksidanların erkek infertilitesinin in-vivo ve in-vitro tedavilerinde kullanımı, insan sperm fonksiyonuna zararlı etkileri belirle-nen reaktif oksijen türlerini (ROS) muhtemel bir yolla etkisiz hale getirdikleri düşünülmektedir. Eskenazi ve ark'ları tarafından erkek subfertilitesinde antioksidanların önemli bir rol oynadıkları kaydedilmiştir. Endojen kaynaklı antioksidan tam olarak efektif olmadığından, in-vivo oksidatif hasarı azaltabilecek diyet antioksidanları gereklidir (E ve C vitamini, b-karoten, flavonoidler). C vitamini sperm sayısına, E vitamini sperm motilitesine ve beta karotenin sperm konsantrasyonu ve motilitesine olumlu etkide bulunduğunu saptanmıştır (Eskenazi et al., 2005).

Erkek reproduktif fonksiyonları üzerine çinkonun koruyucu etkileri uzun yıllardır araştırılmaktadır. Testiküler gelişim, spermatogenez ve sperm motilitesi üzerine çinkonun önemli bir rolü söz konusudur. Çinkonun ağırlıklı olarak prostattan salgılandığı ve Leydig hücre kaynaklı testosteron sentezinde rolü olduğu saptanmıştır (Prasad 1991). Organik veya inorganik formda verilen çinkonun semen kalitesine olumlu etkisi kaydedilmiştir (Kumar et al., 2006).

En fazla sperm üretimi ise hem çinko, hem de folik asit takviyesi alan erkeklerde görülmüştür. Erkek faktör subfer-

tilitesinde folik asit ile ilgili datalar az olmasına rağmen düşük seminal folik asit konsantrasyonu olan erkeklerde semen kalitesinde bozulma bildirilmiştir (Wallock et al., 2001).

SONUÇ

Erkek subfertilitesini oluşturan faktörler çok fazladır. Çoğunun kesin patogenezi bilinmemektedir. Genetik faktörler; infertilite nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Hipogonadizm, varikosel, enfeksiyonlar gibi nedenler kolayca tedavi edilebilir. Şu bir gerçektir ki, çevresel kirlenme, yaşam tarzındaki değişiklikler, beslenme ve gıdalardaki katkı maddeleri nedeniyle erkeklerin sperm sayısı azalmakta, kalitesi düşmektedir. İdiopatik oligoteratoastenospermi vakalarının tedavisinde değişik ajanlar kullanılmış ve bu ajanların erkek infertilitesinde yarar sağlayabileceğine ilişkin ümit verici kanıtlara ulaşılmıştır. Gonadotropinler, antiöstrojenler, çinko, folik asit, C ve E vitamini, selenyum, karnitin ve diğer elementlerle ilgili çalışmalar henüz kısıtlı olmasına karşın gelecekle ilgili ümitler vaatmektedir. Sonuç olarak idiyopatik oligoteratoastenospermi vakalarında beslenme ve çevresel faktörlerin önemi çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bugün bu vakaların çoğunda yardımcı üreme teknikleri (IVF veya İCSi) uygulanmaktadır.

Kaynaklar:

1. Akmal M, Qadri JQ, Al-Waili NS, Thangal S, Haq A, Saloom KY. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C.; J Med Food. 2006 Fall;9(3):440-442.
2. Arabi M, Shareghi B. Anti-fertility effect of nicotine.; Zhonghua Nan Ke Xue. 2005 May;11(5):323-330.
3. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years.; N Engl J Med. 1995;332:281-285.
4. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years.; BMJ. 1992;305:609-613.
5. Danadevi K, Rozati R, Reddy PP, Grover P. Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium.; Reprod Toxicol. 2003 Jul-Aug;17(4):451-456.
6. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, Slotter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men.; Hum Reprod. 2005 Apr;20(4):1006-1012.
7. Eskiocak S, Gozen AS, Taskiran A, Kilic AS, Eskiocak M, Gulen S. Effect of psychological stress on the L-arginine-nitric oxide pathway and semen quality.; Braz J Med Biol Res. 2006 May;39(5):581-588.
8. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality.; Semin Reprod Med. 2006 Jul;24(3):156-167.
9. Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years.; BMJ. 1996;312:467-471.
10. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roubenoff WE. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality.; J Androl. 2006 May-Jun;27(3):450-452.
11. Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, Miras K. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males.; J Clin Endocrinol Metab. 2002 Aug;87(8):3667-3671.
12. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization.; Fertil Steril. 1986;46:1118-1123.
13. Kumar N, Verma RP, Singh LP, Varshney VP, Dass RS. Effect of different levels and sources of zinc supplementation on quantitative and qualitative semen attributes and serum testosterone level in crossbred cattle (Bos indicus x Bos taurus) bulls.; Reprod Nutr Dev. 2006 Nov-Dec;46(6):663-675.
14. Kunzle R, Mueller MD, Huber AW, Drescher H, Bersinger NA. Seasonality in human semen quality of smokers and non-smokers: effect of temperature.; Asian J Androl. 2004 Sep;6(3):243-247.
15. Laven JS, Haans LC, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ, Eimers JM. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomised study.; Fertil Steril. 1992;58:756-762.
16. Miesusset R, Bujan L, Massat G, Mansat A, Pontonnier F. Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism.; Hum Reprod. 1995;10:613-619.
17. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality.; Fertil Steril. 2005 Oct;84(4):919-924.

18. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica.; *Hum Reprod.* 1998;13:2147-2150.
19. Pattinson HA, Mortimer D. Prevalence of sperm surface antibodies in the male partners of infertile couples as determined by immunobead screening.; *Fertil Steril.* 1987;48:466-469.
20. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rorth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before orchidectomy in men with testicular cancer.; *J Clin Oncol.* 1999;17:941-947.
21. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model.; *Am J Clin Nutr.* 1991;53:403-412.
22. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis.; *Hum Reprod.* 2007 Jan;22(1):188-196.
23. Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility.; *Fertil Steril.* 2002 Dec;78(6):1187-1194.
24. Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, Robbins WA, Perreault SD. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality.; *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2776-2783.
25. Sakamoto KQ, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Iodine intake as a possible cause of discontinuous decline in sperm counts: a re-evaluation of historical and geographic variation in semen quality.; *Jpn J Vet Res.* 2004 Aug;52(2):85-94. Review
26. Storgaard L, Bonde JP, Ernst E, Spano M, Andersen CY, Frydenberg M, Olsen J. Does smoking during pregnancy affect sons' sperm counts? *Epidemiology.*; 2003 May;14(3):278-286.
27. Swerdloff RS, Overstreet JW, Sokol RZ, Rajfer J. UCLA conference: infertility in the male.; *Ann Intern Med.* 1985;103:906-919.
28. Tuerlings JHAM, de France HF, Hamers A, Hordijk R, van Hemel JO, Hansson K, et al. Chromosome studies in 1792 males prior to intracytoplasmic sperm injection: the Dutch experience.; *Eur J Hum Genet.* 1998;6:194-200
29. Van Pelt AM, de Rooij DG. Retinoic acid is able to reinitiate spermatogenesis in vitamin A-deficient rats and high replicate doses support the full development of spermatogenic cells. *Endocrinology.*; 1991;128:697-704.
30. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men.; *Horm Res.* 1995;43:25-28.
31. Wallock LM, Tamura T, Mayr CA, Johnston KE, Ames BN, Jacob RA. Low seminal plasma folate concentrations are associated with low sperm density and count in male smokers and nonsmokers.; *Fertil Steril.* 2001 Feb;75(2):252-259.
32. Wang Y, Kang L, Hou Y, Wu X, Chen J, Han X. Microelements in seminal plasma of infertile men infected with *Ureaplasma urealyticum*.; *Biol Trace Elem Res.* 2005 Summer;105(1-3):11-18.
33. Wang S, Wang G, Barton BE, Murphy TF, Huang HF. Beneficial Effects of Vitamin E in Sperm Functions in the Rat after Spinal Cord Injury.; *J Androl.* 2006 Nov 1.
34. World Health Organization . Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. (3rd ed.) New York: Cambridge University Press 1993:43-44.
35. World Health Organization . Toward more objectivity in diagnosis and management of male infertility.; *Int J Androl.* 1987;1-53.

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı" ve "Erkek İnfertilitesi" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.12.2006 ile 15.04.2007 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların mmbasar@hotmail.com adresine yayın künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Akkoyunlu G, Erdoğan T, Seval Y, Üstünel I, Koksall T, Usta MF, Baykara M, Demir R. Immunolocalization of glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) and its receptor GFR- α 1 in varicocele-induced rat testis. *Acta Histochem* 109: 130-137, 2007.
2. Aktuğ H, Özdedeli K, Altay B, Cüreklilbar I, Turna B, Yılmaz O. Consequences of epididymal ligation on prepubertal rats. *Anal Quant Cytol Histol* 29: 50-6, 2007.
3. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Mert C, Aslan Y. Is there a relationship among age, international index of erectile function, international prostate symptom score, and aging males' symptoms score? *Int Urol Nephrol* 2007 Jan 16 (Epub ahead of print).
4. Aydemir B, Onaran I, Kiziler AR, Alici B, Akyolcu MC. Increased oxidative damage of sperm and seminal plasma in men with idiopathic infertility is higher in patients with glutathione S-transferase Mu-1 null genotype. *Asian J Androl* 9: 108-115, 2007.
5. Aydur E, Gungor S, Ceyhan ST, Taıimaz L, Baser I. Effects of childhood circumcision age on adult male sexual functions. *Int J Impot Res* 2007 Feb 22 (epub ahead of print)
6. Bacinoglu S, Tas M, Cirit U, Ozdas OB, Ak K. The potential fertility estimation capacity of the hypoosmotic swelling test, the thermal stress test and a modified cervical mucus penetration test in the bovine. *Anim Reprod Sci* 2007 Jan 26 (Epub ahead of print).
7. Bal K, Oder M, Sahin AS, Karatas CT, Demir O, Can E, Gumus BH, Ozer K, Sahin O, Esen AA. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology* 69: 356-60, 2007.
8. Basar MM, Ekici A, Bulcun E, Tuğlu D, Ekici MS, Batıslam E. Female sexual and hormonal status in patients with bronchial asthma: relationship with respiratory function tests and psychological and somatic status. *Urology* 69: 421-25, 2007
9. Boleken ME, Kaya M, Guran S, Memetoglu ME, Kanmaz T, Yucesan S. Persistent mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia. *Int Urol Nephrol* 2007 Mar 1 (Epub ahead of print).
10. Bucak MN, Atessahin A, Varisli O, Yuce A, Tekin N, Akcay A. The influence of trehalose, taurine, cysteamine and hyaluronan on ram semen Microscopic and oxidative stress parameters after freeze-thawing process. *Theriongenology* 67: 1060-1067, 2007.
11. Cincik M, Ergur AR, Tutuncu L, Muhcu M, Kilic M, Balaban B, Urman B. Combination of hypoosmotic swelling/eosin Y test for sperm membrane integrity evaluation: correlations with other sperm parameters to predict ICSI cycles. *Arch Androl* 53: 25-28, 2007.
12. Cakar E, Dincer U, Kiralp MZ, Taskaynatan MA, Yasar E, Bayman EO, Ozgul A, Dursun H. Sexual problems in male ankylosing spondylitis patients: relationship with functionality, disease activity, quality of life, and emotional status. *Clin Rheumatol* 2007 Feb 7 (Epub ahead of print).
13. Demir A, Turker P, Onol FF, Sirvanci S, Findik A, Tarcan T. Effect of experimentally induced *Escherichia coli* epididymo-orchitis and ciprofloxacin treatment on rat spermatogenesis. *Int J Urol* 14: 268-272, 2007.
14. Demir T, Comlekci A, Demir O, Gulcu A, Calypkan S, Argun L, Secil M, Yepil S, Esen A. Hyperhomocysteinemia: a novel risk factor for erectile dysfunction. *Metabolism* 55 1564-8, 2006.
15. Dokmeci D, Kanter M, Inan M, Aydogdu N, Basaran UN, Yalcin O, Turan FN. Protective effects of ibuprofen on testicular torsion/detorsion-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Arch Toxicol* 2007 Mar 8 (Epub ahead of print).
16. Ergun A, Kose SK, Aydos K, Ata A, Avci A. Correlation of seminal parameters with serum lipid profile and sex hormones. *Arch Androl* 53: 21-3, 2007.
17. Etensel B, Ozkisacik S, Ozkara E, Serbest YA, Oztan O, Yazici M, Gursay H. The protective effect of dexpanthenol on testicular atrophy at 60th day following experimental testicular torsion. *Pediatr Surg Int* 2007 Jan 5 (Epub ahead of print).
18. Gungor S, Baser I, Ceyhan S, Karasahin E, Acikel CH. Mode of delivery and subsequent long-term sexual function of primiparous women. *Int J Impot Res* 2007 Feb 8 (Epub ahead of print).
19. Han U, Adabag A, Koybasioglu F, Onal BU. Clinical value of cell counts and indices in testicular fine needle aspiration cytology in primary infertility: diagnostic performance compared with histology. *Anal Quant Cytol Histol* 28: 331-6, 2006.
20. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Ersay A, Guven S, Mammadov F. Graft Materials in Peyronie's Disease Surgery: A Comprehensive Review. *J Sex Med* 2007 Apr 6 (Epub ahead of print).
21. Kaya C, Yilmaz G, Nurkalem Z, Ilktac A, Karaman MI. Sexual function in women with coronary artery disease: a preliminary study. *Int J Impot Res* 2006 Dec 14 (Epub ahead of print).
22. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, Ceylan E, Cildag O. Correlates of erectile dysfunction in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology* 12: 248-53, 2007.
23. Kilic S, Aksoy Y, Sincer I, Oguz F, Erdil N, Yetkin E. Cardiovascular evaluation of young patients with varicocele. *Fertil Steril* 2007 Feb 16 (Epub ahead of print).
24. Koksall IT, Ishak Y, Usta M, Danisman A, Guntekin E, Bassorgun IC, Ciftcioglu A. Varicocele-induced testicular dysfunction may be associated with disruption of blood-testis barrier. *Arch Androl* 53: 43-48, 2007
25. Mahizer E, Turel Ermertcan A, Serap O, Gokhan T, Artuner D, Gonul D. Sexual Dysfunction in Patients with Chronic Hand Eczema in the Turkish Population. *J Sex Med* 2007 Apr 6 (Epub ahead of print).
26. Onaran I, Aydemir B, Kiziler AR, Demiryurek T, Alici B. Relationships between levels of estradiol and testosterone in seminal plasma and GSTM1 polymorphism in infertile men. 53: 13-16, 2007
27. Ozkara C, Ozdemir S, Yilmaz A, Uzan M, Yeni N, Ozmen M. Orgasm-induced seizures: a study of six patients. *Epilepsia* 47: 2193-7, 2006.
28. Sakallioğlu AE, Ozdemir BH, Basaran O, Nacar A, Suren D, Haberal MA. Ultrastructural study of severe testicular damage following acute scrotal thermal injury. *Burns* 33: 328-33, 2007.
29. Semerci CN, Satioglu-Tufan NL, Turan S, Bereket A, Tuysuz B, Yilmaz E, Kayserili H, Karaman B, Semiz S, Duzcan F, Bagci H. Detection of Y chromosomal material in patients with a 45,X karyotype by PCR method. *Tohoku J exp Med* 211: 243-9, 2007.
30. Sonmez M, Yuce A, Turk G. The protective effects of melatonin and Vitamin E on antioxidant enzyme activities and epididymal sperm characteristics of homocysteine treated male rats. *Reprod Toxicol* 23: 26-31, 2007.
31. Sahinturk V, Guclu C, Baycu C. Protective effects of vitamin E on ethane dimethane sulfonate-induced testicular toxicity in rats. *Asian J Androl* 9: 117-24, 2007.
32. Sahna E, Turk G, Atessahin A, Yilmaz S, Olmez E. Remote organ injury induced by myocardial ischemia and reperfusion on reproductive organs, and protective effect of melatonin, in male rats. *Fertil Steril* 2007 Feb 16 (Epub ahead of print)
33. Sen I, Onaran M, Aksakal N, Acar C, Tan MO, Acar A, Bozkirli I. The impact of urinary incontinence on female sexual function. *Adv Ther* 23: 999-1008, 2006.
34. Sen I, Onaran M, Tan MO, Acar C, Camtosun A, Sozen S, Bozkirli I. Evaluation of sexual function in women with overactive bladder syndrome. *Urol Int* 78: 112-115, 2007
35. Turgut AT, Ozden E, Unsal A, Kosar P, Coskun ZU, Kosar U. A novel parameter by EFOV US for the quantification and the distinction of physiological amount of scrotal fluid and hydrocele: Ratio of testis volume/scrotum volume. *Eur J Radiol* 2007 March 3 (Epub ahead of print).
36. Turgut AT, Ozden E, Kosar P, Kosar U, Cakal B, Karabulut A. Chronic constipation as a causative factor for development of varicocele in men: a prospective ultrasonographic study. *J Ultrasound Med* 26: 5-10, 2007.
37. Ucok A, Incesu C, Aker T, Erkoc S. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *Eur Psychiatry* 2007 Mar 5 (Epub ahead of print).
38. Unsal A, Turgut AT, Taskin F, Kosar U, Karaman CZ. Resistance and pulsatility index increase in capsular branches of testicular artery: Indicator of impaired testicular microcirculation in varicocele? *J Clin Ultrasound* 35: 191-5, 2007.
39. Verit A. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, PDE-5 inhibitors, and amiodarone: May there be a sex hormone effect for the eye? *Med Hypotheses* 2007 Feb 3 (Epub ahead of print).
40. Yildirim A, Akkus M, Nergiz Y, Baran OP. The effect of melatonin on ductus epididymis. Unilateral testicular torsion in rats. *Saudi Med J* 28: 288-289, 2007.
41. Yildirim I, Aydur E, Tahmaz L, Irkilata HC, Seckin B, Peker AF. Spontaneous and prolonged drug-induced erection in a patient with inflatable penile implant. *Andrologia* 39: 71-72, 2007.

2-5 Mayıs 2007, Nusa Dua, Bali, Endonezya	4th Asia Pacific Society for The Study of Aging Male (APSSAM) in conjunction with 28th Continuing Urological Education of the Indonesia Urological Association (CUE IAU) and 2nd Continuing Education Sexual Medicine Education of The Indonesian Association of Sexology (CSME IAS)	Web: www.apssam2007.urologi.or.id
14-17 Mayıs 2007, Coventry, İngiltere	Assisted Reproduction Technology – a Masters level short course	Web: http://template.bio.warwick.ac.uk/shortcourses/ivf.pdf
17-19 Mayıs 2007, Tartu, Estonya	The second Workshop on Reproductive Biomedicine	Web: www.tymri.ut.ee/reprodbiomed
19-24 Mayıs 2007, Anaheim, ABD	102nd Annual Meeting of the American Urological Association (AUA)	Web: www.aua2007.org
6-9 Haziran 2007, Ankara, Türkiye	7th meeting of the Turkish Society of Andrology	Web: www.anroloji.org.tr
10-14 Haziran 2007, Stockholm, İsveç	Basic Semen Analysis Course	E-mail: inger.soderlund@karolinska.se
14-16 Haziran 2007, Varşova, Polonya	1st European congress on the aging male	Web: www.kenes.com/aging/essam
17-20 Haziran 2007, Cairns, Avustralya	5th Annual Meeting International Society for Stem Cell Research	Web: www.isscr.org
18-22 Haziran 2007, Glasgow, İngiltere	Annual Meeting of the British Association of Urological Surgeons (BAUS)	Web: www.baus.org.uk
22 Haziran 2007, Bükreş, Romanya	ESU Organised Course on Andrology and erectile dysfunction	Web: www.uroweb.org
1-4 Temmuz 2007, Lyon, Fransa	23rd Annual Meeting of the ESHRE	Web: www.eshre.com
11-17 Temmuz 2007, Lhasa, Tibet, Çin	The 5th China International Congress of Sexology	Web: www.lugu-lake.com
8-12 Ağustos 2007, Vancouver, Kanada	International Academy of Sex Research Annual Meeting	Web: www.iasr.org
30 Ağustos-2 Eylül 2007, Berlin, Almanya	5th European Congress of Reproductive Immunology	Web: www.conventus.de
2-6 Eylül 2007, Paris, Fransa	29th Congress of the Societe Internationale d'Urologie	Web: www.siu-urology.org
5-7 Eylül 2007, Tahran, İran	3rd Royan International Congress on Stem Cells Biotechnology 8th Royan Int'l Congress on Reproductive Biomedicine	E-mail: info@royaninstitute.org Web: www.royaninstitute.org
14-15 Eylül 2007, Vancouver, Kanada	5th Comprehensive Review of Sexual Medicine	Web: www.crsn.venuewest.com
14-16 Eylül 2007, Floransa, İtalya	Genetics of Male Infertility	Web: www.malegenetics.unifi.it
21-22 Eylül 2007, Utrecht, Hollanda	3rd Course on Molecular Basis and Translational Studies in Reproductive Medicine	E-mail: info@eshre.com Web site: www.eshre.com
19-21 Eylül 2007, Barcelona, İspanya	2nd Congress Int'l IVI	Web: www.congresoivi.com
21-23 Eylül 2007, Viyana, Avusturya	5th Biennial World Congress on Men's Health & Gender	Web: www.wcmh.info
26-29 Eylül 2007, Berlin, Almanya	59th Congress of the German Urological Association (DGU)	Web: www.interplan.de
27-29 Eylül 2007, Basel, İsviçre	63rd Annual Meeting of the Swiss Urological Association	Web: www.akm.ch/sgu2007

İmmün muafiyeti olan organ: Testis

Doç.Dr. Ayhan Karabulut

SB. Ankara EA Hastanesi Üroloji Kliniği

Perinatal dönemde immünolojik yeterlilik kazanılmakta ve bu dönemde vücuttaki tüm antijenler “kendi” olarak algılanmaktadır. Bundan sonra organizmada gözlenen herhangi bir antijen “yabancı” olarak algılanır ve o antijene karşı immünolojik cevap oluşur.

Erkek gametinin üretimi ve diferansiasyonu, kendinden çok daha önce maturasyonunu tamamlamış vücut immün sistemine karşı benzersiz bir meydan okuma olarak karşımıza çıkmaktadır. Germ hücrelerinin otoimmün saldırılardan korunuyor olması, testisin kan-testis bariyeri sayesinde immün muafiyeti olan bir bölge haline gelmesi ile açıklanmaktadır. Burada bahsedilen muafiyet, göreceli, kısmi bir muafiyet olup, immün cevabın tamamen ortadan kalkması anlamına gelmemektedir. Son çalışmalar testiste immünotoleransın hem fiziksel hem de immünolojik olmak üzere pek çok faktörün birlikte meydana getirdiği karmaşık bir yapı olduğunu ortaya koymaktadır.

Puberte ile birlikte erkek germ hücrelerini spermatozoa haline getirecek aktif bir süreç başlamaktadır. Bu süreçte antijenik özelliğe sahip olan hücrelerarası ve yüzey proteinleri sentezlenmektedir. Bu proteinler vücudun başka bir bölgesine enjekte edildiklerinde güçlü otoimmün reaksiyonlara neden olurken, testiste reaksiyon oluşturmamakta, testis tarafından tolere edilmektedirler (1). Testis interstisyumuna transplante edilen yabancı dokular hayatiyetini devam ettirebilmektedirler. Bununla birlikte testisin viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı kendini savunacak normal enflamatuvar cevap oluşturabilme kabiliyeti de olduğu bilinmektedir. Buradaki denge çeşitli etkenlerle bozulduğunda testiküler immün cevap antisperm antikorlar (ASA) ve nadiren de epididimoorşit oluşumuna neden olabilmektedir (2). ASA’lar sperm motilitesine, akrozom reaksiyonuna, servikal mukus penetrasyonuna, zona pellusida ya bağlanmaya ve sperm-osit bağlanmasına olumsuz olarak etki etmektedirler (3,4,5). Bu antikorlar seminal sıvıda, kadınlarda servikal müküs, oviduktal sıvı veya folliküler sıvıda bulunurlar. Kadın ve erkeklerin serumlarında da bulunurlar, ancak bunlar iso-ASA olup fertilizasyon için önemli değillerdir. İnfertil erkeklerin %5-12’sinde ASA seminal sıvıda veya spermatozoa yüzeyine yapışık olarak bulunmaktadır (6). Bunun yanında ASA fertil olduğu ispatlanmış erkeklerin semen veya kanlarında da gösterilmiştir (7).

Kan-testis bariyeri, sertoli hücrelerinin birbirleriyle kurduğu, benzersiz bir membran ve stoplazmik özelleşmelerle oluşturduğu özel bir bağlantı kompleksidir. Kan-testis bariyerinin amacı, gelişmekte olan germ hücrelerini immün sistemden korumaktır. Seminifer epitelyum iki kompartmana ayrılmıştır. İlk kompartman kan beyin bariyerine yakın olan spermatogonya ve genç spermatositleri içerir. Buraya vasküler kompartmandan madde geçişi serbesttir. İkinci kompartman bunun üzerinde yer alır ve vasküler sistemden izole edilmiştir. Seminifer epitel hücreleri ve komşuluğundaki sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar, büyük hidrofilik moleküllerin, özellikle proteinlerin intersellüler aralığa geçmesine engel olurlar. Testisin ekzokrin çıkış kapısı rete testistir. Burada yüzeyi alçak kolumnar epitel ile döşeli birbirleri ile bağlantı gösteren, yarık şeklinde kanallardan oluşan bir ağ vardır. Seminifer tübüllilerden rete testise geçiş bölümünde, sertoli-benzeri hücrelerce oluşturulan ve valf etkisi yapan özel bir dizilim vardır. Bu nokta, kan-testis bariyerinin bittiği, otoimmün orşitlerin ilk olarak belirgin hale geldiği yerdir. Buradan sonra epididim içerisinde yolculuğuna devam ederek maturasyonunu sağlayan spermatozoa, fertilizasyon kabiliyetini de kazanmış olur.

Kan-epididim bariyeri kan-testis bariyerinden farklıdır. Epididimde moleküllerin permeabilite sınırlaması yaşla beraber azalır. Bu, özellikle epididim korpus bölümünde gözlenir (8). Seminifer tübül epitelinin aksine, epididim kanalı lümenindeki epitel içinde T lenfositler ve makrofajlar sıklıkla izlenirler. Bu manzara epididimdeki immün çevrenin testistekinden ne kadar farklı olduğunu göstermektedir.

Enflamasyon, enfeksiyon ve travma nedeni ile kan-testis bariyerinin bütünlüğünün bozulması germ hücrelerinin kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Sistemik ve lokal testikü-

ler enflamasyonda artmış tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) seviyelerinin, sertoli hücre kültürlerindeki sıkı bağlantıların bütünlüğünü alt üst ettiği, bunu da kan-testis bariyerinin ihtiva ettiği ilginç komponentlerden birisi olan okludin ekspresyonunda azalma yolu ile yaptığı gösterilmiştir (9). Testisteki immün muafiyetin fizik ayırımdan öte, başka etmenlerin de katkısı ile gerçekleştiği muhakkaktır.

Testosteron spermatogenezin başlaması ve devamı için hayati öneme sahip bir hormondur. Etkisini Leydig hücreleri, Sertoli hücreleri ve peritübüler hücreler üzerinde yer alan androjen reseptörleri aracılığı ile yapmaktadır. Peritübüler myoid hücreler androjenle regüle edilen bir dizi faktörler sentez eder. Peritübüler hücrelerin salgıladığı TGF- β , makrofaj kemoatraktant protein 1, lösemi inhibitör faktör gibi sitokinler lökositleri interstisyel boşluğa çekerler. Testosteronun proenflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir. Testisin immün sistemden muafiyetinde testosteronun rol oynadığı bilinmektedir ancak, testiküler lökositler üzerine olan anti-enflamatuvar etkilerini nasıl yaptıkları konusu henüz aydınlanmamıştır. Öyle görünüyorki, androjenler, testiküler lökositler üzerinde immun-supresif etkilerini genomik olmayan yollar üzerinden ya da Sertoli, Leydig ve peritübüler hücrelerdeki pro- veya anti-enflamatuvar sitokin miktarı dengesinin ayarlanması şeklinde göstermektedirler (10).

Testisteki immuntoleransta görev alan bir diğer yapı makrofajlardır. Makrofajlar testiste immün muafiyetin sağlanmasında ve bunun idamesinde merkezi rol oynarlar. İnsan seminal plazması makrofajlar üzerine stimülatör olarak etki ettiğinde IL-10 (bir immünsupresif sitokin), inhibitör olarak etki ettiğinde IL-12 (bir immünstimülan sitokindir) aktiveşmektedir (11). Günümüzde erişkin testisinde belirleyicileri ve salgıladıkları enflamatuvar mediatörler ile birbirlerinden ayırt edilebilen en az iki makrofaj alt tipinin olduğu konusunda gittikçe artan destekleyici bilgiler vardır. Testisteki makrofajlar Leydig, Sertoli, peritübüler hücreler gibi somatik hücreler ve immün hücreler birlikte hareket ederek oluşturdıkları ortamda germ hücrelerini otoimmün saldırılardan koruyabilirler. TGF- β ve muhtemelen aktivin A spesifik immün cevapları bastırmakta önemli rol oynamakta, testisin kendi antijenlerine karşı oluşabilecek otoimmün reaksiyon riskini azaltmakta, sonuçta immün muafiyet sağlamaktadırlar (12). Makrofajlara ek olarak kemirgen ve insan testisinde bulunan lenfo-

sitler ve diğer immün hücreler de, interferon- γ ve interleukin-2 gibi immün düzenleyici moleküllerin potansiyel kaynağı olarak hizmet görürler (13).

Dendritik hücreler, T ve B lenfositlerin primer immün cevaplarının başlaması ve yönetilmesinde rol oynamaktadırlar. Dendritik hücreler sadece lenfositleri aktive etmekle kalmazlar, T hücrelerinin antijenlere karşı toleransını artırarak otoagresif immün cevabı azaltırlar (14).

Mast hücreleri parazitlere karşı olan alerjik ve immün reaksiyonlarda primer olarak sorumludurlar. Son zamanlarda bu hücrelerin özellikle otoimmün hastalıkların gelişiminde, immün cevabın düzenlenmesinde de belirgin olarak rol aldığı ileri sürülmüştür. Mast hücreleri salgıladıkları bazı potent proenflamatuvar mediatörler (ör: histamin, IL-4, interferon- γ , TNF- α ve MIP1 α) ve dokularda yaygın olarak bulunabilme özellikleri ile otoimmün cevabın düzenlenmesinde rol oynarlar (15). In vitro çalışmalar otoreaktif T hücrelerinin mast hücre aktivasyonu yaptığını ortaya koymuştur. İnsan testisinde mast hücreleri interstisyel dokuda bulunmaktadır. Sayıları bebeklik döneminde artarken çocukluk döneminde azalmakta ve pubertede yine artmaktadır (16). Mast hücrelerince salgılanan serin proteaz triptaz, proteinazla aktiveşen reseptör-2 (PAR2) yi aktiveştir. Bu etkiyi tripsin ve bakteri kaynaklı enzimler de yapabilmektedir (17). Ratlar üzerinde yapılan çalışmalar, deneysel otoimmün orşitlerde PAR2 ekspresyonunun arttığını ve interstiyel bölgedeki mast hücre sayısında 10 kat yükselme olduğunu göstermiştir (18).

Testisteki immün tolerans mekanizması halen tam olarak anlaşılabilmiş olmaktan çok uzaktır. Bu mekanizmayı anlamaya çalışırken, testisin beden dışında yerleşimli, vücut ısısından daha düşük ısıya sahip, içi genetik yapısı ile vücudun diğer hücrelerinden farklı ve immün sistem tarafından tanınmayan hücrelerle dolu özel bir organ olduğu unutulmamalıdır. Günümüzde, immün sistem, spermatogenez, steroidogenez ve intrinsek testiküler fonksiyonların birbirlerine karmaşık etkileşimler ağı ile bağlı oldukları genel olarak kabul görmektedir. Germ hücrelerinin korunması için immün cevabın baskılanması ile enfeksiyon, travma ve kanser gelişimine karşı immün cevabın aktive edilmesi arasındaki dengenin bozulması infertilite ile sonuçlanabilmektedir. Testisin immün muafiyeti konusunda yapılacak olan yeni çalışmalarla elde edilecek bilgiler ışığında immünojenik kökenli erkek infertilitesi tanı ve tedavisinde yeni kapılar açılması mümkün olacaktır.

Kaynaklar:

1. Tung KS, Teuscher C, Meng AL. Autoimmunity to spermatozoa and the testis. *Immunol Rev* 1981; 55: 217-55.
2. Dörr H, Bohring C, Krause W. Are antisperm antibodies indeed sperm-specific? *Andrologia* 2005; 37: 185-187.
3. Barrat CI, Havelock LM, Harrison PE, Cooke ID. Antisperm antibodies are more prevalent in men with low sperm motility. *Int J Androl* 1989; 12: 110-116.
4. Francavilla F, Romano R, Santucci R, Marrone V, Properzi G, Ruvo G. Interference of anisperm antibodies with the induction of the acrosome reaction by zona pellucida (ZP) and its relationship with the inhibition of ZP binding. *Fertil Steril* 1997; 67: 1128-1133.
5. Kremer J, Jager S. The significance of antisperm antibodies for sperm-cervical mucus interaction. *Hum Reprod* 1992; 7:781-84.
6. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000; 15: 723-37.
7. Clarke GW, Elliott PJ, Smaila C. Detection of sperm antibodies in semen using the immunobead test: a survey of 813 consecutive patients. *Am J Rep Immun Microbiol* 1985; 7: 118-23.
8. Levy S, Robaire B. Segment-specific changes with age in the expression of junctional proteins and the permeability of the blood-epididymis barrier in rats. *Biol Reprod* 1999; 60: 1392-1401.
9. Mankertz J, Tavalali S, Schmitz H, Mankertz A, Riecken EO, Fromm M, Schulzke JD. Expression from the human occludin promoter is affected by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J Cell Sci* 2000; 113: 2085-90.
10. Flippini A, Riccioli A, Padula F, Lauretti P, D'Alessio A, Cesaris P, Gandini L, Lenzi A, Ziparo E. Immunology and immunopathology of the male genital tract. Control and impairment of immune privilege in the testis and in semen. *Hum Reprod* 2001; 7: 444-49.
11. Kelly RW, Carr GG, Critchley HO. A cytokine switch induced by human seminal plasma: an immune modulation with implications for sexually transmitted disease. *Hum Reprod* 1997;12:677-81.
12. Wong CH, Mruk DD, Lui WY, Chenk CY. Regulation of blood-testis barrier dynamics: an in vivo study. *J Cell Sci* 2004; 117: 783-98.
13. Diemer T, Hales DB, Weidner W. Immune endocrin interactions and Leydig cell function. *Andrologia* 2003; 35: 55-63.
14. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-252.
15. Frossi B, Carli M, Pucillo C. The mast cell: an antenna of the microenvironment that directs the immune response. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 579-85.
16. Nistal M, Santamaria L, Paniagua R. Mast cells in the human testis and epididymis from birth to adulthood. *Acta Anat* 1984; 119: 155-60.
17. Steinhoff M. Proteinase activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response. *Endocr Rev* 2005;26: 1-43.
18. Iosub R, Klug J, Fijak M, Schneider E, Frohlich S. Development of testicular inflammation in the rat involves activation of proteinase-activated receptor-2. *J Pathol* 2006; 208: 66-698.

Türk Androloji Derneği gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji grubu aylık raporu Mart/2007

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi

GERÇEKTEN DE AŞKIN GÖZÜ KÖR MÜ?



Öfori, sükkûnet, tutku, güven... hepimizin aşkın farklı yansımaları olarak yaşadığımız duygulardır. Acaba bilim bize aşkın kaynağını anlamamızda yardımcı olur mu, yoksa aşkı sadece şiir mısraları arasında mı bırakmalıyız? Artık aşkın bilimsel bir izahı yapılmıştır. Biz ne kadar romantik duygusallık olarak tanımlasak da aşk, maddesel bir bağımlılıktır. Vücudun bazı kimyasalları elde etmek için körü körüne kullandığı aracı bir madde. Öyle bir aracı ki, eksikliği acıyla sonuçlanabilmekte.

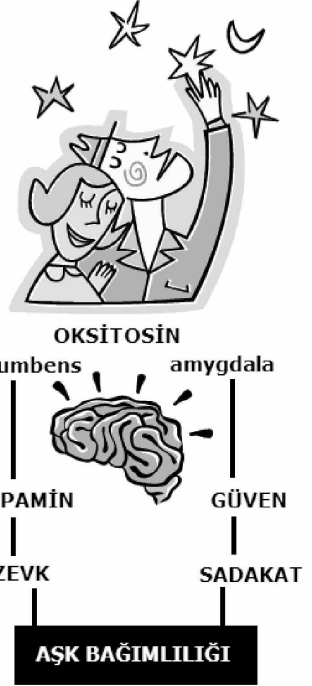
Bu noktada, Alun Anderson'un New Scientist'da çıkan yorumu konuya oldukça açıklık kazandırmaktadır. Anderson'a göre aşk çok şey demektir: bir annenin çocuğu için hissettiği "koruyucu aşk", birbirine yeni âşık olmuş bir çiftin hissettiği "tutku", uzun süreli beraberliklerin getirdiği "derin aşk" ya da "doğa aşkı", bunlar arasında ilk akla gelenlerdir. Her zaman kutlanacak bir yönünü bulmuşuzdur aşkın! Peki, bütün bu çeşitliliğinin arkasında evrensel bir şeyler gizlenmiş olabilir mi? Acaba aşkın tüm şekilleri temelde tek bir fenomen midir, ve de eğer böyleyse, çok sayıda ve değişik görünümleri kapsamında aşk sonuçta sadece aynı noktaya varan tek bir gerçeklik olabilir mi?

Hayatımızda yaşadığımız gerçekleri, mantık ve bilim süzgecinden geçirerek düşündüğümüzde, aslında son de-

rece katı kuralları olan soğuk bir dünyada buluruz kendimizi. Pembe bulutlar üzerinde uçarken, sevdiğini kaybeden bir gencin nasıl hırçınlaşabildiğini ve etrafına ya da kendisine zarar verebilecek duruma geldiğini çoğumuz gözlemlemiştir. İki duygu arasında bu denli büyük farklılık olması, düşündürücüdür. Aynen, refah içerisindeyken imrenilecek derecede nazik, kibar, hoşgörülü ve insancıl olan birinin, günlerce aç kalması durumunda yemek için tüm hakimiyetini kaybederek saldırganlaşması, hatta insanlıktan çıkması gibi....

Aşk bilimi henüz emekleme dönemini yaşamakta. Bununla birlikte, farklı disiplinlere ait bilim insanları aşkın doğası ve kaynağı hakkında elde ettikleri ilk verileri bir araya getirmeye başladılar. Artık, aşkın farklı formlarında etkin olan aktivite kalıplarını izlemek, ortaya çıkan biyokimyasal değişiklikleri ölçmek, insanın aşka ait farklı deneyimlerini keşfetmek ve diğer hayvanlarda aşkın evrimsel köklerini araştırmak için beyinlerin içine göz atabiliriz.

Şayet farklı aşk formları gelişimsel süreçleri içerisinde ortak bir başlangıç noktasına sahiplerse, önce nereden başlamalıyız? "Anne aşkı" başlangıç için iyi bir çıkış olabilir. Aşkın tüm çeşitleri arasında hiç birisi bir annenin çocuğu için hissettiği kadar derin, kuvvetli, özgeci ve sürekli olamaz. Hayvanlar dünyasında bunun kadar her yerde hazır ve nazır olan bir başka bağ görülmemiştir. Biyolojik olarak da bu bağ mükemmel bir his yaratır. Yenidoğan



yavrularının hayatta kalabilmesi için onlara bakma zorunluluğu olan hayvanlarda, mademki annenin genleri gelecek kuşaklara aktarılacaktır, böyle bir bağ da hiç kuşkusuz mutlak bir gereksinimdir. Zaten canlıların gelişiminde, genlerin sağlıklı biçimde ileriki kuşaklara aktarılma çabası temel güdüyü oluşturmuyor mu?

ROMANTİK DUYGULARIN ALTINDAKİ MADDESEL BAĞIMLILIK



Anderson devam ediyor: Aşk denen bu bağ nasıl ortaya çıktı? Bağlılık konusundaki beyin kimyasına ait bildiklerimizin çoğu rodent çalışmalarından edinilmiştir. Bunların “aşkı” hissedip hissetmediklerini söyleyemesek de, rodentler yavrularını çok şiddetli biçimde savunurlar. Bu eğilimleri doğrudan annelik dürtüsüyle tetiklenmektedir: bakire dişi ratlar, gebe bile olsalar, önceki yavrularıyla karşılaştıklarında onlardan kaçarlardı hatta onlara saldırırlardı, oysa doğumdan hemen önce bu davranışları kökünden değiştirir. Daha sakın ve sevecen, şefkatli bir tavır alırlar.

Masum DOPAMİN bağımlılığı



O halde, yeni doğan yavruları annelerine karşı bu derece özel kılan şey ne olabilir? Kritik bağlantı oksitosin hormonu olarak karşımıza çıkmakta. Gebeliğin ilerleyen aylarında yükselen östrojen düzeyi beyindeki oksitosin reseptörlerinin sa-

yısını artırır. Doğum sırasında ise doğum işlevinin fiziksel uyarısının oksitosin salınımını tetiklemesiyle, oksitosin de artmış olan bu reseptörlere bağlanır. İlginçtir, oksitosin aktivitesindeki artış annenin yavrularına ve de onların “kokusuna” “bağımlı” hale gelmesine neden olur. Buradaki “bağımlılık” çok kuvvetli bir sözcük gibi görünmekteyse de, yavrulara bağlanma işlevi gerçekte beyinde ödüllendirme bilgisini taşıyan bir sistemin olağanüstü aktivasyonunu tetiklemektedir. Bu ödül, kokain ve eroin gibi ilaçlar tarafından yapay olarak uyarılan dopamin ödülü döngüsü ile aynıdır. Kısacası; yavrusuna bağlanan anne, dopamin ile ödüllendirilmektedir. Aynen, sevgilisine bağlanan ve “aşık olan” gencin aslında öpücük değil, dopamin kazanmış olması gibi.



Ödül döngüsü, beyin tabanının yakınındaki ventral tegmental alandan (VTA) kaynaklanır. Buradan çıkan sinir lifleri ön beyinde, özellikle nukleus accumbense bağlanır. Bu nukleus frontal korteksin altında yer almakta olup, dopamin nörotransmitterini salgılar. En son olarak da kortekste ödül bilgileri heyecan

ve hatıralar ile kaynaşarak, insanın subjektif duyguları haline getirilir. Bununla birlikte, aktivitenin gücü hakkındaki anahtar bilgileri gönderen ve hafızaya kaydedilmesine yardımcı olan yer VTA'dır.

Rat'ın yavrusuna bağımlılık hissetmesi sırasında oksitosin bu ödül sistemini uyarır ve aynı zamanda kokuya karşı hassasiyeti artırır. Oksitosinin başlattığı bu ödül döngüsü, annenin kendi yavrularına ait özel kokuya karşı bağımlılığını spesifik hale getirmektedir. Her seferinde anne yavrularını tekrar koklayarak, aynı ödül hissini arar, aynen ilaç bağımlısının ilacı düşündüğü zaman hissettiği dayanılmaz arzu gibi.

Daha yüksek canlılarda yavru bakımı çok daha fazla önem kazanmıştır. Şempanzeler yedi yaşına gelene dek annelerinden ayrılmazlar. İnsan yavrusu ise daha uzun süre kalır. Okula giderken bir annenin çocuğunu öpmesi, onu koklaması işte bu ödül sisteminin bir kazancıdır. Bu kazancın biyolojik avantajı ise, aile koruması altında çocukların daha sağlıklı ve uzun yaşamaları olmuştur. Bundan önceki yazımızda büyükannelemize şükran borçlu olduğumuzu vurgulamış ve onlara teşekkür etmiştik.

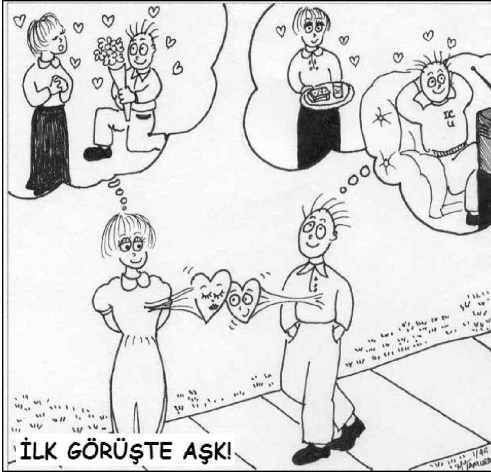
ZORAKİ TEKEŞLİLİK



Anne ve yavrusu arasındaki bağılılığın kuvvetlenmesinde olduğu gibi, aynı eğilimin aşkın diğer formlarında da var olabileceğini düşünebilirsiniz: örneğin, altında yavrunun hayatta kalımını sağlamaştırmaya yönelik dürtünün yattığı

karı ve koca arasındaki tek eşlilik bağı gibi. Aslında böyle bir dürtü ya da eğilim mevcut değildir. Mevcut olan şey ise sadece “ödülünü elde etmektir”. Memeliler arasında “önce sev sonra terk et” çok sık karşılaşılan bir kuraldır. Gerçekten de, memeli türlerinin sadece %5’inden azı tek eşlidir! İyi ki insan var.

Bir primatolog olan Alison Jolly, uzun yıllar marmoset ya da ipek maymunları gibi primatların tekeşlilik yaşamları



rının nedenlerini araştırmıştır. Jolly’ye göre etrafta bir erkeğin bulunması diğer erkeklerden korunmada, yani bebeklerinin öldürülmesine karşı önemli olmaktadır. Eğer bir dişi yalnız yaşıyor ve sadece çiftleşmek için erkekle bir araya geliyorsa, dişinin karşısına çıkan herhangi bir erkek, bebeğin kendisinden olmadığını bilecektir. Bu erkek, bebeği öldürürse, dişinin de kısa bir süre sonra kızışma dönemine gireceğini ve kendisiyle ilişki kurup, bir çocuk sahibi olabileceğini düşünebilir. Neticede o dişiye saldırır, zarar verir. Bu şartlar altında dişinin, bir sonrakinin zulmünden kaçınmak için tek erkekle kalmayı tercih etmesi için güçlü bir nedeni vardır. Erkek yönünden baktığımız da ise, erkeğin çiftleşmeden sonra dişisinin yanında kalması için

önemli bir nedeni vardır: kendi yavrularının diğer erkeklerden korunmasının sağlanması. Tekeşlilikte bebek ölümlerinin daha az görüldüğü söylenilebilir. Belki, erkekler, başlangıçta dişilerin yanında birer şövalye gibi duruyordu, sonraları dadı rolü üstlenerek, faydalı olmaya başladılar.

Buna rağmen, neden tek eşliliğin bazı türlerde sınırlı kaldığını ve de seyrek görüldüğünü izah edecek basit bir öneri getirilememiştir. Yukarıdaki görüşün aksine, tekeşlilikte her iki ebeveyn için de yavruya göz-kulak olma ihtiyacının evrimsel açıdan zorlayıcı bir ana kuvvet olmasının

SADAKAT AŞISI HAYAL DEĞİL!

Eğer yukarıdaki son örnekte belirtildiği gibi tekeşlilik evrimsel açıdan bir dürtü değil de “acıyıp” bir durumsa, nasıl oluyor da evrim bir türü, örneğin insanı, diğer yakın türlerinden farklı davranan tekeşli bir nesil olmaya yönlendiriyor? Yanıt, evrimin anneyi yavrusuna bağlayan biyokimyasal ve nöral yolları kullanarak, erkek ve kadını birbirine bağlayacak şekilde onları yeniden programlamasıdır.

Bunun doğadaki en güzel örneğini iki farklı tarla faresi (vole) türünde görebiliriz. Kır tarla fareleri (prairie vole) eşlerine olağanüstü bir bağılılık gösterirler. Aksine, çayır tarla fareleri (meadow vole) rasgele cinsel ilişkide bulunurlar. Yani sadık oldukları söylenemez. Eşler çiftleşir ve arkasından birbirlerini terk ederler. Aralarındaki fark ise oksitosin ve bununla ilişkili hormon vazopressin reseptörlerinin beyinde yerleştikleri yerlere bağlıdır. Bu hormonlar, çiftleşirken uzun süreli temasın verdiği zevk sırasında salgılanırlar. Rasgele çiftleşen çayır fareleri, dopamin ödül bölgelerinde daha az sayıda vazopressin reseptörü içerirler. Yani bir eşe bağlandıkları zaman daha az ödül alabilecekleri için, böyle bir yaşam tarzına da gereksinim duymazlar. Oysa tekeşli kır tarla farelerinde bu reseptörler çok boldur. Böylece seks, erkeği dişisine bağlayan güçlü bir ödülle dönüştürürler.

Tek bir gende ortaya çıkacak küçük değişiklikler, ödül bölgesinde yeteri kadar vazopressin reseptörü bulunup bulunmayacağını tayin edebilir. Gerçekten de, tekeşli kır tarla faresi genlerini taşıyan bir virüsün rasgele cinsel ilişkide bulunan hayvan beyinlerine enjekte edilmesiyle bunların tekeşli, sadık bir eş haline dönüşebileceği gösterilmiştir. Ama bunun aksini de akıld tutmakta fayda var. Çünkü, tekeşli fareler vazopressin reseptörlerini bloke eden ilaçlar verilerek çayır fareleri gibi rasgele cinsel ilişkide bulunur hale de getirilebilirler!

pek olası görülme-yebileceği de ileri sürülmüştür. Burada, çoğul gruplar içerisinde yetişen ve böylece daha korunaklı olabilecek çocuklara göre, anne-babadan ibaret sadece 2 kişilik bir oluşum içerisinde yetişen çocukların duruma-

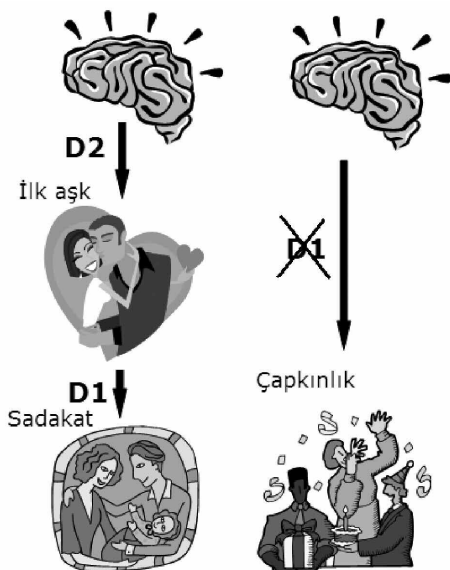
rından bahsediliyor olabilir (K.A.). Böyle çekirdek ailelerde, çoğu babanın yavrusuna sahip olmadığı önerilmektedir. Ancak burada tekeşliliğin gerçek cinsel sadakat ile karıştırılmamasının gerektiği, zaten bunun da çok daha nadir bir durum olduğu özellikle akılda tutulmalıdır.



©jeroen - www.kartoon.be

Şüphesiz, tarla fareleri insan değildir ve eşlerin birbirlerine bağlılığı aşk olarak yorumlanamaz. Ama yine de, insanlar arasında reseptörlerin dağılımını kontrol eden genlerde önemli ölçüde bireysel farklılıklar mevcuttur. Ancak bunun sadakat ile ilişkisi bilinmemektedir. Oksitosin ve vazopressin insan aşkında kuşkusuz çok önemlidir. Yıllarca bir arada yaşamış mutlu çiftlere eşlerinin resimleri gösterilirken beyin taramaları yapıldığında, bu iki hormona ait reseptörlerden zengin beyin bölgelerinde aktivitenin de arttığı ortaya konmuştur.

Ne kadar romantizm, o kadar ödül



KALBİMİZLE DEĞİL, BEYNİMİZLE AŞIK OLURUZ

Florida State Üniversitesinden Brandon Aragona ve arkadaşları; "Sonsuz Aşk"ın kalbimiz değil beynimizin bir yerlerinde saklanmış olduğu, romantizimden değil, dopamin'den etkilendiğini önermektedirler. Rodentler hayat boyu tekeşli bir yaşam sürdürürler. Bu hayvanlar normal yaşamlarında eşlerine son derece bağlıdır. Bir kez cinsel ilişkide bulunduktan sonra, artık eşlerinin başucundan ayrılmaz, hatta diğer dişilere karşı da oldukça hırçınlaşırlar. Ancak, araştırmacılar bunların beyinlerindeki dopamin reseptörleri ile oynadıklarında, bu sadık ilişkilerinin bozulduğunu, hatta çapkınlıklarını görmüşlerdir.

Yukandaki şemada, beyinde, nukleus accumbens'de bulunan dopamin-1 (D1) ve dopamin-2 (D2) reseptörlerinin tarla farelerindeki fonksiyonlarının insana uyarlanmış senaryosu çizilmiştir. İlk kez cinsel ilişkiye girilmesinde D2 reseptörlerinin uyarımı söz konusudur. Bu ilişkiyi takiben, erkeğin yuvasına sadık bir eş olmasında ise D1'in sözü geçer. Eğer D1 bir şekilde çalışmaz ise, o sadık erkek gider, yerine çok eşliliğe meyilli, "çapkın" bir erkek gelir! Araştırmacılar bu reseptörlerin gelişmesinin nedeninin, yavrunun olumsuz çevre koşullarından korunmasında en güvenilir seçeneğin, anne-baba çiftinin himayesi altına girme dürtüsünün olduğunu belirtmektedirler. Sonuçta, kalbimiz ne olursa olsun, beynimizdeki D1 ve D2 reseptörlerimiz ne kadar aktif ise, biz de o kadar aşık oluyoruz.

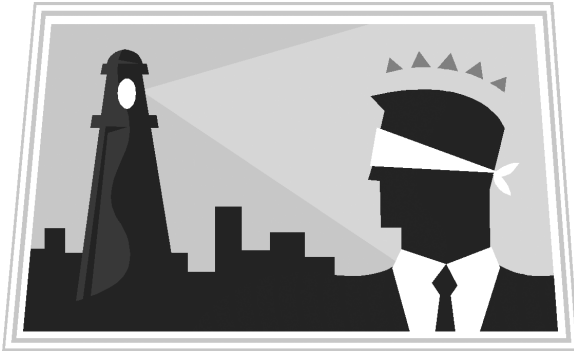
Temas sırasında ya da masaj yapılırken, kadında orgazm erkekte de cinsel uyarım durumunda oksitosin seviyesi yükselir. Oksitosin aynı zamanda güven duygusunu da indükler ki bu bir aşk ilişkisinde önemli bir basamaktır. İnsan ilişkilerinde oksitosinin güven duygusunu artırdığı, Zürih Üniversitesinde yapılan ve The Washington Post'un haziran 2005 sayısında yayınlanan bir araştırmada kanıtlanmıştır. Nörolaboratuvar şartlarında dizayn edilmiş bir oyunda, eğer oksitosin koklatılırsa yatırımcı rolünü üstlenmiş olan kişilerin yaklaşık yarısının bütün paralarını, geri dönüşü garanti olmayan tanımadıkları bir bankere hiç tereddüt etmeksizin güvenerek teslim ettikleri görülmüştür. İlginç olanı, bu şahıslar oksitosin kokladıklarında amygdala'da aktivite de azalmaktadır. Amygdala ise beyinde korku hissini doğuran bir bölge olup, oksitosin bu yolla "sosyal korkuyu" baskılamakta ve neticede başka şahıslara bağlılığı kolaylaştırmış olmaktadır.

Tabii olarak, sevgi anlamında bir bağlılığın gelişebilmesi için öncelikle eşlerin bir araya gelmeleri gerekir. Çoğu insan ise aşık olurlarken iniş çıkışlar gösterirler. Haftasonu kaçamaklarında yaşanan şehvetli romantizm ile pazartesi sendromunda yaşanan sönük akşamlar gibi. Böyle-



sine yoğun duygu dalgalanmaları sırasında neler oluyor? Doruk noktasındayken romantik aşk kuşkusuz beyini ateşe atmaktadır. Gerçekten de, yeni âşık olmuş çiftlere, eşlerinin fotoğrafları gösterildiğinde beyinin ödül sisteminde aktivite patlamaları kaydedilmiştir. Aktivitedeki artış ise ödül kazanmaya konsantre olmuş dürtü şeklinde şiddetli bir enerji çıkışına, bir sevince, tutku hissine yol açmaktaydı: İşte, romantik aşk duygusunun özü! Romantik gülüşlerin ardındaki materyalist ödül kazanma savaşı.

AŞKIN GÖZÜ KÖR MÜ?



Aklın ateşe düştüğü, yoğun romantizimin yaşandığı anlarda, tahmin edebileceğiniz gibi, negatif duygularla ilişkili olan ve başka insanların niyetlerini önemseyen diğer alanlar susturulur. Birbirleri için gözleri hiçbir şeyi görmeyen sevgililer gibi. Benzer şekilde anneler de çocuklarının resimlerine bakarlarırken bu alanlar susmaktadır. Her ne kadar aşkın gözü kör olsa da, birini sevmek diğerlerinin görmediği bir mucizeyi gören biri haline gelmektir. Bu mu-

cizenin altında yatan gerçek ise kazanılacak ödüldür.

Aşkın temelinde biyolojik yönlendirmenin söz konusu olduğunun kanıtları Fisher ve Slater'in araştırmalarında bulunabilir. Beyinden salgılanan dopamin ve noradrenalin miktarının artması, serotoninin azalması daha çok aşırı duygular, orgazm gibi seksi çağrıştıran romantik duyguları uyandırır. Oysa yine beyinden salgılanan oksitosin ve vazopressinin etkileri emzirme, eşe bağımlılık, sakin bir sevgi arayışı gibi daha farklı duyguları indükler. Buradan yola çıkarak, yaşamın bazı dönemlerinde hormonal kontrolün cinsel dürtüleri ön plana çıkardığı, diğer zamanlarda ise uzun süreli ve sağlam bir sevgi bağı ile çocuk yetiştirilmesine yorumlanabilecek bazı duyguları doğurduğu anlaşılabılır. Sonuç yine aynı, biyolojik yapımız aşk da dahil önemli duygularımızı kontrol ederek, temelde üreme ile sağlıklı nesillerin sürdürülmesini garanti altına almakta.

Romantik ve annesel aşkta her şey de benzer değildir. Romantik aşk, aynı zamanda, seks hormonu testosteronun salgılandığı hipotalamusun da aktivasyonunu içerir. Aşkın cinsel parçası olan şehvet, doğal olarak, romantik aşkta açılır, annesel aşkta değil! Cinsel dürtünün ortaya çıkardığı aşk heyecanı, beraberinde vücudun dopamin ile ödüllendirilmesini getirir. Bu heyecanlı romantizimin en son durağı olan cinsel ilişkinin ödülü ise endorfinlerdir.

Endorfinler aslında ağrının giderilmesine yarayan aracı kimyasallardır. Örneğin ciltte bir yaralanma olduğunda derhal bir elektrik akımı doğarak, spinal kordun beyine ulaşır. Beyin de Endorfin denilen ağrı koruyucularını olay yerine sevk eder. Endorfinler buradaki nöronların opiyat reseptörlerine bağlanarak ağrıyı bertaraf eder. Bunu yaparlarken endorfinler aynı zamanda beyinde, frontal lobdaki dopamin akışını da azaltırlar. Neticede "ağrı" ve "telaşın" yerini "mutluluk" ve "zevk" alır.

O halde, netice olarak bilim, insan deneyimlerinden öğrenilenleri ispat etme yolundadır. Aşkın değişik formları – annesel ve romantik – biyolojik olarak birbiriyle ilişkili olup, ortak bir nörokimyasal döngüye sahiptirler. Aşk farklı boyutları olan tek bir gerçektir. Ancak unutulmamalıdır ki, aşkın tüm formlarının hiç birisi annenin çocuğu için hissettiği aşk kadar sürekli ve sabit değildir. Her ne olursa olsun aşk, bazı kimyasal maddeleri vücuda kazandırmak uğruna insanın gözünü kör edebilecek kudrette bir aracı olarak karşımıza çıkmaktadır. Direnmek boşuna....

Kaynaklar:

1. Anderson Alun, Middleton Lucy. New Scientist, 4/29/2006, Vol. 190 Sayı 2549, p32-34.
2. www.uoguelph.ca/atguelph/99-04-07/insight.html
3. Jolly Alison. Lucy'nin Mirası. İnsan Evriminde Cinsellik ve Zeka. Kitap Yayınevi, 2004, İstanbul.
4. © 2006 Microsoft Corporation
5. Aragona B. Nature Neuroscience (DOI: 10.1038/nn1613)
6. Fisher H. Spiegel 2005
7. Slater L. NG 2006.
8. www.michaeltamura.com/Cartoons/Cartoons2.htm
9. www.kartoen.be/wp/happysad-cartoons/

GUVSB raporlarında sizin de yazılarınızın yer almasını istiyorsanız, lütfen www.androloji.org.tr/guvsbg sitesi üzerinden iletişim yollarını kullanarak yazınız. Kendi derlemeleriniz olabileceği gibi, ilginç konularda kısa tercümeler de gönderebilirsiniz.

6-9 Haziran 2007'de Ankara'da düzenlenecek olan 7. Ulusal Androloji Kongresi'nde Gelişimsel Üreme ve Seksüel Biyoloji Grubu Oturumunda üreme ve cinsellik biyolojisi yine felsefik açıdan irdelenecektir. Oturumun programı aşağıda verilmiştir. Katılımınızla daha da renkleneceği inancındayız.

- *Üremenin Dayanılmaz Çekiciliği. Kaan AYDOS Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üreme Sağlığı Ünitesi*
- *Yaşamın Renklenmesi: Türlerin Çeşitliliği. Timur TUNCALI Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı*
- *Cinselliğin Evrimi. Hakan ÇETİNKAYA Muğla Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü*

Anormal semen analizi olan infertil erkeklerde artmış testis kanser görülme insidansı

Jay D. Raman, Craig F. Robert, Marc Goldstein

Journal of Urology, Vol 174, 1819-1822 November 2005

Çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin %15'inin bunu 1 yıl içinde gerçekleştiremediği bilinmektedir. Bunun %20 sebebi sadece erkeğe ait olup, %30-40 hem erkek hem kadının faktörüne bağlıdır. Semen parametreleri bozuk olan infertil çiftlerde, yardımcı üreme teknikleri bu engelleri azaltmıştır. Son yıllarda testis tümörü sıklığı giderek artmakta aynı zamanda sperm kalitesi de azalmaktadır. Testis tümörü ve subinfertilite aynı etyolojik faktörleri paylaşıyor olabilir. Nitekim Danimarkadan bir çalışmada anormal semen değerleri olanlarda testis kanseri riski 2-3 kat artmış bulunmuştur. Bu çalışmada da testis tümörü ve anormal semen analizi arasında ilişki araştırılmıştır.

Çalışmada Amerika Birleşik Devletleri, New York'ta 1990-2000 yılları arasında infertilite yakınması olan ve değerlendirilmek amacıyla tek bir üroloğa yönlendirilmiş beyaz erkekler retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm hastalardan anamnez alındıktan sonra fizik muayeneleri yapılmış ve semen analizleri çalışılmış. Anormal semen parametreleri olarak sayı azlığı, hareket azlığı ve anormal morfoloji alınmıştır. Değerlendirilen olgulardan 3847'sinde anormal semen parametreleri tesbit edilmiş. Normal semen parametrelili olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu olguların 10'unda skrotal kitle tesbit edilmiş. Skrotal kiteli hastalar evrelendikten sonra radikal orşiektomileri yapılmış. Her hasta yaş, özgeçmiş, semen parametreleri, tümör evresi, patolojik alt grup ve tedavi şekli açısından değerlendirilmiştir.

İnfertil olup semen parametreleri bozuk olan hastaların %0.3 ünde (10 hasta) testis tümörü tesbit edilmiş olup tümü beyaz olan bu erkeklerin ortalama yaşı 32.6 ve yarısı primer infertilite nedeni ile başvuran olgularmış. Ortalama sperm sayıları 14.5 milyon/ml olarak tespit edilen hastaların 2'sinde azospermi, 8 hastada ise ciddi oligospermi mevcut olduğu belirtilmiştir. Oligospermisi olan tüm ol-

gularda aynı zamanda astenospermi de mevcut olup sadece 2 hastada tek taraflı orşiopeksi öyküsü varmış. Diğerlerinde ise testis kanseri için başka herhangi bir risk faktörü tespit edilememiş.

Histopatolojik tanı olarak 10 hastanın tamamının da seminom olduğu ve klinik evre olarak I-IIb arasında olan olguların hepsinin de tümör belirteçlerinin normal olduğu belirtilmiş. Tedavi olarak tüm olgulara radyoterapi uygulanmış ve hastaların tümü tam tedavi olarak tümörsüz kalmışlar.

Yazarlar, daha önce yapılan bir başka çalışmada bir sperm parametresi bozuk olan infertil erkeklerde testis kanseri görülme sıklığının normal topluma göre 2-3 kat arttığını, birden fazla parametrenin bozulduğu durumda ise oranın 9 kat yükseldiğini rapor etmişler. Tüm olguların seminom olmasını ise, nonseminomatöz testis tümörlerinin daha agresif olması ve biyokimyasal belirteçleri sıklıkla yükseltmeleri nedeniyle daha erken tanınabildiğini bununla birlikte seminomun göreceli olarak daha iyi davranışı sonucu geç tanı konulduğu şeklinde yorumlamışlardır.

Araştırmacılar 10 olgunun 4'ünde testiste elle tanınabilen kitle var iken diğer altı olguda tanının ultrasonografi ile konulduğunu ve infertil hastalarda varikozel tanısı için istenen ultrasonografik değerlendirmenin olası bir skrotal kitelyi de araştırması gerektiğini ifade etmektedirler. Sonuç olarak, genel popülasyonla karşılaştırıldığında semen analizi bozuk infertil beyaz erkeklerde, testis tümörü görülme sıklığı normal popülasyondan yaklaşık 20 kat daha yüksektir ve bu amaçla değerlendirilen olguların infertilite nedenlerinin testis tümörü olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çeviri:

Yard. Doç. Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Ömer Yılmaz
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Androloji kliniğine başvuran infertil erkeklerdeki sperm DNA fragmentasyonundaki biyolojik varyasyonların klinik anlamı

M Smith, GR Dohle, WCJ Hop ve ark.
Int J Androl 2007; 30: 48-55

Sperm laboratuvarlarındaki detaylı teknik yol göstericiler ve kalite kontrol programlarına rağmen elde edilen sonuçlar farklılıklar gösterebilmektedir. Ayrıca, ardışık örneklerin incelenmesinde bireyin biyolojik farklılıklarının sonucu olarak değişik sonuçlar alınabilmektedir. Bu nedenle semen analizine ek, objektif bilgi sağlayacak, özellikle hastanın doğal konsepsiyon veya yardımcı üreme teknikleri için uygun olması konusunda hekimi yönlendirebilecek metotlara ihtiyaç vardır.

Sperm kromatin yapı analizi (SKYA) tekniğiyle yapılan sperm DNA fragmentasyonu tespiti semen kalitesini belirlemede önemli bir araçtır. Bu çalışmada androloji kliniğine başvuran erkeklerdeki sperm DNA fragmentasyonlarının biyolojik varyasyonlarının tanımlanması ve bunun klinik öneminin ortaya konması amaçlanmaktadır. Bu çalışmada androloji kliniğine başvuran 100 erkek hastadan rutin araştırma amacı ile median 1.4 ay arayla iki ardışık semen örneği alındı. Refertilizasyon cerrahisi, varikoselektomi, endokrin tedavi öyküsü olanlarla bilinen ciddi hastalığı ve enfeksiyonu olanlar çalışmaya alınmadı. Semen örnekleri WHO rehberine uygun olarak analiz edildi. Alınan semen örnekleriyle SKYA yapıldı [DNA hasarının derecesi DNA fragmentasyon indeksi (DFI) ve yüksek DNA boyanabilirliği (YDB) ile ölçülmektedir]. Hastaların skrotal ultrasonla testiküler volüm ölçümü, parankim değerlendirmesi, kaput epididimis ve vasküler ölçümleri yapıldı. Hastaların %31'inde varikozel tespit edildi. Bunların %27'si normozoospermikti. LH, FSH, total serum testosteronu ve inhibin-B çalışıldı. Klasik semen parametreleri ve SKYA değişkenlerinin karşılaştırılması için birinci ve ikinci ölçümlerin varyasyon katsayıları (VK) hesaplandı. İki ölçüm arasında anlamlı fark olduğunun belirlenmesi için ortalama VK'nın %10'dan büyük olması eşik değer olarak kabul edildi. Ardışık semen analizlerinin klasik sperm parametrelerinin ortalama değerleriyle DFI VK ve YDB VK arasında korelasyon araştırıldı. Ek olarak LH, FSH, Testosteron, inhibin-B, hasta yaşı, ölçüm zamanı arasında geçen süre, DFI ve YDB parametrelerindeki değişimler arasında olması muhtemel bağıntılar açısından da araştırıldı. Bu çalışmada DFI <%30 olan bireylerle >%30 olan bireyler sperm kaliteleri bakımından DFI VK ile karşılaştırıldılar. SKYA parametrelerindeki biyolojik değişikliklerin spermatogenezis kali-

tesiyle ilişkisinin araştırılması için hastalar sperm konsantrasyonu >20x10⁶ sperm/ml ve FSH <7U/L olanlar normal spermatogenezisli, sperm konsantrasyonu <10x10⁶ sperm/ml ve FSH >10U/L olanlar defektif spermatogenezisli olarak iki gruba ayrıldılar.

Tüm analizlerin sonunda ardışık iki örnekteki ortalama sperm sayısı, konsantrasyon, ileri hareketlilik, morfoloji, inhibin-B ve DFI VK arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. FSH seviyeleri DFI VK ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösteriyordu. YDB'ndeki değişimler ise WHO sperm parametreleri, endokrin ölçümler, hasta yaşı ve ölçümler arasında geçen zaman ile korelasyon göstermiyordu. Daha önce yapılmış çalışmalarda SKYA parametrelerinin biyolojik farklılıklar gösterebildiğini belirtilmiştir. Ancak bu farklılıkların derecesi klasik semen parametrelerinde görünenlerden çok daha azdır. Bu çalışmada hastaların %47'sinde DFI parametrelerinde VK %10'dan fazla olup, bu oran YDB parametreleri için %58'dir. Gözlenen bu değişiklikler sperm parametrelerinde gözlenenlerden bağımsızdır. Çalışmada sperm DNA fragmentasyonundaki bireye özgü görülen farklılıkların sperm kalitesi ile ilişkili olduğu, ortalama DFI seviyesi %30'un altında olanlarda DFI biyolojik varyasyonunun daha fazla olduğu, normal sperm kalitesi olan bireylerde biyolojik sperm DNA fragmentasyonunun daha fazla olduğu vurgulanmaktadır.

Normal sperm kalitesi olduğunda, sperm DNA fragmentasyonu ölçümünde ortaya çıkan değişkenliğin sebebi bilinmemektedir. Yazarlar bu durumu, spermatogenez normal bir kimsenin bilinmeyen zararlı etmenlerle karşılaştığında meydana gelen sperm DNA hasarı dalgalanmalarının spermatogenez bozuk bir hastanınkinden daha belirgin olacağı hipotezi ile açıklamaktadırlar. Zaman içerisinde sperm kromatin yapısında görülen değişiklikler, kuvvetle muhtemel olarak bilinmeyen bazı post-testiküler faktörlerce olmaktadır ve sperm DNA yapısındaki değişiklikler normal, bozulmamış bir spermatogenezde sahip erkeklerde daha belirgin olabilmektedir.

Çeviri:

Doç. Dr. Ayhan Karabulut

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üroloji Kliniği

Erkek yaşının sperm hareketi üzerine nicel etkileri

*E.Sloter, T.E.Schmid, F.Marchetti, B.Eskenazi, J.Nath and A.J.Wyrobek;
Human Reproduction. 2006; 21(11): 2868–2875.*

Erkek infertilitesinin %60 kadarı genetik sebeplere bağlı olabilir. Yaş, diyet gibi bireysel ve çevresel faktörlerin katkısı iyi anlaşılamamıştır. Önceki rat ve insan çalışmaları semen kalitesindeki düşüşün yaşa bağlı olduğunu göstermiştir. Semen kalitesi fertilité durumu ile ilişkilidir. Fakat semen kalitesini etkileyen risk faktörleri hakkında kısmi nicel bilgi vardır. İlerleyen erkek yaşı ile semen kalitesinde özellikle sperm hareketinde düşüş arasında bağ kurulmuştur. Yüz kişilik bir gruptaki (çalışan ve emekli) semen volümü, konsantrasyonu ve subjektif sperm hareketlerindeki yaş bağımlı düşüş, konvansiyonel semen analizi ile rapor edilmiş,ve bu raporda hareketli sperm sayısında yılbaşına %0,7 azalma görülmüş.Kantitatif bilgisayar yardımlı semen analizi kullanılarak sperm sayısı, hareketi ve sperm baş morfolojisi incelenmiştir.

Bu çalışmada, 22–80 yaş arası, infertilite hikâyesi ve üreme problemi olmayan ve sigara içmeyen 90 erkek, bilgisayar yardımlı semen analizi kullanılarak, semen kalitesi geriye dönük analiz edilmiştir. Sperm kalitesi üzerine, yaş ve genetik etkinin belirlenmesi için, yaş ortalaması 46,4 olan 97 gönüllü erkek, yaş dekadlarına göre dengeli olarak alt gruplara ayrılmış. Görsel mikroskopik analiz sonrası 7 erkekte (>60 yaş) azospermi saptanmış, bu nedenle çalışmada bilgisayar yardımlı semen analizi yapılan olgu sayısı 90'a düşmüştür. Azospermik 4 erkeğin ikisinin, immotil spermlerli erkeklerin tümünün öyküsünde erken yaşlarda çocuk sahibi olma mevcutmuş.Potansiyel katılımcılar telefonla seçilmiş ve şu dışlanma kriterleri kullanılmış 1. Güncel veya önceki fertilité problemleri, 2. Son 6 aydaki sigara kullanımı, 3. Vazektomi, 4. Testis veya prostat kanseri hikayesi, 5. Kemoterapi veya radyoterapi hikayesi, 6. Daha önceden azospermi tanısı alan semen analizine sahip olmak

Bilgisayar yardımlı semen analizi sonuçları, yaşın sperm konsantrasyonu ya da toplam sperm miktarı üzerine bir etkisinin olmadığını ancak hareketli, hızlı hareketli ve ileri hareketli sperm kinetik parametreleri üzerine etki-

si olduğunu göstermiştir.Yirmili yaşlardaki erkeklerin hızlı hareketli sperm oranı %31.5, 50'li yaşlarda %20.5 ve 70'li yaşlarda %1.5 olarak bulunmuştur. İlerleyen erkek yaşının en büyük etkileri,sperm motilite parametreleri (hareketli, hızlı hareketli ve ileri hareketli) ve 3 kinetik parametre (doğrusallık, düz çizgisel hız, ortalama patika hızı) üzerine olmuştur.Hareketli, hızlı hareketli ve ileri hareketli olma parametreleri düşük gebelik oranları ve yaşlı erkeklerle partnerlik yapanlarda gebeliğe ulaşma süresinde uzamayla ilişkili bulunmuştur. Düz çizgisel hız, doğrusallık ve ortalama patika hızı, invivo ortamda fertilizasyon oranları ile korele bulunmuş ve erkek sperminin fertilizasyon için bi-oindikatörü olabileceği düşünülmüştür. Yaşa bağımlı her yıl için düşüşler bilgisayar yardımlı semen analizi ile, hareketli %0.8, ileri hareketli %0.9, hızlı hareketli %0.4 ve 3 nicel sperm hareketlilik görünümü doğrusallık %0.2, düz çizgisel hız %0.2 ve ortalama patika hızı %0.3 olarak hesaplanmıştır. Yaşla, yana doğru baş hareketinin amplitüdü, çapraz vuru sıklığı, çekirdek uzaması ve boyut hakkında bir ilişki saptanmamıştır. Yaş ve bilgisayar yardımlı semen analizi bağımlı motilite parametreleri arasındaki ilişki kullanılan DPBS/Glikoz dilüesi tarafından etkilenmemiştir. Dilüent miktarını dikte eden sperm konsantrasyonu bilgisayar yardımlı semen analizi bağımlı motilite ile bağlantılı bulunmamıştır. Yüksek sperm konsantrasyonu açısından genç ve yaşlı erkekler arasında belirgin fark gösterilememiştir. Yirmi beş ile 55 yaş erkekler karşılaştırıldığında, düz çizgisel hızdaki yaş bağımlı düşüşler, yaşlı erkeklerin spermlerinin birim zamanda %10 daha kısa mesafe aldığını göstermiştir. Ortalama patika hızı ve ortalama düzlemsel hız için yaş bağımlı öngörüler, yaşlı erkeklerin spermlerinin ortalama yol boyunca %9 ve bir noktadan bir noktaya hareketleri boyunca da %6 daha yavaş hareket ettikleri belirlenmiştir. Bu çalışmada yana doğru baş hareketinin amplitüdü üzerinde yaşın bir etkisi gösterilmemiş ve yana doğru baş hareketinin amplitüdü diğer hiçbir hareket veya kinetik parametre ile bağlantılı bulunmamıştır. Yana

doğru baş hareketinin amplitüdü genelde IVF sonucu tahmininde kullanılır. Yana doğru baş hareketinin amplitüdü, servikal mukusu penetre etme ve oositlerle birleşme yeteneğinde olan spermilerin kapasitesiyle bağlantılı olan kuyruk gücünü ölçer. Bilgisayar yardımcı semen analizi bulguları; ileri yaşlarda varolan spermiler ile oosit penetrasyonu ve birleşme kapasitesi direk azalmamakla birlikte azalmış hareketli sperm oranı ve azalmış hareket doğrusallığı sonucu olarak oosite ulaşabilecek daha az sperm üretebilecektir. Çalışmada tüm sperm hareketleri ile ilgili bilgisayar yardımcı semen analizi ölçümleri, klasik konvansiyonel ölçümler ile beraber karşılaştırılmıştır.

Yirmiiki-seksen yaş arası fertil, sağlıklı, sigara kullanmayan 90 erkeğin bilgisayar yardımcı semen analizi kullanılarak, semen kaliteleri, retrospektif olarak analiz edilmiş ve

erkek yaşının sperm hareketi üzerindeki nicel etkileri sorgulanmıştır. Bu analizler sonucunda yaşın semen hacmi üzerine belirgin değil, ancak hız, doğrusallık ve hareket gibi kinetik özellikler üzerinde büyük etkisi olduğu saptanmıştır. Yine yaşlı erkeklerin spermilerinin oosit penetrasyon kapasitesi daha düşük değil ancak penetre olabilecek sperm oranı daha düşük olacaktır. Sonuç olarak bu çalışma ile bilgisayar yardımcı semen analizi bağımlı nicel analizler yaşa bağlı hareketli sperm sayısının azaldığını ve spermelerin birim zamanda kat ettikleri mesafede ve lineer hareket yeteneklerinde belirgin düşüş olduğunu vurgulamaktadır.

Çeviri:

Dr. Gürkan Çoban, Prof. Dr. Necmettin Çıkılı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Varikosel ve şişmanlık arasındaki ilişki

Handel LN, Shetty R, Sigman M.
J Urol 2006; 176: 2138-2140

Bu çalışma anekdotal olarak şişman hastalarda daha az varikosele rastlandığından yola çıkarak, yaklaşık %75-90 oranında sol tarafta görülen varikoselin vücut ağırlığı ile ilgili olup olamayacağını göstermek amacıyla planlanmıştır. Çalışma tek merkezde gözleme dayalı vaka kontrol çalışması olarak 3213 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların boyu, kilosu, varikosel derecesi ve varikoselin hangi tarafta olduğu kaydedilmiştir. Vücut kitle indeksi 25 kg/m^2 altında olanlar normal, 25 kg/m^2 - 30 kg/m^2 arasındakiler şişman, 30 kg/m^2 üzerindeki ise obez kabul edilmiştir. Varikosel derecelendirilmesi ise hafif (Valsalva manevrası ile tespit edilen), orta (Valsalva manevrası olmadan palpabl) ve yüksek dereceli (gözle görülebilen) olarak aynı ürolog tarafından yapılmıştır. Varikosel prevalansını belirlemek için Ki-kare analizi kullanılmış ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hastaların %34'ünün (1093 hasta) varikoseli olduğu ve bunun sol tarafta %27.5, bilateral %5.8 ve sağ tarafta ise %0.7 görüldüğü tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksi dağılımı, 25 kg/m^2 altında 884 hasta (%28), 25 kg/m^2 - 30 kg/m^2 arasında 1549 hasta (%48) ve 30 kg/m^2 üzerinde 780 hasta (%24) şeklinde imiş. Varikoseli olmayan hastaların ortalama vücut kitle indeksi $28.5(\pm 5.6) \text{ kg/m}^2$, varikoseli olan hastaların vücut kitle indeksine göre $26.7(\pm 4.0)$ anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ($p<0.001$). Vücut kitle indeksi normal kabul edilen hastalarda varikosel prevalansı %42.8, 35 kg/m^2 üzerinde indeksi olan hastalarda bu prevalans %13.6 olarak bulunmuş ($p<0.001$). Varikosel derecesinden bağımsız şekilde prevalans, artan vücut kitle indeksi ile düşmekte imiş.

Bu çalışmada 3213 hastanın %72'sinin vücut kitle indeksi 25 veya daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Daha önce vücut kitle indeksinin prevalansına yönelik yapılan bir çalışmada 20-74 yaş arasındaki kişilerin %64'ü şişman olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada ise hastaların %34'ünde varikosel tespit edilmiş ve vücut kitle indeksleri belirgin olarak düşük bulunmuştur. Yine daha önce 43 adolesan hastanın retrospektif incelenmesi şeklinde yapılan bir çalışmada yaşlılarına göre uzun ve ağır olan erkek çocuklarda daha fazla varikosel tespit edilmiş.

Çalışmanın sonuçları değişik şekilde yorumlanabilir. Vücut kitle indeksi yüksek hastalarda, aorta ve superior mezenterik arter arasında artan yağ dokunun sol renal vene olan basıyı azalttığı düşünülmektedir. Ancak bu olasılığı gösterebilmek için sol renal vene basıyı gösteren daha spesifik ve direkt ölçüm yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer olası sebep fizik muayenede varikosel tespitinin kilolu hastalarda artan yağ doku ile beraber zorlaşması olarak gösterilmektedir. Obez hastalarda da yüksek dereceli varikosel kolayca tespit edilirken hafif dereceli varikoselin gözden kaçabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmaya dahil edilenler sadece infertilite nedeniyle kliniğe başvuran erkek hastalardır. Ancak, toplum prevalansının daha iyi açıklanması amacıyla fertil erkek popülasyonunun da dahil edildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çeviri:

Dr. Alper Eken, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Mikrocerrahi subinguinal varikosektomi (MSV) sonuçlarını tahmin etmede renkli doppler USG'nin rolü

Alayman F Hussein

J Urol 2006, 176:2141-2145

Pampiniform pleksustaki venlerin anormal genişlemesi olarak bilinen varikoselde Renkli Doppler USG (RDUSG) ile spermatik ven kan akım parametreleri ve pleksusun boyutu ölçülebilse de bu yöntemin güvenilirliği tartışmalıdır ve diagnostik kriterler net olarak tanımlanamamıştır. Tedavide, MSV yeterli olarak düşünülse de tüm olgularda semen parametreleri iyileşmez. Bu çalışmada, varikosele doğru tanı koyma ve değerlendirmede, varikosektomi sonuçlarını tahmin etmede RDUSG kullanımı değerlendirilmiştir.

Palpe edilebilen varikoseli olan 104 infertil hastanın öykü, fizik muayene, semen analizi, hormon seviyeleri, yatarken ve ayaktaiken valsalva manevrası yaparak ve yapmadan alt testiküler ven çapları değerlendirilip RDUSG'de reflünün derecesi Sarteschi'nin 5 dereceli sınıflandırmasına göre belirlenmiştir.

Hastaların 53'üne sol, 2'sine sağ, 49'una ise 2 taraflı MSV, aynı cerrah tarafından yapılmış. Postoperatif takipte komplikasyon görülmemiş. Postoperatif 3-6. aydaki RDUSG'de venlerde reflü saptanmamış. Postoperatif 3. aydan itibaren aylık semen analizleri ile takip edilmiş. İyileşme indeksi postoperatif ve preoperatif sperm konsantrasyonu, ileri hareketli sperm oranı ve normal morfoloji semen analizi değerlendirilmiş ve 0.5'in üzerindeki iyileşme indeksleri iyi sonuç olarak tanımlanmış. Semen analiz parametreleri Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınlamış olduğu normal değerlerle ve tüm değişkenler RDUSG ile saptanan testiküler ven çapı ve reflü derecesi ile karşılaştırılmış. Bilateral olgularda en geniş testiküler ven ve en yüksek dereceli reflü kullanılmış.

RDUSG ile ölçülen ortalama ven çapı sağda $2,3 \pm 0,5$ mm ($1,5=3,3$) solda $2,9 \pm 1,1$ mm ($1,7=6,5$) testisin alt polündeki venlerdeki testiküler ven çapı ile reflü insidansı arasında anlamlı ilişki bulunmuş. Ven çapı 2,5 mm.den düşük olguların %50'sinde, 2,5 mm.den büyük olanların %85'inde reflü saptanmış.

MSV sonrası, çapı 2,5 mm.den büyük olan (58/104 hastada) olguların iyileşme indeksleri, çapı 2,5 mm.'den

düşük olanlara göre anlamlı derecede yüksekmiş. Benzer şekilde RDUSG'de saptanan yüksek dereceli reflüler de iyileşme indeksinde anlamlı yükselme oranlarını görmüş.

MSV, semen parametrelerini iyileştirir, spontan gebelik olasılığını artırır aynı zamanda yardımcı üreme yöntemlerine gereksinimi de azaltır. MSV ile sperm konsantrasyonunda %58.7, sperm motilitesinde %27.9 ve normal sperm morfolojisinde %17.3 oranında iyileşme (iyileşme indeksi >0.5) elde ettik. Sonuçlar Kumar, Guptan ve Steckel'in yayınladığı iyileşme oranları ile uyumlu bulunmuş. Az sayıda yazar varikozel boyutu ile sperm kalitesi arasında korelasyon bulamamıştır.

Dhabuwala, subklinik varikozel nedeniyle varikosektomi yapılan infertil erkeklerin %50'sinde fertilitate oluştuğu, klinik varikoselli hastalarda bu oranın %47 olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar ile RDUSG'nin infertil erkeklerde subklinik varikoseli saptamada önemli olduğu vurgulanmış ve bunların bağlanması ile sperm konsantrasyonunda ve motilitesinde artışlar saptanmıştır. Serimizde büyük oranda bilateral varikosektomi olma nedeni, RDUSG ile karşı tarafta subklinik varikoselin tespit edilmesidir.

Ultrason ile varikozel saptanmasında farklı kriterler tanımlanmıştır. Jarow, subklinik varikosektomi sonrası iyi sonuç için venöz çapın 3 mm.'den büyük olması gerektiğini belirtmiştir. RDUSG ile venöz çapı 2 mm.'nin altında olan damarlarda reflü değerlendirilemediği için eşik değer 2 mm olarak belirlenmiştir. Özellikle nüks eden vakalarda olmak üzere, RDUSG ile testiküler vende reflü saptanması varikozel tanısında anahtar rol oynar. İlginç olarak Gr 1 ve Gr 2 varikoselli olgularda, varikosektomi sonrası iyileşme indeksi oldukça düşükmüş.

Bu makalede yazar varikoselin doğru olarak tanınması ve derecelendirilmesinde, varikosektomi sonuçlarını tahmin etmede RDUSG'nin etkin bir yöntem olduğunu vurgulamış ve klinik palpabl varikoseli olan hastalarda subklinik karşı taraf varikoseli saptamada, testiküler ven

çaplarının ölçümünde, varikoselektomi sonuçlarını tahmin etmede ve reflü derecesini belirlemede RDUSG'yi rutin olarak önermiştir. Skrotal USG ve Doppler'e dayanarak, testiküler ven çapı 2.5 mm.'nin üzerinde olan ve reflü saptanan olgularda, semen parametrelerindeki iyileşme-

den dolayı varikoselektomi yapılmasını önermiştir.

Çeviri:

Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Andoğan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmlı erkeklerde klinik değerlendirme ve GnRH reseptörü ile KAL1 genlerinin moleküler analizi

Versiani BR, Trarbach E, Koenigkam-Santos M, Carlos dos Santos A, Elias LLK, Moreira AC, Latronico AC and de Castro M. *Clinical Endocrinology*, 2007; 66: 173-179

İzole GnRH eksikliği olan hastalarda idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH) belirti ve bulguları kural olmak kaydı ile diğer klinik özellikler geniş bir spektrumu oluşturmaktadır. Nadir görülen bir hastalık olduğundan, genellikle seri oluşturmak ve birtakım algoritmalar oluşturmak oldukça zordur. Son 15 yılda, IHH'nin genetik temeli ile ilgili birçok moleküler mekanizma çalışılmış ve değişik IHH formları tanımlanmıştır. İlk tanımlanan gen GnRH reseptörü (GnRHR) geni olup, mutasyonları koku alma duyusu normal olan IHH'li hastaların %2'sinden sorumludur ve otozomal resesif geçiş gösterir. IHH'nin anozmi ile birlikte olan şekline Kallmann sendromu (KS) denmektedir. KS'nun büyük çoğunluğu sporadik olup, familial formlarında üç değişik geçiş şekli bildirilmiştir (X kromozomuna bağlı, otozomal dominant ve otozomal resesif). Bu formlarda anozmi dışında renal anomaliler, işitme kaybı, diş agenezisi, yarı dudak/damak, serebellar bozukluklar, mental retardasyon ve şizofreni gibi ek patolojiler görülebilmektedir. KS'nun X'e bağlı geçiş gösteren formunda sorumlu gen, KAL1 geni olup, 1991 yılında tanımlanmıştır. Son zamanlarda hastalığın otozomal dominant şeklinden KAL2 geni (Fibroblast büyüme faktör reseptörü 1=FGFR1) mutasyonlarının sorumlu olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada hipozmi/anozmisi olan veya olmayan IHH'li 26 Brezilya'lı erkeğin klinik bulguları ile GnRHR ve KAL1 genlerinin moleküler analizleri gözden geçirilmiştir. Hastaların endokrin durumlarının değişik bir spektrumda hipogonadizmi gösterdiği saptanmış, 4'ünde parsiyel hipogonadizm, 22'sinde ise komplet hipogonadizm tanımlanmıştır. Parsiyel olanların dışında GnRH stimülasyon testine erken yanıt alınamamıştır. İki hastanın penis ve testis gelişimi normal olmasına rağmen, bu hastaların impotan ve infertil oldukları saptanmıştır. IHH'li 26 hastanın 22'si

(%85) KS olarak sınıflandırılmıştır. KS'lu hastaların %79'unun beyin MR'larında olfaktör bulbus/sulkus anormallikleri (hipoplazi, aplazi gibi) saptanmıştır. KS'lu hastaların %81'inde hipozmi/anozmi (14'ünde anozmi, 5'inde orta derecede hipozmi ve 3'ünde normal koku alma duyusu) saptanmıştır.

Yine KS'lu hastaların 1/3'ünde renal anomali (unilateral aplazi, hipopazi, çift toplayıcı sistem, ektopi gibi) ve %45.5'inde aile hikayesi bildirilmiştir. Hastaların 10'unda inmemiş testis, 3'ünde şizofreni, 2'sinde işitme güçlüğü ve birkaçında mental retardasyon, strabismus, yarı dudak/damak, diş agenezisi gibi ek patolojiler bildirilmiştir.

Hastaların hiçbirinde GnRHR gen mutasyonları saptanmamıştır. KS'lu hastaların %12'sinde KAL1 geni mutasyonları saptanmıştır. Bu mutasyonların ikisi yeni tanımlanan mutasyonlar (N304S ve S478X) iken, diğer ikisi daha önce tanımlanmış olan rs808119 ve rs809446 gibi iki tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism=SNP) mutasyonlarıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma IHH'li hastaların hipogonadizm kliniği yanında çok değişik ek klinik belirti ve bulgulara sahip olabileceğini yani IHH'in bütün hastalarda aynı derecede olmayabileceğini ve heterojen bir hastalık spektrumu olabileceğini konfirme eden ve iki yeni KAL1 geni mutasyonu ortaya çıkaran önemli bir çalışmadır. Ayrıca yazarlar, KS'nun yalnızca %12'sinde KAL1 geni mutasyonu saptanması nedeniyle, geri kalan KS'lu hastalarda başka genetik ve çevresel faktörlerin rol alabileceğine ve bu konuda yeni çalışmalara gereksinim olduğuna dikkat çekmektedirler.

Çeviri:

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Human menopozal gonadotropin tedavisinin, infertil erkeklerdeki testiküler kan akımı ve seminal plazma nitrik oksid düzeyi üzerine etkisi

Matteo M, Cicinelli E, Baldini D, Cho YS, Ignarro LJ, Vitarelli A, Boffoli D, Greco P.
Int J Androl. 2006 Aug;29(4):441-5.

Gonadotropin tedavisinin in vitro fertilizasyon (IVF) siklusunda, sperm kalitesi ve fertilizasyon sonuçları üzerine olumlu etkileri olduğu, yapılmış olan çalışmalarda gösterilmiştir. Şiddetli oligoastenoteratospermi (OAT) olgularında uzun süreli gonadotropin tedavisinin intratestiküler vasküler rezistansı azaltarak kan akımını arttırdığı bulunmuştur. Artmış kan akımının spermatogenezi olumlu etkilediği düşünülmüştür. Son çalışmalar, nitrik oksit (NO)'in testis regülasyonu ve sperm fonksiyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. İn vitro çalışmalarda NO'nin, insan ve fare spermatozoa motilitesini, fare spermatozoa akrozom reaksiyonunu ve insan spermatozoasının zona pellucida bağlanma kabiliyetini arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmanın amacı OAT'li hastalarda gonadotropin tedavisinin semen parametreleri üzerine olası etkileri ve bu etkilerin oluşumunda nitrik oksit rolünü araştırmaktır.

Bu çalışma, OAT bulunan normogonadotropik 20 hastaya 3 ay boyunca haftada 3 kez 150 IU hMG tedavisi uygulanarak yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki serum hormon düzeyleri (FSH, LH, T, E2), semen parametreleri, testis volümleri, seminal plazma Nitrit/Nitrat konsantrasyonu ve intratestiküler rezistif indeks (RI) değerleri tayin edildi. Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen parametreler Wilcoxon testiyle analiz edildi.

Başlangıçta FSH, LH, T, E2'nin serum değerleri normal düzeydeydi. Serum FSH seviyesi 3. ayda belirgin artış gösterirken, LH,T,E2 seviyelerinde artış gözlenmedi. Tedavi sonunda semen parametrelerinde, seminal plazma Nitrit/Nitrat konsantrasyonunda, ve testis hacminde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tedavi sonunda her iki testisin RI değerleri, başlangıç değerlerine göre belirgin olarak düşük saptandı ($p=0.012$ sağ testis , $p=0.005$ sol testis).

Bu çalışma; uzun süreli hMG tedavisinin, intratestiküler kan akımını arttırdığını, fakat NO seminal plazma seviyesinde artışa neden olmadığını gösterdi. Endotelial nitrik oksit sentaz'ın (eNOS) protein ekspresyonunda görev-

li olduğu bilinmekle birlikte, kadın üreme sistemindeki hormonal stimülasyonun da, eNOS gen ekspresyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. eNOS ekspresyonunun gonadotropin ile uyarılmış rat overlerinin foliküler büyüme safhasında, granüloza ve teka hücre katmanlarını arttırdığı gösterilmiştir. İnsan spermatozoa ve testisi üzerinde NO'nin lokal üretimi ve aktivitesi olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar sodyum nitroprusit'in (NO donörü) astenozoospermik infertil örneklerde, sperm kalitesini ve fertilizasyon potansiyelini arttırdığını göstermiştir. Bu etkiyi serbest radikalleri temizleyerek ve sperm membranlarını peroksidatif hasardan koruması ile yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca eNOS ekspresyonu astenozoospermik hastalarda normozoospermik hastalara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda ekzojen hMG stimülasyonunun sperm ve seminer tubullerde NO üretimini arttırmadığını, bu sebeple gonadotropin tedavisinin sperm fonksiyonları üzerindeki pozitif etkisinin seminal plazma NO seviyesi ile ilişkisi ortaya konulamamıştır.

Bu çalışma sonunda; FSH tedavisi sonrasında, testiküler RI değerinde belirgin azalma görüldü ve hMG'nin testiküler kan akımı üzerine olan pozitif etkisi teyid edildi. Bu bulgular Bergh ve arkadaşlarının erişkin ratlara gonadotropin uygulamasından 24 saat sonra testiküler kan akımında 2 kat artış buldukları sonuçlarla uyum göstermektedir. İnagami ve ark. NO indüklenmesinin, testiküler vasküler sistem relaksasyonu ile sonuçlanan c-GMP seviyesindeki artışı göstermiştir. Sonuçta; ekzojen hMG tedavisi sonrasında seminal plazma NO düzeylerinde farklılık saptanmamasına rağmen, intratestiküler damarlarda görülen vazodilatör etkide, NO rolünün yeni araştırmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

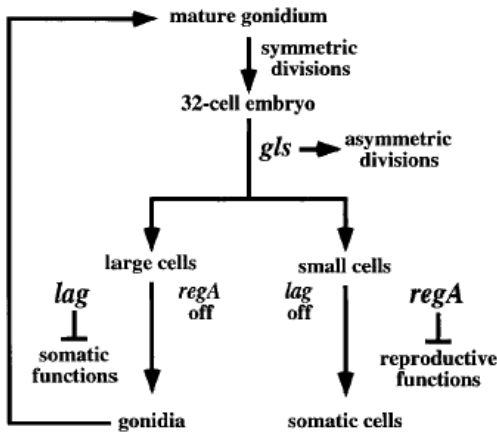
Çeviri:

Dr. Cem Gülçin, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD

Hücre farklılaşması konusunda bildiklerimiz Volvox'larla artmakta

Kaynak: BioEssays 24:3-7, 2002'den çevrilmiştir.

Canlıların gelişimi sırasında koloni yaşamından çok hücreli yaşama geçiş volvox'lar ile başlar. Volvox; binlerce kamçılı yeşil algden meydana gelmiş, germ ve soma olmak üzere 2 hücre tipine sahip, koloni yaşamı gösteren bir organizmadır. Volvox'un önemi üreme olaylarındaki özellikleridir. Daha önceki tek hücrelilerde her hücre üreme fonksiyonu görürken, ilk defa volvox'da her hücre üreme fonksiyonu yapmamaya başlamıştır! Bu özelliği sadece koloninin arka kısmında lokalize az sayıdaki hücre (artık üreme hücreleri denmeye başlar) yerine getirir. İşte ilk defa üreme hücreleri dışındaki vücut (somatik) hücre tanımı volvox'da kullanılmaya başlar (Demirsoy A: Kalıtım ve Evrim, 11. baskı, Meteksan, Ankara, 2000).



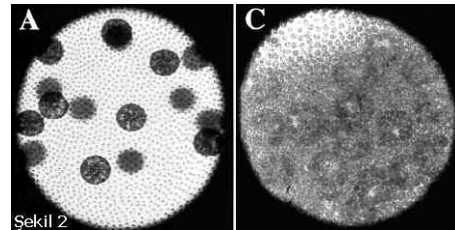
Şekil 1

Bu grubun bir üyesi olan Volvox carteri üzerinde yapılan araştırmalar, genomunda bulunan regA geninin represör görevi gören bir transkripsiyonel faktörü kodlayarak, somatik hücrelerden üreme hücrelerinin gelişmesini baskıladığını göstermiştir (Şekil 1). regA'nın eksprese edilmesi de bir çok faktör tarafından kontrol edilmektedir. Volvoxlar üzerinde yapılan araştırmalar, germ-soma hücre ilişkileri üzerinde son derece aydınlatıcı sonuçlar vermiştir.

Volvox carteri'nin erişkin formları 16 adet aseksüel üreme hücresi taşır (Şekil 2A). Bu hücrelere "gonidia" adı verilir. Aseksüel üreme döneminde bu gonidialar 8 saat içeri-

sinde 11-12 kez hücre bölünmesi geçirirler. Bu bölünmeler sırasında diğerlerinden daha büyük 16 hücre gelişir. İleride üreme hücrelerini oluşturacak bu hücreler farklılaşmaya ve büyümeye başlarlar. Diğer küçük hücreler ise çoğalmaya devam ederek çift kuyruklu somatik hücreleri oluştururlar. Aslında hücrelerin asimetrik bölünmeleri son derece önemlidir. Çünkü 8mm'den büyük hücreler gamet yönünde gelişirken, daha küçük diğer hücreler somatik grubu yaparlar.

Volvox genomunda asimetrik bölünmeyi idare eden lokusun gonidialless (gls) olduğu anlaşılmıştır. Gerçekten de gls lokusunda bir mutasyonun ortaya çıkması durumunda tüm hücreler küçük kalmakta ve sonuçta hiç germ hücresi gelişmemektedir. Diğer yandan bir başka lokus olan lag (late gonidia) bölgesinin mutasyonlarında ise gelişen hücreler daha büyük hacim kazanarak ileride gametlere, sonra da gonidialara farklılaşım gösterirler (Şekil 2C). O halde lag lokusu gonidia bölgesinde somatik hücrelerin gelişmesini baskılayarak gamet gelişimini desteklemektedir. Üçüncü lokus ise RegA lokusu olup, somatik hücrelerin reproduktif fonksiyonlarını baskılayan bir faktörün yapımını kodlar. Dolayısıyla bu bölgedeki mutasyonlarda hücreler küçük kalır ama tamamen üreme fonksiyonu (gonidia) gösterirler.



Şekil 2

Volvoxlardan edindiğimiz bu bilgiler, çok hücreli hayvanlar aleminde üreme fonksiyonlarının gelişimi hakkında bilgilerimizi önemli ölçüde artırmıştır.

Çeviri:

Prof. Dr. Kaan Aydos

Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi

Non-immun postpubertal erkeklerde kabakulak orşiti: Erkek fertilitesi üzerinde yeniden güçlenen bir tehdit

Philip J, Selvan D, Desmond AD
BJU Int 2006; 97:138-141

Kabakulak sıklıkla kendini sınırlayan, bir paramiksovirus enfeksiyonudur. Genelde 5-9 yaş arası çocukları etkilemektedir. Aşılama programları sonrası görülme sıklığında belirgin bir azalma olmuştur. Pre-pubertal dönemde genelde parotit ile sınırlı kalırken post-pubertal dönemde orşit görülme sıklığı %40 düzeyine kadar ulaşmaktadır. Kabakulak orşiti ile erkek infertilitesi arası ilişki bilinmekle beraber post-pubertal erkeklerdeki risk bilinmemektedir. Orşit genelde parotitten 4-8 gün sonra ortaya çıkmakla birlikte süre 6 haftaya kadar uzayabilmektedir.

Bu çalışmada post-pubertal kabakulak orşitinin fertilité üzerine etkisi incelenmiştir. Acil servise olası epididimo-orşit tanısı ile başvuran 17-83 yaş arası 195 hasta değerlendirilmiştir. Bunlardan ortalama yaşı 23 (19-38) olan ve epididimo-orşitten ortalama 5.2 (4-11) gün önce parotit tarifleyen 25 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu gruptaki tüm hastaların kabakulak aşısı olmadığı yada konu hakkında bilgisi olmadığı saptanmıştır. Hastalar fizik muayene, serum lökosit sayısı, idrar analizi, idrar kültürü ve skrotal USG ile değerlendirilmiştir.

Hastalardan 22'sinde (%88) unilateral, 3'ünde (%12) ise bilateral orşit saptanmıştır. Serolojik incelemede 8 hastada spesifik IgG ve 6 hastada spesifik IgM varlığı tespit edilmiştir. Torsiyonu ekarte etmek amacıyla 16 ve 21 yaşlarındaki 2 hastada skrotal explorasyon gereksinimi olmuştur. Ciddi semptomları olan hastalar hospitalize edilmiştir. Ortalama hospitalizasyon süresi 1.9 gün (1-4 gün) olarak belirlenmiştir.

Tüm hastalara analjezi, skrotal elevasyon ve hidrasyon ile destek tedavisi, gerektiğinde antibiyoterapi uygulanmıştır. Günümüze kadar takibi yapılabilen 10 hastadan birinde süregelen testiküler ağrı, 1 hastada testis kıvamında

değişiklik, 1 hastada testis boyutunda belirgin azalma ve yine 1 hastada belirgin testiküler atrofi saptanmıştır.

Orşit kabakulağın genellikle kendini sınırlayan bir komplikasyondur. Viral enfeksiyon, lenfatik infiltrasyona bağlı interstisyel ödeme neden olmakta, bunun sonucunda germinal epitelyumda atrofi ve seminifer tübüllerde hyalinizasyon sonucu testislerde atrofi ve fibrozis görülebilmektedir. Tedavide temel olarak destek tedavisi gündeme gelmektedir. Akut fazdaki tübüler hasarı ortadan kaldırmak için stilbestrol, anti-inflamatuvar ajanlar, steroidler ve immunglobulinler gibi farklı tedaviler gündeme gelmiştir. Ancak bu tedavilerden hiçbirinin hastalığın yada komplikasyonlarının seyrini değiştirdiğine dair net bir veri yoktur. Bazı çalışmalarda ise interferon- $\alpha 2b$ tedavisi verilen ve verilmeyen gruplar karşılaştırılmış, semptomların gerileme süresinin tedavi grubunda daha kısa olduğu ve bu grupta hiç testiküler atrofi gelişmediği gösterilmiştir. Tunika albugineanın bariyer etkisi ile şiddetli ödemin testiküler kompresyonu sonucu seminifer tübüllerde nekroz oluştuğu ve tunika albugineanın erken insizyonu ile bu basıncın ortadan kaldırılabileceği de savunulmuştur. Bir diğer çalışmada ise kabakulak orşiti ve sebep olduğu testiküler atrofının testiküler maligniteler için predispozan olabileceği speküle edilmiştir. Orşit sonrası testiküler ağrı ve hassasiyet, testis volümünde azalma, palpasyonla testis kıvamında değişiklik testiküler hasarın göstergesi olabilir. Post-pubertal kabakulak orşiti fertilitéyi tehdit edebileceği için MMR aşısı ile pre-pubertal dönemde immunizasyon önemlidir.

Çeviri:

Dr. Mehmet Umul, Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sağlıklı sigara içmeyen erkeklerde yaşın sperm DNA hasarı üzerine etkileri

Schmid TE, Eskenazi B, Baumgartner A, Marchetti F, Young S, Weldon R, Anderson D, Wyrobek AJ.
Hum Reprod. 2007 Jan;22(1):180-7

Yaşlı ebeveynlerin çocuk sahibi olma istekleri ile artan yaşın genetik olarak defektif sperm üretimi ve genetik geçişli hastalıklar üzerine etkileri hakkında araştırmalar artmıştır. Kadın fertilitesi 4.dekadla birlikte oositlerin kaybına bağlı olarak belirgin bir şekilde azalmakta ve yaşlı annelerde düşük, trizomi ve kromozomal defektli bebek sahip olma oranı artmaktadır. Erkek fertilitesi de artan yaşla birlikte azalıyor gibi görünse de ileri yaşlarda dahi spermatogenez devam etmektedir. Bununla birlikte, artan baba yaşıyla ortaya çıkabilecek anormal gebelikler ve kalıtsal etkiler hakkında bilgiler sınırlıdır.

Bu çalışmada sağlıklı, sigara içmeyen bireylerde erkek yaşı ve sperm DNA hasarı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ayrıca yaşam tarzı ile ilişkili faktörlerin sperm DNA hasarı üzerine etkisi de incelenmiştir. Ortalama yaşı 46.4 (22-80) olan 80 gönüllü erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya fertilité sorunu olmayan, en az son 6 aydır sigara içmeyen, vazektomi veya inmemiş testis öyküsü olmayan bireyler dahil edilmiştir. Hastalara posta yoluyla bir kılavuz ve bir semen toplama kabı ile medikal ve üreme öyküsü, sosyodemografik veriler, meslek, diyet ve yaşam tarzını sorgulayan bir anket gönderilmiştir. Tüm örnekler soğuk zincir ile taşınmıştır. Her örnek alkali ve nötral ortamlarda incelenmiştir. Örnek toplanmasından incelemeye kadar geçen süre, cinsel perhiz süresi, örneğin alındığı mevsim, olası kimyasal madde maruziyeti, radyasyon maruziyeti, tütün kullanımı, alkol ve kafein alımı, ilaç kullanımı, hipertansiyon gibi kronik hastalık öyküsü, kalp hastalıkları ve diyabet, genitoüriner sisteme ait hastalıklar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, geçmişteki infertilite öyküsü, etnik köken, vücut kitle indeksi ve diyetle ilişkili faktörler eşlik eden potansiyel kovaryasyonlar olarak belirlenmiştir. Sonuçlar multipl lineer regresyon analizi ve Pearson korelasyon analizi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Alkali ortamda artan yaş ile sperm DNA hasarı istatistiksel anlamlı şekilde artarken ($p=0.002$), nötral ortamda belirgin farklılık yoktur. Lineer regresyon analizi ile sperm kuyruk DNA hasarında yıllık %0.18 artış saptanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonu ve tütün kullanımı öyküsü de alkali ortamda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde DNA hasar artışına neden olmaktadır ($p<0.05$). Fazla miktarda kafein tüketimi de nötral ortamda DNA hasarında anlamlı artış yapmaktadır. Konvansiyonel sperm analizinde saptanan sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı ve total progresif motil sperm sayısı ile DNA hasar yüzdesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0.01$). Günlük ortalama kalori alımı >1730 kcal olanlarda, düzenli alkol alanlarda ve cinsel perhiz süresi 5 günden fazla olanlarda da DNA hasarı üzerine anlamlı negatif etkiler belirlenmiştir. Ek vitamin alanlarda ise DNA hasarının daha az olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Bu çalışma ile sağlıklı, sigara içmeyen erkeklerde artan yaş ile alkali ortamda sperm DNA hasarının arttığı gösterilmiştir. Bu daha önce IVF programında olan 60 erkeğin incelendiği bir çalışma ile benzer sonuçları içermektedir. Yaşlanan erkeklerde artan DNA hasarlı sperm üretimi yaşla birlikte genital sistemdeki çoğalan oksidatif strese bağlı olabilir. Yanı sıra DNA hasarlı spermilerin apoptozisindeki azalma ile yaşlanan erkeklerde DNA hasarlı sperm oranları artabilir. Bu verilere göre ebeveynliği ileri yaşlara erteleyen erkekler başarısızlık veya anormal gebeliklerle karşılaşabilir. İlerleyen yaşla kadın fertilitesindeki azalma konusunda pek çok veri mevcutken yaşlanan erkeğin fertilitesi ve yaşam tarzına ait faktörleri değerlendiren yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Çeviri:

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

Çocuklarda ve adölesanlardaki varikoselin tedavisinde uygun cerrahi yöntemin seçiminde doppler ultrasonografinin yeri

Cimador M, Rita Di Pace M, Peritore M, Sergio M, Castagnetti M, De Grazia E.
B J U Int 2006; 9 7: 1291 – 1297.

GİRİŞ

Varikosel, zaman içerisinde ilerleyerek spermatogenez bozar ve aynı tarartaki gonadda hacim azalmasına yol açarak infertiliteye yol açar. Bundan dolayı tanı anında varikoselin düzeltilmesi önerilir. Varikosel düzeltildiğinde hasta ne kadar genç ise varikosel kaynaklı zarar o kadar az olur. Ancak doğru tedavi yöntemi hala tartışmalıdır. Kullanılacak standart teknik cerrahi sonrası düşük oranda nüks ve komplikasyona yol açmalıdır.

Birçok araştırmada değişik tekniklerin sağladığı faydalar ve sonuçları araştırılmıştır. Kısa dönem sonuçları benzer olmakla birlikte açık mikrocerrahi yönteminin uzun dönemde biraz daha fazla oranda komplikasyona (nüks ve hidrosel) yol açtığı saptanmıştır. Son zamanlarda transperitoneal laparoskopik ve retroperitonoskopik yöntemlerin uygulanabilir olduğu ve sonuçlarının açık cerrahi yada radyolojik tedavilerle karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir.

Ancak bugüne kadar cerrahi yöntemin seçiminde varikoselin değişik etyopatogenetik tipleri çok göz önüne alınmamıştır. Laparoskopik veya retroperitonoskopik yaklaşımda yada internal spermatic venin sklero-embolizasyonunda varikosel Palamo tekniğine göre düzeltilmiştir; tedavi bundan dolayı sadece Coolsaet tip-1 varikosellerde başarılı olmuştur. Venografik çalışmalarda varikosellerin üçte ikisinin Coolsaet tip-1 grubundan oluştuğu gösterilmiştir. Diğer hastalarda venöz reflünün iliak-deferansiyel reflü gibi diğer bileşenlerinden dolayı, kalıcı veya nüks varikosel görülebilir.

Bunlardan dolayı bu çalışmanın amacı varikosele yol açan spermatic venleri ve reflüye yol açan kollateral venleri belirleyerek hastalara uygun cerrahi yöntemlerin belirlenmesinde renkli Doppler ultrasonografinin kullanılabilirliğini araştırmaktır.

HASTA VE YÖNTEMLER

3 yıl boyunca klinik olarak sol varikoseli olan 42 hasta

(ortalama yaş 10.25, 6-16 yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. Bütün hastalara cerrahi öncesi ayakta ve yatarak inguinal ve skrotal RDUS yapılmıştır.

Ölçümler sonunda testiküler hipotrofi kriteri olarak her 2 testis arasında 2ml'den fazla fark veya daha genç hastalarda %20'den fazla fark kabul edilmiştir. Dilate venlerin transvers çapları ölçülmüş, maksimum normal çap 3 mm olarak kabul edilmiş ve intratestiküler venöz reflü araştırılmıştır.

Sadece internal spermatic vende reflü varsa renal-spermatic ven reflüsü olduğu anlaşılmıştır (Coolsaet tip-1 varikosel). Eğer internal spermatic vende ve deferansiyel vende reflü mevcutsa, bu durumda renal-internal spermatic ven ve iliak-deferansiyel reflü olduğu anlaşılar (Coolsaet tip-3 varikosel). Açık cerrahi esasında deferansiyel venler vas deferensin yanında görülebilir.

Coolsaet tip-1 varikoselli hastalarda transperitoneal Palamo yöntemine göre laparoskopik tedavi uygulanırken, Coolsaet tip-2 (izole iliak-deferansiyel reflü) ve tip-3 varikoselli hastalara subinguinal lenfatik koruyucu mikrocerrahi yöntemi uygulanmıştır.

Cerrahi sonrası 1, 3 ve 12. aylarda ve her yıl RDUS ile kontroller yapılmıştır. Varikoselin evresi ve fiziki görünüm veya semptomlar arasında klinik korelasyon saptanmamıştır.

Tedavi sonrası (0.5-3 yıl) hiçbir hastada reflü saptanmamıştır. 13 hastada dilate venler görülmüştür. Bu hastaların 2'sinde 1 yıl sonunda dilate venler sebat etmiştir. Laparoskopi uygulanan 2 hastada hidrosel gelişmiştir ancak kendiliğinden düzelmiştir.

TARTIŞMA

Literatürdeki yapılan çalışmalara uygun olarak bütün evre-3 varikoseller ile ipsilateral testis volüm kaybı 2ml'den fazla olan (veya daha genç hastalarda >%20 kayıp) ve/veya testiküler semptomu olan evre-2 varikoseller te-

davi edilmiştir.

Araştırmamıza göre varikoselin tedavi yöntemi seçimindeki karar Coolsaet tipine göre verilmelidir.

RDUS kullanımı ile mikrocerrahi subinguinal ven ligasyonundaki %2.5 olan rekürrens oranı seçilmiş hastalarda açık cerrahi veya laparoskopi uygulanarak %0'a indirilebilmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışma ile Coolsaet tiplerini belirlemede invaziv bir yöntem olan venografiden farklı bir yöntem ortaya konmuş ve varikoselin patofizyolojisini daha iyi anlama fırsatı yakalanmıştır.

Çeviri:

Dr. Murat Çiloğlu, Dr. Mesut Yeşil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Mikrocerrahi varikoselektominin pozitif etkileri, bilateral onarım yapılan erkeklerde tek taraflı onarım yapılanlara göre daha fazladır.

Libman J, Jarvi K, Lo K, Zini A.
J Urol. 2006, 176(6): 2602–2605.

Varikosel infertil erkeklerde en sık teşhis edilen ve düzeltilebilen patolojidir. İnfertilite nedeniyle araştırılan erkeklerin %35'inde ve erişkin erkek popülasyonunun yaklaşık %15'inde klinik varikosel tespit edilmektedir. Sıklıkla bozulmuş erkek fertilité potansiyeli ile birliktelik göstermesine rağmen varikoselli erkeklerin büyük bir kısmının (%75) fertil olduğu da gerçektir. Ayrıca varikoselektominin erkek fertilitesindeki etkileri, çalışmaların çoğunun kontrol grubu içermemesi ve az sayıda parametre üzerinde gerçekleştirilmesi nedeniyle tartışmalıdır. Bununla birlikte sperm parametreleri fertilité durumu ile korelasyon göstermemektedir ve mevcut az sayıdaki çalışmada gebelik oranları hakkında yeterli bilgi verilmemektedir.

Bilateral varikoselin tek taraflı varikosele göre erkek fertilité potansiyelinde daha fazla negatif etki yapması ve varikoselin düzeltilmesinin faydalı olduğu belirtilmektedir. Bilateral varikoselin düzeltilmesi ile fertilité potansiyelinde tek taraflı onarıma göre daha fazla düzelme olabileceği düşünülebilir. Bu amaçla iki taraflı ve tek taraflı varikosel onarımının sonuçlarını (sperm parametreleri, gebelik oranları, üremeye yardımcı teknik kullanımı açısından) karşılaştırdık.

Temmuz 1996 ile Aralık 2002 yılları arasında infertilite nedeniyle başvuran çiftler retrospektif olarak incelendi. İnfertilite süreleri 1 yıl ve daha fazla olan, klinik varikoselli ve anormal sperm parametreleri olan 369 kişiye varikoselektomi uygulandı. Tek taraflı mikrocerrahi varikoselektomi yapılan 212 kişi ile bilateral mikrocerrahi varikoselektomi uygulanan 157 kişi iki gruba ayrıldı. Grade III varikosellerin oranı bilateral onarım yapılan grupta %21 iken, tek taraflı varikoselektomi grubunda %9,6 idi ($p=0.16$). Postoperatif sperm konsantrasyonu her iki grupta da belirgin şekilde artmış olarak bulundu (Bilateral grupta 6,6 milyon/ml, unilateral grupta 5,8 milyon/ml). Sperm motilitesindeki düzelme bilateral onarım yapılan grupta daha fazla bulundu (%8'e karşın %4,4, $p<0.05$). Sperm morfolojisindeki düzelme az olmakla birlikte unilateral grupta daha

fazlaydı(%1,5' e karşın %1,8)

Çalışmaya dâhil edilen 369 çiftin 258'inin gebelik sorgulamalarına ulaşıldı. Tek taraflı onarım yapılan 212 çiftten 148'inin (%70), çift taraflı onarım yapılan 157 çiftten 110'unun (%70) gebelik durumları değerlendirildi. Bilateral grupta üremeye yardımcı teknik (ART) kullanım oranı %51 (56/110) iken, tek taraflı onarım grubunda bu değer %64 (95/148) olarak bulundu. Bilateral grupta ART uygulamaları sonucunda 14 gebelik (%25) elde edilirken, tek taraflı onarım yapılan grupta 21 gebelik elde edildi (%22). Spontan gebelik oranları ise bilateral grupta %49, unilateral grupta %36 olarak bulundu. Toplam gebelik oranları da sırasıyla bilateral grupta %62, unilateral grupta %50 olarak hesaplandı.

Bilateral ve unilateral varikoselektomi, postoperatif semen parametrelerinde anlamlı düzelme sağlamıştır. Bilateral ve unilateral varikoselektomi sonrası spontan gebelik oranları önceki çalışmalarda bildirilenlerle benzerdir. Bilateral varikoselektominin sperm motilitesinde unilateral onarıma göre daha fazla düzelme sağladığı gözlenmiştir. Bilateral varikoselektomi ile ilişkili olarak sperm kalitesinde daha fazla düzelme ve daha yüksek gebelik sonuçları; varikoselin erkek fertilité potansiyeli üzerine zararlı etkileri (iki taraflı varikosel tek taraflı varikosele göre daha fazla etkiler) olduğu görüşünü desteklemektedir. Varikoselin düzeltilmesi olumlu etkide bulunmaktaysa da bilateral ya da unilateral olması ile doğru orantılı olarak değişmektedir.

Bu çalışma tek taraflı ve bilateral varikoselektomiden sonra gebelik sonuçlarının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Tek taraflı onarım gören grupta IUI başarısı bilateral onarım görenlerden daha fazla bulunmuştur. Toplam gebelik oranı bilateral grupta daha fazla iken, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çeviri:

Op. Dr. Erim Ersoy, Op. Dr. Turgay Akgül

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

Swim-up ile seçilmiş insan sperminde ultrastrüktürel ve DNA fragmantasyon analizleri

Piomboni P, Bruni E, Capitani S, Gambera L, Moretti E, La Marca A, Leo VD, Baccetti B.
Arch Androl. 2006 Jan-Feb;52(1):51-9.

Semen örneği ilk alındığı haliyle sperm hücreleri yanı sıra, genç germinal hücreler, lökositler, eritrositler ve değişik miktarda epiteliyal hücreler de içerebilir. Bu nedenle spermatozoa dışındaki hücreler ve kalitesi düşük spermeleri ayırmak için yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulamasında kullanılacak semen örneği hazırlama işlemine tabi tutulur. Bu amaçla, swim-up, percoll gradient, purperm gradient, glass-wool filtrasyon ve Wang's tüp yöntemleri kullanılmaktadır. Tanımlanmış olan bu farklı sperm hazırlama yöntemlerinin YÜT sonrası fertilizasyon, implantasyon veya gebelik oranları üzerine birbirlerine bir üstünlükleri gösterilmiş değildir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda (ICSI) doğal yol atlandığı için seçilen spermatozoanın yapısal sağlamlılığı ve kromatin durumu oldukça önemlidir. Kruger kriterleri sperm organellerini hassas olarak değerlendiremez. Spermin ultrastrüktürel özellikleri YÜT başarısı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) flajel hareketi ve akrozom reaksiyonu gibi fonksiyonel ünitelerdeki yapısal sağlamlığı saptayabilen yegane araçtır. Bu çalışmada swim-up yöntemi kullanarak, sperm hazırlama öncesi ve sonrası örneklerde TEM ile spesifik ultrastrüktürel sperm özellikleri ve TUNEL yöntemiyle fragmente DNA (nekroz, apoptoz) oranlarının saptanarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

İnfertil 17 hasta bu amaçla çalışmaya alındı. Klasik infertilite değerlendirmesini takiben ejakülatta hazırlanma öncesi ve sonrası sperm sayı ve hareketliliği tayini, TUNEL ile fragmente DNA (nekroz, apoptoz) oranı ve TEM ile spesifik ultrastrüktürel sperm özellikleri normal olanların oranı tayin edildi. Veriler ortalama + SD olarak alındı. Verilerin normal dağılımı Akewness ve Kurtosis testleriyle saptandı. Gruplararası karşılaştırma signed rank testi kullanılarak yapıldı.

Swim-up sonrası sperm konsantrasyonunda azalma, hareketlilikte artma anlamlı düzeyde idi. TEM'da saptanan defektsiz sperm oranı swim-up öncesi %1 iken, sonrasında %5'e çıkmıştır ($p<0.05$). Nekrotik sperm oranı swim-up öncesi %37, sonrası %18 bulundu ($p<0.001$). Apoptoz oranı swim-up öncesi %10, sonrası %8.2 bulundu ($p<0.05$). İmmatür sperm oranlarında işlem öncesi %58, sonrası %56 idi ($p>0.05$).

Sperm morfolojik değerlendirmesi Kruger ve WHO kriterlerine göre yapılmaktadır. Bu yöntemlerde özellikle kromatin olmak üzere, sperm organelleri detaylı değerlendirilememektedir. Bunları daha detaylı değerlendirebilen TEM ve TUNEL uygulamaları ile elde edilen veriler, bu çalışmada birbiri ile uyum göstermekteydi. TEM'da elde edilen verilerde swim-up sonrası defektsiz sperm oranında artma saptanırken, TUNEL'den elde edilen verilerde de nekrotik ve apoptotik sperm oranlarında sperm hazırlama sonrası azalma olduğu yönündeydi. Her iki bulgu da swim-up yönteminin kaliteli sperm elde etme noktasında etkili olduğunu göstermiştir. Ancak çekirdekten uzak şekilsiz veya kısa akrozomlu, yada akrozomsuz özellikleriyle bilinen immatür spermelerin swim-up yöntemiyle ayrıştırılamadığının saptanmış olması, YÜT uygulamaları için önemli bir bulgudur. Spermatozoanın oosite bağlanıp fertilizasyonun gerçekleşmesinde sperm kafa yapısındaki bu yapıların önemi bilinmektedir. Bu nedenle swim-up sonrası elde edilmiş semen örnekleriyle yapılan YÜT uygulamalarında, açıklanamayan düşük fertilizasyon oranlarından ortamda bulunan immatür spermatozoalar sorumlu olabilir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Turgut

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Testis doğurtularak ve doğurtulmadan yapılan mikrocerrahi inguinal varikoselektomi

Ranjith Ramasamy ve Peter Schlegel.
Urology 68:1323-1326, 2006

Varikoselektomi sırasında testisin doğurtulması gubernakulumla doğru uzanan venlere ulaşmayı ve inguinal kanal tabanını penetre eden eksternal spermatic venleri görmeyi sağlar. Gubernakuler venler varikoselektomi sırasında %79 görülür ve %48'inde 2 mm.'den geniştir. Gubernakuler kollaterallerin varlığının varikozel rekürrensi ve semen parametrelerine etkisi gibi postoperatif sonuçlara etkisi kesin değildir. Bu çalışmada testis doğurtularak ve doğurtulmadan yapılan mikrocerrahi inguinal varikoselektominin semen parametreleri, varikozel rekürrensi, serum hormon düzeyleri ve hamilelik oranlarına etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik olarak tanı koyulmuş 165 hasta çalışmaya dahil edildi. Ellibeş hastada testis doğurtularak, 110 hastada ise testis doğurtulmadan mikrocerrahi inguinal varikoselektomi uygulandı. Hastalar postoperatif 3, 6, 9 ve 24. aylarda semen parametreleri, testosteron düzeyi, varikozel rekürrensi ve hamilelik oranları ile takip edildiler. Varikozel tanısı ve rekürrensi, Valsalva manevrası sırasında yapılan fizik muayene ile koyuldu.

SONUÇLAR

Her iki cerrahi girişim sonrasında da klinik olarak varikozel rekürrensi saptanmadı. Grade 2 ve 3 varikozeller

için testisler doğurtulmadan yapılan varikoselektomide ortalama motil sperm/ejakülattaki artış anlamlıydı ($P<0.05$). Testisler doğutularak yapılanlarda ise artış sadece grade 3 varikozeller için anlamlıydı. Her 3 grade varikozel için de 2 kohort arasında motil sperm/ejakülattaki değişimde istatistiksel farklılık bulunamadı. Genel hamilelik oranında 2 grup arasında istatistiksel farklılık yoktu. Ortalama testosteron düzeyleri testisler doğurtulmadan yapılanlarda 323 ng/dL'den 421 ng/dL'ye yükseldi ($P<0.05$) fakat testisler doğurtularak yapılanlarda değişiklik olmadı. Testosteron düzeyindeki değişiklik, yaş ve testis volümü, ne semen parametreleri ne de varikozel grade'i ile korele değildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki testisler doğurtulmadan yapılan varikoselektominin, varikozel rekürrens oranlarını etkilemeksizin semen parametreleri üzerine eşit veya daha yararlı etkileri vardır. Testislerin doğurtulmasının semen kalitesi ve hamilelik oranları üzerine hiç bir yararlı etkisi yoktur.

Çeviri:

Doç. Dr. Sezgin Güvel

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi**

Çocuk ve adolesanlardaki mikrocerrahi subinguinal varikoselektomi sonuçları

Yaman Ö, Soygür T, Zümrütbaş AE and Reşorlu B: Results of Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy in Children And Adolescents Urology. 2006 Aug;68(2):410-2.

Varikozel pediatrik yaş grubunda nadir görülen bir durumdur. Bu yaş grubunda varikozel tedavisinin gerekliliği halen tartışmalıdır. Tedavi gerekli olduğunda seçilecek doğru metod da ayrı bir tartışma konusudur. Adolesan varikozelde en iyi tedavi yöntemi hala kanıtlanmamıştır. Tedavi seçenekleri; embolizasyon, açık cerrahi yaklaşım ve laparoskopik varikozel ligasyonunu içine alır. Değişik başarı ve komplikasyon oranları bildirilmiştir. Arter koruyucu subinguinal yol, yüksek başarı oranı (%99) ve hidrosel, testiküler atrofi ve rekürrens gibi yan etkilerin en az olması nedeniyle yetişkin infertilite literatüründe tavsiye edilen yöntemdir.

Bu çalışmada yazarlar 18 yaş altı erkeklerde mikrocerrahi subinguinal varikoselektomi deneyimlerini aktarmışlardır. Yöntemin başarı oranı ve cerrahi sonrası komplikasyonlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

1997-2005 yılları arasında mikrocerrahi subinguinal varikoselektomi yapılan 18 yaş altı 92 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Bütün hastalarda varikozel tanısı fizik muayene ile konulmuştur. 82 hastada grade 3 varikozel (%89.1) mevcut iken 10 hasta grade 2 (%10.9) olarak değerlendirilmiştir. Skrotal ultrasonografi (US) testis boyutlarındaki farkı objektif olarak değerlendirmek için kullanılmıştır. Cerrahinin başarısını değerlendirmek için Renkli Doppler US kullanılmıştır.

Operasyonlar genel anestezi altında 2 cerrahtan biri (Ö.Y veya T.S) tarafından gerçekleştirilmiştir. 65 hastada postoperatif ağrı kontrolü için 0.5 ml/kg bupivakain ile kaudal blok yapılmıştır. 27 hastada asetaminofen ya da NSAİİ kullanılmıştır. Mikroskop ve Doppler probu testiküler arter ve lenfatikleri korumak amacıyla spermatik kord diseksiyonu esnasında kullanılmış, tüm hastalar cerrahi yapılan gün taburcu edilmiştir. 92 hastanın 78'i postoperatif 1. ayda ve bunların da 61'i 1. yılda tekrar değerlendirilmiştir.

Ortalama operasyon süresi 36 dakikadır. Mikroskop ve Doppler probu yardımıyla operasyon esnasında en az bir testiküler arter bulunmuş ve korunmuştur. Vaz deferenste

herhangi bir hasarlanma olmamıştır. İntraoperatif ve erken postoperatif dönemde orşit, enfeksiyon ve skrotal hematoma gibi komplikasyonlar görülmemiştir. Bir yıllık takiplerde, 60 hastanın 40'ında (%66.6) testis boyutlarında büyüme görülmüş; geri kalanlarda ise testiküler kayıp ya da kalıcı testiküler hipotrofi görülmemiştir. Bir hastada 1 yıllık takipte geçmeyen skrotal ağrı gözlenmiştir, hidrosel saptanmamıştır. 1 hastada (%1.6) Renkli Doppler US ile nüks / devam eden varikozel tespit edilmiştir.

Adolesan çağındaki varikozellerin tedavi edilip edilmemesi hala tartışmalıdır. Farklı teknikler başarı ve komplikasyon açısından değerlendirildiğinde, perkütan skleroterapi düşük testiküler atrofi riski, çabuk iyileşme, ve minimal ağrı nedeniyle avantajlı görülürken, %9 ila %26 arasında nüks ve ortalama %6 komplikasyon oranı bildirilmiştir. Ek olarak bu yöntemde testisler radyasyona maruz kalır. Paduch ve Skoog, testiküler arter ve venlerin yüksek retroperitoneal ligasyonunu (Palomo) adolesanlarda tedavi seçeneği olarak sunmuştur. Kass ve Marcol'un, Palomo tekniğinin, arter koruyucu modifiye Palomo tekniğine göre daha başarılı sonuçları olduğunu gösteren çalışmaları vardır. Palomo tekniğindeki toplu yüksek kord ligasyonundaki ana problem muhtemelen lenfatik obstrüksiyonun yol açtığı %10 oranında sekonder hidrosel gelişmesidir. İnguinal varikoselektomide %15-16 nüks oranı, testiküler lenfatiklerin yanlışlıkla bağlanmasına bağlı %10 sekonder hidrosel riski rapor edilmiştir. Daha iyi optik ve laparoskopik kamera büyütmesi yardımıyla laparoskopik cerrahi varikozel tedavisinde minimal invaziv tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Fakat bu yöntem ile %2.2-25 nüks, %12.5 hidrosel riski belirtilmiştir. Kocvara ve arkadaşları, laparoskopik varikoselektomide mikrocerrahi lenfatik koruyucu diseksiyon yöntemini ortaya çıkarmış, %1.9 hidrosel oranı bildirmiştir. Maliyeti, laparoskopinin bir diğer dezavantajıdır.

Mevcut çalışmada bütün yaş gruplarında subinguinal teknik kullanılarak arter bulunmasında herhangi bir sorun

yaşanmamıştır. Doppler probu ve operasyon mikroskobu yardımıyla en az bir arter ortaya konulmuş ve lenfatikler korunmuştur.

Sonuç olarak mevcut çalışma, subinguinal mikrocerrahi varikoselektominin çocuklarda yüksek başarı oranını göstermektedir. Çünkü nüks oranları çok düşüktür. Operasyon mikroskobu ve Doppler probu yardımıyla, inguinal kanalı açmaya gerek kalmadan testiküler arterin ortaya

konması ve korunması daha kolaydır. Ek olarak, testiküler lenfatikler korunup, postoperatif hidrosel riski daha aza indirgenebilir. Kısa hastanede kalış süresi nedeniyle postoperatif morbidite daha az olmaktadır.

Çeviri:**Dr. Semih Tungal, Dr. Özgü Aydoğdu****Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD**

Hipertiroidizm nedeniyle ¹³¹I tedavisi alan hastalarda testiküler fonksiyonlar

Ceccarelli C, Canale D, Battisti P, Caglieresi C, Moschini C, Fiore E, Grasso L, Pinchera A, Vitti P.
Clinical Endocrinology, 2006; 65: 446-452

Radioiodine-131 (¹³¹I), diferansiye tiroid kanserleri ve hipertiroidizmin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde bu tedavinin testisler üzerine olan etkisi, tiroid kanserli hastalarda yaygın olarak çalışılmasına rağmen, hipertiroidizm nedeniyle kullanılan daha düşük dozların testisler üzerindeki etkisi daha önce ayrıntılı olarak çalışılmamıştır. Tiroid kanserli hastalardaki deneyimler, testis hasarı için sınır radyasyon değerinin 3700 MBq olduğunu göstermiştir. Tiroid kanserlerinde ¹³¹I tedavisinin fazla alternatifi olmamasına rağmen, hipertiroidizmde antitiroid ilaçlar ve cerrahi tedavi gibi alternatif tedaviler bulunmaktadır. Bu nedenle, hipertiroidik hastalarda ¹³¹I tedavisinin gonadlar üzerinde olumsuz etkisi saptanırsa diğer tedavi yöntemleri bu hastalarda tercih edilebilir.

Bu çalışmada, 19 hipertiroidik (17 Graves hastalığı, 2 toksik adenom) erkek hastada ¹³¹I tedavisinin testisler üzerine olan etkisi dozimetrik ölçüm (6 hasta) ve klinik bulgular (13 hasta) ile değerlendirilmiştir. Testislere ulaşan β dozu Medical Internal Radiation Dose (MIRD) yöntemi ile, γ dozu ise, testislerin alt pol derisi üzerine yerleştirilen thermoluminescent dozimetre (TLDs) ile ölçülmüştür. Klinik değerlendirmede hormonal analiz, sperm analizi ve testis ultrasonu kullanılmıştır. Hastalar ¹³¹I tedavisinden sonra yaklaşık 12 ay süreyle izlenmiştir.

Dozimetrik çalışmada, testislerin absorbe ettiği β dozu 12.5±8.8 mGy (15-29 mGy), γ dozu 15.8±5.3 mGy (11-24 mGy) olarak ölçülmüştür. Testislere uygulanan total

aktivite üniti 39±14 µGy/MBq (27-86µGy/MBq) olarak bildirilmiştir. Klinik çalışmada, ¹³¹I tedavisinden sonra serum FSH düzeylerinde önemli değişiklikler saptanmazken, serum testosteron (T) ve T/LH düzeylerinin tedaviden 45 gün sonra önemli derecede azaldığı ve 12 ay sonra normal düzeylere döndüğü bildirilmiştir. Onbeş hastanın 10'unda (%67) tedaviden önce düşük sperm motilitesi saptanmış ve bu progressif motilite bozukluğunun ¹³¹I tedavisinden sonra önemli derecede düzeldiği gözlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası sperm konsantrasyonu ve morfolojisi bakımından önemli farklılıklar saptanmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada, hipertiroidizm nedeniyle erkek hastalara uygulanan ¹³¹I tedavisinin testislerdeki germinal epitel ve Leydig hücreleri üzerinde minimal hasarlanmaya yol açabileceği bildirilmiştir. Ancak bu hasarlanmanın hipertiroidizm'in kendisinden mi, yoksa ¹³¹I tedavisinden mi kaynaklandığı tam olarak ayırt edilememiştir. Bu nedenle, fertilitate durumu normal olan hipertiroidik erkeklerde ¹³¹I tedavisinin güvenle kullanılabileceği, ancak inmemiş testis ve varikosel gibi parsiyel fertilitate bozukluğuna yol açabilecek ek patolojisi olan genç hastalarda androloji konsültasyonu yapılması gerektiği ve mümkünse ¹³¹I tedavisinin tercih edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır.

Çeviri:

Doç. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Ratlarda vazektomi sonrası meydana gelen epididim obstrüksiyonu vazal sıvıda izole sperm başları görülmesi ile sonuçlanır

HS Khaira, TG Schuster, WX Zhang ve ark.
Int J Androl 2007; 30: 56-60.

Vazektomi uygulanan erkeklerin %2-9'una sonradan vazektomi düzeltilmesi işlemi uygulanmaktadır. İlk basamak tedavi vazovazostomi ve uç-uca anastomozdur. Ameliyat başarısı %90'ın üstündedir. Fakat epididimal obstrüksiyon varsa vazovazostomi başarılı olmayacaktır. Vazektomilerde obstrükte segmentten geriye doğru olan kronik hidrostatik basınç ince cidarlı epididim tübüllerine aktararak bunların genişlemesine neden olur. Eğer yırtılma olursa, enflamasyon reaksiyonu ve immun sistemin işe karışması ile lokalize granülom oluşması ve sonrasında fibrozis ve obstrüksiyon gelişmesine rastlanabilir.

Bu çalışmada rat modelinde vazektomiyi takiben meydana getirilen epididim obstrüksiyonu varlığında vaz güdüğü sıvısındaki değişikliklerin ortaya konması amaçlanmıştır.

Yüz yirmi iki matür rata bilateral cerrahi vazektomi ve 4 hafta sonrasında tek taraflı epididimal obstrüksiyon yapılmış. Ratlar 5., 6., 8., 12. ve 16. haftalarda öldürülerek üzere rastgele gruplara ayrılmış. Ratlar belirlenen zamanlarda öldürülerek vaz güdükleri açılmış, epididimden itibaren vaz deferens distale doğru sıvazlanıp içerideki sıvılar her iki taraf için ayrı ayrı olarak incelenmiştir.

Epididim obstrüksiyonu olanlarda tam sperm (bütünlüğü bozulmamış sperm) yüzdesi 12. haftada %36.9'dan %1'in altına düşerken sperm başlarının oranı %63.2'den %99.7'ye yükselmiştir. Epididimi obstrükte olmayanlarda tam sperm yüzdesi %66.2'den %89.5'e yükselmiştir ve sperm başı %33.7'den %10.5'e düşmüştür. 12 hafta içinde epididimi obstrükte ve nonobstrükte olanlar arasındaki fark tam sperm sayısı ve sperm başı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada vazektomi sonrasında epididimal obstrüksiyonu takiben testiküler vazal güdük sıvısındaki sperm sayısında progresif azalma, sperm başının mutlak sayısı ve yüzdesinde artış olduğu gözlenmiştir.

Vaz deferensteki intakt sperm yokluğu mutlak epididimal obstrüksiyonu göstermemektedir. Vazektomiyi takiben

ben geçici veya kalıcı azoospermi olabilmektedir. Vazektomi düzeltilmesi esnasında vazal sıvının görünümünün makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmesi potansin derecesini belirleyebilir. Ameliyat sırasında vazal sıvıda sperm bulunması vazovazostomiye devam etmek için endikedir. Tartışmaya yol açan ise sperm başları bulunduğu zaman vazovazostomi veya epididimovazostomiye devam edilmesi konusudur. Bilateral vazlarda spermatozoa yokluğunda yapılan vazovazostomiyi takiben %31 oranında gebelik elde edilmiştir.

Yazarlar vazal güdük ve epididimal kauda arasında izole edilen spermlerin dejenerasyonunu obstrüksiyonu takip eden dönemde intraluminal sıvıdaki değişikliğe bağlamaktadırlar. Obstrüksiyonun hidrolitik enzimleri aktive ettiğini, bu enzimlerin sperm başlarına kromatinin yoğun olması ve perinükleer tekanın sağlamlığı nedeniyle etki edemediğini ileri sürmektedirler. Vazal sıvıda tam sperm görülmesinin epididimal patensin bir göstergesi olabileceğini ifade etmektedirler.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Öncelikle bir hayvan modeli kullanılmaktadır. Rat ve insan gonadları benzer özelliklere sahip olmalarına rağmen ratlardaki sonuçlarla insanlardaki tedavi algoritmine karar vermek uygun değildir. Ratlardaki izole sperm sayısının azalması tam olarak insanlardaki düşüşe paralel değildir. İki türde de sperm başlarının esnek olmasına rağmen kafa kopma zamanı benzer değildir.

Sonuçta rat modelinde vazektomi sonrası vaz sıvısında izole sperm başları görünmesinin mevcut olan epididimal obstrüksiyonun bir belirtisi olabileceği ancak bu bulgunun geçerliliğinin kanıtlanması için ileri araştırmalar yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Çeviri:

Dr. Yakup Karakaya

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

1. Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Önder Yaman



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Üroloji AD

08.05.1968 tarihinde Ankara’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini 1974-1985 yılları arasında TED Ankara Kolejinde tamamladı. 1985 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne girdi. 1989 yılında 2 ay süreyle Bangour General Hospital, Edinburgh/İskoçya’da Plastik Cerrahi departmanında; 1990 yılında 1 ay süreyle St. Johannsspital, Salzburg/Avusturya’da Üroloji departmanında “intern” olarak çalıştı. 1991 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 22. olarak mezun oldu. 1991 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavına (TUS) girerek Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 1995 yılında 3 ay süreyle Amerika Birleşik Devletleri, Detroit Wayne State Üniversitesi Üroloji Departmanında “visiting physician” olarak bulundu. 1996 yılında “Eksperimental Mesane Kanseri Oluşturulması ve İntravezikal Tedavide Daha Etkili Olabilecek Bir Yaklaşım” adlı çalışması ile, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi V. Araştırma Teşvik Yarışmasında, Cerrahi Tıp Bilimleri Dalında, Prof. Dr. Kamil Sokullu ödülü birincisi seçildi. Aynı çalışması, 14. Ulusal Üroloji Kongresinde Türk Üroloji Derneği tarafından ikincilik ödülüne layık görüldü. 1997 yılında, “Protective Effect of Verapamil on Renal Tissue During Shockwave Application in Rabbit Model” isimli çalışması ile Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Teşvik Ödülünü aldı. 1996 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında ihtisasını bitirerek, Üroloji uzmanı oldu.

Aynı klinikte Şubat 2000 tarihine kadar uzman doktor olarak görev yaptıktan sonra bu tarihte aynı Anabilim Dalında Yardımcı Doçentliğe yükseltildi. 22.9.2000 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu tarafından Yönetim Kurulu Yardımcı Doçent temsilciliğine seçildi. Ekim 2000 - Mayıs 2001 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri, Chicago şehrinde “University of Illinois, Uroloji - Androloji Departmanı”nda “Andrology Travelling Fellowship” programına katıldı. Üniversitelerarası kurul başkanlığının Haziran 2001 dönemi doçentlik sınavını başarıyla tamamlayarak 03.04.2002 tarihinde doçent ünvan ve yetkisi verildi. 11.04.2002 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte kurulu tarafından yönetim kurulu doçent temsilciliğine seçildi. 11.04.2005 tarihine kadar bu görevini sürdürdü. 21.10.2002, 06.12.2003 ve 26.11.2005 tarihlerinde Türk Androloji Derneği genel kurulu tarafından dernek yönetim kurulu üyeliğine seçildi. Halen bu görevine devam etmektedir. İnternasyonal bilimsel dergilerde basılan 60’nin üstünde çalışması ve bu çalışmalara yapılmış 150’nin üstünde bilimsel atfı bulunmaktadır.

Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumuna, Türk Androloji Derneğine, Ankara Ürologlar Derneğine, Avrupa Üroloji Derneğine, Türk Üroloji Derneğine ve Avrupa Em-potans Araştırma derneğine (ESSM) üyedir. Evli ve iki kız babasıdır. İyi derecede İngilizce bilmektedir.

Kadın cinsel işlev bozukluğu tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar

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

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

Cinsel fonksiyon bozukluğu, kadınların yaşam kalitesi- ni etkileyen önemli bir klinik tablodur. Genel olarak; istek, uyarılma, orgazm ve ağrı bozuklukları şeklinde olup, cinsel istek bozuklukları (hipoaktif cinsel istek, tiksinti), uyarılma bozuklukları (subjektif cinsel uyarılma bozukluğu, genital uyarılma bozukluğu, kombine uyarılma bozukluğu, persistan uyarılma bozukluğu), orgazm bozuklukları, dispareni, vajinismus, cinsel aversiyon (tikinti) bozuklukları, non-koital genital ağrı bozukluğu olarak da sınıflandırılmaktadır (1).

Geniş çaplı klinik çalışmalarda kadın cinsel fonksiyon bozukluğu prevalansının %43'e vardığı görülmektedir (2). Kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun tedavisi üzerine yapılmış birçok deneysel araştırma ve klinik çalışma bulunmaktadır. Bu derlemede kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanları, kontrollü çalışmaları ele alarak tartışmayı amaçladık.

Kadın Cinsel Fonksiyon Bozukluğunda Hormonal tedaviler:

Bu bölümde östrojenler, östrojen-progestin kombinasyonları, progestinler, androjenler, androjen prekürsörleri ve diğer hormonlar (raloksifen, tibolon) bulunmaktadır.

Östrojen tedavileri:

Östrojen replasman tedavileri genel olarak spontan ya da cerrahi menapozdaki kadınlarda endikedir. Postmenapozal kadınlarda östrojen seviyelerinin düşmesiyle cinsel fonksiyonlar olumsuz etkilenmektedir. Östrojenlerin azalmasıyla sistemik etkiler yanında genital vazokonjesyonda ve lubrikasyonda azalma ve vajinal epitelde atrofi gibi lokal etkiler ortaya çıkmaktadır (3). Östrojenlerin en çok kabul gören kullanım alanları menapozla ilişkili vulvar ve vajinal atrofi tedavisidir. Östrojen eksikliği olan kadınlardaki genital uyarılma bozukluğunun tedavisinde 1. basamak olarak lokal östrojenler önerilmektedir. 17 beta östradiol (E2) preparatlarının oral, transdermal, subkutan, intranazal ve vajinal formları vajinal sekresyonları artırmada, ürogenital atrofi ve dispareninin giderilmesinde etkili görülmektedir (5,6).

Progestinler:

Progestinlerin tek başına verildiğinde cinsel fonksiyonlara yararlı etkisi olduğunu gösteren veri yoktur. Bazı çalışmalarda cinsel fonksiyonları negatif yönde etkilediği gösterilmiştir. Sherwin ve ark. çalışmalarında; progestinlerle tedavinin 2. haftasından itibaren cinsel istek ve uyarımda artış bildirmiştir (8).

Östrojen-Progestin kombinasyonları:

Sadece östrojen alanlara göre östrojen ve progesteronu birlikte kullanan hastalarda cinsel fonksiyonlarda iyileşmenin daha fazla olduğu bildirilmiştir (9,10). Ancak, östrojenlere eklenen progestinlerin cinsel sorunları iyi yada kötü yönde etkilediğini gösteren az sayıda kanıt bulunmaktadır. Östrojen-progestin kombinasyonları daha çok menapozal semptomları olan kadınlarda faydalı görünmektedir (11). Hormon replasman tedavilerinde genellikle 0,625mg konjuge östrojen ve 5mg progesteron asetat kullanıldığı gibi farklı kombinasyonlar ve dozlar kullanılabilmektedir.

Androjenler:

Premenapozal kadınlarda testosteron kullanımının güvenlik ve yarar açısından uzun dönem verileri yetersizdir. Testosteronun cinsel isteksizlik sorunu olan premenapozal kadınlarda kullanımı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Postmenapozal kadınlarda ise over ve adrenal kaynaklı DHEA, DHEA-S, androstenodion ve testosteron gibi androjenlerin yapımı azalmaktadır (12). Düşük androjen düzeyi seksüel cevapta, orgazmda, cinsel motivasyonda azalma ve cinsellikten kaçınma şeklinde belirti verebilmektedir. 17 alfa metil testosteron, östrojenle birlikte postmenapozal dönemde cinsel istekte azalma, dispareni ve vajinal lubrikasyonda azalma şikayetleri olan hastalarda yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Bazı çalışmalarda postmenapozal kadınlarda testosteron tedavisiyle hipoaktif cinsel istek bozukluğunun düzeldiği bildirilmiştir (13). Testosteron ve türevlerinin sistemik östrojen tedavisi alan ooforektomize kadınlarda, libidoyu artırmada, seksüel canlılık ve or-

gazm sağlamada faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak androjen prekürsörlerinin (DHEA ve Androstenedion) etkinliği konusunda kanıtlar yetersizdir (14).

Diğer hormonlar:

Raloksifen:

Yapılan çalışmalarda; postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılmakta olan hormonal bir ajan olan raloksifenin cinsel fonksiyonlara belirgin olumlu etkisi gösterilmemiştir (15,16).

Tibolon:

Tibolonun cinsel fonksiyonları düzeltmedeki etkisi SHBG düzeylerini düşürmesi ve endojen serbest testosteron düzeylerini yükseltmesine bağlanmıştır (17). Tibolon postmenapozal kadınların cinsel problemlerini düzeltmede östrojen-androjen tedavilerine alternatif olarak tercih edilebilir. Ancak tibolonun cinsel fonksiyonlara etkisi konusunda daha geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (18).

Vazoaktif Ajanlar:

Fosfodiesteraz İnhibitörleri:

Sildenafil cinsel fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda genital kan akımını artırdığı, vajinal ve klitoral engorjmanı sağladığı gösterilmiştir. Psikososyal nedenli seksüel dis-

fonksiyonda da sildenafil etkili olduğu bildirilmiştir (19,20). Bununla birlikte sildenafilin, ancak östrojen ve androjen seviyeleri fizyolojik seviyede olduğunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Caruso ve ark.'nın plasebo kontrollü çiftkör çalışmasında 53 premenapozal kadında 25 ve 50mg sildenafilin uyarılma, orgazm, seksten hoşlanma, seksüel tatmin, cinsel ilişki ve fantezi sıklığında anlamlı derecede artış gösterilmiştir (21). Genital uyarılma bozukluğu olan kadınlarda (lubrikasyon ve konjestiyon yokluğu) sildenafilin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, Basson ve ark.'nın randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmasında hormon replasman tedavisi alan ve uyarılma bozukluğu olan 34 kadında, 50 mg sildenafil ile orgazm ve uyarılmada iyileşme olmadığını bildirmişlerdir (22). Östrojen düzeyi yüksek, genital konjesyon zorluğu olan kadınların PDE inhibitörleriyle tedaviden fayda görmesi beklenebilir ancak sadece öyküden bunun belirlenmesi zor görülmektedir. Otonom sinir hasarı olan kadınlarda PDE inhibitörlerinin faydalı olduğu bildirilmiştir (23).

Görüldüğü gibi kadın cinsel işlev bozukluğunda araştırmalar hızla devam etmektedir ve bu araştırmalar erkeklerde kullanılan ilaçların, kadın uyarılma fazına etkili olabi-

Tablo 1. Kadın cinsel işlev bozukluğunda randomize, plasebo kontrollü çalışmaların özeti

Yazar	Süre (hafta)	Hasta sayısı	İlaç/doz	Çalışmaya alınan hasta tipi	Sonuçlar
Basson ve ark. (22)	12	781	10-50-100 mg Sildenafil	- Lubrikasyon, uyarılma, istek bozukluğu - 18-55 yaş, östrojenize 577 hasta - 45-70 yaş, östrojen eksikliği olan 204 hasta	İyileşme yok
Caruso ve ark. (21)	12	53	25-50 mg Sildenafil	22-28 yaş, CFB olan fertil kadınlar	Uyarılma, orgazm ve ilişki sıklığında artış,
Berman ve ark. (19)	12	202	50 mg Sildenafil	30-74 yaş, esasen uyarılma bozukluğu olan postmenapozal kadınlar	Uyarılma ve ilişki tatmininde artış
Lobo ve ark. (25)	16	218	Metil testosteron 1,25 mg/gün oral	40-65 yaş, menapozla birlikte azalmış libidosu olan, östrojenize, postmenapozal kadınlar	Cinsel ilgi ve istekte artış
Goldstat ve ark. (26)	24	49	Testosteron krem %1 10 mg/gün	30-45 yaş, libido azalması olan, premenapozal kadınlar (serum testosteron < 2,2 nmol/L)	Cinsel istekte artış
Simon ve ark. (13)	24	562	Testosteron 300 mgr haftada 2 kez transdermal	26-70 yaş, libido azalması olan, cerrahi menapozda kadınlar (östrojenize)	Cinsel istek ve tatminin cinsel aktivitede artış
Shervin ve ark. (8)	24	48	0,625 mg / 1,25 mg konjüğe östrojen + MPA	40-65 yaş postmenapozal kadınlar	Cinsel istek ve uyarılmada artış
Shifren ve ark. (24)	16	75	Östrojen + testosteron	20-50 yaş, cerrahi menapozdaki kadınlar	Cinsel ilgi, ilişki sıklığı ve orgazmda artış
Laan ve ark. (18)	12	38	2,5 mg/gün Tibolon	65 yaş üzeri, postmenapozal kadınlar	Uyarılma, cinsel fantezi, cinsel istek ve vajinal ıslanmada artış

leceği izlenimini uyandırmaktadır.

Kadınların cinsel problemlerinin gözden geçirilmesi, değişken ve sürekli tartışmaların ortasında sürmektedir. Kanıt tabanlı araştırma bu alanda objektifliğin düzeyini artırmak ve kanıtlanmamış dogmaların ve uygulamaların engellenmesi için gereklidir. Kadın cinsel sağlığının anlaşılması çok önemlidir. Çünkü kadın cinsel işlev bozuklukları çok sık görülür, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir, gelişme aşamasındadır ve bu alana duyulan ilgi gittikçe artmaktadır. Erkek cinsel işlev bozukluğu tedavisi için başarılı oral ilaçların varlığı çalışmaları tetiklemektedir. Şu an, kadın cinsel işlev bozukluğunun önceliği araştırma ve gelişme için stratejik planlamadır. Böylelikle yıllardır yanıt ya da yardım bulamamış pek çok cinsel işlev bozukluğu

olan kadına yardımcı olunabilecektir.

Kadın cinsel işlev bozukluğu tedavisi ile ilgili yeni çalışmalara başlamadan önce bir kadın için klinik olarak anlamlı olan bir girişimin tedavi edici etkisini ölçmeye olanak sağlayacak konuların çözüme kavuşturulması gerekmektedir. İlk başta kadın cinsel işlev bozukluğu popülasyonunu tanımlamada evrensel olarak kabul görmüş bir yöntem ihtiyacı vardır. Bunun sonucunda da kadın cinsel işlev bozukluğu çalışmalarına hastaları dahil etme veya hariç tutmada uygun kriterlere ulaşmak mümkün olacaktır. Benzer şekilde, ilaç kullanımının etkilerini değerlendirmede esas sonuç ölçümlerinin tanımlanması gerekmektedir. Klinik olarak uygun sonuçları yansıtmaları açısından çalışma sonlanım noktalarının da iyi seçilmesi çok önemlidir.

Kaynaklar:

1. Leiblum RS. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision. *International society for the study of women's sexual Health Amsterdam*, 2003
2. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281(6):537-44.
3. Walling M, Andersen M, Johnson SR. Hormonal replacement therapy for postmenopausal women: a review of sexual outcomes and related gynecologic effects. *Arch Sex Behav* 1990;19(2):119-137.
4. Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy*. 2001 Apr;21(4):464-80.
5. Studd J, Porneil B, Martin I. Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. *Aerodioid Study Group*. *Lancet*. 1999 May 8;353(9164):1574-8. *Lancet* 1999 Aug 28;354(9180):780.
6. Writing Group For Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288(10):321-333
7. Wren B, Champion S, Willets K. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause*. 2003;1(1):8-13
8. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:336-43.
9. Ross R, Paganni Hill A, Wan P, Pike AC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk; estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:328-332
10. Lobo R. Benefits and risks of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:982-989.
11. Hays J, Okene J, Brunner R, Kotchen, Patterson R. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348(19).
12. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *J Clin Endoc Metab* 1986;15:213-228.
13. Simon J, Davis SR, Watts NB, Eymers VP, Lucas JD, Braustein G. Safety and tolerability of transdermal testosterone therapy versus placebo in surgical menopausal women receiving oral or transdermal estrogen. *Menopause* 2002;9(6):Abstract P:87-503.
14. Davison S, Davis SR. Hormone replacement therapies: current controversies. *Clin Endocrinol* 2003;58(3):249-261.
15. Modugno F, Ness R, Ewing S, Cauley J. Effects of raloxifene on sexual function in older postmenopausal women with osteoporosis. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):353-361.
16. Reindollar R, Kolyum W, Parsons A, Rosen A, Siddhanti S, Plouffe L. Effects of oral raloxifene on serum estradiol and other markers of estrogenicity. *Fertil Steril* 2003;78(3):469-472.
17. Kloosterboer H. Intracrinology: the secret of the tissue specificity of tibolone. *J Br Menopause Soc* 2000;6(suppl):23-27.
18. Laan E, Van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire, and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001;4(28):41.
20. Wyckoff MH, Chambliss KL, Mineo C, Yuhanna IS, Mendelsohn ME, Mumby SM. Plasma membrane estrogen receptors are coupled to endothelial nitric-oxide synthase through G α (i). *J Biol Chem* 2001;276:27071-27075.
19. Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughey S. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 2003;170:2333-2338.
21. Caruso S, Intelisano G, Lupo L, Agnello C. Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: A double-blind, crossover, placebo-controlled study. *BJOG* 2001;108:623-628.
22. Basson R, Brotto L. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in estrogenized women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm. *BJOG* 2003;110:I-II.
23. Sipski ML, Rosen RC, Alexander CJ, Hamer RM. Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. *Urology* 2000;55:812-815.
24. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *NEJM* 2000;343:682-688.
25. Lobo RA, Rosen RC, Yang HM, Block B, VanDer Hoop RG. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril* 2003;79:1341-52.
26. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003;10:390-8.

Gebelik döneminde cinsellik nasıl etkileniyor?

Dr. Özlem Can Gürkan

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Gebelik döneminde meydana gelen fiziksel ve duygusal değişimler kadının günlük, iş ve cinsel yaşamını etkiler. Gebelik döneminde cinsel ilişkinin devamı, bir yandan eşler arasındaki uyumu artırırken diğer yandan duygusal bağlarını güçlendirir. Evlilik ilişkisinin ve cinsel hayatın devamlılığı için de gereklidir (1-8).

Gebelik dönemindeki cinsel yaşam kadının cinselliği algılayışı, kültürel normlar, anne babalık düşüncesi, ekonomik faktörler, bilgi yetersizliği, cinsel yaşama yönelik olumsuz düşünceler, mitler, yanlış inanışlar ve bebeğe zarar verme düşüncesi gibi nedenler cinsellik üzerinde olumsuz etki yapabilir (1-3,5-7,9). Gebe kalma süresi, IVF ya da diğer yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalma, önceki gebelikte abortus veya medikal problemlerle karşılaşmış olmak da gebelikteki cinsel ilişkiyi etkileyebilir (7). Kadın bu dönemde cinsel ilgi ve memnuniyette azalma hissedebilir, disparoni ve orgazm sıklığında azalma gibi cinsel disfonksiyonlar da yaşayabilir (1-6,10).

Gebelik döneminde cinsel ilişki yaşamının uterin aktiviteyi artırarak kontraksiyonları başlatabileceği, abortus veya preterm eylem gibi sorunlara neden olabileceği, cinsel ilişkinin fetüste mekanik stres yaratabileceği ve bu nedenle bebeğin zarar görebileceği şeklinde düşünceler mevcuttur. Yapılan çalışmalar cinsel ilişki ile perinatal mortalite arasında kesin bir ilişkiyi net olarak göstermekle birlikte modern tıp bilimi birkaç tıbbi durum dışında gebelikte cinselliği kısıtlamamaktadır (1,2,5,7,9).

Mills ve arkadaşları (1981) cinsel ilişkinin bebeğin sağlığını tehdit etmediğini gösterirken, Sydow (1999)'da sağlıklı bir gebelikte doğuma kadar olan sürede cinsel ilişkiyi etkileyecek herhangi bir neden olmadığını açıklamıştır (2,4,5).

Çalışmalarda ispatlanmamasına rağmen birçok eş bebeğe zarar geleceği düşüncesi ile cinsel aktiviteden uzaklaşmakta ve cinsel birliktelik yaşayıp yaşamama konusunda çelişki yaşamaktadır. Yapılan çalışmalar aylara göre iliş-

ki sıklığında önemli oranda azalma bildirmekte ve eşlerin cinsel aktiviteden uzak durmayı tercih ettikleri görüşünü doğrulamaktadır (2,3,5,9).

Çalışmamızın amacı, gebe kadınların gebelik dönemindeki cinsel ilişki ile ilgili görüşlerinin neler olduğunu ve cinsel yaşamlarının nasıl etkilendiğini tanımlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, 15 Ocak-15 Mart 2005 tarihleri arasında, İstanbul ilinde bulunan Sağlık Bakanlığına bağlı bir devlet hastanesinin gebe izlem polikliniğinde tanımlayıcı olarak gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın evrenini belirtilen tarihler arasında, hastanenin gebe izlem polikliniğine başvuran tüm gebe kadınlar oluşturmuştur. Örneklem grubuna ise; çalışmaya katılmayı kabul eden, okuma yazma bilen, erken membran rüptürü, plasenta previa ve erken doğum tehdidi gibi problemler yaşamayan gebe kadınlar alınmıştır. Örneklem grubuna alınan 163 kadından 21'i formları eksik doldurdıkları için çalışma dışı bırakılmış ve 142 gebe ile çalışma tamamlanmıştır.

Veri toplama sırasında, araştırmacı tarafından hazırlanan, gebelerin demografik, obstetrik ve gebelik öncesindeki cinsel yaşamlarını sorgulamayı amaçlayan ve toplam 30 sorudan oluşan bir anket formu ile kadınların cinsel fonksiyonlarını sorgulayan "Kadın Cinsel Fonksiyon Sorgulama İndeksi (Index of female sexual function- IFSF)" kullanılmıştır.

Yılmaz ve Eryılmaz tarafından 2004 yılında geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılan kadın cinsel fonksiyon sorgulama indeksi 9 sorudan oluşmaktadır. Her bir soru ile kadının son 4 haftadaki cinsel fonksiyon durumu sorgulanır. Her sorunun 1-5 / 6 maddesi olup 1'den 5/6'ya kadar puanlanır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 49'dur ve kesme noktası 30 olarak kabul edilmiştir (11,12). 30 puanın altı cinsel disfonksiyon varlığını göster-

mehtedir. Ölçeğin “Cinsel doyum” (6.7.8. maddeler), “Cinsel ilişki sıklığı libido” (3.4.5.9. maddeler) ve “Cinsel ilişkide rahatsızlık” (1.2. maddeler) olmak üzere 3 alt boyutu vardır (11,12).

Yılmaz ve Eryılmaz çalışmalarında ölçeğin iç tutarlılık katsayısı olan Cronbach’s Alpha değerinin 0.82 olduğunu açıklamış (11). Benzer şekilde, çalışmamızda da Cronbach’s Alpha değeri 0.82 bulunmuştur.

Katılımcılara anket formu ve kadın cinsel fonksiyon sorgulama indeksi verilip kendilerinin doldurması istenmiş ve anlamadıkları sorularla ilgili açıklayıcı bilgi verilerek yanlış cevaplamaları önlenmiştir.

Elde edilen veriler araştırmacı tarafından ki-kare, Pearson korelasyon testi ve one-way anova testleri kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi 2 aşamada olmuştur. Birinci aşamada tüm katılımcılar (n=142) değerlendirmeye alınmış, ikinci aşamada ise sadece son 4 haftada cinsel ilişki yaşayanlar (n=95) dikkate alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 142 olgunun 25.3±4.9, eşlerinin ise 29.8±4.5 yaş ortalamasına sahip olduğu, evlilik sürelerinin 51.6±52.9 ay ve gebelik ortalamalarının 1.9±1.1 olduğu belirlendi.

Olgularımızın %45.8’i, eşlerin ise %43.7’si lise ve üzerinde eğitime sahipti ancak kadınların %72.5’i çalışmıyordu. Gebelerin %61.3’ü multipardı ve %90.1’i gebeliğini istiyordu. Gebelik sırasında eşle problem yaşayanların oranı ise %49.3’dü.

cinsel ilişki yaşıyorlardı ve %57.7’sinde gebelik öncesinde cinsel sorun mevcuttu. Yaşanan cinsel sorunlar; %32.4 orgazm sorunları, %28.2 eşinde prematür ejakülasyon ve %24.6 cinsel isteksizlik, %21.1 cinsel ilişki sırasında ağrı ve vaginal kuruluk, %14.1 oranında ise cinsel ilişki sonrasında ağrı idi.

Olgularımızın %55.6’sı gebelik döneminde cinsel ilişki yaşamının doğal ve normal bir süreç olduğunu belirtiyorlardı, %44.4’ü ise gebelikte ilişki yaşamaya olumlu bakmıyorlardı. Olumlu bakmayanların %27.5’i gebelikte cinsel ilişki yaşamının berbat bir şey olduğunu ifade ederken, %6.9’u da bebeğe zarar verebileceği için cinsel ilişki yaşamaması gerektiğini belirttiler.

Gebelik döneminde olguların %45.1’i düzenli, %38’i düzensiz olarak cinsel ilişkiye devam ederken, %16.9’u hiç cinsel ilişki yaşamıyordu.

Gebelik sürecinde hiç cinsel ilişki yaşamayanların kanama, düşük tehdidi, aşırı bulantı kusma ve ağrı vb. gibi sağlık sorunları nedeniyle cinsel ilişki yaşamadıkları belirlendi.

Çalışmamızdaki gebelere Kadın Cinsel Fonksiyon Sorgulama İndeksi (index of female sexual function- IFSF) uygulanmıştır. Değerlendirmemiz sonucunda ölçeğin uygulandığı tarih itibarı ile son 4 haftada cinsel ilişki yaşayan toplam 95 (%66.9) gebe olduğu ve özellikle 3. trimesterde cinsel ilişki yaşamayanların oranının (%17.6) diğer trimesterlere göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Trimesterlere göre cinsel ilişki yaşama durumu karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($X^2= 21.75$, $P=0$) (Tablo 1).

Çalışmamızda son 4 haftadır cinsel ilişki yaşayan olgu

Tablo 1. Trimesterlere Göre Son 4 Haftada Cinsel İlişki Yaşama Durumlarının Karşılaştırılması

Trimesterler	Son 4 Haftada Cinsel İlişki						X ²	P
	Var		Yok		Toplam			
	n	%	n	%	N	%		
- 1.Trimester	23	16.2	6	4.2	29	20.4	X ² = 21.75 P= 0	
- 2.Trimester	57	40.1	16	11.3	73	51.4		
- 3.Trimester	15	10.6	25	17.6	40	28.2		
Toplam	95	66.9	47	33.1	142	100		

Gebelik haftaları incelendiğinde, %20.4’ünün 1. trimesterde ve ortalama 10.03±2.5 haftalık, %51.4’ünün 2. trimesterde ve ortalama 19.86±3.9 haftalık, %28.2’sinin 3. trimesterde ve ortalama 34.7±4.4 haftalık gebe oldukları saptandı.

Olgularımızın, %92,2’si gebelik öncesi haftada 1-4 kez

sayısı 95 olduğu için ölçek değerlendirilirken sadece 95 olgu dikkate alınmıştır. Bu aşamadan sonra elde edilecek verilerin güvenilirliği için 95 olgunun sahip olduğu özelliklerin (yaş, eğitim durumu vb.) trimesterlere göre homojen bir dağılım gösterip göstermediği değerlendirilmiş ve homojen bir dağılıma sahip oldukları belirlenmiştir.

IFSF “Cinsel doyum”, “Cinsel ilişki sıklığı/ libido” ve “Cinsel ilişkide rahatsızlık” olmak üzere 3 alt boyuttan oluşur. Trimesterlere göre alt boyut puanları değerlendirilen 95 olgunun “Cinsel doyum” ve “Cinsel ilişki sıklığı/ libido” alt boyut puanlarının trimesterler ilerledikçe giderek azaldığı, ancak “Cinsel ilişkide rahatsızlık” alt boyut puanının 2. trimesterde 1.ve 3. trimestere göre daha az olduğu belirlendi. Ölçek toplam puanı da gebelik ayı ilerledikçe azalıyordu. Trimesterlere göre alt boyut puanları / ölçek toplam puanları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (Tablo 2).

disfonksiyonu olmayanların gebelik sayılarının daha az olduğu saptandı (Tablo 3).

Olgulardan cinsel disfonksiyonu olmayanların özellikle 2. trimesterde yoğunlaştığı (%36.8) ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($X^2=9.2$, $P<0.05$) (Tablo 4).

Hem kadının hem de eşinin eğitim düzeyleri ile gebelik döneminde cinsel disfonksiyon yaşama durumları karşılaştırıldığında, cinsel disfonksiyonu olmayanların daha çok lise ve üzeri eğitim aldıkları (kadınlarda %37.6, erkeklerde %33.7) ve gruplar arasında istatistiksel olarak an-

Tablo 2. Gebelerin IFSF Alt Boyut Puanlarının Trimesterlere Göre Karşılaştırılması

IFSF Alt Boyutları	1. Trimester X±SD	2. Trimester X±SD	3. Trimester X±SD	İstatistiksel Anlamlılık	
				F	P
Cinsel Doyum	10.4±2.6	9.4±3.4	8.6±4.06	F= 1,4	P>0.05
Cinsel İlişki Sıklığı/ Libido	12.3±3.2	11.1±3.6	10.6±2.8	F= 1,3	P>0.05
Cinsel İlişkide Rahatsızlık	10.6±1.7	9.9±2.2	10±2.5	F= 0,7	P>0.05
Ölçek Toplam Puanı	33.4±5.2	30.5±7.8	29.2± 6	F= 1,9	P>0.05

Tablo 3. Bazı Özelliklere ile IFSF Puanlarına Göre Cinsel Disfonksiyonu Olanlarla Olmayanların Karşılaştırılması

Özellikler	Cinsel Disfonksiyon Var	Cinsel Disfonksiyon Yok	İstatistiksel	
	n=34	n=61	Anlamlılık	
	X±SD	X±SD	F	P
Gebenin Yaşı (Yıl)	24.91±5.3	25.67±4.9	F= 0.12,	P>0.05
Eşin Yaşı (Yıl)	29.65±5.9	29.77±4.0	F= 6.5,	P<0.05
Evlilik Süresi (Ay)	59.29±70.7	43.4±45.5	F= 4.3,	P<0.05
Gebelik Sayısı	1.8±1.1	1.6±1	F= 0.74,	P>0.05

Çalışmamızdaki olguların gebelik sırasında cinsel disfonksiyonları olup olmadığı ölçek toplam puanları dikkate alınarak değerlendirildi. Ölçek toplam puanı 30'un altında olan olgularda cinsel disfonksiyon olduğu, 30 ve üzerindeki puan alanlarda cinsel disfonksiyon olmadığı kabul edildi.

Gebelik döneminde cinsel disfonksiyonu olanlar ile olmayanların yaş, evlilik süresi ve gebelik sayılarının ortalamaları karşılaştırıldığında, eşin yaşı ($F=6.5$, $P<0.05$) ile evlilik süresinin ($F= 4.3$, $P<0.05$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu. Cinsel disfonksiyon yaşamayanlarda eşin yaşı daha fazla iken, disfonksiyonu olmayanlarda evlilik süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Gebe kadınların yaş ve gebelik sayısı ortalamaları ile gebelik döneminde cinsel disfonksiyon yaşama durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, cinsel

anlamlı fark olduğu belirlendi ($X^2= 7.6$, $P<0.05$, $X^2=6$, $P<0.05$) (Tablo 4).

Gebelik öncesi dönemde cinsel disfonksiyonu olanlarla (%57.9) olmayanlar (%42.2) arasında, gebelik öncesinde cinsel disfonksiyonu olanların gebelik döneminde daha fazla cinsel disfonksiyona sahip oldukları (%27.4) ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($X^2= 7.4$, $P<0.05$) (Tablo 4).

Gebelikte cinsel ilişki yaşamaya olumlu bakan (%22.1) ve bakmayan olgularda (%77.9), olumsuz görüşe sahip olanlarda gebelikte cinsel disfonksiyon oranının daha fazla olduğu (%14.7) ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi ($X^2= 11.1$, $P<0.05$) (Tablo 4).

Bunların dışında kadının çalışma durumu, multipar veya primipar olması, gebelik döneminde eşi ile sorun yaşama ve gebelikteki cinsel ilişki sıklığı ile cinsel disfonksiyon yaşama durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4).

Tablo 4. Gebe Kadınların Bazı Özellikleri İle IFSF puanlarına Göre Cinsel Disfonksiyon Yaşama Durumlarının Karşılaştırılması

Özellikler	Cinsel Disfonksiyon						X ²	P
	Var		Yok		Toplam			
	n	%	n	%	N	%		
Trimester								
- 1.Trimester	3	3.2	20	21.1	23	24.2	X ² = 9.2 P<0.05	
- 2.Trimester	22	23.2	35	36.8	57	60		
- 3.Trimester	9	9.5	6	6.3	15	15.8		
Öğrenim Durumu								
-İlköğretim	24	25.3	25	26.3	49	51.6	X ² = 7.6 P<0.05	
-Lise ve üzeri	10	10.5	36	37.9	46	48.4		
Çalışma Durumu								
-Çalışan	12	12.6	16	16.8	28	29.5	X ² = 0.86 P>0.05	
-Çalışmayan	22	23.2	45	47.4	67	70.5		
Eşin Öğrenim Durumu								
-İlköğretim	25	26.3	29	30.5	54	56.8	X ² = 6 P<0.05	
-Lise ve üzeri	9	9.5	32	33.7	41	43.2		
Parite								
-Primipar	14	14.7	22	23.2	36	37.9	X ² = 0.24 P>0.05	
-Multipar	20	21.1	39	41.1	59	62.1		
Gebelik Sırasında Eşler Arasında Sorun								
-Yok	16	16.8	31	32.6	47	49.5	X ² = 0.12 P>0.05	
-Var	18	18.9	30	31.6	48	50.5		
Gebelik Öncesi Cinsel Disfonksiyon								
-Yok	8	8.4	32	33.7	40	42.1	X ² = 7.4 P< 0.05	
-Var	26	27.4	29	30.5	55	57.9		
Gebelikte İlişki Sıklığı								
-Düzenli	18	18.9	42	44.2	60	63.2	X ² = 2.3 P>0.05	
-Düzensiz	16	16.8	19	20	35	36.8		
Gebelikte Cinsel İlişki Yaşanmalı mı?								
-Evet	20	21.1	54	56.8	74	77.9	X ² = 11.1 P<0.05	
-Hayır	40	14.7	7	7.4	21	22.1		
Toplam	34	35.8	61	64.2	95	100		

TARTIŞMA

Olgularımızın yaş ortalamalarının, ülkemizdeki en yüksek doğurganlık hızı olan 25-29 yaş grubunda olduğu (13) ve yaş ortalamalarının düşük olması nedeniyle evlilik sürelerinin de kısa olduğu belirlendi. Olgularımızın gebelik sayıları, evlilik sürelerinin kısa olması ve yaş ortalamalarının az olması nedeniyle düşüktü. Ancak bu oran TNSA (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması) 2003 verileri (13) ile benzerlik gösteriyordu. TNSA 2003 verilerine göre kadınlarda, sahip olunan çocuk sayısının yaş ilerledikçe arttığı ve 25-29 yaşları arasında 1.48 olduğu bildirilmiştir.

Kadın cinsel disfonksiyonu yaşa bağımlı, progresif ve kadınların %30-50'sini ilgilendiren bir sorundur (3,14). Kadın cinsel disfonksiyon oranı ülkelerde çeşitli farklılıklar

göstermekle birlikte ABD'de %43 ve İngiltere'de %33'dür. Ülkemizde Öksüz ve Malhan (15) 18-45 yaş grubu için cinsel disfonksiyon oranını %48.3, 25-29 yaş grubu için %41 oranında bildirmiştir.

Çalışmamızda gebelik öncesi cinsel disfonksiyon yaşama oranı hem diğer ülkelerden, hem de Öksüz ve Malhan'ın (15) ülkemiz için bildirdiği orandan daha yüksektir. Olgularımızın gebelik öncesi cinsel disfonksiyon oranı yüksek olmasına rağmen, haftalık ilişki sıklığı diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (8,5,16). Bulgumuz çiftlerin cinsel sorunlar yaşamalarına rağmen cinsel ilişkiden uzaklaşmadığını göstermektedir.

Literatürde kadınlardaki en yaygın cinsel disfonksiyonun orgazm bozuklukları, erkeklerde ise prematür ejakülasyon olduğu bildirilmektedir (14). Çalışmamızda da ka-

dınların gebelik öncesi dönemde en fazla orgazm sorunları, cinsel isteksizlik ve cinsel ilişki sırasında ağrı gibi sorunlara sahip oldukları, eşlerinin ise önemli oranda prematür ejakülasyon problemi yaşadıkları belirlendi.

Öksüz ve Malhan'da (15) 18-55 yaş grubu kadınlarla yaptıkları çalışmada %35.9 uyarılma problemi, %48.3 cinsel isteksizlik, %40.9 vajinal kuruluk ve %42.7 orgazm sorunları ve %42.9 oranında cinsel ilişki sırasında ağrı tanımlamışlardır ve bu bulgular bizim çalışma bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Gebe kadınlar gebelik sırasında yaşanan cinsel ilişkinin abortus ve erken doğumu provoke ettiğinden korkarlar ve fetüse zarar vermemek için cinsel ilişkiden kaçınırlar (1,3,4,5,7,17).

Gebelik sırasında yaşanan cinsel ilişkinin fetüse zarar vereceğini düşünenlerin oranını Bartellas ve ark. (17) %41, Eryılmaz ve Ege (6) %46.2, Adınma (8) %34.8, Naim ve Bhutto'nun (16) %45.4 olarak bildirmiştir. Farklı çalışmalarda bu oran % 49.1 ve % 45.4 olarak da bildirmiştir (1). Çalışmamızda gebelik sırasında yaşanan cinsel ilişkinin fetüse zarar verebileceğini düşünenlerin oranı diğer çalışmalarda bildirilenden daha azdır. Bu oranın diğer çalışma bulgularından az olması, grubumuzun eğitim seviyesinin yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. İlginç olan ise olgularımızın önemli bir kısmının gebelikte cinsel ilişki yaşamayı "berbat bir şey" olarak tanımlamalarıdır. Bu durum Türk toplumundaki kadınların cinsellikten uzak yetiştirilmeleri ve cinselliğe normalde de sıcak bakmamaları ile ilişkili olabilir. Bunun dışında bu bulgu ülkemizde gebelik sırasında cinsel ilişkide bulunmanın en hafifinden bir "kontROLSÜZLÜK" olarak değerlendirildiği görüşünü de doğrulayabilir (9).

Nannetti'ye göre gebelik kadın yaşamında cinselliğin olmadığı bir andır ve gebelik sırasında erkekler eşlerini cinsel partner gibi görmek yerine, anne olarak görmektedirler (1).

Olumsuz görüşler olmasına rağmen olgularımızın yarıdan çoğu gebelik döneminde cinsel ilişki yaşamının normal olduğunu belirtmişlerdir. Ancak gebelik süresinde düzenli ilişki yaşayanların oranı azdır ve diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (6).

Gebelikte kadının yaşadığı fizyolojik ve psikolojik değişiklikler cinsel yaşamı etkiler (3,5). Üç trimestere ayrılan gebeliğin birinci trimesterinde, gebeliğe ait problemler ve çiftlerin yeni duruma uyum sağlamaya çalışmaları nedeniyle cinsellik etkilenir (1,7,9). İkinci trimesterde gebelik

kabul edilmiştir ve şikâyetler azaldığı için cinsel yaşam normalleşir (1,2,6,7). Üçüncü trimesterde ise gebeliğin ilerlemesine bağlı cinsel fonksiyonlarda gerileme görülür. Kadınlarda, fetüse zarar verme korkusu, libido eksikliği, kendini cinsel yönden zayıf görme, yorgunluk, halsizlik, ağrılı koitus gibi nedenlerle cinsel ilişkiden uzaklaşma vardır (1,7). Üçüncü trimesterde erkeklerin de anneye ve fetüse zarar verme endişesi ile cinsel ilişkiden uzak kalmayı tercih ettikleri belirtilmiştir (1).

Bir çok çalışmada gebelikteki cinsel ilişki sıklığının gebelik öncesi döneme göre azaldığı ifade edilir (3,5-7). Çalışmamızda da "Cinsel ilişki sıklığı / libido" puanlarının gebelik ilerledikçe azaldığı belirlendi. Bulgumuz cinsel ilişki sıklığının gebelik boyunca azaldığını bildiren Bartellas ve ark (17), Gökyıldız ve Beji (5), Judicibus ve McCabe (10), Adınma (8) ve Aslan ve ark (3)'nın çalışma bulgularıyla benzerlik göstermekteydi. Bulgumuzdan farklı olarak sadece Şahin'in (2) çalışmasında, gebelik döneminde cinsel ilişki sıklığının değişmediği bildirilmiştir.

Gebelik dönemindeki cinsel yaşam memnuniyeti trimesterlere göre azalır, Judicibus ve McCabe (10), Gökyıldız ve Beji (5), Bartellas ve ark (17) ile Şahin'de (2) çalışmalarında gebelik ilerledikçe cinsel ilişki memnuniyetinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Olgularımızın da "Cinsel doyum" puanlarının gebelik ilerledikçe azaldığı ve diğer çalışma bulguları ile benzerlik gösterdiği belirlendi.

Gebelik sırasındaki fiziksel ve duygusal faktörler dispareniye yol açar (5). Gebelerin %22-50'sinde cinsel ilişki sırasında ağrı olduğu bildirilmiştir (3). Çalışma kapsamına aldığımız gebelerin "Cinsel ilişkide rahatsızlık" puanlarının 1. ve 3. trimesterde benzer olduğu, 2. trimesterde ise daha düşük olduğu belirlendi. Gebelikteki cinsel ilişkide ağrı yaşama oranını Adınma (8) %22.7 ve Naim ve Bhutto (16) %37.3 olarak bildirmiştir.

Gebelik sırasında kadınlar cinsel ilişki sıklığında azalma ve orgazm sorunları gibi sorunlar yaşarlar (2,14). Gebelik sırasındaki cinsel disfonksiyonları Şahin çalışmasında (2) cinsel doyumda azalma, Bartellas ve ark (17) cinsel ilişki sıklığında (%51), cinsel ilgide (%58) ve orgazm sıklığında azalma (%34) şeklinde tanımlamıştır.

Çalışmamızda cinsel fonksiyonlar IFSF ile sorgulanmış ve ölçekten alınan puana göre cinsel disfonksiyon var veya yok şeklinde sınıflandırılmıştır. Gebelerimizin cinsel disfonksiyon yaşama oranları diğer çalışma bulgularından daha az bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada yaş, evlilik durumu ve eğitim seviyesinin cinselliği farklı şekillerde etkilediği ortaya konulmuştur (5). Aynı çalışmada yaş ve evlilik durumu ile cinsel arzusun arttığı, eğitim seviyesi ile azaldığı bildirilmiştir (5). Evlilik süresi arttıkça cinsel yaşamın olumsuz etkilendiğini açıklayan çalışmalar da vardır (2,6,14).

Yaptığımız değerlendirmeler sonucunda, literatürle benzer şekilde eşin yaşının cinsel disfonksiyon üzerinde etkisi olduğu, cinsel disfonksiyon yaşayan grupta eşlerin yaş ortalamalarının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda evlilik süresi ile gebelikte cinsel disfonksiyon yaşama arasında ilişki olduğu ve diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi evlilik süresi arttıkça cinsel ilişkinin negatif etkilendiği gözlemlendi (2,6,14).

Hem Gökyıldız ve Beji'nin (5), hem de Eryılmaz ve Ege'nin (6) çalışmasında da belirtildiği gibi çalışmamızda kadının yaşının ve gebelik sayısının cinsel yaşamı etkilemediği belirlendi.

Çalışmamızda, özellikle 2. trimesterdeki olguların daha az cinsel disfonksiyon yaşadıkları belirlendi. Bu durum cinsel ilişkinin özellikle 2. trimesterde daha az etkilendiğini belirten literatür görüşüyle benzerdi (7).

Hem kadının, hem de eşin öğrenim durumu, gebelik sırasında cinsel disfonksiyon yaşama durumunu anlamlı olarak etkiliyordu. Eryılmaz ve Ege'nin (6) çalışma bulgularından farklı olarak, eğitim seviyesi arttıkça gebelik sırasında cinsel disfonksiyon görülme oranının azaldığı belirlendi. Eğitim seviyesi yüksek olan grup gebelik dönemin-

de yaşadığı cinsel disfonksiyonlarla nasıl baş edebileceği konusunda çeşitli kaynaklardan (hekim, hemşire, kitaplar, dergiler vb.) bilgi edinmiş ve bu nedenle daha az sorun yaşıyor olabilir.

Gebelik ve doğum sonu dönem, önceden var olan cinsel problemlerin ortaya çıkması için kritik bir dönemdir (1). Çalışmamızda da gebelik öncesi cinsel disfonksiyonu olanlar, olmayanlara göre anlamlı oranda gebelikte cinsel disfonksiyon yaşıyorlardı. Bu durum gebelik öncesi dönemde yaşanan sorunların gebelikte de devam ettiğinin göstergesi olabilir. Gebelik sırasında yaşanan cinsel problemler evlilik ilişkisini negatif etkiler ve kadının adaptasyonunu zorlaştırır (3). Çalışmamızda farklı şekilde eşler arasında yaşanan sorunun gebelikteki cinsel disfonksiyonla ilişkisinin olmadığı belirlendi.

Sonuç olarak kadınlar hem gebelik öncesi dönemde hem de gebelik sırasında cinsel sorunlar yaşamaktadırlar ve bu sorunlar, çiftlere gebelik ve cinsel yaşam konusunda danışmanlık yapılarak ortadan kaldırılabilir. Etkili bir şekilde planlanacak ve uygulanacak antenatal eğitimler çiftleri destekleyerek daha doyumsuz bir gebelik dönemi yaşanmasını sağlayacaktır (2,4,5,11). Ülkemizde cinsel disfonksiyon yaşamasına rağmen sağlık personelinin yardım alan kişilerin sayısı oldukça azdır. Bu nedenle sağlık kurumuna başvuran her gebenin sağlık personeli tarafından bu yönde sorgulanması, kadını cesaretlendirerek yaşadığı sorunları açıklamasına fırsat sağlanması gerekir.

Kaynaklar:

1. Johannes B, Judith A. Sexuality during pregnancy and the postpartum period.; *Journal of Sex Education & Therapy*. 2000; 25(1): 49-59.
2. Şahin N H. Gebelikte seksüel değişiklikler.; İ.Ü.F.N.H.Y.O. Hemşirelik Dergisi. 2003; 13 (51):25-36.
3. Aslan G, Aslan D, Kızılyar A, İspahi Ç, Esen A. A prospective analysis of sexual functions during pregnancy.; *International Journal of Impotence Research*. 2005; 17: 154-157
4. Hyde J S, Delamater J D, Plant E A, Byrd J M. Sexuality during pregnancy and the year postpartum.; *Journal of Sex Research*. 1996; 33 (2):143-151.
5. Gökyıldız Ş, Beji N K. The effects of pregnancy on sexual life.; *Journal of Sex & Marital Therapy*. 2005; 31:201-215.
6. Eryılmaz G, Ege E, Zincir H. Factors effecting sexual life during pregnancy in eastern Turkey.; *Gynecol Obstet Invest*. 2004; 57: 103-108.
7. Aslan G. Gebelerde cinsel yaşam ve cinsel sağlık.; *Androloji Bülteni*. 2005 Aralık; 23:359-362.
8. Adinma J I. Sexuality in Nigerian pregnant women: perceptions and practice.; *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 1995 Aug; 35 (3): 290-3.
9. Yetkin N, İncesu C.; *Cinsel İşlev Bozuklukları*. İstanbul, Roche Müstehzarları A.Ş. Yayınları, 2001.
10. Judicibus M A, McCabe M P. Psychological factors and the sexuality of pregnant and postpartum women.; *The Journal of Sex Research*. 2002 May; 39 (2): 94-104.
11. Yılmaz C A, Eryılmaz H Y. Kadın cinsel fonksiyon sorgulama indeksinin (IFSF) geçerlik- güvenirlik çalışması.; *Androloji Bülteni*.2004 Haziran; 18:275-276.
12. Yıldız H, Pınar R. Sexual dysfunction in patients with myocardial infarction.;*Anadolu Kardiyo Derg*. 2004 Dec; 4 (4) : 309-17.
13. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003. 2004, Ankara, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Macro International Inc.
14. Kadioğlu A, Başar B, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman M Ö, Çayan S, Usta M F.; Kendirci M. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı.İstanbul, Türk Androloji Derneği Yayını, 2004: 615-618.
15. Öksüz E, Malhan S. Prevalence and risk faktors for female sexual dysfunction in Turkish women.; *The Journal of Urology*. 2006 February. 175 (2): 658.
16. Naim M, Bhutto E, Sexuality during pregnancy in Pakistani women.; *J Pak Med assoc*. 2000 Jan; 50 (1): 38-44.
17. Bartellas E, Crane J M, Daley M. Bennett K A. Hutchens D. Sexuality and sexual activity in pregnancy.; *BJOG*. 2000 Aug; 107 (8): 964-8.

Hipoaktif seksüel istek bozukluğu olan kadınlarda androjenlerin karşılaştırılması: Kombine oral kontraseptif kullanan ve kullanmayanlar

Warnock JK, Clayton A, Croft H, Segraves R, Biggs FC.
J Sex Med 2006;3:878-82.

Birleşik Devletlerde 18-59 yaş grubundaki kadınların yaklaşık %30'u seksüel istek azalmasından şikayet etmektedir. Hipoaktif seksüel istek bozukluğu (HSDD)'nin başlıca özelliği seksüel fantezi ve istek eksikliği yada yokludur. Edinilmiş HSDD sıklıkla orgazm problemleriyle birlikte görülür. Klinisyen HSDD'nu değerlendirirken medikal problem ve ilaç kullanımını mutlaka göz önünde bulundurmalıdır.

Birleşik Devletler'de seksüel olarak aktif yaklaşık 4 kadından biri bir çeşit hormonal kontraseptif kullanmaktadır, çünkü hormonal kontraseptifler mevcut en etkili, dönüşümlü doğum kontrol yöntemidir. Kombine oral kontraseptif (COC) kullanan hastaların %5-13'ünde seksüel istekte azalma rapor edilmiştir. COC'lerin seksüel fonksiyon üzerine etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bir olasılık serbest testosteron düzeylerini azaltmalarıdır. Sonuç olarak, COC'lerin seksüel fonksiyon üzerine olan muhtemel olumsuz etkileri çok fazla çalışılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı COC'lerin HSDD'u olan kadınlardaki potansiyel etkilerini incelemektir. Edinilmiş HSDD olan ve COC kullanan kadınların kullanmayan kadınlara göre daha düşük androjen seviyeleri olduğu hipotezinin araştırılması planlanmıştır.

Hasta grubunu HSDD olan 22-50 yaş grubundaki sağlıklı premenopozal kadınlar oluşturmuştur. HSDD semptomları gelişmeden önce uygun seksüel istek, ilgi ve fonksiyona sahip, stabil, monogamik ve heteroseksüel ilişkisi olan kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular cinsel isteği etkileyebilecek herhangi bir ilaç (beta blokör, antidepresan, antiepileptik, opiyat) kullanımı yada medikal yada psikiyatrik bozukluk (anoreksiya, bulimiya öyküsü, disparoni, vaginismus, parafilia) açısından taranmıştır. Hastalarda Beck Depresyon ve Anksiyete skorlarının her ikisinin de 10'dan düşük olması gerekliliği aranmıştır. DSM-IV tanısal kriterlerine göre global edinilmiş HSDD

kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 106 hasta iki gruba ayrılmıştır. COC kullananlar (n=43) ve kullanmayanlar (n=63). İki grup arasında serbest ve total testosteron ile seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tüm testler menstrüel siklusun 20-24. günlerinde yapılmıştır. İstatistiksel olarak karşılaştırmalarda t testi kullanılmıştır.

HSDD olup COC kullanan kadınlarda; serbest ve total testosteron düzeyleri, kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Serbest testosteron düzeyleri COC kullanan kadınlarda 1.097 pg/mL, kullanmayanlarda 2.687 pg/mL olarak tespit edilmiştir (p=0.0001). SHBG düzeyleri ise COC kullanan kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; HSDD olan ve COC kullanan premenopozal kadınlarda kullanmayanlara göre daha düşük androjen seviyeleri tespit edilmiştir. Çalışmalar ve klinik deneyim serbest testosteron düzeyi $\leq$ 2.0 pg/mL olan kadınların HSDD açısından artmış bir riskle karşı karşıya olduğunu göstermektedir. Serbest testosteron düzeyindeki azalmanın SHBG düzeyindeki artmaya bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca COC'ler ovulasyonu inhibe etmektedir, bu yolla da ovarian androjen sentezini azaltmaktadır. Sonuç biyolojik olarak aktif serbest testosteron düzeylerinde net azalmadır. Bu durum tedavi gerektirecek seksüel istek yada libidoda azalmaya neden olabilir. COC kullanımı sırasında cinsel istekte azalma ortaya çıkacak olursa klinisyen COC kullanımının risk ve yararlarını hastasıyla tartışmalıdır. COC'lerin edinilmiş HSDD'undaki rolleri daha ileri çalışmalarda incelenmelidir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Yaprak Engin-Üstün

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Tamoksifenin vajinal kan akımı ve epitelyal morfoloji üzerine etkileri

Kim NN, Stankovic M, Armagan A, Cushman TT, Goldstein I, Traish AM.
BMC Womens Health. 2006 Sep 13;6:14.

Tamoksifen, östrojen reseptör pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde yaygın olarak kullanılan non-steroidal bir trifeniletillen derivativesidir. Tamoksifen tedavisi alan hastalarda vajinal kuruluk ve seksüel aktivite sırasında ağrı gibi seksüel yan etkileri vardır. Bu nedenle bu çalışmada sıçanlarda tamoksifen tedavisinin vajinal fizyoloji ve histopatolojisi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Sprague Dawley erişkin dişi (yaşı 12-16 hafta, ağırlığı 250-300 g) sıçanlar sham operasyonuna ya da Ooferektomi yapıldıktan 2 hafta sonra subkutan ozmotik bir pompa aracılığıyla bir gruba placebo kontrol diğer gruba tamoksifen tedavisi uygulandı. Ooferektomi ratlara da benzer şekilde plasebo infüze edildi. Pompa implantasyonundan 14 gün sonra pelvik sinirin çeşitli frekanslarda (5-20 Hz) elektriksel stimulasyonuna cevap olarak vajinal kan akımları ölçüldü. Vajinal doku histolojisi H & E, Mason's trichrome ve Periodic Acid Schiffs (PAS) boyası ile ışık mikroskopunda değerlendirildi. Tamoksifen tedavisi, Ooferektomize ratlarda plazma östradiol seviyelerini %60 azaltırken kontrol hayvanlarında herhangi bir değişiklik oluşturmadı. Tamoksifen tedavisi, vajinal ağırlığı değiştirmezken, uterus ağırlığı anlamlı olarak azalttı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tamoksifen tedavisinin stimülasyonun bütün basa-

maklarında (5-20 Hz) vajinal kan akımını anlamlı olarak azalttığı görüldü. Histopatolojik olarak H & E ve Masson's trichrome boyamada kontrol ve Ooferektomi grubunun vajinal lümeni kalın stratifiye non-keratinize epitelyum ile döşeliyken tamoksifenle tedavi yapılan grupta epitelyal dokunun görünümünde belirgin değişiklikler mevcuttu. Göze çarpan başlıca değişiklikler yüzeysel tabakadaki epitelyal hücrelerde büyük sitoplazmik vakuoller görüldü. Bu yüzeysel epitelyal hücreler çekirdek/sitoplazma oranı azalmış, çok büyük ve şişmiş görünümdeydi. Periyodik asit shift boyamada tamoksifen tedavisi yapılan grupta epitelin en dış tabakasında glikojen birikimi mevcutken, kontrol grubunda bu değişiklikler görülmedi. Tamoksifenin östrojen bağımlı vajinal fizyolojik cevabı inhibe ettiğini (kan akımı ve glikojen salınması) ve bu etkiyi de östrojen bağımlı fonksiyonları değiştirmek suretiyle östrojen reseptörü ile tamoksifenin etkileşimi sonucu gerçekleştirdiğini düşünüyoruz.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan

**Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji AD**

Kadınlarda androjen yoksunluğu ve FDA'nın daha güvenli bilgi talebi için güncel önerileri üzerine yorum

Guay A. Commentary on androgen deficiency in women and the FDA advisory board's recent decision to request more safety data. *Int J Impot Res* (2005), 1-2

2004 Aralık ayının ilk günlerinde FDA tavsiye grubu 'İntrinsa' olarak adlandırılan Procter & Gamble's testostereone patchleri ile ilgili klinik bilgileri gözden geçirme toplantısı düzenledi. FDA cerrahi olarak menopoza giren kadınlar üzerine etkinliğini öne süren üç çalışmayı gözden geçirdi. Çalışmalardan iki tanesi doğal yoldan menopoza giren kadınlarda 6 ile 12 ay boyunca hatta 18 aya kadar uzamış etkinliğinin olduğunu ileri sürmekteydi. FDA daha uzun süreli ve sağlam bilgilerin toplanması konusunda hemfikir olduğunu bildirdi.

Bu bir çok nedenden ötürü talihsiz bir karardı. Bu kararın en önemli sonucu diğer tedavi modalitelerinin uygun bulunmasından ziyade tartışmalı konunun ileri dönemlere taşınması idi. Biz 'kadınlarda androjen yoksunluğu tanısı'nın geçerliliğinin onanması şansını kaybettik. Bu durum bu alanda doktorların onlarca yıldır tedavi için etiketsiz olarak kullandıkları ilaçlar ile ilgili araştırmalar için gerekli olan sermaye taleplerini kolaylaştırdığı gibi androjen yoksunluğunu da araştırmacılar için hala gözde bir konu olarak kalmasını sağlayacaktır. Kadınlardaki düşük testostereon düzeyinin önemli bir durum olduğunu ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

Bazı insanlar aşırı hatta kötüye kullanılacağını düşündükleri kadınlarda testostereon kullanılması konusunda olumsuz fikirlere sahiptirler. Klinik çalışmalar ve projeler, genç kadınlarla karşılaştırıldıklarında düşük testostereon seviyelerine sahip menopozal kadınlarda replasman tedavisi ile ilgilidir.

Kadınlarda androjenler, overler ve adrenaller olmak üzere iki organdan salgılanır. Menopoz ve sonrasında overler androjen üretmeyi durdururlar. Bu kadınlardaki androjenlerin yarısının ortadan kalkmasına neden olur. Zamanla adrenallerden de androjen azalması ile menopoz sonrası kadınlarda androjen üretiminin %75'i ortadan kalır.

Kadınlarda androjen yoksunluğu semptomları (libido da, enerjide ve kendini iyi hissetmede azalma) erkekler-

dekine benzer. Bazı kadınlar yeterli östrojen seviyelerine sahip olmalarına rağmen lubrikasyonda azalmadan yakınmaktadır. Kas ve kemik metabolizması değişiklikleri her iki cinste de aynı şekilde görülür. Androjen yoksunluğunda kadınlarda cinsel uyarılmada da azalma olur.

Daha fazla güvenilir bilgi talebi hatalı bir durum değildir. Ancak her zaman yeterli güvenilirlikte verilere sahip olamazsınız. Altı ay boyunca 2200 kadında yapılan faz III çalışmasında, hirsutizm ve akne gibi problemler ortaya çıkmıştır. Testostereonun östrojene aromatozasyonu korkusu gerçeklikten çok bir paronayadır. Testostereonun bir miktarı östrona veya östriole dönüşür ki bu da oldukça az bir miktardır ve meme kanseri riskini artırması oldukça düşük bir ihtimaldir. İngiltere'de meme kanserinde hormon replasman tedavisi ile ilgili Even Million of Women çalışması meme kanseri riskini oldukça az olduğunu göstermekte olmasına rağmen tasarım hatalarına sahiptir ve fazla önyargılar içermektedir.

HERS ve WHI çalışmaları konjuge östrojen ve sentetik progesteron kullanımının vasküler hastalık risklerinin düşük olduğunu ortaya koymuştur. HERS çalışmasında vasküler sorunları olan kadınlarda androjen replasmanı ile riskin daha da arttığı bulunmuş. WHI çalışması genel popülasyondaki en az 12 yıldır menopozda olan kadınlarda vasküler hastalıkların arttığını ortaya koymuştur. Hormon replasman tedavisi alan genç kadınların hastalıklardan korunduğunu iddia eden bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu araştırmacılar tarafından medroxyprogesteron asetat gibi sentetik progesteron preparatlarının vasküler endotelde östrojenlerin etkilerini ortadan kaldırdığı öne sürülmüştür. WHI çalışmasında histerektomize kadınlarda östrojenin tek başına kullanılması inme oranlarında az artış göstermesine rağmen meme kanseri ve kardiyak hastalık risklerinde azalma olduğunu ortaya koymuştur. Kadınlarda testostereon patchlerinin kullanılması güncel bilgiler ile ilgili olarak politik baskıların varlığı ve bunun zamanlamasının kötü olduğu konusunda ortak görüşler olmasına rağmen

men konu tartışmalıdır.

Viox ve diğer bazı ajanların kullanılması ile ilgili olarak ortaya çıkan ölümler nedeni ile bu ajanların piyasadan çekilmesi, FDA onayı almış protokollerin mortalite ve morbiditeyi arttırması medikal araştırmalardaki denetim kusurlarını ortaya koymaktadır. Açık bir sonuç olarak ilaçların güvenliğinin gösterilmesi ve eczanelerde pazarlanması bakımından daha uzun zaman sonucu elde edilecek verilere ihtiyaç vardır. Yıllardır postmenopozal kadınlarda testosteron preparatları etiketsiz olarak kullanılmaktadır

ve güvenliği ile ilgili ciddi bir sorun da ortaya konulamamıştır.

Uygun ajanlarla androjen replasman tedavisi uygulanan menopozal kadınlarda ileride daha iyi veriler elde edileceğine dair umutlar vardır. Bu durum bize kadın seksual disfonksiyon tedavisinde yeni kapılar açacaktır.

Çeviri:

Öğrt. Görv. Dr. Murat Savaş

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Sulkus nervi dorsalis penis/klitoris: Anatomik yapı ve klinik önemi

Sedy J, Nanka O, Belisova M, Walro JM, Jarolim L.
Eur Urol 2006; 50(5): 1079-85

Pudental sinirin dalları olan penis ve klitoral dorsal sinirlerinin, cerrahi sırasında baskıya veya hasara maruz kalma olasılıkları nedeniyle klinik önemleri vardır. Bu çalışmanın başlangıçtaki amacı penisin ve klitorisin dorsal sinirinin seyrini tespit ederek cerrahi sırasında olası hasarlanmasını önlemektir. Ancak sinirin belirli bir kısmının pubis üzerinde seyrettiğinin görülmesi sonucu pubisin klinik önemine odaklanıldı.

Penil ve klitoral dorsal sinirin diseksiyonu, kadın ve erkek kadavralarda yapıldı. Pelvik yapılar, her kadavrada inferomedial ve perineal yaklaşımlarla çıkarılarak disseke edildi. Inferomedial yaklaşımda dorsal sinir, eşlik eden arter ve ven ile pudental sinirden köken aldığı yer olan infrapiriform deliğin proksimali doğrultusunda disseke edildi. Inferior yaklaşımda ise dorsal sinir yukarıda belirtilen doğrultuda tanımlandı. Dorsal sinir sulkusunun araştırılması için yine erkek ve kadın kadavralar kullanıldı.

Pubik kemikler sulkus varlığı ve uzunluğuna göre 3 tipe ayrıldı. Pubis ve sulkusun 7 parametresi ölçüldü. Simfizisin kraniokaudal uzunluğu (LoSy), mediolateral genişliği (WoSy), pubik tüberkül ile asetabulum arası uzunluk (PT-A), pubik tüberküle iskiyal tüberositas arası uzaklık (PT-IT) ve üç yeni parametre: pubis ön yüzündeki dorsal sinirinin oluşunun kraniokaudal uzunluğu (LoSu), pubisin ön yüzündeki dorsal sinir sulkusunun mediolateral genişliği (WoSu) ve inferior pubik ramusdaki dorsal sinir sulkusunun uzunluğu (LoSu-r).

Penis dorsal siniri, pudental sinirin pudental kanala girişinin yaklaşık 1 cm dorsalinden kaynaklanır ve iskiorektal fossanın yağ dokusu ile çevrili olan pudental kanalın kranial parçasında seyrederek pudental kanalı önden terk eden penisin dorsal siniri kraniale doğru seyrederken başlangıçta pubisin inferior ramusu ile ilişkiliyken, aşağı doğru ilerlerken pubis gövdesinin ön yüzünün alt sınırı ile ilişkilidir. Pubis inferiorunda penisin dorsal siniri kavernoöz cisim ile pubisin ön yüzü arasında kavernoöz cisme gireceği yer olan penis dorsoline doğru ilerler. Burada penisin dorsal siniri penis shaftı ile glansı innerve eden dallara ayrılır.

Inferior ramus ve pubisin ön yüzünün özel gelişimi penisin dorsal sinirine özel bir yer sağlar ve bu gelişime sulkus nervi dorsalis penis denir. Penisin dorsal arteri ve subpubik boşluğun venleri bu gelişime anterolateralden katılır.

Klitoris dorsal sinirinin pubisin inferior ramusu ile ilişkili seyri ise penisin dorsal sinirinkiyle benzerdir. Klitorisin dorsal arteri pubisin inferomedial ramusuna ve inferolateral doğrultuda ulaşmadan önce dorsal siniri kraniomedialden çaprazlar. Dorsal arter, sinirin medialinde pubisin ön yüzünde sinire eşlik eder. Bu yüzden kadınlarda sulkus nervi dorsalis clitoris erkeklerdekinden daha geniştir.

Çalışmada sulkus nervi dorsalis penis/klitoris, erkeklerin yaklaşık %72'sinde kadınların ise %83'ünde pubik kemikte bulundu. Sulkusların klas I-II-III olarak dağılımı belirgin olarak hem kadınlarda hem de erkeklerde randomizeydi ve kadın/erkek farkındaki dağılım istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakındı. Sulkus nervi dorsalis penis, pubisin inferior sınırından itibaren ortalama 15,8±3,8 mm uzunlukta seyretmekteydi. Sulkus, pubisin alt sınırına doğru ilerlerken 21,3±5,3 mm yol kat etmekte olup pubik simfizisin kranialinde ve paralel olarak seyretmekteydi.

Sulkus nervi dorsalis klitorisin pubisin inferior ramusundaki uzunluğu ortalama 0,8 mm olup erkeklerden uzundu. Sulkus çapı erkeklerden ortalama 1,5 kat daha fazla uzunluğu ise erkeklere benzerdi.

Çalışmada ilk defa pubisin inferior komşuluğundaki sulkusun varlığı her iki cinsteki insidansı ve önemi açıklanmaktadır. Cinsiyet değişikliği prosedürleri, sirkumsizyon, pelvik fraktür ve üretra onarımları sırasında penisin dorsal sinirinin hasarlanma riski yüksektir. Klitoris dorsal sinirinin anatomisinin bilinmesi klitoridoplasti veya transobturator vaginal tape gibi işlemler için önemlidir.

Çeviri:

Op. Dr. K. Turgay Akgül

Dr. Tolga Karakan

SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

2. Üroloji Kliniği

Cinsellik ve histerektomi: Doğru sözcükleri bulma operasyonunun potansiyel etkileri hakkında hastaların kaygılarına cevap verme

Anne Katz PhD RN

AJN December 2005; 105:12, 65-68

Histerektomi, sezaryen doğumdan sonra yetişkin Amerikan kadınlara uygulanan en yaygın ikinci operasyondur. Uterus cinsel bir organ olmasına ve hem uyarılma hem de orgazmda rol oynamasına rağmen, histerektomiye ilişkin hasta eğitimi sıklıkla pre ve post operatif kaygılar üzerine odaklanmakta ancak, operasyonun cinsel sonuçları hakkında çok az bilgi verilmektedir.

Yazar histerektomi sonrası cinsellik üzerine yaptığı literatür incelemelerinde; birçok çalışmanın cinsel fonksiyon ve doğumun ölçümünde kullanılan yöntemlerinin net olmaması gibi metodolojik hatalar içerdiğini, cinselliğin formal olarak değerlendirmede ya da histerektomi hastaları için klinik bakımın bir parçası olarak dökümantasyonlarda nadir yer aldığını ve bu popülasyondaki cinselliğin yetersiz sayıda birkaç hemşirelik çalışmasında ele alındığını belirtmektedir.

Hemşireler, operasyondan önce ve sonra hastalarla sadece operasyonun doğal süreci ve iyileşme planları hakkında değil, aynı zamanda uzun süreli muhtemel sonuçları hakkında da konuşabilmelidir. Ancak kadınlar genellikle cinsel işlevlerini nasıl ifade edeceklerini bilememekte ve dile getirmekten, tartışmaktan çekinmektedirler. Hemşireler; cinsellik ve histerektomi hakkında kanıt temelli bilgiler sunmak, bu tür bir görüşmeye başlamada zemin hazırlamaya yönelik stratejiler geliştirebilmek ve öneriler sunabilmek üzere kendilerini hazırlayabilirler.

Önceki döneme ait çalışmalar, yakın sayılabilecek tarihlere kadar cinsellik konusunun histerektomi geçiren kadınlarla nadiren konuşulduğunu ya da hiç konuşulmadığını açıkça göstermektedir. Drummond ve Field 1984 yılına ait bir literatür incelemelerinde; operasyon öncesinde ve sonrasında hastaya verilen eğitimle birlikte, operasyon sonrasında ortaya çıkan cinsel sorun sayısında azalma olduğunu gösteren iki hemşirelik çalışmasına değinmiş ancak, hangi yöntemlerin daha etkili olduğunun belirlenmesi için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ifade etmişlerdir.

HİSTEREKTOMİ ETKİLERİNİN KANITI

Histerektominin cinsel fonksiyonun bazı yönlerini (özellikle libido ve cinsel deneyimin kalitesi) nasıl etkilediği hala netlik kazanmamış olmakla birlikte, cinselliği olumlu yönde etkilediğini destekleyen çok sayıda tıbbi literatür mevcuttur.

Rhodes ve arkadaşlarının histerektomi geçirmiş 1.101 kadında gerçekleştirdikleri prospektif bir çalışmada, operasyondan sonraki 1 ve 2. yıllarda “son bir ayda” cinsel ilişkide bulunduğunu rapor eden kadınların oranını (sırasıyla %77,6 ve %76,7) ameliyat öncesi rapor edilen orandan (%70,5) daha fazla olarak bulmuşlardır. Aynı zamanda disparonia oranı da operasyon öncesi %18,6 iken, operasyondan sonraki birinci yılda %4,3e, ikinci yılda ise %3,6’ya düştüğünü belirtmişlerdir. Dragisic ve Milad 75 kadını histerektomi operasyonundan önce ve operasyondan altı ay sonra incelemiştir. Kadınların operasyon sonrası rapor ettikleri disparonia oranı operasyon öncesinden 5 kat daha az olmasına rağmen, libido, orgazm frekansı ve gücünde önemli değişiklik bulunmamıştır.

Gutl ve arkadaşları tarafından histerektomi geçirmiş kadınlarda yapılan bir diğer çalışmada, operasyondan sonraki 3 ve 4. aylarda cinsel ilişkinin kalitesinde, sıklığında ve libidoda operasyon öncesine göre önemli gelişmeler bulunmuştur. Histerektomi sonrası cinselliğin incelendiği bir hemşirelik araştırmasında da operasyon sonrasında cinsel fonksiyonda libidoda artış ve ilişki sırasındaki ağrı azalma yönünde düzelmeler olduğu belirlenmiştir.

Histerektomi geçiren kadınların çoğunun bir takım yan etkilerden şikayetçi oldukları görülmekle birlikte, bu çalışmaların genelinde operasyon öncesi cinsel fonksiyona yönelik yapılan ölçümlerinin çoğunlukla kadınların oldukça semptomatik bir dönemine denk geldiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Söz konusu semptomların ağrı, kanama ve libidoda azalma ya da libidonun tamamen kaybedilmesini içerdiği düşünüldüğünde semptom kaynakları

nın ortadan kaldırılmasıyla cinsel fonksiyonda iyileşme kaydedileceği ifade edilebilir.

Operasyon tipi. Radikal histerektominin daha az invaziv olan operasyonlara oranla, cinsel fonksiyonla ilgili daha fazla yan etkiye yol açacağı öne sürülmektedir. Bu teorinin bazı araştırmalar tarafından da desteklendiği görülmektedir. Örneğin bir çalışmada; cinsel uyarıma yanıt olarak vajinal kan akışında meydana gelen düzensizliğin, basit total histerektomi geçiren kadınlara oranla, radikal histerektomi geçiren kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmanın yazarlarının öne sürdüğü üzere bu durum “vajinada meydana gelen ve operasyonun şiddetine bağlı olarak artan sinir kaybı ile bağlantılı olabilir”. Başka bir çalışmada; radikal histerektomi geçiren kadınların disparenia, cinsel arzu kaybı, lubrikasyon ve orgazm güçlüğü gibi cinsel fonksiyonlarla ilgili yan etkileri, aynı yaş grubundaki kadınlardan oluşan kontrol grubuna kıyasla daha fazla yaşadıkları bildirilmiştir.

Yakın zamana ait iki çalışmada, total ve subtotal histerektominin, cinsel fonksiyon üzerine etkilerinde önemli farklılıklar bulunmamıştır. Roussis ve arkadaşları farklı türlerde histerektomi geçirmiş (%48 total abdominal histerektomi; %34 vajinal histerektomi ve %17 supraservikal histerektomi) olan 126 kadında cinsel yanıtı bakmışlardır. Bu çalışmada; katılımcıların çoğunun libidoda önemli bir azalma olmadığını rapor ettikleri ve gerçekleştirilen histerektomi tipinin kadınların cinsel davranışlarını etkilemediği bulunmuştur. Zerbe ve arkadaşları total ve subtotal abdominal histerektominin etkilerine yönelik randomize bir çalışma ile gözleme dayalı bir çalışmanın sonuçlarını değerlendirmişler ve her iki histerektomi tipinin de libido ya da cinsel fonksiyonun diğer boyutları üzerinde negatif bir etki yapmaksızın disparenia'yı anlamlı düzeyde azalttığını belirlemişlerdir.

Gerçekte histerektomi, istenmeyen gebelik ve dismenore gibi menstruasyonla ilgili semptomların görülme olasılıklarını ortadan kaldırdığından bazı kadınlarda cinsel haz düzeyini arttırabilmektedir. Uterin fibroidler ya da endometriyozisin sebep olduğu disparenia'yı deneyimleyen kadınlarda histerektomi ile ağrı azalması sağlanabilir ve cinsellikten tekrar haz almaları sağlanabilir.

HASTALARLA KONUŞMA

Histerektomi sonucunda ortaya çıkan ciddi anatomik değişikliklere rağmen, elde edilmiş bulgular bu operasyonu geçiren kadınların, operasyon sonrasında cinsel fonksiyonlarını geri kazandıklarını, hatta çoğu durumda operasyon öncesi dönemlerine kıyasla cinsel fonksiyonlarının daha iyi düzeylere ulaştığını göstermektedir. Kadınların konuya ilişkin bilgileri hemşirelerden ya da diğer sağlık çalışanlarından alması son derece önemlidir. Kadınlara operasyon ile cinsel fonksiyonu olumsuz yönde etkileyen birçok semptomun (ağrı ve kanama gibi) giderileceği ya da hafifletileceği, ancak cinsel yanıtın niteliğinin ve kalitesinin değişebileceği belirtilmelidir.

Bu tür bilgilerin konuşulacağı ideal zaman hastalar arasında farklılık gösterecektir. Bazı kadınlarda bu bilgilerin operasyon öncesinde verilmesi daha faydalı olacak, böylelikle operasyona ve olası etkilerine kendilerini hazırlayacaklardır. Bazı kadınlarda ise bu bilgilerin operasyondan hemen sonra tekrarlanması daha yararlı olacaktır. PLISSIT ve BETTER modelleri kullanılarak bu bilgilerin nasıl iletileceği yazar tarafından gösterilmiştir.

Çeviri:

Yrd Doç Dr. Hatice Yıldız Eryılmaz, Arş. Gör. Dilek Sayın
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Y.O
Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AD