

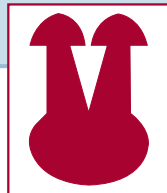
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Mart 2009

Sayı 36



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. Önder Yaman

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin Çayan

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Doç. Dr. Barış Altay
Uzm. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Doç. Dr. Cüneyt Adayener

YÖNETİM KURULU

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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

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

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

REDAKTÖR

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
Doç. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

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

TEMEL ARAŞTIRMA

Doç. Dr. Hakan KILIÇARSLAN
Doç. Dr. Mustafa Faruk USTA
Doç. Dr. Ahmet SOYLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı, Antalya
Malatya Park Hospital, Üroloji Kliniği, Malatya

REKONSTRÜKTİF CERRAHİ

Prof. Dr. M. Önder YAMAN
Prof. Dr. Tahir TURAN
Yrd. Doç. Dr. Serkan DEVECİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Van

PROSTAT VE CİNSELLİK

Prof. Dr. Ramazan AŞCI
Prof. Dr. Levent PEŞKİRCİOĞLU
Doç. Dr. Murat ÇAKAN
Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ
Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

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
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara

ED VE FARMAKOTERAPİSİ

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

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

İNFERTİLİTE

VARİKOSEL

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

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

ANDROLOJİ LABORATUVARI

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
Doç. Dr. Lütfi TUNÇ
Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

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

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 İNFERTİLİTE

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

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

KADIN İNFERTİLİTESİ

Prof. Dr. Erkut ATTAR

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

ENDOKRİNOLOJİ

Prof. Dr. İsa ÖZBEY
Doç. Dr. Sadık GÖRÜR

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

GENETİK

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

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

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

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

Öğr. Gör. Dr. Hicran YILDIZ

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

PSİKİYATRİ

Prof. Dr. Sevim BUZLU
Yrd. 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

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

ONKOLOJİK HASTALIKLAR

Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale 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

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

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

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

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. 27/3
Şişli 34381 İstanbul

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

Baskı
Pasifik Ofset Limited
Şirketi

Cihangir Mah., Güvercin Cad. Baha İş Merkezi,
A Blok No: 3/1 Avcılar - İstanbul
Tel : (0212) 412 17 77
Faks : (0212) 422 11 51

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

1. Androloji Bülteni, Türk Androloji Derneği'nin resmi yayın organı olup, üç ayda bir yayınlanır.
2. Bültenin amacı, erkek ve kadın cinsel sağlığı, erkek 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.

Değerli Androloji Bülteni'nin Okuyucuları;

Günümüzde baş döndürücü bir hızda akıp giden bilimin evrensel olarak paylaşılabilmesi için süreli yayınlar ana merkezlerdir. Bu merkezlerden alınan veriler tüm dünyaya internet sayesinde anında yayınlanabilmekte ve paydaşlarına ulaşmaktadır. Öyle ki daha dergi basılmadan internet baskısı nedeniyle adeta eskimektedir. Uluslararası alanda durum böyleyken ulusal yayıncılığın durumu daha zordur. Çünkü hem bu hızla yarışmakta hem de “ölçme değerlendirme” – atama yükseltme kriteri olarak kullanılamamaktadır. Birazdan okuyacağınız bülteni yayına hazırlayan ekip olarak hedefimiz biryandan bilimsel düzeyi yüksek ve güncel içerik hazırlarken aynı zamanda zamanında baskıya girebilmektedir. Bu sayımızı ön görülen zamanda baskıya hazırlanmasında emeği geçen herkese (editörümüzden- redaktörümüze kadar) şükranlarımı sunarım. Bu ay ulusal yayıncılık açısından bizleri mutlu eden bir diğer haberde “Türk ÜROLOJİ DERGİSİ'nin” uluslararası indexlere kayıt işlemlerinin hız kazanmasıdır. Androloji Bülteninin de uzun dönemdeki hedefinin bu yol olması gerekliliği açıktır.

20-23 Mayıs'ta İzmir'deki Ulusal Androloji kongremizde görüşmek üzere tüm okuyuculara saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Önder Yaman

Bölüm Editörleri	II
Yazım Kuralları	IV
Başkandan Mesaj	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e	
Prematür ejakülasyon	
Prof. Dr. Tahir Turan	1
Alfa blokerlerin prostatitlerde kullanımı	
Dr. Selamettin Demir, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu	8
Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon: Alfuzosin'in etkinliği	
Dr. Rashad Mammadov, Doç. Dr. Barış Altay	18
Erkeklerde geç başlayan hipogonadizmin değerlendirilmesi, tedavisi ve takibi: ISA, ISSAM, EAU, EAA ve ASA önerileri	
Çeviri: Doç. Dr. Sadık Görür, Dr. Soner Akçin	21
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i	
Sildenafil sitrat, benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarını ve erektil disfonksiyonlu erkeklerdeki üriner sistem semptomlarını ve erektil fonksiyonu düzeltir: Randomize, çift kör çalışma	
Çeviri: Dr. Nart Görgü, Prof. Dr. M. Murad Başar	29
PDE5 inhibitörleriyle erektil disfonksiyonun uzun süreli tedavisi ve nokturnal penil tūmesansta doz optimizasyonu	
Çeviri: Prof. Dr. M. Murad Başar	31
Bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası vardenafilin gecelik veya isteğe bağlı alınmasının erektil işlevin korunması üzerine etkisi	
Çeviri: Uzm. Dr. Hasan Soydan, Doç. Dr. Cüneyt Adayener	32
İnternal pudendal arterin anatomik varyasyonları erektil disfonksiyon başlangıç yaşına katkı sağlayan konjenital bir faktör olabilir mi?	
Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş, Doç. Dr. Fikret Erdemir	33
İnsan ürogenital sisteminde eritropoetin reseptör dağılımı: Penis, nörovasküler demet ve prostatta immünolokalizasyon	
Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yrd. Doç. Dr. Doğan Atılğan	34
Obstruktif benign prostat hiperplazisinde fotoselektif vaporizasyon sonrası erektil işlevin korunması	
Çeviri: Uzm. Dr. Hasan Soydan, Doç. Dr. Cüneyt Adayener	35
Erkeklerde alt üriner sistem semptomları ve serum seks hormon düzeyleri arasındaki ilişki	
Çeviri: Dr. Mehmet Mercimek, Prof. Dr. Ramazan Aşçı	36
Sağlıklı yaşam tarzı yaşlı erkeklerde dolaşımda yüksek testosteron düzeylerini öngörmektedir	
Çeviri: Prof. Dr. İsa Özbey	38
İNFERTİLİTE	
D e r l e m e	
Sperm DNA yapısı: Önemi ve değerlendirilme teknikleri	
Doç. Dr. Ranan Gülhan Aktaş, Op. Dr. Arman Özdemir	39
Kriptorşidizmde hormonal tedavinin etkinliği ve güvenilirliği	
Dr. Özgü Aydoğdu, Dr. Berk Burgu, Doç. Dr. Tarkan Soygür	42

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	46
KONGRE TAKVİMİ	47
Gelişimsel üreme ve seksüel biyoloji Prof. Dr. Kaan Aydos	48
Güncel Makale Özeti Leydig hücreli testis tümörlerinde elektif testis koruyucu cerrahinin uzun dönem takipleri: Tek merkezli deneyim Çeviri: Dr. Yakup Bostancı, Prof. Dr. Ramazan Aşçı	64
Germ hücre tümörleri dışındaki testiküler lezyonlar: Testis koruyucu cerrahinin uygulanabilirliği Çeviri: Dr. Utku Kırılmaz, Doç. Dr. Ali Atan	65
Yoğun ve uzun süreli koşu bandı egzersizinin üreme hormonları, hipotalamus-hipofiz-testis aksı ve semen kalitesi üzerindeki etkileri: Randomize kontrollü bir çalışma Çeviri: Dr. A. Egemen İsgören, Dr. Ege Can Şerefoğlu	66
Hepatit C virüsü ile enfekte erkeklerin seminal sıvılarının yardımcı üreme teknikleri sırasında kullanımının prospektif değerlendirmesi Çeviri: Dr. Raşit Altınbaş, Doç. Dr. Barış Altay	68
BİR PORTRÉ Doç. Dr. Tarkan Soygür	70
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu ve metabolik sendrom Dr. Mehmet Ekinci, Uzm. Dr. M. Burak Hoşcan	71
Postpartum dönemdeki kadınların cinsel yaşamını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi Arş. Gör. Nevin Çıtak Bilgin, Arş. Gör. Dilek Coşkun Potur, Prof. Dr. Hediye Arslan	75
Jinekolojik kanser ve tedavilerinin kadın cinsel sağlığına etkileri Araşt. Gör. Meltem Demirgöz, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji	82
Güncel Makale Özeti Kolorektal cerrahinin kadın cinsel fonksiyonları, vücut imajı, genel sağlık ve kişisel memnuniyet durumu üzerine etkisi Çeviri: Uzm. Dr. Mehmet Gülüm	87
Stres inkontinansı olan kadınlarda cinsel işlevi etkileyen biyolojik faktörler Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Ferhat Ateş, Doç. Dr. Cüneyt Adayener	88
Akciğer kanserli hastalarda kanser tedavisinin cinsellik üzerine uzun dönem etkileri Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Çevirme	89

Prematür ejakülasyon

Prof. Dr. Tahir Turan

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Tanım

Tanımı konusunda üroloji ve psikiyatri disiplinlerinin kendi içlerinde bile henüz tam bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, erken ejakülasyon (PE) günümüzde erkeklerdeki en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğudur. Literatürdeki prevalansı %15 ila %38 arasında değişmekte olup, ayrıntılı tanımlaması konusunda başlıca iki ayrı tarif yapılmıştır.

Amerikan Psikiyatri Derneği (DSM-IV-R) erken ejakülasyonu; kişinin isteği olmaksızın vaginal penetrasyondan önce veya penetrasyon sırasında ya da hemen sonrasında, minimal stimülasyon ile oluşan, sürekli veya tekrarlayan ejakülasyon şeklinde tanımlamıştır (1). Bu durum kişide sıkıntıya ve sosyal ilişkilerinde problemlere neden olur. Ancak bu tanımın yerine oturması için kişinin yaşı, uyarılma fazının süresi, cinsel partnere olan alışkanlık ve seksüel aktivite sıklığı gibi etkenler iyi bilinmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre (ICD-10) erken ejakülasyon; cinsel doyum için yetecek kadar bir süre ejakülasyonu geciktirememek olarak tanımlanır. Bu tanımdaki kriterler; prematür ejakülasyonun koitten hemen önce veya penetrasyon sonrası 15 saniye içinde gelişmesi, ya da cinsel birleşme için yeterli ereksiyon olmadan ejakülasyon oluşmasıdır (2). Burada ayrıca PE uzun süreli seksüel yoksunluk sonucu gelişmiş olmamalıdır.

Tanımlama Kriterleri

Gerek DSM-IV-R ve gerekse ICD-10 tanımlamaları prematür ejakülasyon tanısı için 3 genel kritere dikkat çekmektedir. Bunlar sırası ile; kısa ejakülasyon süresi, kişisel kontrolün yokluğu ve seksüel doyumun olmamasıdır.

Kısa ejakülasyon süresi, cinsel ilişki sırasında penisin vajene girişi ile ejakülasyonun oluşması arasında geçen sürenin ortalaması olarak bilinen IELT (Intravaginal Ejaculatory Latency Time), yani ejakülasyona kadar geçen intrava-

ginal süre ile tanımlanmıştır. ICD-10 kriterlerine göre ejakülasyonun vaginal penetrasyondan sonraki 15 saniye veya daha kısa bir sürede oluşması PE ile uyumludur. Diğer bazı araştırmacılar ise bu süreyi 1 veya 2 dakika olarak tanımlamaktadırlar. Bu araştırmacılara göre 2 dakika veya daha kısa bir IELT zamanı tipik olarak PE 'nu olmayan erkekler için 2-10 dakikalık normal ejakülasyon zamanı ile çok az bir örtüşme göstermektedir (3,4). Bu nedenle 2 dakikanın altındaki herhangi bir ejakülasyon zamanı muhtemel PE tanısını koydurmaktadır. PE yakınması olan hastaların %90'ında ejakülasyon süresi 1 dakika veya daha az olarak bulunmuştur (5). Bazı yazarlar ise penisin ejakülasyona kadarki intavaginal hareket sayısının penil stimülasyon miktarını ölçmede daha geçerli bir değerlendirme yöntemi olduğunu belirtmektedirler. Bununla beraber IELT daha güvenilir bir ölçüm yöntemi olarak kabul görmüş ve yapılan popülasyon çalışmalarında intravaginal penil hareket sayısı ile de korelasyon gösterdiği saptanmıştır (6). Henüz IELT nin kantitatif olarak ölçümünün gerekli olmadığı (örneğin kronometre ile) veya erkeğin ve eşinin tahmininin yeterli doğrulukta olup olmayacağı konusu tartışmalıdır. Elde edilen yeni veriler tahmini IELT ölçümlerinde ejakülasyon süresinin normalden daha uzun ifade edildiğini ve bu durumun yalancı pozitifliklerden ziyade hastalığın atlanmasına neden olduğunu göstermektedir (5).

Diğer bir kriter olan ejakülasyonu kontrol etme becerisi, partner veya içinde bulunulan durum nedeni ile erken boşalan erkekler ile hiçbir zaman ejakülasyonunu kontrol edememiş erkekler arasındaki ayrımı yapmaya yarar. Son zamanlarda "ejakülasyon üzerindeki kontrol" bireysel bir skorlama halinde ifade edilerek de değerlendirilmektedir. PE' li erkeklerin bireysel skorlaması 2-4 arasında iken (1: hiç, 7: tam kontrol), normal cinsel fonksiyonlu erkeklerde bu skorlar tipik olarak 4 ve üzerindedir (7,8).

Erken boşalma ve seksüel doyumun olmaması nedeni ile oluşan endişe ve üzüntü duyma hali, kişinin hekime

başvurarak yardım istemesine neden olmaktadır. Bu olgularda uygun sorgulama yöntemleri ile erkeğin ve mümkün ise partnerin; seksüel doyum, seksüel ilişkinin kalitesi ve seksüel problemin sebep olduğu endişenin derecesi saptanmalıdır (9).

Gerek Amerikan Psikiyatri Derneği (DSM-IV-R) ve gerekse Dünya Sağlık Örgütü (ICD-10), PE tanısı konulurken hariç tutulması gereken durumları belirlemiştir. Bunlar: alkol ve madde bağımlılığı veya ilaç kullanımının sebep olduğu erken boşalma; yeni bir partner veya aşırı cinsel uyarılmaya yol açan durumlarda oluşan erken boşalma ve düşük sıklıktaki cinsel aktivitedir.

Etyoloji

Birçok klinisyen ve araştırmacı primer PE'yi sekonder olarak gelişen PE'den ve belirli bir durum veya partnere bağlı olarak oluşan PE'yi her zaman mevcut olandan ayırt etmektedirler. Eğer primer PE mevcut ve sadece belli bir partnere mahsus değilse, burada organik/biyolojik kaynaklı bir sebep söz konusudur. Bu erkeklerde kişisel ve partneriyle olan ilişkisine ait konuların önemi azdır. Buna karşın, eğer PE son zamanlarda belli durumlarda ortaya çıkmış ve erektil disfonksiyon ile de birlikte ise, burada biyolojik faktörlerden çok ilişkilere yönelik konulara önem verilmelidir.

Prematüre ejakülasyonun etyolojisini açıklamaya yönelik olarak birçok teori ileri sürülmüştür (Tablo 1). Bu teorilerin ikisi hariç, çoğunluğu kanıta dayalı olmayıp spekülattir. Bu iki teori* ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Tablo 1: Prematüre Ejakülasyonun Etiyolojisi

Psikojenik

- Anksiyete
- Erken yaşta cinsel deneyim
- Cinsel ilişki sıklığının azlığı
- Kötü ejakülasyon kontrol teknikleri
- Gelişimsel
- Psikodinamik

Biyolojik/Organik

- Penis aşırı duyarlılığı*
- Aşırı uyarılabilir ejakülatuar refleks
- Aşırı cinsel uyarı
- Endokrin patolojiler
- Genetik yatkınlık
- 5-HT reseptör disfonksiyonu*

Penil hipersensitivite

Bir çok yazar PE'li erkeklerde "aşırı duyarlı penis" bulunduğunu ve bu erkeklerin normallere oranla ejakülasyon

eşiğine daha çabuk ulaştıklarını ya da düşük ejakülasyon eşiğine sahip olduklarını belirtmişlerdir (10,11). Ancak bu teori sekonder PE'yi açıklayamamaktadır.

Yaşlanma ile birlikte penil duyarlılığın azaldığı bilinmektedir ve bu durum muhtemelen, hızlı iletimli periferik duyu aksonlarının kaybına, dermal atrofiye, kollagen infiltrasyonuna ve "paccini" cisimciklerinin dejenerasyonuna bağlıdır (11,12). Bazı araştırmacılar bu gözlemi, PE'nin genç erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni olarak ileri sürmüşlerdir (13). Bununla birlikte, genç erkeklerde daha fazla olan anksiyete varlığı, uzun süreli ilişkilerin yokluğu nedeni ile seksüel aktivitenin az oluşu ve sonuç olarak ejakülasyonun kontrolünü sağlamayı daha az öğrenebilmele-ri de önemli etkenlerdir. Fanciullacci ve arkadaşları, penisin elektriksel uyarımını takiben ciddi primer PE'li erkeklerin kontrol grubuna oranla daha yüksek amplitüdü kortal somato-sensoriyel uyarılmış potansiyellere sahip olduklarını göstermişlerdir (14). Bu yazarlar penil duysal sinirlerin kontrol grubundakilere oranla PE'li erkeklerin kortekslerinde daha geniş bir alanda etki ettiğini ve bu durumun PE'nin organik nedeninin bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Yine Yang ve Bradley bu bulgular ile uyumlu olarak, primer PE'li erkeklerde dorsal penil sinirin kortikal dağılımının daha yaygın olduğunu göstermişlerdir (15).

PE ve penil hipersensitivite arasındaki ilişkiye ait araştırmalar; uyarılma seviyesini, ejakülasyona kadar geçen süreyi ve ejakülasyon eşiğini etkileyebilecek diğer faktörlerin etkilerini içermemektedir. Bu faktörler fantezi ve diğer non-kontakt uyarıların kullanımını kapsamaktadır. Eğer gerçekte penil hipersensitivite PE'nin tek nedeni olsa idi, kontrol grubuna oranla PE'li erkeklerde sadece penisin direkt uyarıldığı durumlarda erken boşalma oluşurdu.

5-HT reseptör disfonksiyonu

Erkek ratlar üzerinde yapılan çalışmalar, hipotalamik medial preoptik alan (MPOA) ve ventral medulladaki medüller nucleus paragigantocellularisin (nPGI) ejakülasyonun santral kontrolünde çok önemli rol oynadıklarını göstermektedir (16,17). MPOA'ya dopamin agonisti enjeksiyonu yapılması ya da bu bölgenin elektrik akımı ile uyarılması ejakülasyona neden olmaktadır (18). Ventral medulladaki nPGI'den lumbosakral nukleusa inen serotoninerjik yol ejakülasyonu inhibe etmekte ve nPGI'nin disinhibisyo-

nu ejakülasyon ile sonuçlanmaktadır (19). Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) ejakülasyonu inhibe etmesi, bu ilaçların muhtemel etki yerinin nPGI olduğunu göstermektedir (20). Coolen ve arkadaşları ejakülasyon sonrasında birçok beyin bölgesinde (posterodorsal medial amygdala, stria terminalisin posteromedial yatak nükleusu ve talamusun medial pervisellular subparafascicular nükleusu) ejakülasyonun başlattığı nöral aktivasyonu tanımlamışlardır. Bu bölgeler yaygın olarak birbirleriyle ilişkilidir ve muhtemelen spinal kord içinde yükselen afferent nöronlara da cevap veren “ejakülasyonun beyin dolaşımı”nın temelini oluşturmaktadırlar (21-23).

Birçok dopamin ve 5-HT reseptör tipi ortaya konmuştur. Ejakülasyonun santral kontrolünde aslı rolü 5-HT_{2C} ve 5-HT_{1A} reseptörleri oynamakta ve birincisi ejakülasyonu inhibe ederken ikincisi kolaylaştırmaktadır (3,24). Valdingger ve arkadaşları insanlardaki primer PE'nin ya 5-HT_{2C} hiposensitivitesi ve/veya 5-HT_{1A} reseptörünün hipersensitivitesi ile açıklanabileceğini iddia etmişlerdir. Bu yazarlar düşük 5-HT nörotransmisyonlu ve muhtemel 5-HT_{2C} reseptör hiposensitivitesi olan erkeklerin, genetik olarak düşük ejakülatuar eşişge sahip olabileceğini ve minimal stimülasyon ile erektile eşişge ulaşmadan erken boşalabileceğini öne sürmüştür (3). Yüksek ejakülasyon eşişğine sahip bir erkekte ise, uzun süreli seksüel stimülasyon ve tam ereksiyon sağlanmasına rağmen, gecikmiş ejakülasyon veya anejakülasyon olabilecektir.

SSRI'lar 5-HT_{2C} reseptörlerini aktive ederek ejakülasyon eşişğini yükseltmekte ve böylece ejakülasyonu geciktirmektedir. Bu şekilde elde edilen ejakülasyondaki gecikme, SSRI'nın dozuna, verilme sıklığına ve genetik olarak mevcut olan ejakülasyon eşişğine bağlı olarak kişisel değişkenlikler gösterir. Primer PE'li erkeklerde tedavi kesildikten sonra 5-7 gün içerisinde eski duruma dönüş görülebilir. PE ile ilişkili olan 5-HT reseptör alt tiplerinin belirlenmesi, ancak selektif 5-HT_{2C} veya 5-HT_{1A} reseptör ligandlarının kullanılması ile mümkündür. Buna karşılık bu tür ajanların insanda kullanımı henüz gerçekleşmemiştir.

Tedavi

Psikolojik/Davranışsal Tedavi

PE tedavisinde yeni ve başarılı ilaç tedavilerinin kulla-

nılmaya başlanması geleneksel davranış tedavilerini gölgeleyorsa da, psikolojik yani davranışsal tedavi yöntemleri çeşitli nedenlerden dolayı halen cazip bir tedavi seçeneğidir. Bu yöntemler probleme özgü olup yan etkileri çok az veya hiç yoktur. Ayrıca çiftleri cinsellikleri ile ilgili açık bir iletişime teşvik ettiğinden dolayı daha tatminkar seksüel ilişkiye imkan sağlamaktadır (25,26). Bununla birlikte tedavinin zaman alması, pahalı olması, partner uyumu gerektirmesi ve etkinliğinin belirsiz olması, bu yöntemlerin dezavantajlarıdır (27,28).

Seks terapistleri arasında iki davranışsal tedavi yöntemi popülerite kazanmıştır. Bunlardan ilki Semans tarafından 1956 yılında tarif edilen dur-sık tekniğidir (29) ve bu teknik daha sonra Masters ve Johnson tarafından da benimsenerek kullanılmıştır (30). Diğer teknik ise Kaplan tarafından 1983'te ortaya konan dur-ara ver tekniğidir (31). Her iki teknikte de ilişki esnasında seksüel stimülasyon durdurularak ejakülasyon dürtüsü baskılanmaya çalışılır, dur-sık yönteminde ayrıca ejakülasyon olmasına kısa bir süre kala glans penisin sıkılması gerekir.

Dur-sık tekniği ilk önce, masturbasyonla orgazm olmadan önce 3 duraklamayı içeren bir siklus şeklinde uygulanmalı ve başarılı olunca partnerle değişik pozisyonlarda 3-4 duraklamayı içerecek şekilde devam etmelidir. Partnerin üstte veya yanda olduğu pozisyonlar erkeğin üstte olduğu pozisyona göre daha fazla kontrol imkanı sağlamaktadır. İlişki esnasında erkek ejakülasyon dürtüsünün oluştuğunu partnerine belirtmeli ve bu esnada seksüel uyarı kesilerek partner tarafından glansa bası uygulanmalıdır. Bu yöntemle elde edilen başarı oranları %50-60 arasında bildirilmiştir (32-34).

Dur-ara ver tekniği, cinsel ilişki esnasında ejakülasyonu geciktirmek için gereken doğal davranışları daha iyi taklit ettiği iddiası ile Kaplan tarafından geliştirilmiştir. Haftalık ayaktan tedavi ile primer ve yaygın PE'li erkeklerde %80-90 oranında başarı bildirilmiştir (34). Tedaviye dirençli olgularda bu tekniğin evlilik tedavisi ile kombine edilmesi sekonder PE'li erkeklerin tedavisinde de gerçekten başarılı olmuştur (35). Her ne kadar Kaplan'ın başarı oranları fazla iddialı ise de, primer ve sekonder PE'li erkeklere uygulanan farklı işlemler iyi sonuçlar veriyor gözükmemektedir (34).

Her iki tekniğin farklı terapistlerce uygulanan değişik versiyonları ve detaylı tanımlamaları literatürde mevcuttur (13,33,36).

Tablo 2: Prematür Ejakülasyonda Medikal Tedavi

	Ticari isim	Önerilen doz
Oral Tedaviler		
Selektif olmayan serotonin geri alım inhibitörü		
Klomipramin	Anafranil	25 - 50 mg/gün veya 25 mg, ilişkiden 4-24 saat önce
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri		
Floksetin	Prozac, Depreks	5 - 20 mg/gün
Paroksetin	Paxil, Seroxat	10, 20, 40 mg/gün veya 20 mg, ilişkiden 3-4 saat önce
Sertralin	Lustral	25 - 200 mg/gün veya 50 mg, ilişkiden 4-8 saat önce
Topical Ajanlar		
Lidokain/prilokain krem	EMLA krem	Lidokain %2.5 Prilokain %2.5 ilişkiden 20-30 dakika önce
Lidokain pomad	Anestol , Ksilidin	Lidokain %5 ilişkiden 20-30 dakika önce
Lidokain jel	Lidestol jel	Lidokain %2 ilişkiden 20-30 dakika önce

Bernard Schairo 1943'de ejakülasyonu geciktirmek için topikal anestetik merhemlerin kullanılmasını tanımlamıştır (37) ve bu ilaçların penisin duyarlılığını azaltmak amacı ile kullanılması, PE tedavisinde uygulanan en eski farmakolojik yöntemidir. Daha sonra 1973'de klomipramin kullanılarak ejakülasyonun geciktirilmesine ait ilk rapor yayınlanmıştır (38). Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) tedavide yer alması ile birlikte ise, prematüre ejakülasyonun tedavisinde köklü bir değişim meydana gelmiştir.

SSRI'lar aktiviteleri açısından benzer farmakolojik mekanizmalara sahip 5 ajanı (sitalopram, floksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin) içerir. Bunlara ayrıca, son zamanlarda piyasaya verilen ve etkisi hızlı başlayıp kısa süreli olan dapoksetini de eklemek gerekir. Son 10 yılda yapılan çalışmalar, fluvoksamin ve sitolapramin ejakülasyonu geciktirmede paroksetin, sertralin ve floksetine oranla daha az etkili olduğunu göstermiştir (39,40). Yakın zamanda tüm farmakoterapi çalışmalarını kapsayan bir meta-analize göre; tek-kör ve açık uçlu çalışmalar ile subjektif raporları veya anketleri kullanan çalışmaların, prospektif olarak kronometre ile ölçümlerin yapıldığı çift-kör çalışmalara göre, ejakülasyondaki gecikme süreleri açısından daha yüksek değişkenlikler gösterdiğini ortaya konmuş-

tur. Toplam 76 çalışmanın sadece 11 tanesi (%14.4) kanıta dayalı çalışma kriterlerine uygun olarak yapılmıştır (41).

Farmakolojik tedaviye ait çalışmaların büyük çoğunluğunun bilimsel yetersizliğine rağmen, prematür ejakülasyonun tedavisinde günümüzde 3 strateji kabul görmüştür. Bunlar sırası ile; seratonerjik antidepressanların günlük alınımı ile uzun süreli tedavi, ihtiyaç duyulduğunda- ilişki öncesi alınan tedavi ve topikal anestetik merhemlerin kullanımıdır.

a- Seratonerjik antidepressanların günlük alınımı ile uzun süreli tedavi:

Günlük tedavi paroksetin (20-40mg/gün), klomipramin (10-50 mg/gün), sertralin (50-100mg/gün) ve floksetin (20-40mg/gün) kullanılarak yapılabilir. Farmakoterapi çalışmalarının meta-analizleri, paroksetinin bu gruptaki en güçlü ilaç olduğunu göstermektedir (42). Paroksetin, sertralin ve floksetin kullanımı esnasında yorgunluk, esneme hali, hafif bulantı, ishal veya terleme gibi yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler sıklıkla ilk haftada başlar ve 2-3 hafta içerisinde kademeli olarak kaybolur. Ejakülasyondaki gecikme genellikle ilk veya ikinci haftanın sonunda kendini göstermekle birlikte bazen daha da erken oluşabilir.

Floksetin dışındaki SSRI'lar akut olarak değil, 3-4 haftalık bir sürede kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir. Klomipramin kullanımında yan etki olarak bulantı, ağız kuruluğu ve yorgunluk görülebilir. Bazen klomipramin ve SSRI'lar geçici libido azalmasına ve orta derecede penil rijidite kaybına neden olabilirler. Tedaviye başlarken tüm bu yan etkiler konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

b- İhtiyaç duyulduğunda- ilişki öncesi alınan tedavi:

Klomipramin bu yöntemde kullanılan en eski ilaç olup, 25 mg dozunda ve ilişkiden 5 saat önce alındığında primer PE'li erkeklerde ejakülasyonu anlamlı olarak geciktirmektedir (43). Diğer bir strateji de paroksetin, sertralin ve floksetinin günlük düşük doz kullanımının, cinsel ilişkiden kısa süre önce verilen yüksek doz ile kombine edilmesi- dir.

İlgili çalışmaların kanıt düzeyleri göz önünde bulundurularak prematüre ejakülasyonun tedavisinde hem SSRI'lar hem de klomipramin, A seviyesinde tavsiye edilmektedir.

c- Topikal lokal anestetikler:

Lidokain ve prilokain gibi topikal lokal anestetiklerin krem, jel veya sprey formları penise uygulandıklarında ejakülasyonu geciktirmede orta derecede etkilidirler. Ancak bu tedavi, belirgin penil hipoesteziye ve eğer kondom kullanılmaz ise olası transvaginal emilim sonucu partnerde vaginal hissizlik ve anorgazmiye sebep olabilir (44,45).

Atan ve arkadaşları PE'li 43 erkekte floksetin ve topikal lidokain kombinasyonu kullanmışlar ve sadece floksetin ile tedavi görenlerde %72 oranında düzelme olmasına karşılık, floksetin/lidokain kombinasyonu ile tedavi alanlarda %83.3 oranında düzelme saptamışlardır (46).

Yine Xin ve arkadaşları, SS kremi (9 doğal bitkinin ekstresi) ile tedavi edilen hastaların %89.2'sinde ejakülasyon kontrolünde anlamlı bir düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Krem glans penise ilişkiden 1 saat önce uygulanmakta ve koitustan hemen önce temizlenmektedir. SS kremi uygulanmasından sonra glansta ölçülen somato-sensöriyel uyarılmış potansiyellerin süresi ve amplitüdü, bazal değerlerin üzerine çıkmıştır (47).

İlgili çalışmaların kanıt düzeyleri göz önünde bulunduru-

lularak, prematüre ejakülasyonun tedavisinde topikal anestetiklerin kullanımı, A seviyesinde tavsiye edilmektedir.

Dapoksetin:

Yeni ve özellikle PE tedavisi için geliştirilmiş bir SSRI inhibitörü olan dapoksetin, etkisinin 1 saat içinde başlaması, kısa sürede vücuttan atılması, alkol alımı veya yemekler ile farmakokinetiğinin etkilenmemesi ve PDE5 inhibitörleri ile etkileşim göstermemesi gibi oldukça önemli avantajları nedeni ile ilişki öncesi tedavi için ideal bir ilaç gibi gözükmektedir. Yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalar ile etkinliği IELT ölçümleri ile de kanıtlanmış olup, kullanım dozu 30-60 mg olarak ilişkiden 1-3 saat önce kullanımı önerilmektedir (48).

Fosfodiesteraz inhibitörleri:

Birçok araştırmacı PE tedavisinde sildenafil sitratin etkinliğini araştırmıştır. Primer PE'li 31 potent erkeklerle yapılan prospektif, randomize, çift-kör bir çalışmada, ilişki öncesi kullanılan klomipramin, sertralin, paroksetin, sildenafil ve dur-sık tekniğinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Sildenafil ile tedavide diğer bütün tedavilere oranla anlamlı derecede yüksek IELT (15 dakika) ve cinsel tatmin skorları elde edilmiştir. Plasebo grubunun olmayışı, bazal IELT değerlerinin sadece hastanın tahminine bağlı olması ve PE için değil de ED için geçerli olan EDITS tedavisi cevap anketinin kullanılması bu çalışmadaki eksikliklerdir (49).

Salonia ve arkadaşlarının 80 potent erkeklerle yaptıkları açık uçlu bir çalışmada ise, paroksetin tedavisi ile (ilkönce günlük devamlı, daha sonra ilişki öncesi kullanım) paroksetin (aynı protokol) ve sildenafil (ilişkiden 1 saat önce) kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi ile de ejakülasyon zamanı ve IIEF'nin cinsel tatmin skorlarında anlamlı düzelme saptanmıştır. Kombinasyon tedavisinde, sonuçlar daha iyi olmakla birlikte ilaca bağlı yan etkilerde artış görülmüştür (50).

Chen ve arkadaşları, 138 PE'li erkek hastada psikolojik davranış tedavisi ile birlikte topikal %5 lidokain uygulamışlar ve yeterli sonuç alınamayan olgularda tek başına paroksetin (ilkönce günlük, sonra ilişki öncesi) ve daha sonraki aşamada da paroksetin ile birlikte sildenafil kullan-

mişlardır. Tek başına topikal anestetik ve paroksetin ile başarılı olunamayan olgularda paroksetin ve sildenafil kombinasyonu ile başarı elde edilmiştir. Yazarlar, düzelen erektil fonksiyonun muhtemel etken olduğunu ve sildenafilin erken ejakülasyon tedavisinde potansiyel bir rolü olduğunu belirtmişlerdir (51). Sildenafilin ejakülasyonu geciktirmede öne sürülen etkinliği; santral etkisi sonucu NO artışı ve sempatik tonusun azalmasına, vas deferens ve seminal keselerdeki düz kas gevşemesine, daha kaliteli ereksiyon gelişmesine bağlı olarak performans anksiyetesindeki azalmaya bağlanmaktadır. Sildenafil ile yapılan çalışmaların hiçbirisi plasebo kontrollü değildir ve sonuçlarının yorumlanması zordur.

Plasebo kontrollü bir çalışmada ise, tek başına EMLA krem, tek başına sildenafil (50 mg) ve EMLA+sildenafil kombinasyonu karşılaştırılmış olup sonuçta; tek başına kullanılan sildenafilin plasebodan daha etkin olmadığı ve ayrıca tek başına kullanılan EMLA kremin EMLA+sildenafil kadar etkin olduğu saptanmıştır (52).

Tüm bu bulgular değerlendirildiğinde, fosfodiesteraz inhibitörlerinin erektil disfonksiyona sekonder olarak ge-

lişmiş PE olguları dışında, PE tedavisinde etkin rol oynaması mümkün gözükmemektedir. İlgili çalışmalarda kanıt düzeyleri göz önüne alınarak, PE tedavisinde fosfodiesteraz inhibitörleri C seviyesinde önerilmektedir.

Sonuçlar

Erektil disfonksiyon veya diğer seksüel disfonksiyonlara ve genitoüriner enfeksiyona sekonder olarak gelişen PE olgularında ilk aşamada, bu nedenlere yönelik uygun tedavi verilmelidir. Yaşam boyu PE yakınması olan erkeklerde ilk seçenek olarak medikal tedavi uygulanmalıdır. Eşlik eden bariz psikolojik veya ilişki problemleri olan erkekler, beraberinde davranış tedavisi de almalıdır.

Sekonder PE yakınması olan olgular, kendilerinin veya partnerlerinin tercihlerine göre ilaç ve/veya davranışsal yöntemler ile tedavi edilebilirler. Sekonder PE yakınması olan olgularda ejakülasyonun kontrolü tedaviden sonraki dönemde de devam edebilirken, primer PE'li olgularda bu olmayabilir. Davranışsal tedavi, nüksün önlenmesi açısından ilaç tedavisine yardımcı olabilir.

Kaynaklar:

1. American Psychiatry Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV*, 4th ed. Washington DC, American Psychiatry Association, 1994.
2. World Health Organization : *International Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th ed. Geneva, World Health Organization, 1994.
3. Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, et al: Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: The involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998; 92:111-118.
4. Rowland DL, Strassberg DS, de Gouveia Brazao CA, et al: Ejaculatory latency and control in men with early ejaculation: An analysis across sexual activities using multiple sources of information. *J Psychosom Res* 2000; 48:69-77.
5. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, et al: An empirical operationalization of DSM-IV diagnostic criteria for early ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998; 2:287.
6. Rowland DL, Cooper SE, Slob AK: The treatment of premature ejaculation: Psychological and biological strategies. *Drugs Today (Barc)* 1998; 34:879-899.
7. Rowland DL, Cooper SE, Slob AK, et al: The study of ejaculatory response in men in the psychophysiological laboratory. *J Sex Res* 1997; 34:161.
8. Strassberg DS, de Gouveia Brazao CA, Rowland DL, et al: Clomipramine in the treatment of rapid (early) ejaculation. *J Sex Marital Ther* 1999; 25:89-101.
9. McMahon CG, Abdo C, Hull E, et al: Disorders of orgasm and ejaculation in men. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, et al ed. *Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in Men and Women*, Paris: Health Publications; 2004:241-286.
10. Strassberg DS, Mahoney JM, Schaagaard M, et al: The role of anxiety in early ejaculation: A psychophysiological model. *Arch Sex Behav* 1990; 19:259-266.
11. Rowland DL, Greenleaf W, Mas M, et al: Penile and finger sensory thresholds in young, aging, and diabetic males. *Arch Sex Behav* 1989; 18:1-12.
12. Paick JS, Jeong H, Park MS: Penile sensitivity in men with early ejaculation. *Int J Impot Res* 1998; 10:247-250.
13. Zilderberg B: *The new male sexuality*, Bantam, Toronto, 1992.
14. Fanciullacci F, Colpi GM, Beretta G, et al: Cortical evoked potentials in subjects with true early ejaculation. *Andrologia* 1988; 20:326-330.
15. Yang CC, Bradley WE: Neuroanatomy of the penile portion of the human dorsal nerve of the penis. *Br J Urol* 1998; 82:109-113.
16. Marson L, McKenna KE: The identification of a brainstem site controlling spinal sexual reflexes in male rats. *Brain Res* 1990; 515:303-308.
17. Yells DP, Prendergast MA, Hendricks SE, et al: Fluoxetine-induced inhibition of male rat copulatory behavior: Modification by lesions of the nucleus paragigantocellularis. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49:121-127.
18. MacLean PD: Brain mechanisms of primal sexual functions and related behavior. In: Sandler M, Gessa GL, ed. *Sexual Behavior: Pharmacology and Biochemistry*, New York: Raven Press; 1975:1-11.
19. Yells DP, Hendricks SE, Prendergast MA: Lesions of the nucleus paragigantocellularis: Effects on mating behavior in male rats. *Brain Res* 1992; 596:73-79.
20. Marson L, McKenna KE: A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Exp Brain Res* 1992; 88:313.
21. Coolen LM, Peters HJ, Veening JG: Fos immunoreactivity in the rat brain following consummatory elements of sexual behavior: A sex comparison. *Brain Res* 1996; 738:67-82.
22. Coolen LM, Olivier B, Peters HJ, et al: Demonstration of ejaculation-induced neural activity in the male rat brain using 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT. *Physiol Behav* 1997; 62:881-891.
23. Coolen LM, Peters HJ, Veening JG: Anatomical interrelationships of the medial preoptic area and other brain regions activated following male sexual behavior: A combined fos and tract-tracing study. *J Comp Neurol* 1998; 397:421.
24. Ahlenius S, Larsson K, Svensson L, et al: Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 15:785-792.

25. Verhulst J, Heiman J: A systems perspective on sexual desire. In: Lieblum S, Rosen R, ed. *Sexual Desire Disorders*, New York: Guilford; 1988
26. Wincze J, Carey MP: *Sexual Dysfunction: A Guide for Assessment and Treatment*, New York, Guilford, 1991.
27. Heiman J: Empirically validated treatment for sexual dysfunction. *Ann Rev Sex Res* 1997; 8:148-194.
28. Hawton K: Integration of treatments for male erectile dysfunction. *Lancet* 1998; 351:7-8.
29. Semans J: Premature ejaculation. *South Med J* 1956; 49:352.
30. Masters W, Johnson VE: *Human Sexual Inadequacy*, Boston, Little, Brown, 1970.
31. Kaplan H: *The Evaluation of Sexual Disorders: The Urologic Evaluation of Ejaculatory Disorders*, New York, Brunner/Mazel, 1983.
32. Grenier G, Byers ES: Rapid ejaculation: A review of conceptual, etiological, and treatment issues. *Arch Sex Behav* 1995; 24:447-472.
33. Madakasira S, St. Lawrence J: Premature ejaculation: Assessment and treatment. *Bailliere's Clin Psychiatry* 1997; 3:91.
34. Metz ME, Pryor JL, Nesvacil LJ, et al: Premature ejaculation: A psychophysiological review. *J Sex Marital Ther* 1997; 23:3
35. Kaplan H: *Premature Ejaculation: Overcoming Early Ejaculation*, New York, Brunner/Mazel, 1989.
36. Hawton K: Sex therapy research: Has it withered on the vine. *Ann Rev Sex Res* 1992; 3.
37. Schapiro B: Premature ejaculation, a review of 1130 cases. *J Urol* 1943; 50:374.
38. Eaton H: Clomipramine in the treatment of early ejaculation. *J Int Med Res* 1973; 1: 432.
39. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, et al: Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:274-281.
40. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B: SSRIs and Ejaculation: A double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:556-560.
41. Waldinger M: Towards evidenced based drug treatment research on early ejaculation: a critical evaluation of methodology. *J Impotence Research* 2003; 15:309.
42. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, et al: Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2004; 16:369-381
43. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B: On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: A randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol* 2004; 46:510-515.
44. Berkovitch M, Keresteci AG, Koren G: Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of early ejaculation. *J Urol* 1995; 154:1360-1361.
45. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA: Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in early ejaculation. *Andrologia* 2002; 34:356-359.
46. Atan A, Basar MM, Aydoğanlı L: Comparison of the efficacy of fluoxetine alone vs. fluoxetine plus local lidocaine ointment in the treatment of early ejaculation. *Arch Esp Urol* 2000; 53:856-858.
47. Xin ZC, Choi YD, Lee SH, et al: Efficacy of a topical agent SS-cream in the treatment of early ejaculation: Preliminary clinical studies. *Yonsei Med J* 1997; 38:91-95.
48. Giuliano F: A novel treatment of premature ejaculation. *Eur Urol Supp* 2007; 6:780-786.
49. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH: Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in early ejaculation. *Int J Impot Res* 2001; 13:41-45.
50. Salonia A, Maga T, Colombo R, et al: A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168:2486-2489.
51. Chen J, Mubjeesh NJ, Matzkin H, et al: Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003; 61:197-200.
52. Atan A, Basar MM, Tuncel A, et al: Comparison of the efficacies of sildenafil- only, sildenafil plus topical EMLA® cream, and topical EMLA®-cream-only treatments in premature ejaculation. *Urology* 2006; 67:388-391

Alfa blokerlerin prostatitlerde kullanımı

Dr. Selamettin Demir^{1,2}, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu³

¹S.B.Göztepe E.A.H 2.Üroloji Kliniği, ²İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak. Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı Rotasyoneri

³İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı Başkanı

GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) tedavisinde α -blokerlerin etkinliği kabul görmüş ve kılavuzlarda önerilen ilk tedavi seçeneği olmuştur. α -blokerler BPH ile ilişkili AÜSS'ı dışında başka ürolojik hastalıklarda da kullanılırlar. Mesane boynu disfonksiyonu, nörojen mesane, üreter taşları, DJ stent ile ilişkili semptomlar, interstisyel sistit, kadın AÜSS'ı ve AÜSS'ı olan genç erkeklerde kullanımları bildirilmiştir. Ancak bu durumlarda α -bloker kullanımının etkinliğini kanıtlayan veriler sınırlıdır. BPH'dan sonra α -blokerlerin ikinci sıklıkta kullanım alanı prostatitlerdir.

Legneau 1815 yılında prostat bezinde inflamasyonu ilk tarif eden kişi olsa da Verdes, 1915'te prostatiti ilk kez tarif eden yazar olmuştur (1). 20. yüzyıla başlayan modern çağ ile hastalığın kliniği, patolojisi ve prostat dokusunun mikroskopik inceleme sonuçları kesin olarak tanımlanmıştır (2). Bundan kısa bir süre sonra alt üriner sistemdeki bakteriyel ve sitolojik lokalizasyon çalışmaları tanımlanmış ve 1930'da standardize edilmiştir (1,4,5). Yirminci. yüz yılın büyük bir kısmında primer tedavi yöntemi tekrarlayan prostat masajı olmuştur (6,7). 1930'larda sülfonamidlerin kullanılmaya başlanmasıyla temel tedavi yaklaşımı antimikrobiyal tedavi idi (8). Bununla birlikte 1950 ve 1960'lara kadar prostat sekresyonunda enflamatuvar hücre ve bakterilerin anlamlılığı sorgulanmış ve bunlar tanımlanmış olsalar da çoğu olguda prostatit tedavisinde antibiyotiklerin plaseboya minimal üstünlüğü tespit edilmiştir (9,10).

Prostatit tedavisinin modern çağı 1960'larda Meares ve Stamey'in (1968) dört bardak testiyle alt üriner sistem lokalizasyon çalışmasını tanımlamasıyla başlamıştır. Bu sayede temel prostatit tedavi yöntemi olan prostat masajı terkedilmiş ve prostat örneklerinde bakteri bulunan oldukça küçük bir hastalık grubunda antimikrobiyal tedavi

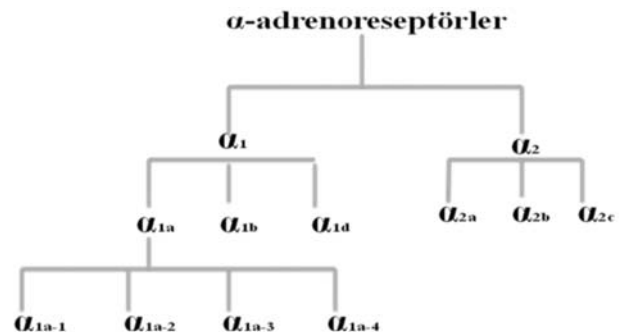
anlamalı hale gelmiştir. Maalesef hastaların büyük çoğunluğunda nonbakteriyel etyoloji mevcuttur ve ürolojik tedavinin bu konuda yetersizliği sürmektedir (11).

α - ADRENERJİK RESEPTÖRLER:

Adrenerjik reseptörler sempatik sinir sisteminde katekolaminerjik aktiviteye aracılık eden G proteinine bağlı transmembran reseptörlerdir. Bütün α -adrenerjik reseptörler sinirlerde nörotransmitter olan norepinefrini bağlarlar (12,13). Reseptörün aminoasit dizilimindeki farklılıklar spesifik agonist ve antagonist bağlama özelliklerini değiştirir. Bu özellik farmakolojik olarak reseptör heterojenitelerinin saptanmasını sağlar. Farmakolojik teknikler kullanılarak adrenerjik reseptörler başlangıçta α ve β alt tiplerine ve α - reseptörlerde kendi aralarında α_1 -reseptör ve α_2 -reseptör alt sınıflarına ayrılmıştır (14). Daha sonra yapılan çalışmalarda α_1 -adrenoreseptör alt sınıflarının da homojen olmadığı ve farklı bağlanma afinitelerine göre birkaç farklı α_1 -adrenoreseptör alt tiplerine ayrıldığı gösterilmiştir.

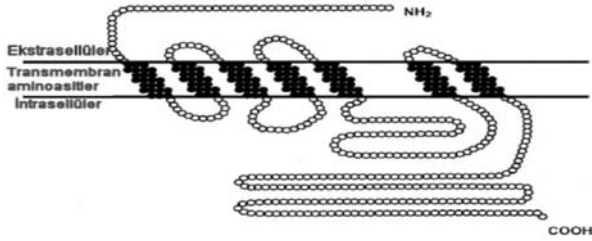
α_1 - ADRENERJİK RESEPTÖR ALT TIPLERİ:

Bugüne kadar α_1 -adrenoreseptör ailesine ait 3 farklı alt tipi tanımlanmıştır (Şekil 1) (15).



Şekil 1: α -adrenoreseptör alt tipleri

Bütün tanımlanan α_1 -adrenoreseptör alt tipleri, içinde yüksek derece homolojik dizilimlerle karakterize 7 transmembran alana sahiptir (Şekil 2) (16). Ancak aminoasit dizilimlerinde belirgin heterojenite üçüncü intrasellüler loop yanında amino ve karboksil uçlarında görülür. Transmembran kısımlarında agonist ve antagonist bağlama özelliğinin önemli olduğu düşünülmektedir (17).

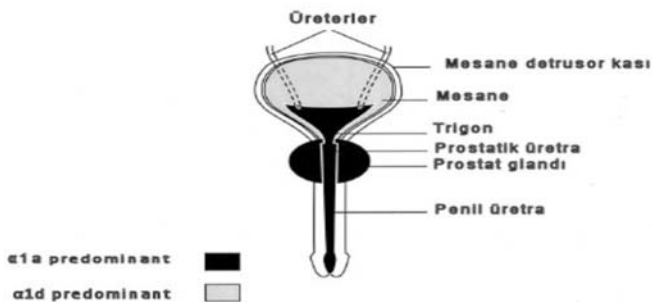


Şekil 2: α_1 -adrenoreseptörlerin yapısı

α_1 ADRENERJİK RESEPTÖR ALT TİPLERİNİN LOKALİZASYONU:

İnsan dokularında α_1 -adrenoreseptör mRNA ve proteinlerinin ekspresyonu seçilen insan dokularında kantitatif ve farmakolojik olarak gösterilmiştir (17,18). α_1 -adrenoreseptör alt tiplerinin hedef dokuda homojen biçimde dağılmadığı ancak belirgin ekspresyon paterni gösterdiği belirtilmiştir. Bu farklı ekspresyon prostat bezinde de belirgindir (19,20). α_1 -adrenoreseptör alt tiplerinin genitoüriner sistemde dağılımları farklılık gösterir. Örneğin, prostat stromasında α_{1a} -adrenoreseptörler, α_{1d} -adrenoreseptörlere baskındır (Şekil 3) (20,21). Bu nedenle α_{1a} -adrenoreseptörlere bağlanan agonistler (normal olarak sempatik sinir sistemi stimülasyonu ile oluşan) prostat düz kas kontraksiyonuna neden olur ve alt üriner sistem semptomlarının bazılarında sorumlu olur (Tablo 1 ve Tablo 2) (18,22,23).

α_{1b} -adrenoreseptörler insan merkezi sinir sistemi, da-



Şekil 3: Erkek ürogenital sisteminde α_1 -adrenoreseptörlerin dağılımı

Tablo 1: α_1 -adrenoreseptör alt tiplerinin bazı dokulardaki dağılımı

Reseptör alt tipi	Lokalizasyon
α_{1a}	Prostat stroma ve kapsülü, mesane boynu
α_{1b}	Prostat epiteli, damar düz kası
α_{1c}	Prostat stroması, detrusor, mesane boynu, damar düz kası, sakral spinal kord

Tablo 2: α_1 -adrenoreseptörler alt tiplerinin ürogenital sistemde dağılımı

	α_{1a}	α_{1b}	α_{1d}
Prostat	+++ (%63)	+ (%6)	+ (%31)
Korpus kavernozum	+++ (68,7)	+ (3,9)	+ (27,5)
V.seminalis	+++ (%75)	+ (11,7)	+ (13,3)
Vaz deferens	+++ (%97)	- (%0)	+ (%3)

lak ve akciğerde çok yaygın bulunurken, α_{1d} -adrenoreseptörler oldukça sınırlı bir dağılıma sahiptir (17,24). α_{1d} -adrenoreseptörler mesanede hakim olan α_1 -reseptör alt tipidir (25). Fare modellerinde mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı mesane hipertrofisinde artmış mesane α_{1d} ekspresyonu gösterilmiştir (26). α_{1a} ve α_{1b} -adrenoreseptörler insan vasküler düz kaslarında lokalizedir ve bazı damarlarda α_{1a}/α_{1b} oranı yaşla değişmektedir (37). Özellikle α_{1b} 'nin α_{1a} 'ya rölative oranı yaşla birlikte artar. Damar düz kasında 65 yaş üzerindeki hastalarda α_{1b} -adrenoreseptörler önemli ölçüde bulunmasına rağmen 55 yaş altındaki hastalarda α_{1a} -adrenoreseptörler baskındır (27).

Alt üriner sistem ve vasküler dokulara ek olarak bütün α_1 -adrenoreseptörler alt tipleri insan spinal kordunda da bulunmuştur. Özellikle sakral motor nöronlar ve parasempatik yollarda α_{1d} -adrenoreseptörler hakimdir (28). Yapılan klinik çalışmalarda mesane kontraksiyonu ve işemenin kord ve mesanede bulunan parasempatik reseptörlerin aktivasyonu ile oluştuğu gösterilmiştir (29,30). Bütün bu veriler birlikte düşünüldüğünde prostatta, mesanede ve sempatik sinir sisteminde farklı olarak lokalize α_1 -adrenoreseptör aktiviteleri alt üriner sistemin çeşitli klinik semptomlarına katkıda bulunur.

α_{1a} -Adrenerjik reseptörler

α_{1a} -adrenerjik reseptörlerin dört farklı karboksil terminal bağlantısı saptanmıştır. Matür proteinlerin karboksil uçlarını yaklaştıran tek genlerin birleşmesi ile değişerek oluşan bu varyantlar α_{1a-1} , α_{1a-2} , α_{1a-3} , α_{1a-4} olarak gösterilir (30). α_{1a} -adrenerjik reseptörler prostattaki ekspresyonuna göre daha az olmakla birlikte mesane kası gibi prostat dışı üriner sistem dokularında da eksprese olur (25).

α_{1b} -Adrenerjik reseptörler

Prostatta α_{1b} -adrenerjik reseptör alt tipi primer olarak nonhiperplastik epitelyal dokularda yer alırken, stromal dokularda daha düşük seviyede bulunur (19,21). α_{1b} -adrenerjik reseptörler ürogenital sistem dışında kalp kası, dalak, böbrek, damarlar ve akciğerde α_{1a} veya α_{1d} -adrenoreseptörlere göre daha yüksek yoğunlukta bulunur (17,24). Bu yüzden α_{1b} alt tipi α_1 -adrenoreseptör antagonistlerinin AÜSS üzerine etkilerinden çok yan etkilerde önem kazanır.

 α_{1d} -Adrenerjik reseptörler

İlgi çekici bir şekilde endojen nörotransmitter olan epinefrin ve norepinefrinin α_{1d} -adrenoreseptörlerine afiniteleri α_{1a} veya α_{1b} -adrenoreseptör afinitelerine göre 10-100 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (26). Reseptör lokalizasyon çalışmalarında α_{1d} -adrenoreseptörlerin insan mesane kasında dominant olduğu fakat prostat stroması ve

kapsülünde de çok az miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Bu reseptörlerin üriner fonksiyon ve BPH ilişkili semptomlar üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, zayıf idrar akımı ve akut üriner retansiyon gibi depolama semptomlarında rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır (31). Ek olarak α_{1d} -adrenoreseptörlerin sık işeme, acil işeme hissi ve noktüri gibi irritatif semptomlarda da önemli rolü olduğu gösterilmiştir (12). Endojen kotekolaminlerin diğer alt tiplere göre α_{1d} -adrenoreseptörler üzerine daha yüksek afiniteye sahip olduğu sonucu, farelerde daha önce bahsedilen mesane obstruksiyon çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde α_{1a} ve α_{1d} -adrenoreseptör blokajının optimal klinik yarar için gerekli olduğu düşünülebilir (26).

 α_1 -ADRENERJİK RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ:

α -adrenoreseptör antagonistleri α -reseptör alt tip afiniteleri ve selektivitelerine göre sınıflandırılırlar (23,32,33) (Tablo 3 ve Tablo 4).

Tablo 3: α -adrenoreseptör antagonistleri

Etken madde	α - adrenoreseptör subtip bağlanma	Plazma yarı ömür	dozu mg	kez/gün
$\alpha_1 + \alpha_2$ AR antagonistleri				
Fenoksibenzamin	$\alpha_{1a}, \alpha_{1b}, \alpha_{1d}, \alpha_{2a}, \alpha_{2b}, \alpha_{2c}, \alpha_{2d}$	Oral; ≥ 24 saat	20-40	2 veya 3
Fentolamin	$\alpha_{1a}, \alpha_{1b}, \alpha_{1d}, \alpha_{2a}, \alpha_{2b}, \alpha_{2c}, \alpha_{2d}$	IV; ≥ 19 saat	IV	Artık yaygın kullanılmıyor
α_1 AR antagonistleri (alt tipe selektif değil)				
Alfuzosin XL*	$\alpha_{1a}, \alpha_{1b}, \alpha_{1d}$	Oral; ≥ 5 saat	10	1
Doksazosin GITS*	$\alpha_{1a}, \alpha_{1b}, \alpha_{1d}$	Oral; $\geq 18,6$ saat	4-8	1
Prazosin	$\alpha_{1a}, \alpha_{1b}, \alpha_{1f}$	Oral; $\geq 2-3$ saat	10	2
Terazosin	$\alpha_{1a}, \alpha_{1b}, \alpha_{1d}$	Oral; ≥ 12 saat	2-10	1
α_1 AR antagonistleri (α_{1a}/α_{1d} subtip selektif)				
Tamsulosin	α_{1a}, α_{1d}	Oral; $\geq 14-15$ saat	0.4-0.8	1

*XL ve GITS plazma konsantrasyonlarını sabitlemek ve yan etkilerini azaltmak için üretilmiştir.

Tablo 4: α_1 -adrenerjik reseptör antagonistlerinin reseptör afinite ve selektiviteleri

	afinite			selektivite	
	α_{1a}	α_{1b}	α_{1d}	1a/1b	1a/1d
Prazosin	9.70	9.60	9.50	1.2	1.3
Tamsulosin	9.70	8.90	9.80	6.3	0.2
Doksazosin	8.56	8.98	8.78	0.4	1.6
Alfuzosin	8.20	8.53	8.40	0.5	1.4
Terazosin	8.16	8.71	8.48	0.3	1.8

PROSTATİTLER:**PROSTATİT- SINIFLAMA:**

Geleneksel sınıflama sistemi Meares ve Stamey'in 1968 yılında prostatit sendromlarının ayırıcı tanısını yaptıkları tarihsel önemi olan makalelerine dayanmaktadır (34). Bu klasik makalede dört kronik prostatitli hastadan alınan seri idrar kültürleri detaylı olarak tanımlanmış ve bu test Meares-Stamey dört bardak testi olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Bu testle edinilen 10 yıllık klinik deneyim sonucunda prostatitin dört kategorisini tanımlayan sınıflama sistemi 1978 yılında Drash ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (11,35). Prostat sıvının analizine bağlı olarak dört kategorinin tanımı mikroskopik özellikler (lökosit,

inflamatuar hücre kümeleri, mukus döküntüleri, oval yağ cisimleri, makrofajların incelenmesi) ve bakteri kültürüne (klasik uropatolojilerin saptanması) dayanmaktadır.

Bu test bilinen idrar yolu enfeksiyonu olan erkeklerde bakteriyi saptamak için tanımlanmıştır ve günümüzde prostatit sendromlarının tanı ve takibinde altın standarttır. VB1: 5-10 ml'lik ilk işenen idrar (uretral örneği temsil eder), VB2:orta akım idrarı (mesanedeki idrarı temsil eder), EPS:prostatik masajla elde edilen saf prostatik sekresyon, VB3:prostatik masaj sonrası 5-10 ml ilk işenen idrar (prostatik uretra örneğini temsil eder) olarak tanımlanır (Tablo 5) (11).

Dört bardak testi prostatitli hastaların tanısall değerlendirilmesinde altın standart olmasına rağmen birçok çalışmada klinisyenlerin zaman alıcı ve pahalı testi hemen he-

Tablo 5: Dört bardak testi

SINIFLAMA	ÖRNEK	VB1	VB2	EPS	VB3
Kategori II	Lökosit kültür	-	± ±**	+	+
Kategori IIIA	Lökosit kültür	-	-	+	+
Kategori IIIB	Lökosit kültür	-	-	-	-

Tablo 6: İki bardak testi

SINIFLAMA	ÖRNEK	MİKSİYON ÖNCESİ	MİKSİYON SONRASI
Kategori II	Lökosit kültür	±** ±**	+
Kategori IIIA	Lökosit kültür	-	+
Kategori IIIB	Lökosit kültür	-	-

Tablo 7: Prostatitlerin geleneksel ve NIH sınıflaması:

GELENEKSEL	NIH (National Institutes of Health)	TANIM
Akut bakteriyel prostatit	Kategori I Prostatın akut enfeksiyonu	
Kronik bakteriyel prostatit	Kategori II Kategori III (Kronik pelvik ağrı sendromu)	Prostatın kronik enfeksiyonu Standart yöntemlerle prostatta lokalize bir üropatojen olmadan kronik genitoüriner ağrı
Nonbakteriyel prostatit	-Kategori IIIA (İnflamatuar kronik pelvik ağrı sendromu)	Prostatik sekresyonda,prostat masajı sonrası idrarda (VB3) veya semende lökosit bulunması
Prostatodini	-Kategori IIIB (Noninflamatuar kronik pelvik ağrı sendromu) Aseptomatik inflamatuar prostatit (kategori IV)	Prostatik sekresyonda, prostat masajı sonrası idrarda (VB3) veya semende lökosit bulunmaması Prostatik sekresyonda,prostat masajı sonrası idrarda (VB3), semende veya prostatın histolojik örneklerinde lökosit(ve/veya bakteri) bulunması

men terkettikleri doğrulanmıştır (37,38,39). Prostat masajı öncesi ve sonrası test (veya iki bardak testi) ilk olarak 1985 yılında Weidner ve Ebner tarafından tanımlanmış ve kronik prostatitin basit ve uygun maliyetli bir testi olarak Nickel tarafından popülerize edilmiştir (40,41) (Tablo 6) (11). Retrospektif kişisel seriler ve literatürdeki çalışmalar gözden geçirildiğinde bu testin %91 sensitivite ve spesifitesinin olduğu bildirilmiştir (41).

Geleneksel tanı ve sınıflandırma sistemlerinin sınırlılığı NIH (National Institutes of Health –Ulusal Sağlık Enstitüsü) sınıflandırma sisteminin gelişimine ön ayak olmuştur (36). Bu sınıflama iki ana konuda geleneksel sınıflamadan ayrılmaktadır. Bunlar kategori III-kronik pelvik ağrı sendromu ve kategori IV-asemptomatik inflamatuvar prostatitlerdir (Tablo 7) (11).

PROSTATİTLERİN TEDAVİSİNDE ALFA-BLOKERLERİN ROLÜ:

PROSTATİT-PATOFİZYOLOJİ:

Kronik prostatitin tedavisi altta yatan nedensel faktörler tam olarak anlaşılmadığından tartışmalıdır. Ancak mantıklı tedavi planlanmasına ışık tutan patofizyolojisi hakkında literatürde bilgiler mevcuttur. Kronik prostatit patogeneğinde muhtemelen etkili olan alt üriner sistem ürodinamik değişikliklerini gösteren çalışmalar yapılmıştır (42-44). Donker ve arkadaşlarının anatomik çalışmalarında uretral sfinkter kaslarının α -adrenerjik kontrol altında olduğu gösterilmiştir (45). Barbalias ve arkadaşları video basınç akım çalışmaları ve eksternal uretral sfinkterin senkron elektromiyografik kayıtlarında kronik prostatitte adrenerjik overaktivitenin bir sonucu olarak prostatik uretranın hipertonisitesiyle meydana gelen artmış maksimal uretral kapanma basıncını gözlemlemişlerdir (46). Artmış uretral basınç muhtemelen uretral içeriklerin prostat içine retrograd uretroprostatik reflüsüne yol açar. Sonuçta prostatite yol açan bir inflamatuvar yanıt gelişir. α -adrenoreseptör blokajı ile adrenerjik overaktivitenin azaltılması bu süreci geriye döndürmenin mantıklı bir yaklaşımı olarak düşünülebilir.

Osborn ve arkadaşları nonbakteriyel prostatitlerde belirgin yükselmiş uretral basınç profilini dökümente etmişlerdir. Ayrıca bu hastaların ürodinamik değerlendirilmesinde uretral sfinkterin daralması ve mesane boynunun inkomplet fonksiyonu da gösterilmiştir (47).

Hellstrom ve arkadaşları uretral darlık yanında uretral spazm ile ilişkili intraprostatik kanala idrar reflüsünü tanımlamışlardır. İdrarın intraprostatik reflüsü nonbakteriyel prostatitle sonuçlanan intraprostatik inflamatuvar süreci başlatır. Eğer idrar enfekte ise bakteriyel prostatit oluşabilmektedir (44).

KATEGORİ-I PROSTATİT VE ALFA-BLOKERLER:

Akut bakteriyel prostatitin tedavisini acil, sıklıkla parenteral başlanan geniş spektrumlu antibiyotik ve destek tedavisi oluşturur. Eğer üriner retansiyon varsa mesane drenajı da sağlanmalıdır. α -bloker tedavisi obstruktif işeme semptomları ile başvuran fakat retansiyonu olmayan hastalarda düşünülmüştür. Doğrulanmamış anektodal bir deneyim dışında akut bakteriyel prostatitte α -bloker kullanımını destekleyen veri yoktur (48).

KATEGORİ-II PROSTATİT VE ALFA-BLOKERLER:

Kronik bakteriyel prostatit tedavisinde uzun dönem antibiyotik tedavisi yer alır. Antibiyotikler ile beraber α -bloker kullanımının sadece antibiyotik kullanımına göre hem işeme semptomlarını hem de rekürrens riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak α -blokerleri plasebo ile veya tedavisiz bırakılmış hastalar ile karşılaştıran sistematik ve randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu dikkate değer iddiayı destekleyen tek veri prostatitli hastalarda α -bloker ve antibiyotik kullanımını araştıran retrospektif, kontrolsüz çalışmadan elde edilmiştir (46). Kronik bakteriyel prostatitli hastaların dahil edildiği çalışmada α -bloker ve antibiyotik kombinasyonunun (Terazosin 1-2 mg/gün veya terazosin 2.5 mg/gün veya alfuzosin 2.5 mg 2x1/gün ve ciprofloksasin) etkinliği yalnızca antibiyotiklerin kullanımı ile karşılaştırılmıştır. α -blokerlerin antibiyotikler ile kombine edildiğinde yalnızca antibiyotik tedavisine göre anlamlı ölçüde semptomatik düzelme sağladığı görülmüştür. Kombine tedavide %41, yalnız antibiyotik tedavisinde ise %88 rekürrens oranları bildirilmiştir (P=0.02). Bu ümit veren sonuçları desteklemek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

KATEGORİ-III PROSTATİT VE ALFA-BLOKERLER:

Kronik abakteriyel prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunda α -bloker kullanımı birkaç kontrolsüz (alfuzosin

(46) ve terazosin (49)) ve küçük, plasebo kontrollü (fenoksibenzamin (50,51), alfuzosin (52), terazosin (53,54), tamsulosin (53)) çalışmalarla araştırılmıştır. Bütün bu çalışmalarda prostatitle ilişkili semptomları düzeltmede α -blokerlerin etkinliği gösterilmiştir. Araştırmacılar prostatit semptomlarının farklı tanımını, değişen dahil-hariç etme kriteri kullandıkları ve semptom indeksi gibi valide edilmiş parametreler kullanmadıkları için bu çalışmalar tartışmalıdır ve birbirleri ile karşılaştırılmazlar.

NIH-CPSI (Ulusal Sağlık Enstitüsü –Kronik Prostatit Semptom İndeksi)55 gelişmesi ve takiben prostatit tanısı alan hastalarda semptomları ve cevapları değerlendirmek için valide edilmesinden sonra güncel olarak literatürde kronik abakteriyel prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunda α -blokerleri plasebo ile karşılaştıran 5 randomize, plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır (Tablo 8) (56-60).

Mehik ve arkadaşları, kronik prostatitte alfuzosin tedavisi ile plaseboyu 6 aylık bir süreçte karşılaştırmışlardır (56). Bu çalışmaya göre NIH-CPSI toplam skorunda alfuzosin grubunda (9.9 puan azalma) plasebo grubuna (3.8 puan azalma) göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme bildirilmiştir ($p<0.01$). Ağrı skorunda alfuzosin grubunda azalma (-5.1), plasebo grubuna (-1.1) göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Toplam skorda en az %33 düzelme alfuzosin grubunun %65'i ve plasebo grubunun %24'ünde, ağrı skorunda %33 düzelme alfuzosin grubunun %60'ı, plasebo grubunun %18'inde bildirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bununla birlikte işeme ve yaşam kalitesi skorları üzerinde alfuzosinin belirgin etkisi bulunmamıştır ($p>0.05$).

Cheah ve arkadaşları ise kronik prostatit tedavisinde terazosin veya plaseboyu karşılaştırmışlardır (57). Bu çalışmaya göre NIH-CPSI toplam skorunda terazosin grubunda %57 azalma (25.1 ± 7.1 , 14 hafta sonra 10.8 ± 9.0 , $p<0.001$) plasebo grubunda %37 azalma (27.2 ± 7.7 , 14 hafta sonra 17.0 ± 12.1 , $p<0.001$) bildirilmiştir ($p<0.01$). Ağrı skorunda %50'den fazla azalma terazosin grubunun

%60'ında plasebo grubunun %37'sinde saptanmıştır ($p<0.03$). Terazosin grubunun %56'sında plasebo grubunun %33'ünde hayat kalitesinde anlamlı iyileşme bildirilmiştir ($p<0.05$).

Nickel ve arkadaşlarının çalışmasında da kronik prostatitli hastaların 6 haftalık tedavisinde tamsulosinin plaseboya göre daha fazla semptomatik düzelme sağladığı bildirilmiştir (-3.6 puan; $p<0.04$) 58. Bu çalışmada tedavi etkinliğinin başlangıç semptom skorları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Tedavi etkinliği semptom şiddetine göre değerlendirildiğinde hafif semptomları olan hastalarda tedavi etkinliği belirgin değilken (-1,6 puan; $P<0.53$) şiddetli semptomları olanlarda (NIH-CPSI toplam skor ≥ 30) plaseboya göre anlamlı iyileşme bildirilmiştir (-8.3 puan; $P<0.01$).

Alexander ve arkadaşları 6 haftalık siprofloksasin, tamsulosin ve her iki ilacın kombinasyonunu plasebo ile karşılaştırmışlardır (59). Bu çalışmanın sonuçlarına göre tamsulosin ve/veya siprofloksasin ile tedavi edilen kronik prostatitli hastalarda plaseboya göre anlamlı semptomatik düzelme gösterilememiştir. Bu çalışmaya göre NIH-CPSI toplam skorunda tamsulosin alan grup (-4.4 (CI, -5.8 ile -2.9)) ile tamsulosin almayanlar (-4.8(CI, -6.2 ile -3.3)) arasında önemli farklılık bulunmamıştır ($p>0.2$).

Tuçcu ve arkadaşları, kronik prostatitli (kategori IIIB) hastaların 6 aylık tedavisinde doksazosin ve kombinasyon tedavisini (doksazosin, ibuprofen, tiyokolşisid) plaseboya karşılaştırmışlardır (60). Bu çalışmanın sonucunda doksazosin ve kombinasyon tedavisinde NIH-CPSI toplam skor ve ağrı skorunda plaseboya göre anlamlı düşüş sağlanmıştır. Doksazosin grubunun %66'sı, kombinasyon grubunun %70'i ve plasebo grubunun %33'ü tedaviye cevap vermiştir ($p<0.001$). Bu çalışmaya göre NIH-CPSI toplam skoru için yalnız doksazosin grubunda %46 azalma (ort.23.1, 6 ay sonra ort.10.7, $p<0.001$) plasebo grubunda %10 azalma (ort.22.9, 6 ay sonra ort.21.9, $p<0.001$) bildirilmiştir.

Tablo 8: CP/CPPS'de alfa-blokerleri değerlendiren randomize plasebo kontrollü çalışmalar

İlaç	Tarih	Hafta	Hasta sayısı		Cevap oranı(%)		P değeri
			Aktif	Plasebo	Aktif	Plasebo	
Alfuzosin (56)	2003	24	17	20	65	24	<0.01
Terazosin (57)	2003	14	43	43	56	36	<0.01
Tamsulosin (58)	2004	6	27	30	52	33	<0.01
Tamsulosin $\geq$ (59)	2004	6	98	98	17	22	>0.2
Doxazosin (60)	2007	24	30	30	66	33	<0.001

$\geq$ Tamsulosin($\pm$ siprofloksasin) ile plaseboyu karşılaştıran randomize kontrollü çalışma

EAU (European Association of Urology) kılavuzunda ise Noninflamatuar kronik pelvik ağrı sendromunun (kategori IIIB) nedeni bilinmediğinden tedavinin problemli olduğu ve birçok tedavi seçeneğinin sadece anektodal deneyimlere dayandığı belirtilmiştir (61). İyileştirmenin günümüzde gerçekçi bir hedef olmadığı ve yaşam kalitesinin düzeltilmesine yönelik semptomların tedavisinin seçilebilecek tek yol olduğu vurgulanmıştır (62). Ayrıca α -blokerlerle yapılan çalışmalarda %48-80 oranında klinik düzelme sağlandığına değinilmiştir (42,49,50,52). Mesane boynu ve prostatta bulunan α -reseptörlerin bloke edilmesi ile idrar akımının düzelmesinin bazı semptomları hafifletebileceği vurgulanmıştır.

KATEGORİ-IV PROSTATİT VE ALFA-BLOKERLER:

Günümüzde asemptomatik inflamatuvar prostatitte α -bloker kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Ancak güncel veriler BPH'da kötü uzun dönem klinik sonuçların (akut üriner retansiyon gibi) güçlü bir prediktörü olarak patolojik prostat inflamasyonunu göstermiştir (63). Klinik kullanımının bulunmamasına rağmen gelecekte BPH ile birlikteliğinde kullanılabileceği düşünülmektedir

PROSTATİTLERDE KANITA DAYALI OLMAYAN KLİNİK ÇALIŞMALAR:

ALFUZOSİN:

Magri ve arkadaşları kronik bakteriyel prostatit (kategori II) tedavisinde siprofloksasin, azitromisin, alfuzosin, serena repens özütü kombinasyonunu araştırmışlardır (64). Tekrar eden sikluslar ile kombinasyon tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Hastaların %64,2'inde 6 haftalık ilk siklus kombinasyon tedavisinde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmıştır. Tedaviye cevap vermeyen geri kalan hastalara 6 haftalık ikinci siklus kombinasyon tedavisinde de hastaların %75'inde mikroorganizmanın eradikasyonu elde edilmiştir. Toplam eradikasyon oranı %83,9 olarak belirtilmiştir. Böylece ilk siklus kombinasyon tedavisine cevap vermeyen yaklaşık %20 hastada tedavinin tekrarlanmasıyla mikroorganizmanın eradikasyonu sağlanmıştır. Sonuç olarak kombinasyon tedavisinin tekrarlanmasıyla kronik bakteriyel prostatit semptomlarında klinik iyileşme ve hayat kalitesinde düzelme sağlandığı bildirilmiştir.

DOXAZOSİN:

Kulovac ve arkadaşları çalışmalarında kronik prostatitte (kategori II) siprofloksasin, doxazosin ve kombinasyon tedavisini karşılaştırmıştır (65). En önemli değişiklik NIH-CPSI total skorunda %55,1'lik değişimle kombinasyon tedavisinde elde edilmiştir ($p<0,001$). Doxazosin grubunda da NIH-CPSI total skorunda %46,4 oranında önemli değişiklik sağlanmıştır ($p<0,001$). Araştırmacılar kronik nonbakteriyel prostatitte siprofloksasin ve doxazosin kombinasyon tedavisinin en iyi tedavi seçeneği olduğunu vurgulamışlardır.

Chen ve arkadaşları çalışmalarında kronik prostatitte (kategori II) siprofloksasin, doxazosin, allopurinol, biyofeedback perineal masajı içeren kombinasyon tedavisiyle deneyimlerini yayınlamışlardır (66). Kombinasyon tedavisinin NIH-CPSI'nin ağrı, üriner semptom ve hayat kalitesi skorlarında istatistiksel önemli düzelme sağladığını bildirmişlerdir. Deneyimlerine dayanarak bu kombinasyon modalitesinin kronik prostatit tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır.

TAMSULOSİN:

D'akov ve arkadaşları çalışmalarında kronik prostatitte (kategori III) tamsulosinin uzun dönem kullanımında deneyimlerini yayınlamışlardır (67). Tamsulosinin AÜSS ve kronik prostatit semptomlarında yüksek etkinliği saptanmıştır. Tekrarlayan kronik prostatitte antibakteriyel, antiinflamatuvar ve immunmodülatör ilaçların kombine kullanımının tedavi etkinliğini arttırdığı belirtilmiştir. Tamsulosin monoterapisinin tekrarlayan kronik prostatitte kullanımı tavsiye edilmiştir.

Ye ve arkadaşları kronik nonbakteriyel prostatitte tamsulosinin etkinliğini randomize klinik gözlemsel çalışma ile değerlendirmiştir (68). Hastalar 90 günlük tedavi ile 5 gruba ayrılmıştır (prostatit tip IIIA veya IIIB ve tamsulosin, levofloksasin veya kombinasyon tedavi grupları). Bütün hastalarda ağrı skoru, üriner semptom ve yaşam kalitesinde önemli düzelme bildirilmiştir. İki ilacın kombinasyonundaki düzelme tek tedavi rejimine göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Tamsulosin ve levofloksasinin additif etki ile kronik prostatit tedavisinde etkili olduğu vurgulanmıştır.

TERAZOSİN:

Shen ve arkadaşları kronik prostatitte (kategori II) terazosin ve levofloksasin kombinasyon tedavisini yalnız levof-

loksasin tedavisi ile karşılaştırmışlardır (69). Kombinasyon tedavisinde NIH-CPSI skorunda azalma ($31,8 \pm 7,4$ 'ten $15,5 \pm 6,6$ 'a) yalnız levofloksasin grubundaki azalmadan ($30,9 \pm 7,1$ 'den $21,4 \pm 6,2$ 'e) anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$). Kombinasyon tedavisinde maksimal uretral basıncıdaki azalma ($92,5 \pm 15,3$ cm H₂O'dan $72,5 \pm 13,4$ cm H₂O'a) levofloksasin grubundaki azalmadan ($93,2 \pm 14,8$ cm H₂O'dan $91,7 \pm 13,6$ cm H₂O'a) anlamlıdır. Çalışmalarında α -blokerlerin intrauretral basıncı düşürerek prostata idrar reflüsünü engelleyebileceği sonucuna varılmıştır. Antibiyotiklerle kombine edilen α -blokerlerin kronik prostatit te-

ve sık işeme semptomlarını azalttığı ve yaşam kalitesini düzelttiği belirtilmiştir. Ancak hastaların yarısında rekürrensi önlemediği bunun yanında tekrarlayan hastalıkta semptom şiddetini önemli ölçüde azalttığı vurgulanmıştır.

Neal ve arkadaşları kronik nonbakteriyel prostatitte (kategori III) terazosin tedavisinin etkinliğini araştırmıştır (71). Hastaların %76'sı bir aylık tedaviye semptom skorunda önemli düzelme ile cevap verdiği ve hastaların %58'inin üç ay boyunca asemptomatik kaldığı bildirilmiştir. Sonuç olarak terazosin tedavisinin kronik nonbakteriyel prostatit tedavisinde etkili olduğu vurgulanmıştır.

Tablo 9:

ÇALIŞMA	İLAC	HASTA SAYISI	SONUÇ
Magri ve arkadaşları, 2007 (64)	Kombinasyon tedavisi (Alfuzosin, Siprofloksasin, Azitromisin, <i>Serena repens</i> özütü)	137	Tekrarlanan kombinasyon tedavisi semptom skorlarında anlamlı düzelme
D'iakov ve arkadaşları, 2002 (67)	Tamsulosin	39	Kronik prostatit semptomlarında önemli düzelme
Ye ve arkadaşları, 2008 (68)	Tamsulosin Levofloksasin Kombinasyon	105	Tüm hastalarda önemli semptomatik düzelme. Kombinasyon tedavisinde düzelme daha belirgin.
Kulovac ve arkadaşları, 2007 (65)	Doxazosin Siprofloksasin Kombinasyon	90	Doxazosin ve kombinasyon grubunda semptom skorunda anlamlı düzelme. Yalnızca siprofloksasin grubunda bu düzelme yok.
Chen ve arkadaşları, 2006 (66)	Kombinasyon tedavisi (Doxazosin, Siprofloksasin, Allopurinol, Biyo-feedback perineal masajı)	14	Kombinasyon tedavisi semptom skorlarında anlamlı düzelme
Shen ve arkadaşları, 2004 (69)	Terazosin Kombinasyon tedavisi (Terazosin ve Levofloksasin)	80	Kombinasyon tedavisi semptom skorlarını düzeltmede levofloksasinden anlamlı.
Lopatkin ve arkadaşları, 2002 (70)	Terazosin	28	Terazosin monoterapisi ile semptom skorlarında anlamlı derecede düzelme. Rekürrens hastalıkta semptom şiddetinde azalma.
Neal ve arkadaşları, 1994 (71)	Terazosin	25	Terazosin monoterapisi ile semptom skorlarında anlamlı derecede düzelme.

davisinde etkili olduğu vurgulanmıştır.

Lopatkin ve arkadaşları tip IIIA kronik prostatitte terazosin tedavisinin etkinliğini araştırmıştır (70). Bu çalışmaya göre hastaların %96'sında semptomatik düzelme sağlanmıştır. Dizürü hastaların %82'sinde ve ağrının şiddeti hastaların %93'ünde azalmıştır. Yaşam kalitesi 2 kat artmıştır. Terazosin tedavisi sonrası rekürrens olasılığı 1 ay sonra 0.29, 6 ay sonra 0.43 bulunmuştur. Rekürren dizürü %33, rekürren ağrı %58 oranında bildirilmiştir. Sonuç olarak terazosin tedavisinin semptom şiddetini, pollaküri

SONUÇ

α -blokerler akut bakteriyel prostatitte (kategori-I) obstrüktif ve irritatif semptomları düzeltmede muhtemel etkili ajanlar olarak düşünülmüştür. Ancak bu konuda randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış veri yoktur. Kronik bakteriyel prostatitte (kategori-II) klinik ve bakteriyel rekürrensi azalttığı gösterilmiştir. Bu yüzden bazı yazarlar tedavide ilk seçenek olan antibiyoterapiye α -blokerlerin eklenmesini (özellikle prostatik sekresyonda bak-

terilerin eradikasyonuna rağmen semptomları devam eden hastalarda) savunmuştur. Kronik pelvik ağrı sendromunda (kategori-III) yaşam kalitesi ve semptomları iyileştirdiği randomize, plasebo kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır. Çoğu klinisyen, randomize kontrollü çalışmalarda çok sağlam kanıtların olmamasına rağmen kronik pelvik ağrı sendromunda α -blokerlerin en uygun ilk basamak tedavi seçeneği olduğunu savunmuş ve başarısızlığında da alternatif tedavilerin araştırılması gerektiği vurgulanmıştır. Prostat inflamasyonunda da (kategori IV) akut üriner retansiyon riskini azalttığı ve semptomları düzelttiği yönünde bulgular mevcuttur ancak bu konuda daha fazla çalışma gereklidir. Tablo 9'da α -blokerlerin kullanımını destek-

leyen klinik kanıtlar özetlenmiştir. Prostatit semptomlarının tedavisinde alfa blokerlerin kesin bir rolü olduğu düşünülmektedir (72).

KISALTMALAR:

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

AÜSS: Alt Üriner Sistem Semptomları

NIH (National Institutes of Health): Ulusal Sağlık Enstitüsü

NIH-CPSI (National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index): Ulusal Sağlık Enstitüsü –Kronik Prostatit Semptom İndeksi. 3 önemli kısma atıfta bulunan 9 soruluk bir test; Ağrı (4 soru; 0-21), Üriner semptomlar (2 soru; 0-10), yaşam kalitesi (3 soru; 0-12)

CP/CPPS: Kronik abakteriyel prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu

Kaynaklar:

1. Von Lackum WH. The infected prostate.; Proc Staff Meet Mayo Clin 1928; 3: 14-16.
2. Young HH, Gerehty JT, Stevens AR. Chronic prostatitis.; Johns Hopkins Hosp Rep 1906; 3: 271-384.
3. Hitchens AP, Brown CP. The bacteriology of chronic prostatitis.; Am J Public Health 1913; 3: 884-891.
4. Von Lackum WH. Clinical and experimental data on prostatic infection.; J Urol 1927; 18: 293-306.
5. Nickel AC. The bacteriology of chronic prostatitis and seminal vesiculitis and elective localization of the bacteria as isolated.; J Urol 1930; 24: 343-357.
6. Farman F. Classification of prostatitis.; J Urol 1930; 23: 113-117.
7. O'Connor VJ. Therapeutic value of prostatic massage: With a discussion on prostatitis and the significance of proper rectal palpation of the prostate gland.; Med Clin North Am 1936; 19: 1181-1185.
8. Ritter JS, Lippow C. Pathological and bacteriological processes present in prostatitis and tissue reaction to therapy.; J Urol 1938; 39: 111-117.
9. O'Shaughnessy EJ, Parrinno PS, White JD. Chronic prostatitis—fact or fiction?.; JAMA 1956; 18: 540-542.
10. Bowers JE, Thomas GB. The clinical significance of abnormal prostatic secretions.; J Urol 1958; 79: 976-982.
11. J.Curtis Nickel.; inflammatory conditions of the male genitourinary tract: prostatitis and related conditions, orchitis, and epididymitis, Wein: Campbell-Walsh Urology, 9th ed. 2007.
12. Schwinn D. A.. The role of alpha1-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms.; BJU Int. suppl. 2001; 88: 27-28.
13. Civantos Calzada B. and Alexandre de Artinano A. Alpha adrenoceptor subtypes.; Pharmacol Res. 2001; 44: 195.
14. Langer S. Z. Presynaptic regulation of catecholamine release.; Biochem Pharmacol 1974; 23: 1793.
15. Andersson K. E. Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists.; World J Urol 2002; 19: 390.
16. Claus G. Roehrborn and Depira A. Schwinn. α 1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia.; J urol 2004; 171: 1029-1035.
17. Langer S. Z. History and nomenclature of alpha1-adrenoceptors.; Eur Urol suppl 1999; 36: 2.
18. Lepor H, Tang R. and Shapiro, E. The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle.; Prostate 1993; 22: 301.
19. Debruyne F. M. Alpha blockers: are all created equal?.; Urology suppl 2000; 56: 20.
20. Walden P. D, Gerardi C. and Lepor H. Localization and expression of the α 1A-1, α 1B and α 1D adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate.; J Urol 1999; 161: 635.
21. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate.; J Urol. 1993; 150: 546-551.
22. Akduman B, and Crawford ED. Terazosin, doxazosin, and prazosin: current clinical experience.; Urology 58(suppl 6A) 2001; 49-54.
23. Roehrborn CG. Are all alpha-blockers created equal? An update.; Urology 59(suppl 2A) 2002; 3-6.
24. Price D.T, Lefkowitz R. J. Localization of mRNA for three distinct alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: implications for human alpha-adrenergic physiology.; Mol Pharmacol 1994; 45: 171.
25. Malloy B. J, Price D. T. α 1-Adrenergic receptor subtypes in human detrusor.; J Urol 1998; 160: 937.
26. Hampel C, Dolber P. C. Modulation of bladder α 1-adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction.; J Urol 2002; 167: 1513.
27. Rudner X. L, Berkowitz D. E. Subtype specific regulation of human vascular alpha(1)-adrenergic receptors by vessel bed and age.; Circulation 1999; 100: 2336.
28. Smith M. S, Schambra U. B. Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha1-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels.; Brain Res Mol Brain Res 1999; 63: 254.
29. Swierzewski S, J.Gormley E. A. The effect of terazosin on bladder function in the spinal cord injured patient.; J Urol 1994; 151: 951.
30. Schwinn D. A. and Michelotti G. A. Alpha1-adrenergic receptors in the lower urinary tract and vascular bed: potential role for the alpha1d subtype in filling symptoms and effects of ageing on vascular expression.; BJU Int suppl. 2000; 85: 6.
31. Szell E. A, Yamamoto T. Smooth muscle and parasympathetic nerve terminals in the rat urinary bladder have different subtypes of alpha(1) adrenoceptors.; Br J Pharmacol 2000; 130: 1685.
32. Forray C, Bard JA, Wetzel JM. The alpha 1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human alpha 1c subtype.; Mol Pharmacol. 1994; 45: 703-708.
33. Kenny BA, Miller AM, Wflliamson IJ. Evaluation of the pharmacological selectivity profile of alpha 1 adrenoceptor antagonists at prostatic alpha 1 adrenoceptors: Binding, functional and in vivo studies.; Br J Pharmacol. 1996; 118: 871-878.
34. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis.; Invest. Urol. 1968; 5: 492-518.
35. Drach GW, Fair WR, Meares EM. Classification of benign disease associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia?.; J. Urol. 1978; 120: 266.
36. Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis.; JAMA 1999; 282: 236-237.
37. Moon TD. Questionnaire survey of urologists and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis.; Urology 1997; 50: 543-547.
38. Nickel JC. Prostatitis. Myths and realities.; Urology 1998; 51: 362-366.

39. McNaughton-Collins M, O'Leary M.; Prostatitis symptom scores. *Textbook of Prostatitis* Oxford, Isis Medical Media, 1999; 187-196.
40. Weidner W, Ebner H. Cytological analysis of urine after prostatic massage (VB3): A new technique for discriminating diagnosis of prostatitis. In: Brunner H, Krause W, Rothaug CF, Weidner E, ed. *Chronic Prostatitis*, Stuttgart: Schattauer; 1985:141-151.
41. Nickel JC. The pre and post massage test (PPMT): A simple screen for prostatitis.; *Tech Urol* 1997; 3:38-43.
42. Barbalias GA, Meares EM Jr, and Sant GR. Prostatodynia: clinical and urodynamic characteristics.; *J Urol* 1983; 130:514-517.
43. Barbalias GA. Prostatodynia or painful male urethral syndrome? *Urology* 1990; 36: 146-153.
44. Hellstrom WJ, Schmidt RA. Neuromuscular dysfunction in nonbacterial prostatitis.; *Urology* 1987; 30: 183-188.
45. Donker PJ, Ivanovici F, and Noach EL. Analyses of the urethral pressure profile by means of electromyography and the administration of drugs.; *Br J Urol* 1972; 44: 180-193.
46. Barbalias GA, Nikiforidis G, and Liatsikos EN. Alpha blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics.; *J Urol* 1998; 159: 883-887.
47. Osborn DE, George NJ. Prostatodynia: physiological characteristics and rational management with muscle relaxants.; *Br J Urol* 1981; 53: 621-623.
48. Neal DE. Treatment of acute prostatitis. In: Nickel JC, ed. *Prostatitis*. Oxford: Isis Medical Media Ltd; 1999:279-284.
49. Neal DE, Moon TD. Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire.; *Urology* 1994; 43:460-465.
50. Osborn DE, George NJ. Prostatodynia: psychological characteristics and rational management with muscle relaxants.; *Br J Urol* 1981; 53: 621-623.
51. Dunsendorfer U, Kruschwitz K, Letzel H. Effects of phenoxybenzamine on clinical picture, laboratory test results and spermatogram in chronic abacterial prostatitis. *Therapiewoche*. 1983 ;33: 4694-4705.
52. De la Rosette JJ, Karthaus HF. Research in 'prostatitis syndromes': the use of alfuzosin (a new alpha-1 blocking agent) in patients presenting with micturition complaints of an irritative nature and confirmed urodynamic abnormalities.; *Eur Urol*. 1992;22: 222-227.
53. Lacquaniti S, Destito A, Servello C. Terazosine and tamsulosin in non bacterial prostatitis: a randomized placebo-controlled study.; *Arch Ital Urol Androl*. 1999;71: 283-285.
54. Gül O, Eroglu M, Özok U. Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index.; *Int Urol Nephrol*. 2001; 32: 433-436.
55. Litwin MS, McNaughton Collins M. The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index: development and validation of a new outcome measure. *J Urol*. 1999;162: 369-375.
56. Mehik A, Alas P, Nickel J, Sarpola A and Helstrom P. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study.; *Urology* 2003; 62: 425.
57. Cheah P, Liong M, Yuen K, Teh C. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized placebo controlled trial.; *J Urol* 2003; 169: 592.
58. Nickel J, Narayan P, McKay J and Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial.; *J Urol* 2004; 171:1594.
59. Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized double-blind trial.; *Ann Intern Med* 2004; 141: 581.
60. Tugcu V, Tasci AI, Fazloglu A. A Placebo-Controlled Comparison of the Efficiency of Triple and Monotherapy in Category III B Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS).; *Eur Urol*. 2007;51: 1113-1118.
61. Fall M, Baranowski A.P, Fowler C.J. European Association of Urology 2007.
62. Nickel JC. Prostatitis: evolving management strategies.; *Urol Clin North Am* 1999; 26(4): 737-751.
63. Roehrborn CG, Kaplan SA. The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results from the MTOPS study (abstract 1277).; *J Urol* 2005;173(suppl 4):346.
64. Magri V, Trinchieri A, Pozzi G. *International Journal of Antimicrobial Agents* (2007); 29 : 549-556.
65. Kulovac B, Aganović D, Prčić A, Hadziosmanović.; *Bosn J Basic Med Sci*. 2007;7(3): 245-9.
66. Chen WM, Yang CR, Ou YC, Ho HC. *Arch Androl*. 2006;52(2): 117-21.
67. D'iakov VV, Govorov AV. *Urologiia*. 2002 Sep-Oct; (5): 10-2.
68. Ye ZQ, Lan RZ, Yang WM, Yao LF. *J Int Med Res*. 2008 Mar-Apr; 36(2): 244-52.
69. Shen B, Jin X, Cai S, Chen J. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004 Jul;10(7): 518-20.
70. Lopatkin NA, Apolikhin OI, Sivkov AV. *Urologiia*. 2002 Sep-Oct; (5 Suppl): 37-52.
71. Neal DE Jr, Moon TD. *Urology* 1994 Apr;43(4): 460-5.
72. Nickel JC. Alpha-blockers for the treatment of prostatitis-like syndromes.; *Rev Urol*. 2006; 8(suppl 4): 26-34.

Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon: Alfuzosin'in etkinliği

Dr. Rashad Mammadov, Doç. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Giriş

Erektil disfonksiyon (ED) ve benign prostat hiperplazi (BPH) gibi ürolojik hastalıkların görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Yaş her iki hastalık için en önemli risk faktörü olarak kabul görmektedir. Yaşam boyu ED riski yıllık %8 oranında artmaktadır (1). Orta düzeyde ED, kırklı yaşlarda erkeklerde %40 oranında görülmekte iken, şiddetli ED %5 oranında görülmektedir. Bu oranlar yetmişli yaşlarda olan erkeklerde sırasıyla %70 ve %15 oranında izlenmektedir (2). Histolojik, klinik anlamlı BPH ve palpabl prostat büyümesi prevalansı 4. ve 8. dekatlar arası artmaktadır (3,4,5). International Prostat Symptom Score (IPSS) alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın gösterilmesinde geniş kullanım gören önemli bir araçtır. Asya'da IPSS ile değerlendirilen dört bin erkeği kapsayan bir çalışmada AÜSS, 40-49 yaş arası erkeklerde %18, 70-79 yaşlar arasında ise %56 oranında görülmüştür (6). Dünyanın diğer bölgelerini kapsayan bir çalışmada da bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir. AÜSS, bu çalışmada 50-59 yaş arasındaki erkeklerde %8-%36, 70-79 yaş arasındaki erkeklerde ise %27-%37 oranında izlenmiştir (7).

BPH/AÜSS ve ED'nun ilişkisi ile ilgili birçok moleküler ve hücrel mekanizmalar bildirilmiştir. Bu derlemede, BPH ve ED arasında ilişki, bu iki ürolojik hastalığın α 1 adreno reseptör blokeri olan alfuzosin ile tedavisi ve α adreno reseptörlerin penil ve mesane fonksiyonu modülasyonundaki rolü irdelenecektir.

Patofizyoloji

AÜSS ve ED ilişkisini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Bununla ilgili şu teoriler ileriye sürülmüştür: α -adreno reseptör regülasyonunda değişim, artmış rho-kinaz aktivitesi, endotelial disfonksiyon ve aterosklerotik değişiklikler. Alfa-adreno reseptörlerin çeşitli tipleri mesa-

nede, prostatta ve penil dokuda bulunmuştur. Korpus kavernozumda adreno reseptörlerin baskılanması düz kas relaksasyonuna ve vasküler tonüsün azalmasına yol açarak ereksiyonu sağlamaktadır. Adreno reseptörlerin stimülasyonu ise düz kas kontraksiyonunu ve vasküler tönüsü arttırarak detümesansa yol açmaktadır (8). Bu bilgiler beklenmedik düz kas kontraksiyonlarının ED ve AÜSS için ortak etyoloji olasılığını desteklemektedir. Yaşla birlikte glandüler proliferasyon ortaya çıkmakta ve α -adreno reseptör dansitesi artmaktadır.

Alfa -1 adreno reseptörler prostat ve mesane boynunda lokalize olmakta ve işeme problemlerinden sorumlu tutulmaktadır; α -1D reseptörler hipertrofiye uğramış detrüssör kasında bulunmakta ve depolama sorunlarında katkıları gösterilmiştir (7). İnsan penil dokusunda α -adreno reseptörlerin subtipleri (α -1A, α -1B, α -1D) görülmüştür; α -1A ve α -1D adreno reseptörler predominant subtipler olarak belirlenmişlerdir (9).

Diğer otonomik yolak Rho-kinaz ve Rho-ilişkili kinaz ile ilgilidir. Artmış Rho-kinaz aktivitesi düz kas kontraksiyonuna yol açmakla erektil fonksiyonun bozulmasına ve mesane boynu çıkımında tonüs değişimine neden olmaktadır (10). Jin ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada Rho-kinaz aktivitesi artışının yaşa bağlı ED ile birlikte olduğu gösterilmiştir (11). Rho-kinaz aktivitesinin inhibisyonu prostatik düz kas proliferasyonunu azaltmakla beraber adreno reseptör kontraksiyonlarda düşüşe neden olmaktadır (12). Rho-kinaz inhibitörü olan fasudil'in ateroskleroz, endotelial hasar ve bunlarla ilişkili ED'nun önlenmesinde yararlı olduğu görülmüştür (13).

Endotelial disfonksiyon her iki hastalık için de santral mekanizma olarak bilinmektedir. Nitrik oksit (NO) vazodilatasyonu indüklemekte ve bu mekanizma 5 fosfodiesteraz inhibitörlerinin (5 PDE) kullanımının temelini oluşturmaktadır. NO'nin prostat ve mesane dokusundaki mevcudiyeti ortaya konulmuş olmakla birlikte birçok nitrinerjik reseptör, hiperplastik prostat dokusunda bulunmaktadır

(14). NO-sentetaz gen ekspresyonu rat prostat dokusunda azalma göstermekte ve AÜSS ile düz kas tonüsünün artışından sorumlu faktör olarak ortaya çıkabilmektedir (15).

Ateroskleroz organların kronik iskemisine neden olmaktadır. Bu organlar içinde mesane, prostat ve penis de bulunmaktadır. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içimi gibi faktörler aterosklerozun oluşmasını hızlandırmaktadır. Kardiyak ve diyabetik risk faktörlerini içinde bulunduran metabolik sendrom da ED için bir risk oluşturmaktadır (16).

Alfuzosin'in ED'a etkisi

BPH tedavisi ajanları olarak bilinen α -adrenoresptörler antagonistlerinin (α -ARA) dört formülasyonu bilinmektedir: alfuzosin, tamsulosin, doksazosin ve terazosin. Amerika Üroloji Derneğinin gerçekleştirdiği meta-analizin sonucuna göre bu ilaçlar IPSS'de ortalama 2-2.5 puan düzeltme sağlamak ve ilaçlar arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Dört ajanın hiçbirisinde ereksiyon üzerine olumsuz etki görülmemiştir. Hatta bazı çalışmalarda AÜSS tedavisinde kullanılan α -ARA'lerin seksüel fonksiyon üzerine pozitif etkisi kaydedilmiştir (17).

Tavşan kavernoza düz kası üzerinde yapılan çalışmalarda bu kasların alfuzosinin etkisiyle gevşediği gösterilmiştir. Fentolamin'in $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ adrenoreseptör blokleri olduğu bilinmektedir. Alfuzosin ise selektif $\alpha 1$ adrenoreseptör blokleri olmasına rağmen izole tavşan korpus kavernoza relaksasyonunda fentolamin kadar etkili olduğu görülmüştür. Relaksasyonun α -adrenerjik blokaj sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür. Çalışmada sildenafilin de korpus kavernoza kuvvetli relaksasyon etkisine sahip olduğu izlenmiştir, fakat etkinin α -adrenoreseptör blokajı sonucu ortaya çıkmadığı kanısına varılmıştır (18).

Gur ve ark. parsiyel mesane çıkımı obstrüksiyonu oluşturulan ratlarda alfuzosin'in erektile fonksiyona etkisini araştırmışlar. Sempatik sinir sistemi dinlenme durumunda α -adrenerjik tonüs artışının aracılığıyla penil gevşemeyi sağlamaktadır. Bunun sonucu olarak korpus kavernoza kontraksiyonlarında uzama ve penil kan akımında azalma izlenmektedir. Yazarların hipotezine göre α -adrenoreseptörlerin blokajı α -reseptör aracılı kontraksiyonları azaltmakta ve erektile cevabı kolaylaştırmaktadır. Çalışmada parsiyel mesane çıkımı obstrüksiyonu modeli oluşturulan ratlarda immunohistokimyasal olarak nöronal NO-sente-

taz düzeyinin azaldığı izlenmiştir. Alfuzosin'in etkisiyle ED'a neden olabilecek fonksiyonel ve moleküler değişikliklerin minimize edildiği görülmüştür (19).

Nickel ve ark. yaklaşık 5000 erkeği kapsayan çok merkezli çalışmada 6 aylık alfuzosin tedavisi öncesi ve sonrası hastalar valide edilmiş sorgu anketiyle değerlendirilmiştir (Danish Prostate Symptom Score for Sexual Symptoms). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %20'de AÜSS'na eşlik eden ağrılı ejakülasyon bulunmuş. Bu durumun, yalnız başına AÜSS bulunan hasta grubundan daha fazla sıkıntıya neden olduğu sorgulama anketiyle ortaya konmuştur. ED ve azalmış ejakülasyon oranı, ağrılı ejakülasyonun eşlik ettiği hasta grubunda bu semptomun olmadığı hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %91.6 ve %80.8). Ağrılı ejakülasyon bulunmayan hasta grubunda bu oranların daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla %78.5 ve %57.6). Çalışmada AÜSS ve ED'da anlamlı düzelmenin olduğu tespit edilmiştir. Ağrılı ejakülasyonu olan hastalarda semptomların düzelme oranı diğerlerine nazaran daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (20).

Rosen ve ark. yaptıkları plasebo-kontrollü çift kör çalışmada 372 AÜSS olan erkekte alfuzosin'in seksüel fonksiyon üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde sıralanmıştır: yaş ≥ 50 , total IPSS skoru ≥ 13 , Q max ≥ 5 ml/sn'den 12'ye kadar, işenen miktar ≥ 350 cc, şikayetlerin süresinin 6 ay ve üstünde olması. Hastalar tedaviden önce ve 1 ay sonra DAN-PSSsex (Danish prostate symptom score sex questionnaire) ile değerlendirilmiştir. Bazal değerlendirmede ED ve ejakülatuar disfonksiyon sırasıyla %64 ve %63 oranında görülmüştür. Alfuzosin alan hasta grubunda plasebo alan grubuna göre erektile ve ejakülatuar fonksiyonda anlamlı düzelme izlenmiştir ($p=0.02$) (21).

ALF-ONE grubu tarafından gerçekleştirilen çok-merkezli bir çalışmada 1 yıllık alfuzosin (10 mg) tedavisinin seksüel fonksiyon üzerine etkisi araştırılmıştır. Toplam 3076 erkeğin katıldığı çalışmada bir yıllık tedavi sürecini 2078 erkek tamamlamış, diğerleri çeşitli nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar IPSS (International Prostate Symptom Score) ve DAN-PSSsex anketleri ile değerlendirilmiştir. AÜSS şiddeti seksüel disfonksiyon şiddeti ile orantılı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonunda alfuzosinin günlük 10 mg kullanımının AÜSS düzeltmekle beraber eşlik eden seksüel disfonksiyonu (erektile veya ejakülatuar disfonksiyon) da düzelttiği görülmüştür.

Alfuzosin'in diğer ajanlarla kombine kullanımı

Oger ve ark. izole insan korpus kavernozum üzerinde yaptıkları in-vitro çalışmada ED tedavisinde ilk aşama tedavi olarak kabul edilen PDE5 inhibitörü olan tadalafilin alfuzosinle kombinasyon tedavisinin, elektrik alan stimülasyonu ile oluşan korpus kavernozum düz kas kontraksiyonlarını, her iki ajanın yalnız başına tedavisinden daha etkin bir şekilde inhibe ettiği görülmüştür (23).

Alfuzosin'in tadalafil ile kombine kullanımının hemodinami üzerine yan etkisi Giuliano ve ark tarafından yapılan plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Çalışma sonucu, her iki ajanın kombine kullanımının hemodinami üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (24).

Son güncel çalışmalardan biri sayılan Kaplan ve ark tarafından 62 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir prospektif

randomize çalışmada kombinasyon tedavisinin (günlük alfuzosin 10 mg + sildenafil 25 mg) sildenafil ve alfuzosin monoterapisinden üstünlüğü bariz şekilde gösterilmiştir. AÜSS ve ED semptomlarında kombinasyon tedavisinde sırasıyla %24.1 ve %58.6 düzelme izlenmiştir (p= 0.002). Bu çalışma daha ileri çalışmalar için bir pilot araştırma olarak kabul edilmektedir (25).

Sonuç

ED ve AÜSS patofizyolojisini daha iyi anlamak için araştırmalar devam etmektedir. Bu araştırmalardan kaynaklanan ortak noktalara dayanarak, α 1-adrenoreseptör blokleri olan alfuzosinin erektil disfonksiyonun standart tedavi protokolünde yer alması için ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar:

- Nicolosi A, Glasser DB, Moreira ED, Villa M. Erectile Dysfunction Epidemiology Cross National Study Group Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. *Int J Impot Res* 2003;15:253-257.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
- Berry S, Coffey D, Walsh P, Ewing L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-9.
- Lytton B. Interracial incidence of benign prostatic hypertrophy. In: *Benign Prostatic Hyperthropy*. Hinman F (ed). Springer-Verlag, New York, 1983; pp 22.
- Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy. *The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology* 1991;38(Suppl):4-8.
- Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, Yamanaka H, Okada K, Okajima E, et al. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Asia and Australia using the international prostate symptom score. *Int J Urol* 1997; 4: 40-6.
- Yassin A, Saad F, Hoesl CE, Traish AM, Hammadeh M, Shabsigh R. Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS-implications for clinical practice. *Andrologia* 2006; 38: 1-12.
- Miner M, Rosenberg M, Perelman M. Treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and its impact on sexual function. *Clin Ther* 2006; 28: 13-25.
- Traish AM, Gupta S, Toselli P, de Tejada IS, Goldstein I, Moreland RB. Identification of alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum tissue and in cultured trabecular smooth muscle cells. *Receptor* 1995; 5: 145-57.
- Christ GH, Hodges S. Molecular mechanisms of detrusor and corporal myocyte contraction: identifying targets for pharmacotherapy of bladder and erectile dysfunction. *Br J Pharmacol* 2006; 147 (Suppl 2): S41-55.
- Jin L, Liu T, Lagoda GA, Champion HC, Bivalacqua TJ, Burnett AL. Elevated RhoA/Rho-kinase activity in the aged rat penis: mechanism for age-associated erectile dysfunction. *FASEB J* 2006; 20: 536-8.
- Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ, Kell PD, Moncada S, Celtek S. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. *J Urol* 2003; 170: 2517-22.
- 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.
- Bloch W, Klotz T, Loch C, Schmidt G, Engelmann U, Addicks K. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate* 1997; 33: 1-8.
- McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006; 97 (Suppl 2): 23-8.
- Burnett AL. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and erectile dysfunction: association and management. *Curr Urol Rep* 2005; 6: 470-5.
- AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia, 2003; Chapter 3.
- Palea S, Barras M. Comparison of the relaxant effects of alfuzosin, phentolamine and sildenafil on rabbit isolated corpus cavernosum. *BJU Int* 2003; 91: 873-7.
- Gur S, Sikka SC, Chandra S, Koka PS, Agrawal KC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Alfuzosin attenuates erectile dysfunction in rats with partial bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2008; 102(11):1651-7.
- Nickel JC, Elhilali M, Emberton M, Vallancien G. The beneficial effects of alfuzosin 10 mg once daily in real-life practice on lower urinary tract symptoms, quality of life and sexual dysfunction in men with LUTS and painful ejaculation. *BJU Int* 2006; 97: 1242-6.
- Rosen R, Seftel A, Roehrborn CG. Effects of alfuzosin 10 mg once daily on sexual function in men treated for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2007; 19: 480-5.
- van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, Alcaraz A, Vallancien G; ALF-ONE Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 2005;95(4):603-8
- Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D et al. Combination of Alfuzosin and Tadalafil Exerts In Vitro an Additive Relaxant Effect on Human Corpus Cavernosum. *J Sex Med* 2008;5(4): 935-45
- Giuliano F, Kaplan SA, Cabanis MJ, Astruc B. Hemodynamic interaction study between the alpha1-blocker alfuzosin and the phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in middle-aged healthy male subjects. *Urology* 2006; 67: 1199-204.
- Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 51: 1717-23.

Erkeklerde geç başlayan hipogonadizmin değerlendirilmesi, tedavisi ve takibi: ISA, ISSAM, EAU, EAA ve ASA önerileri

Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendation European Urology, 55: 212-130, 2009.

Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W and Wu FCW

Çeviri: Doç. Dr. Sadık Görür, Dr. Soner Akçın

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

Giriş

Demografik veriler ileri yaş grubunun popülasyondaki oranının arttığını açıkça göstermektedir. Yaşlı erkeklerdeki androjen eksikliği giderek ilgi gösterilen ve tüm dünyada tartışılan bir konu haline gelmiştir. Kesitsel ve longitudinal veriler testosteronun yaş ile birlikte progresif olarak düştüğünü ve 60 yaş üzerindeki erkeklerin önemli bir yüzdesinde serum testosteron düzeylerinin genç yetişkin erkeklerin (20-30 yaş) alt limitlerinin de altında olduğunu göstermiştir (1-4). Bu gözlemler ile ortaya çıkan ana sorular yaşlı hipogonadal erkeklerin testosteron tedavisinden fayda görüp görmeyeceği ve bu yaklaşım ile ilgili risklerin ne olacağıdır.

Geçen dekatta hipogonadal erkeklerdeki androjen tedavisinin multipl hedef organlardaki yararlarının kanıtları elde edildi ve son zamanlardaki çalışmalar yaşlı erkeklerde testosteronun kısa dönem yararlı etkilerinin genç erkeklerdekiyle benzer olduğunu göstermektedir. Bu Tıp Enstitüsü tarafından "Testosteron ve Yaşlanma: Klinik Araştırma Yöntemleri" yazısı ile kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiş ve özetlenmiştir (5). Yaşlı popülasyonda testosteron tedavisinin özellikle vücut kompozisyonu ve kemik kitle üzerine etkisi ile ilgili uzun dönem sonuçlar sınırlıdır (6-11). Hastaların bildirdiği sonuçlar üzerine testosteronun etkisinin ve yaşlıların fiziksel ve mental kırılganlıklarını geciktirebileceği gibi fonksiyonel sonuçlar veya yaşam kalitesini iyileştirebileceği gibi anahtar sorular hala yanıtsızdır. Prostat ve kardiyovasküler sistem ile ilgili spesifik risk verilerine ihtiyaç vardır.

Önerilerin gelişmesi için yöntem

Genç hipogonadal erkeklerin testosteron tedavisi için

son zamanlardaki kılavuzlar profesyonel derneklerce yapılmıştır (12-14). Geç başlayan hipogonadizmin (GBH) teşhisi, tedavisi ve takibi için öneriler 2002 yılında ISSAM (International Society for The Study of Aging Male) tarafından yayınlandı (15). 2005 yılında, ISA (International Society of Andrology), ISSAM ve EAU (European Association of Urology) tarafından oluşturulan bir komite özellikle "Geç Başlayan Hipogonadizmin İncelenmesi, Tedavisi ve Takibi" üzerine önerilerde bulundular. Büyük bir okuyucu kitlesine ulaşması için, bu öneriler International Journal of Andrology, The Journal of Andrology, Aging Male ve European Urology dergilerinde yayımlandı (16-19). Klinisyenlerin yaşlı erkeklerin testosteron tedavisine olan ilgisinin giderek artması ile ISA, ISSAM, EAU, European Academy of Andrology (EAA) ve American Society of Andrology (ASA) her dernekten uzman temsilcileri toplantıya çağırdı. 2005 yılındaki yazar grubu üyeleri yeni ürologların katılımı ile genişledi. Yazar grubu üyeleri bu önerileri gözden geçirmek için 2007'de Berlin, Almanya'da; 2007'de Toronto, Kanada'da ve 2008'de Tampa, Florida'da toplandı. Bu önerilerin geliştirilmesinde şirket kaynağı veya desteği yoktu. Gözden geçirilmiş öneriler uygun referansların seçimi ile desteklendi ve US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Agency for Health Care Policy and Research (1992)'e göre kanıt düzeyleri ve önerilerin derecesine göre kategorize edildi (Tablo 1). Multidisipliner okuyucu kitlesine daha fazla ulaşmak için bu öneriler aynı anda değişik dergilerde yayımlandı.

Öneri 1: Tanım

GBH (yaş ile ilişkili testosteron eksikliği sendromu (TDS) olarak da adlandırılır) ilerleyen yaş ile ilişkili klinik ve

Tablo 1: Gözden geçirilmiş öneriler için kanıt düzeyleri ve derecesi.

Düzyey	Kanıt tipi
1a	Randomize çalışmaların meta-analizinden elde edilmiş kanıtlar
1b	En az bir randomize çalışmadan elde edilmiş kanıtlar
2a	Randomizasyon yapılmaksızın iyi tasarımıyla yürütülen bir kontrollü çalışmadan elde edilmiş kanıtlar
2b	İyi tasarlanmış, başka tipte en az bir yarı-deneyisel çalışmadan elde edilmiş kanıtlar
3	Karşılaştırmalı çalışmalar, bağıntı çalışmaları ve olgu raporları gibi iyi tasarlanmış deneysel olmayan çalışmalardan elde edilmiş kanıtlar
4	Uzmanlar kurulu raporlarından veya görüşlerinden ya da saygı duyulan otoritelerin klinik deneyimlerinden elde edilmiş kanıtlar
Derece	Önerilerin niteliği
A	Spesifik önerileri irdeleyen ve en az bir tane randomize çalışmayı kapsayan kaliteli ve tutarlı klinik çalışmaları temel alan öneriler
B	Randomize klinik çalışmalar olmaksızın iyi yürütülmüş klinik çalışmaları temel alan öneriler
C	Doğrudan doğruya ilişkili olan kaliteli klinik çalışmalar bulunmamasına karşın yapılmış öneriler

biyokimyasal bir sendromdur ve semptomlar ve serum testosteron seviyesindeki eksiklik (genç sağlıklı adult erkeklerin referans aralığının altında) ile karakterizedir (16-20). Bu durum yaşam kalitesinde önemli hasara yol açabilir ve multipl organ sistemlerini ters olarak etkileyebilir.

Öneri 2: Klinik Tanı ve Anketler

(1) Şu anda, tedavi edilebilir hipogonadizmin tanısı semptomların ve testosteron eksikliğini düşündüren bulguların varlığını gerektirmektedir (Düzyey 3, Derece A) (12, 16-19). Hipogonadizm ile ilişkili en sık semptom düşük libidodur (Düzyey 3, Derece A) (21,22). Hipogonadizmin diğer belirtileri erektile disfonksiyon, azalmış kas kütlesi ve gücü, artmış vücut yağı, azalmış kemik mineral dansitesi ve osteoporozis, azalmış canlılık ve depresif ruh halidir. Bu semptomların hiçbirisi düşük androjen durumu için spesifik değildir fakat testosteron eksikliği için şüphelenmeyi arttırabilir. Bu semptomların biri yada birkaçı düşük serum testosteron düzeyi ile desteklenmelidir (Düzyey 3, Derece A) (1,23-25).

(2) Aging Male Symptom Score (AMS) (26,27) ve Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM) (28) gibi anketler düşük spesifisitelerinden dolayı hipogonadizmin tanısında önerilmemektedir (Düzyey 3, Derece B) (24,29,30).

Öneri 3: Laboratuvar Tanısı

1- Riskli veya hipogonadizmden şüphelenilen olgular da, tam fiziksel ve biyokimyasal değerlendirme gereklidir (Düzyey 4, Derece A). Akut hastalıklara bağlı serum testosteron düzeyinde geçici düşmeler dikkatli klinik değerlendirme ve tekrarlayan hormon ölçümleri ile ekarte edilme-

lidir. Hipogonadizm (primer veya sekonder) yaşlı erkekleri de içeren her yaşta meydana gelebilir. Yaşlı hastalardaki hipogonadizm için risk faktörleri kronik hastalıklar (diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, ve inflamatuvar artritlik, renal ve HIV ile ilişkili hastalıklar), obezite, metabolik sendrom, ve hemakromatozis'dir (12). Bu gibi kronik hastalıklar incelenmeli ve tedavi edilmelidir (Düzyey 4, Derece A).

2- Total testosteron düzeyini ölçmek için serum örneği 07:00 ve 11:00 arasında alınmalıdır (Düzyey 2a, Derece A) (31). Hipogonadizm varlığını tespit etmek için en geniş kabul gören parametre serum total testosteron'unun ölçülmesidir. Genel olarak kabul edilmiş normalin alt sınırı yoktur. Fakat 12 nmol/l (350 ng/dl)'nin üzerindeki total testosteron değerleri için yerine koymanın gerek olmadığı şeklinde genel bir görüş birliği vardır. Benzer şekilde genç erkeklerden elde edilen veriler temel alınarak, serum total testosteron düzeyi 8 nmol/l (230 ng/dl)'nin altında olan hastaların genellikle testosteron tedavisinden yarar göreceği şeklinde bir konsensus vardır. Serum total testosteron düzeyi 8 ve 12 nmol/l arasında ise serbest testosteron'u hesaplamak için total testosteron ile birlikte seks hormon bağlayan globulin (SHBG)'in veya denge diyalizi ile serbest testosteron'un ölçümlerinin tekrarı faydalı olabilir (3.5 ve 3.7'e bakınız) (Düzyey 2b, Derece A).

3- Serum LH'in ölçümü primer ve sekonder hipogonadizmi birbirinden ayırmada yardımcı olacaktır ve serum testosteronu 5.2 nmol/l (150 ng/dl)'den düşükse (32-35) veya sekonder hipogonadizmden şüpheleniliyorsa (12,36,37) serum prolaktin düzeyi ölçümü endikedir (Düzyey 3, Derece B).

4- Analiz metotları arasındaki varyasyonlardan dolayı,

klinisyenlerin güvenilir laboratuarlardan yararlanması gerekir ve lokal laboratuvarlarının testosteron için referans aralıkları hakkında bilgilendirilmelidir (38-41) (Düzey 2b, Derece A).

5- Testosteronun ölçümü için güncel immunometrik metotlar hipogonadizm ve normal erişkin erkekleri ayırt edebilmektedir; fakat, mass spektrometri tabanlı yöntemler daha doğru ve kesindir (39-41) (Düzey 2b, Derece A) ve serum testosteron ölçümü için tercih edilen yöntem olarak giderek kabul görmektedir.

6- Serbest veya biyokullanılabilir testosteronun ölçümü özellikle obez erkeklerde olduğu gibi serum total testosteron konsantrasyonunun hipogonadizm için tanısız olmadığı durumlarda düşünülmelidir. Hipogonadizm tanısı için serbest testosteronun genel olarak kabul görmüş bir alt limiti yoktur; bununla birlikte, 225 pmol/l (65 pg/ml)'nin altındaki serbest testosteron seviyesi testosteron tedavisi için destekleyici kanıt sağlayabilir (37,38,42) (Düzey 3, Derece C). Biyokullanılabilir testosteron için eşik değerleri kullanılan metoda bağlıdır ve genel olarak mümkün değildir (38).

7- Denge diyalizi serbest testosteron ölçümü için altın standarttır. Analog displacement immunoassay temelli serbest testosteron analizleri yaygın olarak kullanılmaktadır fakat serbest testosteronun doğru ölçümünü vermez; bu yüzden, kullanılmamalıdır (43,44). Sırayla, serum total testosteron düzeyi ile birlikte serum SHBG düzeyinin ölçümü serbest testosteron düzeyinin hesaplanması için yeterli veri sağlar (Düzey 2b, Derece A). Hesaplanmış serbest testosteron denge diyalizi ile elde edilen serbest testosteron ile koreledir (38,42). Testosteron analizinin standardizasyonu oluşturulması, testosteron ölçümü için standartlar üzerinde söz birliği ve LC-MS/MS ile testosteron için doğru referans aralıkları geliştirilmektedir. Uluslararası referans standartlarına, metodolojinin karakterizasyonuna ve denge diyalizi ile serbest testosteron için toplum tabanlı referans aralıklarına ihtiyaç vardır. Testosteronun SHBG ve albumine bağlanması için denge sabiti üzerinde anlaşma olması serbest testosteronun hesaplanmasında iyileşme sağlayacaktır (38).

8- Tükrük testosteronu serbest testosteronun ölçümü için güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir fakat metodoloji standardize edilmediğinden ve çoğu hastane veya referans laboratuvarlarınca erişkin erkek aralıkları mevcut olmadığından şu anda kullanımı önerilmemektedir. (45)

(Düzey 3, Derece B).

9- Diğer endokrin sistemlerdeki değişimler yaşlanma ile ilişkili olarak meydana gelir (estradiol, GH, ve DHEA), fakat bu değişimlerin önemi iyi anlaşılamamıştır. Hastanın klinik belirti ve semptomları diğer endokrin hastalıkları düşündürmedikçe estradiol, tiroid hormonları, kortizol, DHEA, DHEA-S, melatonin, GH ve IGF-I düzeyleri endike değildir (12) (Düzey 2, Derece A).

Öneri 4: Tedavi sonucunun ve tedavinin devamı üzerine kararların değerlendirilmesi

Testosteron eksikliğinin bulgu ve belirtilerinde düzelme görülmelidir.

Uygun zaman aralığı içerisinde (3-6 ay libido ve seksüel fonksiyon, kas fonksiyonu, ve vücut yağında düzelme için yeterlidir, kemik mineral dansitesinde düzelme görülmesi için daha uzun süreye ihtiyaç vardır) klinik görünümde fayda sağlanamazsa tedavinin kesilmesiyle sonuçlanmalıdır. Bu yüzden, belirtilerin diğer nedenleri için daha çok araştırma yapmak zorunludur (Düzey 1b, Derece A).

Öneri 5: Vücut kompozisyonu

Hipogonadal değerlerde testosteronu olan erkeklerde, testosteron verilmesi vücut kompozisyonunu düzeltir (vücut yağ kitlesi azalır, yağsız vücut kitlesi artar) (5,7,9,10,46) (Düzey 1b, Derece A). Güç, kas fonksiyonu, metabolik ve kardiyovasküler disfonksiyonda vücut kompozisyonundaki bu değişikliklerin sekonder faydası mevcut verilerce desteklenmektedir fakat büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Öneri 6: Kemik yoğunluğu ve kırık oranı

Hipogonadal genç ve yaşlı erkeklerde osteopeni, osteoporoz ve kırık prevelans oranları daha fazladır (47). Tüm yaşlarda hipogonadal erkeklerde kemik yoğunluğu testosteron replasmanı altında artar (8,11,48) (Düzey 1b, Derece A). Kırık verileri henüz mevcut değildir, bu nedenle, testosteronun uzun dönem faydaları için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Hipogonadal erkeklerde 2 yıllık intervallerle kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi önerilebilir ve serum testosteron ölçümleri osteopenisi olan tüm erkeklerde yapılmalıdır (49-50).

Öneri 7: Testosteron ve seksüel fonksiyon

1- Erektile disfonksiyon ve /veya azalmış libidosu olan

tüm erkeklerin başlangıç değerlendirmesi serum testosteronunun saptanmasını içermelidir. Bu disfonksiyonlar, testosteron eksikliği olsun veya olmasın komorbiditelerle (örneğin; diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, metabolik sendrom, mesane çıkım obstrüksiyonu, periferik vasküler hastalık) veya medikasyonlarla ilişkili olabilir (51) (Düzy 2a, Derece A).

2- Eretil disfonksiyon ve/ veya azalmış libidosu olan ve testosteron eksikliği belgelenmiş olan erkekler testosteron tedavisi için adaydırlar. Testosteron tedavisine yetersiz yanıt eretil disfonksiyondan sorumlu nedensel mekanizmaların tekrar değerlendirilmesini gerektirir (7.4'e bakınız).

3- Testosteron eksikliğinin klinik tablosu ve sınırda serum testosteron düzeylerinin varlığında, kısa süreli (örneğin 3 ay) bir terapötik deneme mantıklı olabilir. Yanıt olmaması durumunda testosteron uygulaması kesilmelidir. Yeterli bir yanıt plasebo etkisiyle olabilir bu yüzden uzun dönem tedavi önerilmeden önce devamlı değerlendirme önerilir (52) (Düzy 2a, Derece B).

4- Hipogonadal veya sınırda ögonadal erkeklerde testosteron ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (PDE5-I) kombine kullanımının terapötik sinerjizm sağladığını düşündüren kanıtlar vardır (53,54) (Düzy 1b, Derece B). Bu gözlemler henüz başlangıç niteliğindedir ve ek çalışmalar ihtiyaç vardır, bununla birlikte, kombinasyon tedavisi eretil disfonksiyonlu hipogonadal hastalarda tek başına yetersiz olan tedavilerde göz önünde bulundurulmalıdır. ED ve hipogonadizmi erkeklerin başlangıçta PDE5-I'yle mi testosteronla mı yoksa her ikisinin kombinasyonu ile mi tedavi edilmesi gerektiği net değildir.

Öneri 8: Testosteron ve obezite , metabolik sendrom, tip 2 diabet

1- Metabolik sendromun çoğu komponenti (obezite, hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş glukoz regülasyonu, ve insülin rezistansı) aynı zamanda hipogonadal erkeklerde de mevcuttur. Sağlıklı erkeklerde obezite ve düşük serum testosteronu arasındaki yakın ilişki birçok epidemiyolojik çalışmada yayınlanmıştır (55). Obez erkeklerin %20-64 'nün düşük serum total veya serbest testosteron düzeyi vardır (56). Metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus düşük plazma testosteronuyla ilişkilidir (25,55,57-62). Serum testosteronu testosteron eksikliğini düşündüren belirtileri olan tip 2 diabetes mellituslu erkeklerde ölçül-

melidir (Düzy 2b, Derece A).

2- Diabetes mellituslu erkeklerin glisemik kontrolü üzerinde testosteron verilmesinin etkileri daha az bellidir (63-65) . Hipogonadizmin laboratuvar veya diğer klinik kanıtlarının yokluğunda metabolik sendrom veya diabetes mellitusta testosteron tedavisini önermek için erkendir. Hipogonadizm ve diabet veya metabolik sendromlu erkeklerde, geleneksel hipogonadal semptomlar için testosteron tedavisinin bunların metabolik durumları için başka kanıtlanmamış faydaları olabilir (Düzy 2a, Derece B).

Öneri 9: Prostat kanser ve benign prostat hiperplazisi

1- Şu anda, testosteron tedavisinin prostat kanseri veya benign prostat hiperplazisi (BPH) riskini arttırdığına dair kesin bir kanıt yoktur (66,67). Aynı zamanda testosteron tedavisinin subklinik prostat kanserini klinik olarak saptanabilen prostat kanserine dönüştüreceğini gösteren kanıt da yoktur (Düzy 4, Derece C). Bununla birlikte, lokal ilerlemiş ve metastatik prostat kanserli erkeklerde testosteronun büyümeyi stimüle edebileceği ve semptomları ağırlaştırabileceğine dair kesin kanıt vardır (68,69) (Düzy 2a, Derece A). Halen, testosteron replasmanının herhangi bir ek risk oluşturup oluşturmadığını saptamak için yeterli güçlendirilmiş ve optimal olarak dizayn edilmiş uzun dönem prostat hastalığı verisi mevcut değildir. Hipogonadal yaşlı erkekler (>45 yaş) tedavi öncesi testosteron replasmanının faydaları ve potansiyel riskleri üzerine bilgilendirilmelidir ve tedavi sırasında prostat güvenliği için dikkatlice kontrol altında tutulmalıdır (Düzy 3, Derece A).

2- Testosteron tedavisi öncesinde, bir erkeğin prostat kanseri riski en azından dijital rektal muayene (DRE) ve serum prostat spesifik antijenin (PSA) saptanmasıyla değerlendirilmelidir; bununla birlikte, tedavi öncesi değerlendirme yaş, aile öyküsü, ve etnik köken veya ırk gibi diğer risk faktörleri dahil edilerek geliştirilebilir. Prostat kanseri riskini değerlendirmekte doktora yardımcı olmak için birçok araç geliştirilmiştir (örneğin online prostat kanseri risk hesaplayıcısı) (70,71) . Bu araçlar GBH (veya TDS) olan hastalar için onaylanmadı. Eğer hasta ve doktor riskin yeterince yüksek olduğunu hissederse, daha ileri değerlendirme istenebilir (71,72) (Düzy 2a, Derece B); bununla birlikte, tedavi öncesi prostatın ultrasonla değerlendirilmesi veya biyopsiler rutinde önerilmez.

3- Testosteron tedavisinin başlangıcından sonra, hastalar prostat hastalığı için 3-6 ay, 12 ay ve en azından yıllık olarak kontrol altında tutulmalıdır (Düzey 3, Derece C). Eğer hastanın prostat kanseri riski yeterince yüksekse (DRE'de şüpheli bulgu, yükselmiş PSA, veya yukarıda belirtilen risk faktörü kombinasyonu kullanılarak hesaplanmış olan), prostata transrektal ultrason kılavuzluğunda biyopsiler endikedir (73-76) (Düzey 2b, Derece A).

4- BPH nedeniyle yüksek Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) (>21) ile kanıtlanmış şiddetli alt üriner sistem semptomları (LUTS) rölatif kontrendikasyon gösterir (testosteron tedavisinin LUTS'u arttırdığını veya akut üriner retansiyonu geliştirdiğini düşündüren veriler olmasına rağmen) (Düzey 3, Derece C). Alt üriner sistem obstrüksiyonunun başarılı tedavisinden sonra, bu kontrendikasyon ortadan kalkar (Düzey 4, Derece C).

5- Başarılı olarak tedavi edilmiş prostat kanserli ve sürekli semptomatik hipogonadizmden muzdarip erkekler uygun aralıktan sonra eğer klinik ve laboratuvar olarak rezidüel kanser kanıtı yoksa testosteron verilmesi için potansiyel adaydırlar (77-80). Uzun dönemli sonuçlar mevcut olmadığından, klinisyenler bu durumda testosteron tedavisinin avantajları ve dezavantajları ile ilgili yeterli bilgi ile birlikte iyi bir klinik uygulama yapmalıdır (81-82) (Düzey 2b, Derece C). Riskler ve faydalar hastayla tartışılmalı ve hasta tarafından anlaşılmalıdır ve takip özellikle dikkatli yapılmalıdır.

Öneri 10: Tedavi ve verilmiş sistemleri

1- Doğal testosteron preparatları yerine koyma tedavisi için kullanılmalıdır. Bugünkü mevcut intramüsküler, subdermal, transdermal, oral ve bukkal testosteron preparatları güvenilir ve etkilidir (Düzey 1b, Derece A). Tedavi eden doktor yeterli bilgiye sahip olmalıdır ve her preparatın avantajları ve dezavantajları kadar farmakokinetiğini de yeterince bilmelidir. Preparatın seçimi bilgilendirilmiş hasta ve doktorun ortak kararı olmalıdır (83).

2- Tedavi sırasında yan etkilerin gelişmesi (özellikle yükselmiş hematokrit veya prostat karsinomu) (84) testosteron replasmanının hızla kesilmesini gerektirebileceğinden dolayı, GBH olan hastaların başlangıç tedavisinde uzun etkili depot preparatlar yerine kısa etkili preparatlar tercih edilebilir (Düzey 4, Derece C).

3- Etkinlik ve güvenilirlik için optimal serum testosteron düzeylerini saptamakta yeterli veri mevcut değildir.

Bugün için, orta düzeyden düşüğe genç erişkin erkeklerde serum testosteron düzeyleri terapötik hedef olarak uygun görünüyor(85). Uzun süren suprafizlojil düzeylerden kaçınılmalıdır. Serum testosteron düzeylerinin sirkadyan ritminin sürdürülmesine ihtiyaçla ilgili veya buna karşı bir kanıt yoktur (Düzey 3, Derece B).

4- Obez erkeklerde yan etki gelişmesi daha muhtemeldir (83-85) (Düzey 2b, Derece B).

5- 17 alfa-metil testosteron gibi 17 alfa alkilenlenmiş androjen preparatlarının potansiyel karaciğer toksisiteleri nedeniyle modası geçmiştir ve artık reçete edilmemelidir (Düzey 2b, Derece A).

6- Yaşlanan erkeklerde dihidrotestosteron (DHT) verilmesini öneren yeterli kanıt yoktur; DHEA, DHEA-S, androstenediol, veya androstenedion gibi diğer nontestosteron androjen prekürsörleri önerilmez (Düzey 1b, Derece A).

7- Human koryonik gonadotropin (hCG) Leydig hücrelerinden testosteron yapımını stimüle ederse de bu yaşlı erkeklerde genç erkeklere göre daha düşüktür. Yaşlı erkeklerde hCG tedavisinin terapötik ve yan etkilerine dair yeterli bilgi olmamasından ve maliyetinin fazla olmasından dolayı, bu tedavi fertilité durumu hariç GBH'de kullanılması önerilmeyebilir (Düzey 1b, Derece B).

8- Antiöstrojenler ve aromataz inhibitörlerinin endojen testosteron düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (Düzey 2b, Derece B). Bunların kullanımını önermek için yeterli veri yoktur. Selektif androjen reseptör modülatörleri (SARM-S) gelişmektedir, fakat henüz klinik olarak kullanılmamaktadır. Bu bileşiklerin çoğu aromatize olamaz ve uzun dönem kullanımının riski net değildir.

Öneri 11: Yan etkiler ve kontrol

1- Testosteron tedavisi prostat veya meme kanseri olan erkeklerde kontrendikedir (Düzey 3, Derece A). Testosteron tedavisi prostat kanseri geliştirme riski yüksek olan erkeklerde rölatif kontrendikedir. Lokalize low grade prostat kanserinin (Gleason skoru <7) rölatif veya kesin kontrendikasyon olup olmadığı net değildir (daha fazla ayrıntı için öneri 9'a bakınız) (Düzey 4, Derece C) (83,86,87).

2- Belirgin eritrositozu (hematokrit >%52) (Düzey 3, Derece A), tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apnesi (Düzey 3, Derece B), tedavi edilmemiş şiddetli konjestif kalp

yetmezliği (Düzey 3, Derece B) olan erkeklerde komorbid durumları önceden çözülmeden testosteron tedavisine başlanmamalıdır (83-88).

3- özellikle enjektabl testosteron preparatlarıyla tedavi edilen yaşlı hastalarda eritrositozis testosteron tedavisi sırasında gelişebilir. Periyodik hematolojik değerlendirme endikedir (örneğin, tedavi öncesi, sonra 3-4. ayda ve 12. ayda tedavinin ilk yılı için, daha sonra senelik). Henüz uygun kritik eşik değeri net olmadığı için doz ayarlaması ve/veya periyodik flebotomi hematokriti %52-55'in altında tutmak için gerekli olabilir (12,82,83) (Düzey 3, Derece A).

Öneri 12: Özet

Yaş testosteron tedavisine başlamak için kontrendikasyon değildir. Komorbiditelerin bireysel değerlendirilmesi

(belirtilerin olası nedenleri) ve testosteron tedavisinin faydalarına karşı potansiyel riskleri yaşlı hastalarda özellikle önemlidir (Düzey 2a, Derece A).

Sonuçlar

Geç başlayan testosteron eksikliğinin tanısında belirti veya bulgularının varlığı ve persistan olarak düşük serum testosteron düzeyleri temel alınır. Testosteron tedavisinin faydaları ve riskleri hastayla açıkça tartışılmalı ve prostatın ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi testosteron tedavisinin başlangıcından önce dikkate alınmalıdır. Testosteron tedavisine yanıt değerlendirilmelidir. Eğer belirti ve bulgularda düzelme yoksa, tedavi durdurulmalı ve hasta klinik görünümünün diğer olası sebepleri için araştırılmalıdır.

Kaynaklar:

1. A.B. Araujo, G.R. Esche and V. Kupelian et al., Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007), pp. 4241–4247. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (24)
2. A. Gray, H.A. Feldman, J.B. McKinlay and C. Longcope, Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study, *J Clin Endocrinol Metab* 73 (1991), pp. 1016–1025. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (527)
3. S.M. Harman, E.J. Metter, J.D. Tobin, J. Pearson and M.R. Blackman, Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men, *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001), pp. 724–731. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (567)
4. F.C. Wu, A. Tajar and S.R. Pye et al., Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors, *J Clin Endocrinol Metab* 93 (2008), pp. 2737–2745. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (9)
5. C.T. Liverman and D.G. Blazer, Testosterone and aging: clinical research directions, National Academies Press, Washington, DC (2004).
6. A.M. Isidori, E. Giannetta and D. Gianfrilli et al., Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis, *Clin Endocrinol (Oxf)* 63 (2005), pp. 381–394. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (62)
7. A.M. Isidori, E. Giannetta and E.A. Greco et al., Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis, *Clin Endocrinol (Oxf)* 63 (2005), pp. 280–293. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (69)
8. J.K. Amory, N.B. Watts and K.A. Easley et al., Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 503–510. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (113)
9. S.T. Page, J.K. Amory and F.D. Bowman et al., Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T, *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005), pp. 1502–1510. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (97)
10. P.J. Snyder, H. Peachey and P. Hannoush et al., Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age, *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999), pp. 2647–2653. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (377)
11. P.J. Snyder, H. Peachey and P. Hannoush et al., Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age, *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999), pp. 1966–1972. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (343)
12. S. Bhasin, G.R. Cunningham and F.J. Hayes et al., Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 1995–2010. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (195)
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Treatment of androgen deficiency in the aging male, *Fertil Steril* 81 (2004), pp. 1437–1440.
14. AACE Hypogonadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients—2002 update. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/hypogonadism.pdf>.
15. A. Morales and B. Lunenfeld, Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male, *Aging Male* 5 (2002), pp. 74–86. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (139)
16. E. Nieschlag, R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations, *Eur Urol* 48 (2005), pp. 1–4. Article | PDF (79 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (68)
17. E. Nieschlag, R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males, *Aging Male* 8 (2005), pp. 56–58. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (38)
18. E. Nieschlag, R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations, *Int J Androl* 28 (2005), pp. 125–127. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (65)
19. E. Nieschlag, R. Swerdloff and H.M. Behre et al., Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations, *J Androl* 27 (2006), pp. 135–137. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (40)
20. A. Morales, C.C. Schulman, J. Tostain and F.C.W. Wu, Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology, *Eur Urol* 50 (2006), pp. 407–409. Article | PDF (69 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (20)
21. R.C. Schiavi, P. Schreiner-Engel, D. White and J. Mandell, The relationship between pituitary-gonadal function and sexual behavior in healthy aging men, *Psychosom Med* 53 (1991), pp. 363–374. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (52)

22. T.G. Travison, J.E. Morley, A.B. Araujo, A.B. O'Donnell and J.B. McKinlay, The relationship between libido and testosterone levels in aging men, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 2509–2513. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (21)
23. S. Kelleher, A.J. Conway and D.J. Handelsman, Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 3813–3817. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (68)
24. A. Morales, M. Spevack and L. Emerson et al., Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry, *Aging Male* 10 (2007), pp. 57–65. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (12)
25. M. Zitzmann, S. Faber and E. Nieschlag, Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 4335–4343. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (57)
26. L.A. Heinemann, F. Saad, K. Heinemann and D.M. Thai, Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency?, *Aging Male* 7 (2004), pp. 211–218. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (33)
27. C. Moore, D. Huebler, T. Zimmermann, L.A. Heinemann, F. Saad and D.M. Thai, The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency, *Eur Urol* 46 (2004), pp. 80–87. Article | PDF (238 K) | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (31)
28. J.E. Morley, E. Charlton and P. Patrick et al., Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males, *Metabolism* 49 (2000), pp. 1239–1242. Abstract | PDF (39 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (240)
29. A. Tancredi, J.Y. Reginster and F. Schleich et al., Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers, *Eur J Endocrinol* 151 (2004), pp. 355–360. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (24)
30. M.E. Beutel, J. Wiltink and E.W. Hauck et al., Correlations between hormones, physical, and affective parameters in aging urologic outpatients, *Eur Urol* 47 (2005), pp. 749–755. Article | PDF (136 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (19)
31. M.J. Diver, K.E. Imtiaz, A.M. Ahmad, J.P. Vora and W.D. Fraser, Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men, *Clin Endocrinol (Oxf)* 58 (2003), pp. 710–717. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (63)
32. J.T. Citron, B. Ettinger and H. Rubinoff et al., Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism, *J Urol* 155 (1996), pp. 529–533. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (26)
33. T.J. Bunch, D. Abraham, S. Wang and A.W. Meikle, Pituitary radiographic abnormalities and clinical correlates of hypogonadism in elderly males presenting with erectile dysfunction, *Aging Male* 5 (2002), pp. 38–46. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (11)
34. E.L. Rhoden, C. Estrada, L. Levine and A. Morgentaler, The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism, *J Urol* 170 (2003), pp. 795–798. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (11)
35. J. Buvat and A. Lemaire, Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy, *J Urol* 158 (1997), pp. 1764–1767. Abstract | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (119)
36. A.B. Araujo, A. O'Donnell and D.J. Brambilla et al., Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 5920–5926. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (89)
37. A. Vermeulen, Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays, *J Endocrinol Invest* 28 (2005), pp. 28–31. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (21)
38. W. Rosner, R.J. Auchus, R. Azziz, P.M. Sluss and H. Raff, Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007), pp. 405–413. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (94)
39. K. Sikaris, R.I. McLachlan, R. Kazlauskas, D. de Kretser, C.A. Holden and D.J. Handelsman, Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays, *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005), pp. 5928–5936. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (36)
40. J. Taieb, B. Mathian and F. Millot et al., Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children, *Clin Chem* 49 (2003), pp. 1381–1395. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (134)
41. C. Wang, D.H. Catlin, L.M. Demers, B. Starcevic and R.S. Swerdloff, Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004), pp. 534–543. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (138)
42. A. Vermeulen, L. Verdonck and J.M. Kaufman, A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum, *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999), pp. 3666–3672. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (823)
43. R.S. Swerdloff and C. Wang, Free testosterone measurement by the analog displacement direct assay: old concerns and new evidence, *Clin Chem* 54 (2008), pp. 458–460. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (8)
44. W. Rosner, Errors in the measurement of plasma free testosterone, *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997), pp. 2014–2015. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (87)
45. C. Wang, S. Plymate, E. Nieschlag and C.A. Paulsen, Salivary testosterone in men: further evidence of a direct correlation with free serum testosterone, *J Clin Endocrinol Metab* 53 (1981), pp. 1021–1024. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (47)
46. C.A. Allan, B.J. Strauss, H.G. Burger, E.A. Forbes and R.I. McLachlan, Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men, *J Clin Endocrinol Metab* 93 (2008), pp. 139–146. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (24)
47. C. Meier, T.V. Nguyen and D.J. Handelsman et al., Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study, *Arch Intern Med* 168 (2008), pp. 47–54. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (11)
48. A.M. Kenny, K.M. Prestwood and L.G. Raisz, Short-term effects of intramuscular and transdermal testosterone on bone turnover, prostate symptoms, cholesterol, and hematocrit in men over age 70 with low testosterone levels, *Endocr Res* 26 (2000), pp. 153–168. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (26)
49. S.S. Freitas, E. Barrett-Connor and K.E. Ensrud et al., Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men, *Osteoporos Int* 19 (2008), pp. 615–623. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (6)
50. J.T. Schousboe, B.C. Taylor and H.A. Fink et al., Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men, *JAMA* 298 (2007), pp. 629–637. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (29)
51. A. Morales, J. Buvat and L.J. Gooren et al., Endocrine aspects of sexual dysfunction in men, *J Sex Med* 1 (2004), pp. 69–81. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (63)
52. A.M. Black, A.G. Day and A. Morales, The reliability of clinical and biochemical assessment in symptomatic late-onset hypogonadism: Can a case be made for a 3-month therapeutic trial?, *BJU Int* 94 (2004), pp. 1066–1070. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (18)
53. R. Shabsigh, J.M. Kaufman, C. Steidle and H. Padma-Nathan, Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone, *J Urol* 172 (2004), pp. 658–663. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (134)
54. A. Greenstein, N.J. Mabeesh, M. Sofer, I. Kaver, H. Matzkin and J. Chen, Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed?, *J Urol* 173 (2005), pp. 530–532. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (39)
55. N.E. Allen, P.N. Appleby, G.K. Davey and T.J. Key, Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men, *Cancer Causes Control* 13 (2002), pp. 353–363. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (33)

56. R.R. Kalyani and A.S. Dobs, Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14 (2007), pp. 226–234. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (14)
57. E. Selvin, M. Feinleib and L. Zhang et al., Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), *Diabetes Care* 30 (2007), pp. 234–238. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (34)
58. A. Rodriguez, D.C. Muller and E.J. Metter et al., Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007), pp. 3568–3572. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (17)
59. C.A. Derby, S. Zilber, D. Brambilla, K.H. Morales and J.B. McKinlay, Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study, *Clin Endocrinol (Oxf)* 65 (2006), pp. 125–131. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (33)
60. D. Kapoor, H. Aldred, S. Clark, K.S. Channer and T.H. Jones, Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity, *Diabetes Care* 30 (2007), pp. 911–917. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (33)
61. V. Kupelian, S.T. Page, A.B. Araujo, T.G. Travison, W.J. Bremner and J.B. McKinlay, Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men, *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006), pp. 843–850. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (104)
62. D.E. Laaksonen, L. Niskanen and K. Punnonen et al., Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men, *Diabetes Care* 27 (2004), pp. 1036–1041. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (152)
63. D. Kapoor, E. Goodwin, K.S. Channer and T.H. Jones, Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes, *Eur J Endocrinol* 154 (2006), pp. 899–906. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (78)
64. J.J. Corrales, R.M. Burgo and B. Garca-Berrocal et al., Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control, *Metabolism* 53 (2004), pp. 666–672. Article | PDF (175 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (28)
65. R. Basu, M.C. Dalla and M. Campioni et al., Effect of 2 years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men, *Diabetes Care* 30 (2007), pp. 1972–1978. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (8)
66. A.W. Roddam, N.E. Allen, P. Appleby and T.J. Key, Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies, *J Natl Cancer Inst* 100 (2008), pp. 170–183. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (32)
67. W.R. Carpenter, W.R. Robinson and P.A. Godley, Getting over testosterone: postulating a fresh start for etiologic studies of prostate cancer, *J Natl Cancer Inst* 100 (2008), pp. 158–159. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (14)
68. J.E. Fowler Jr. and W.F. Whitmore Jr., Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer, *Cancer* 49 (1982), pp. 1373–1377. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (20)
69. J.D. McConnell, Prostatic growth: new insights into hormonal regulation, *Br J Urol* 76 (Suppl 1) (1995), pp. 5–10. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (31)
70. D.J. Parekh, D.P. Ankerst and B.A. Higgins et al., External validation of the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator in a screened population, *Urology* 68 (2006), pp. 1152–1155. Article | PDF (126 K) | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (22)
71. I.M. Thompson, D.P. Ankerst and C. Chi et al., Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial, *J Natl Cancer Inst* 98 (2006), pp. 529–534. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (123)
72. I.M. Thompson, P.R. Carroll and M.A. Carducci, Recommendations for defining and treating high risk localized prostate cancer, *J Urol* 176 (2006), pp. S6–10.
73. L.S. Marks, N.A. Mazer and E. Mostaghel et al., Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial, *JAMA* 296 (2006), pp. 2351–2361. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (48)
74. A.W. Meikle, S. Arver and A.S. Dobs et al., Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscrotal permeation-enhanced testosterone transdermal system, *Urology* 49 (1997), pp. 191–196. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (61)
75. S. Bhasin, A.B. Singh, R.P. Mac, B. Carter, M.I. Lee and G.R. Cunningham, Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan, *J Androl* 24 (2003), pp. 299–311. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (89)
76. E.L. Rhoden and A. Morgentaler, Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring, *N Engl J Med* 350 (2004), pp. 482–492. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (247)
77. P.K. Agarwal and M.G. Oefelein, Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer, *J Urol* 173 (2005), pp. 533–536. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (43)
78. J.M. Kaufman and R.J. Graydon, Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men, *J Urol* 172 (2004), pp. 920–922. Abstract | Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (40)
79. M. Khera and L.I. Lipshultz, The role of testosterone replacement therapy following radical prostatectomy, *Urol Clin North Am* 34 (2007), pp. 549–553 vi. Abstract | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (8)
80. M.F. Sarosdy, Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy, *Cancer* 109 (2007), pp. 536–541. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (21)
81. E. Nieschlag and H.M. Behre, *Testosterone: action, deficiency, substitution* (3rd ed.), Cambridge University Press, Cambridge, UK (2004).
82. E. Nieschlag, Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men, *Clin Endocrinol (Oxf)* 65 (2006), pp. 275–281. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (36)
83. O.M. Calof, A.B. Singh and M.L. Lee et al., Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60 (2005), pp. 1451–1457. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (51)
84. J.K. Parsons, H.B. Carter, E.A. Platz, E.J. Wright, P. Landis and E.J. Metter, Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14 (2005), pp. 2257–2260. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (46)
85. M. Zitzmann and E. Nieschlag, Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men, *J Clin Endocrinol Metab* 92 (2007), pp. 3844–3853. Full Text via CrossRef | View Record in Scopus | Cited By in Scopus (10)
86. C.J. Malkin, P.J. Pugh, J.N. West, E.J. van Beek, T.H. Jones and K.S. Channer, Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial, *Eur Heart J* 27 (2006), pp. 57–64. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (48)
87. H.M. Hanafy, Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: Is there a real connection?, *J Sex Med* 4 (2007), pp. 1241–1246. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (8)
88. P.J. Drinka, A.L. Jochen, M. Cuisinier, R. Bloom, I. Rudman and D. Rudman, Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels, *J Am Geriatr Soc* 43 (1995), pp. 899–901. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (49)

Sildenafil sitrat, benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarını ve erektil disfonksiyonlu erkeklerdeki üriner sistem semptomlarını ve erektil fonksiyonu düzeltir: Randomize, çift kör çalışma

Mc Vary KT, Monning W, Camps JL, Young JM, Tseng LJ
J Urol 177: 1071–1077, 2007.

Erektil disfonksiyon (ED) ve BPH ile ilişkili alt üriner sistem semptomları (AÜSS) genellikle yaşamın 5. ve 6. katlarında başlar ve her ikisinin ortak özellikleri yaşır. Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması'nda (MMAS) 40–70 yaş arasındaki erkeklerde orta ya da şiddetli derecede ED gelişim prevalansının %22'den %49'a yükseldiğini belirtilmiştir. Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışması'nda ise 50–80 yaş arasındaki erkeklerde AÜSS prevalansının %22'den %45'e arttığı saptanmıştır. Bu ve daha büyük epidemiyolojik çalışmalar AÜSS ve ED için yaş ile aralarında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Sildenafil sitrat ED tedavisi için onaylanmış ilk PDE5 inhibitörüdür. Sildenafil çeşitli komorbid faktörleri olan ED'li erkeklerin tedavisinde etkili olduğu halde, BPH ile ilişkili AÜSS ve ED'li erkeklerin üriner semptomları ve erektil fonksiyon üzerine etkisi tam bilinmemektedir. Sildenafilin AÜSS üzerine direkt etkisi düz kas gevşemesi yoluyla olabilir. İn vitro çalışmalar sildenafilin insan prostat dokularını gevşettiğini ve düz kas hücrelerinin büyümesini engellediğini göstermektedir.

Bu çalışmada, ED ve AÜSS olan erkeklerde sildenafilin üriner semptomlar ve ereksiyon fonksiyonuna etkisi ile ilgili geniş, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları bildirilmektedir.

Çalışma, ED ve beraberinde AÜSS yakınması olan, bu nedenle sildenafil kullanan erkeklerde yapılmış ve randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü olarak 12 hafta devam etmiştir. Çalışmada yer alan hastalara seksüel aktiviteden 1 saat önce ya da yatmadan 30 dakika önce her gün 1 kez 50 mg sildenafil verilmiştir. Hastalar çalışma süresince haftada en az bir kez cinsel ilişki için desteklenmişlerdir. İki hafta sonra tüm hastalarda sildenafil dozu 100 mg'a artırılmış, iyi tolere edemeyen hastalarda doz tekrar 50

mg'a indirilmiştir. Elli mg dozu tolere edemeyen hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

Klinik olarak ED tanısı olan (IIEF skorunda EF alanı 25 ve daha düşük olanlar) ve IPSS skoru 12 ve üzerinde olan 45 yaş ve üzerindeki hastalar çalışmaya alınmıştır. Prostat malignitesi olan veya prostat malignite ihtimali olan, serum PSA seviyesi 10 ng/mL'den fazla olan, önceden BPH nedeniyle invaziv girişim yapılmış olan, önceden prostat ya da mesane/pelvik cerrahi veya radyasyon öyküsü olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Bilinen ya da şüphelenilen BPH dışında üriner semptomları olan, çalışmadan önceki 1 yıl içerisinde üriner obstrüksiyon nedeniyle kateterize edilen ya da tekrarlayan üriner enfeksiyonu olan, çalışmanın 6 ayı içerisinde akut üriner obstrüksiyonu gelişen veya üriner sistemde taş teşhis edilen, çalışmanın 4 haftası içerisinde sistoskopi yapılan ya da aktif üriner enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hipotansiyonu (90/50 mm Hg'nın altında), hipertansiyonu (170/110 mm Hg'nın üzerinde), ortostatik hipotansiyonu veya önemli kardiyovasküler hastalığı olan hastalar da çalışmaya alınmamıştır. Çalışma sırasında hastaların herhangi bir nitrat preparatını kullanmaları yasaklanmıştır. Hepatik ya da renal hastalığı olan (karaciğer enzimleri normalin 1.5 kat üzerinde olan ve/veya serum kreatinin düzeyi 150 µmol/l'in üzerinde), kontrolsüz diyabeti olan (HbA1C seviyesi %7'nin üzerinde) ya da retinitis pigmentosa anamnezi olan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır. Çalışma süresince veya 4 hafta içinde α -bloker kullanımı, çalışma süresince veya 6 ay içinde 5- α redüktaz inhibitörü ve antimuskarinik ilaç kullanımı yasaklanmıştır. Önceden PDE5 inhibitörü kullanan veya herhangi bir ED tedavisi alan hastaların tedavileri çalışmadan en az 4 hafta önce sonlandırılmıştır.

Çalışmada IIEF skorlarında, IPSS, IPSS QoL, BPH etkinlik indeksi, Qmax, kendine güven ve ilişki skorları değerlendirilmiştir. Hastalar çalışma süresince ve ilacın son dozunun alınmasından 1 hafta sonrasına kadar yan etkiler yönünden gözlemlenmiştir. Çalışmaya 41 merkezden toplam 683 hasta katılmıştır. Çalışmaya alınan 369 hastanın 189'una sildenafil, 180'ine plasebo verilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 60, ortalama ED süresi 6 yıl, ortalama BPH süresi 5 yıl olarak tespit edilmiştir. Ortalama EF taban skorlarına göre hastalarda orta derecede ED mevcutmuş. Tedavi sonunda plasebo kullanan hastaların %95'i (171 of 180) ve sildenafil alanların %90'ı (171 of 189) sildenafil 100 mg kullanmıştır. Hastaların %88'i çalışmayı tamamlamıştır.

Tedavi grupları arasında EF taban skorları ortalaması yönünden farklılık saptanmamıştır. Plasebo kullananlar ile sildenafil kullananlar karşılaştırıldığında sildenafil kullananlarda IIEF'in EF alanında daha fazla düzelme olduğu görülmüştür. Sildenafil kullanan hastalarda EF bölüm skordaki ortalama değişim, plasebo kullananlara göre daha fazla tespit edilmiştir (9.17-1.86; $p < 0.0001$). Tedavi sonrasında diğer bütün IIEF alt bölüm skorlarının taban değerlerindeki ortalama değişim plasebo ile karşılaştırıldığında sildenafil kullanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$).

Plasebo kullananlarla karşılaştırıldığında sildenafil kullanan hastalarda AÜSS yakınmalarının önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür. Ortalama IPSS skoru sildenafil kullanan hastalarda 6.3 puan, plasebo kullananlarda ise 1.9 puan azalmıştır ($p < 0.0001$). Maksimum idrar akım hızındaki ortalama iyileşmenin, sildenafil alan hastalarda 0.31

ml, plasebo kullananlarda ise 0.16 ml olduğu görülmüştür ($p = 0.8$). Sildenafil ile plasebo kullanan hastalar karşılaştırıldığında QoL skorunda önemli düzelme ve BPH etkisinde önemli bir azalmanın olduğu izlenmiştir. SEAR komponentleri, sildenafil alan hastalarda plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$). Karşılıklı tüm SEAR komponentlerin taban değerlerindeki ortalama değişimi sildenafil kullananlarda 24.6 ± 4.2 , plasebo kullananlarda ise 4.3 ± 3.6 idi. EDITS skoru 12. haftada sildenafil alanlarda 71.2 ± 3.2 iken, plasebo alanlarda 41.7 ± 3.2 olarak tespit edilmiştir ($p < 0.0001$).

Sildenafil ile düzeltilebilen ED ve AÜSS arasındaki biyolojik ilişki için 4 farklı mekanizma düşünülmektedir: 1)Prostat ve penil iskemi; 2)NOS/NO oranında azalma veya değişiklik; 3)Otonomik hiperaktivite ve 4)Artmış p-kinaza/ endotelin aktivitesi. Sildenafil kullanımı ile bu mekanizmaların hepsi üzerine farklı etkiler elde edilebilmektedir.

Bu çalışmanın sonucunda, sildenafilin BPH ile ilişkili AÜSS ve ED'li erkeklerin üriner semptomlarını ve EF'ünü düzelttiği saptanmıştır. ED ve AÜSS'deki düzelme QoL'deki düzelme ile ilişkilidir. Sildenafil üriner akıma etkili bulunmamıştır. Bu durum AÜSS'lerinin etiyolojisinin diğer başka patofizyolojik mekanizmalara bağlı olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, AÜSS tedavisi için PDE5 inhibitörleri ile yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. Nart Görgü, Prof. Dr. M. Murad Başar
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

PDE5 inhibitörleriyle erektil disfonksiyonun uzun süreli tedavisi ve nokturnal penil tümeseansta doz optimizasyonu

MJ Mathers, T Klotz, AS Brandt, S Roth, F Sommer
BJU Int 2008; 101: 1129–1134.

Cinsel uyarım veya nokturnal ereksiyon yokluğunda penis-teki yetersiz oksijenasyon artmış fibröz doku ve azalmış düz kas içeriğine neden olmaktadır. Sağlıklı ve erektil disfonksiyonlu (ED) erkeklerde gece alınan sildenafille gece ereksiyonlarının sağlandığı gösterilmiştir. Bu sonuç dikkate alınarak bu çalışmada bir yıl süreyle günlük fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü (PDE5i) tedavisinden sonra erektil fonksiyonda iyileşme ve penil arteriyojenik reaktivasyon değerlendirilmiştir. Yatmadan önce optimum dozda verilen farklı PDE5i'leri RigiScan kullanılarak yapılan nokturnal penil tümeseans ve rijidite (NPTR) kayıtlarına göre kararlaştırılmıştır.

Çalışmaya Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) skoru 26'nın altında olan 154 erkek hasta dahil edilmiş ve hastalar iki gruba ayrılmıştır. İlk gruptaki 80 hastaya yatmadan önce her gece 25 mg sildenafil veya 5 mg vardenafil uygulanmış, ikinci gruptaki 74 hastaya ise yapılan NPTR kayıtlarına göre sildenafil 25, 50 veya 100 mg ve vardenafil 5, 10 veya 20 mg dozlarından biri verilmiştir. Tedavi süresi sonunda ve 4 haftalık bir arınma dönemi sonrasında tüm hastalar IIEF ile sorgulanmışlardır.

Anatomik penil deformitesi olanlar, libido kaybı olanlar, endokrin kaynaklı ED saptananlar, veno-oklüzif disfonksiyonu olan olgular, pelvik cerrahi geçirmiş olanlar, kontrolsüz diyabeti olanlar ve klinik olarak önemli karaciğer, böbrek, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi patolojisi olan hastalar çalışmadan çıkartılmışlardır.

Çalışma sonunda ilk grupta 63, ikinci grupta ise 61 hasta değerlendirilmiş, gruplar arasında hasta yaşı, hasta-

lık süresi, ED'nin ciddiyetine göre IIEF skorları ve penil Doppler ultrasonografide ortalama maksimum sistolik akım hızları bakımından fark olmadığı saptanmıştır. Birinci gruptaki 63 hastanın 30'u sildenafil 25 mg, 33'ü vardenafil 5 mg kullanmışlar. İkinci grupta yer alan 12 hasta ise maksimum PDE5i dozları ile normal NPTR kaydı elde edilmediği için çalışmadan çıkartılmıştır. Bu grupta sildenafil 31, vardenafil 30 hasta tarafından kullanılmış, sildenafil 25, 50 ve 100 mg kullanan hasta sayıları sırası ile 9, 13 ve 8; vardenafil 5, 10 ve 20 mg kullanan hasta sayıları ise 8, 16 ve 7 olarak tespit edilmiştir.

Bir yıllık izlem sonunda normal IIEF skoru olan hasta sayısı grup-1'de 27 (%64), grup-2'de ise 46 (%75) olarak saptanmıştır. Dört haftalık arınma dönemi sonunda ise sırasıyla 33 (%35) ve 61 (%62) olarak saptanmıştır. IIEF skorlarındaki değişim grup-1'de 13,6'dan 18,9'a; grup-2'de 15,1'den 23,9'a çıkmıştır. İzlenen yan etkiler tüm olgularda hafif-orta şiddette olup, sadece 9 olgu yan etkiler nedeniyle tedaviyi terk etmişlerdir.

Çalışma sonunda araştırmacılar, NPTR ölçütlerine göre, ayarlanmış PDE5i dozlarını standart sabit dozda verilen PDE5i tedavisine göre daha avantajlı olduğunu; bu şekilde elde edilen etkinin ilaç kesilmesinden sonra da devam ettiğini belirtmektedirler.

Çeviri:

Prof. Dr. M. Murad Başar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası vardenafilin gecelik veya isteğe bağlı alınmasının erektil işlevin korunması üzerine etkisi

Francesco Montorsi F., Brock G., Lee J., Shapiro J., Van Poppel H., Graefen M., Stief C.
European Urology 54 (2008) 924–931

Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrasında oluşan erektil işlev bozukluğu, kavernoöz sinirlerin geçici olarak işlev bozukluğuna neden olan nöropraksi etkisi ile olur. Bunun sonucunda nitrik oksit salınımında azalma veya tamamen kaybolma meydana gelir ve bu da penil vasküler düz kaslarında süregelen bir kasılma haline neden olur. Bu hipoksik ortam, korpus kavernozumalarda fibrozise ve sonuçta venooklüzif bozukluğa neden olabilir.

Bu çalışma 2004 ile 2007 arasında Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Güney Afrika'daki 87 merkezde yürütülmüştür. Çalışmaya 18-64 yaşları arasında, heteroseksüel ilişkisi olan, 1 ay içinde sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılması planlanan, cerrahi sonrasında erken dönemde cinsel ilişkiye girmeye istekli, ameliyat öncesinde IIEF-EF anketi 26 ve üzerinde olan, daha önce ED ile ilgili herhangi bir ilaç kullanmamış, PSA değeri; 10 ng/ml altında, Gleason skoru 7 ve daha altında olan, prostat kapsülünde tümör perforasyonu olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Cerrahinin 14. gününden itibaren hastalar 9 ay süreyle çift kör olarak devam edecek bir tedavi protokolü için 3 gruba randomize edilmişlerdir. Birinci grup gecelik 10 mg vardenafil (isteğe bağlı olarak 5 mg'a indirilebilecek) ve isteğe bağlı plasebo, 2. grup gecelik plasebo ve isteğe bağlı 5 ile 20 mg arasındaki esnek dozlarda vardenafil almışlar, 3. grup ise gecelik plasebo ve isteğe bağlı plasebo almışlardır. Dokuz ay sonunda 2 aylık yıkama fazında hastalar tek kör olarak plasebo almışlar ve sonraki 2 ayda ise isteğe bağlı olarak 10 mg vardenafil (bu doz 5 ile 20 mg arasında değiştirilebilir) almışlardır.

Çalışmayı tamamlayabilen 423 hastanın verileri incelendiğinde, IIEF-EF skoru 22 ve üstünde olan hastalar, isteğe bağlı vardenafil alınan grupta plasebo alan gruptan belirgin olarak yüksek bulunmuş ($p \leq 0,00001$). Ayrıca yine gece vardenafil alınan gruptan da belirgin olarak yüksek bulunmuş ($p=0,0065$). Çift kör periyodunun sonunda-

ki muayene verilerine bakıldığında; IIEF-EF skorları 22 ve üzerindeki hastaların oranları sırasıyla (plasebo, gecelik vardenafil ve isteğe bağlı vardenafil) %24,8, %32 ve %48,2 olarak tespit edilmiştir.

İki aylık yıkama periyodu sonrasında, tedavi grupları arasında IIEF-EF skoru 22 ve üzerinde olanlar bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Yüzde oranları ise plasebo %28,9, gecelik vardenafil %24,9 ve isteğe bağlı vardenafil %29,1 idi. "ereksiyonlarınız bir cinsel ilişkiyi sürdürmeye yeterli mi?" sorusuna verilen cevapların oranı da benzer idi.

Çalışmanın açık olan son periyodunda tüm hastalara ilk tedavilerinin ne olduğuna bakılmaksızın isteğe bağlı vardenafil verilmiştir. Açık periyodun sonundaki muayenede tüm gruplar arasında IIEF-EF 22 ve üzeri olan hastaların oranı bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine aynı şekilde "ereksiyonlarınız bir cinsel ilişkiyi sürdürmeye yeterli mi?" sorusuna verilen cevap oranları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmanın sonuçları yorumlandığında; gecelik vardenafil kullanımının isteğe bağlı vardenafil kullanımından daha üstün olmadığı görülmektedir. Ayrıca isteğe bağlı kullanım ile çalışmanın tüm çift kör periyodu esnasında IIEF-EF skorlarının ve "ereksiyonlarınız bir cinsel ilişkiyi sürdürmeye yeterli mi?" sorusuna verilen cevap oranlarının isteğe bağlı vardenafil kullanım grubunda daha iyi olduğu görülmektedir. Çalışmanın açık periyodu esnasında isteğe bağlı vardenafil alınmasını takiben, "ereksiyonlarınız bir cinsel ilişkiyi sürdürmeye yeterli mi?" sorusuna verilen cevapların ortalama %60 olması sinir korunması ve son organ cevap verme yeteneğinin önemini ortaya koymaktadır.

Çeviri:

Uzm. Dr. Hasan Soydan, Doç. Dr. Cüneyt Adayaner
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

İnternal pudendal arterin anatomik varyasyonları erektil disfonksiyon başlangıç yaşına katkı sağlayan konjenital bir faktör olabilir mi?

Kawanishi Y, Muguruma H, Sugiyama H, Kagawa J, Tanimoto S, Yamanaka M, Kojima K, Numata A, Kishimoto T, Nakanishi R, Kanayama HO. BJU Int. 2008;101(5):581-7

Erektil disfonksiyon (ED) prevalansı yaşla birlikte artan ve çok geniş bir yaş aralığına dağılan başlama yaşı olan klinik bir durumdur. Bilindiği gibi ileri yaş, diabetes mellitus (DM), iskemik kalp hastalığı, hiperlipidemi ED'un en sık görülen nedenleridir.

İnsan vücudunun anatomik yapısı her insanda, birbirine tıpa tıp benzer olmayıp, çeşitli varyasyonlar gösterebilmektedir. Bunlardan birisi de internal iliak arter (İİA) dallanma sistemidir. Bu çalışmada penil ereksiyonu sağlayan ve İİA dalı olan internal pudendal arterin (İPA) anatomik varyasyonları ve ED gelişme yaşına olan etkileri araştırılmıştır.

Bu çalışmada, ortalama yaşları 42.3 yıl olan (22-82 yıl arası) 145 hastanın toplam (bilateral) 290 İİA üniteleri bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ile değerlendirilmiştir. Tarama incelemelerinde multi-slice 3 boyutlu CT anjiyografi sistemi kullanılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesi, hastaların erektil fonksiyon test sonuçlarını bilmeyen bir radyolog tarafından yapılmıştır. İPA, dallandığı veya orijin aldığı yere göre 5 değişik anatomik tipte sınıflandırılmıştır (Adachi Sınıflandırması). İPA'in linea terminalis ve major iskial çıkıntı orta seviyesinde anterior trunkustan çıktığı duruma tip 1 varyant denilerek en sık görülen tip olduğu belirtilmiştir. Penisin dominant arteri olan İPA'in anatomik varyantları arasında ED başlama yaşları göz önüne alındığı zaman istatistiksel olarak fark olduğu belirlenmiştir. Daha ileri yaşlarda ED saptanan hastaların en sık görülen tip 1 İPA yapısına sahip oldukları saptanmıştır. Tip 1 (temel tip) İPA hastaları ile diğer İPA varyantları (tip 2, 3, 4) arasında ED başlama yaşları kıyaslandığında ortalama 10 yıllık fark olduğu bulunmuştur. Bilateral tip 1 İPA ile tek taraflı veya bilateral varyant tip hastalar arasında ED başlangıç yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark sap-

tanmıştır.

Bu çalışmada, İPA anatomik varyant sınıflandırmasında "Adachi Sınıflandırma Sistemi" kullanılmıştır. Buna göre ana dal olan gluteopudendal trunkustan inferior gluteal arter ve İPA çatallanması normal anatomik varyant (tip 1) olarak tanımlanmıştır. Yeni geliştirilen üç boyutlu multi-slice BT anjiyografi ile her açıdan görüntü alınabilmesi nedeniyle, DSA (Digital Subtraction Anjiyografi) ile görülmeyen bu anatomik alt tiplerin görüntülenebilmesi mümkün olmuştur.

Çalışmanın sonuçları, İPA anatomik varyantlarının dağılımının yaşa bağlı olarak anlamlı değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Tip 1 İPA yapılanması, ileri yaşlarda ED gelişen hastalarda en sık görülen anatomik tiptir. Tersine, daha genç yaşlarda ED görülen hastalarda ise tip 1 varyantın daha az görüldüğü, buna karşılık tip 2, 3 ve 4 varyantların daha sık görüldüğü bulunmuştur. Dahası, tip 2 ve tip 4'de ortalama ED başlama yaşı tip 1'e göre 10 yaş daha erken görülmektedir. Bunun nedeni olarak tip 2 ve diğer anatomik varyantlarda İPA'in daha distalden yani daha dar bir arterden dallandığı böylelikle penise gelen kan akımının daha az olabileceği öne sürülmüştür.

Sonuç olarak, yaklaşık %50 civarında görülen İPA anatomik varyasyonlarının özellikle erken yaşta gelişen ED etiyolojisinde doğumsal bir kofaktör olarak rol oynayabileceği, özellikle bilateral anatomik farklılık gösterenlerde bilateral normal anatomiye sahip İPA olanlara göre ortalama 10 yıl daha erken ED gelişebileceği düşünülmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Bekir Süha Parlaktaş,

Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnsan ürogenital sisteminde eritropoetin reseptör dağılımı: Penis, nörovasküler demet ve prostatta immünolokalizasyon

Liu T, Allaf ME, Lagoda G, Burnett AL.

BJU Int 2007; 100: 1103-1106

Radikal prostatektomi operasyonu geçiren olgularda sinir koruyucu teknikteki gelişmeler ve kavernoza sinir anatomisinin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen erkeklerin önemli bir kısmının bu operasyondan sonra erektil disfonksiyonunun olduğu bilinmektedir. Kavernoza sinirin istenmeyen yaralanmaları, termal etkiden olabileceği gibi cerrahi travma ile ilgili traksiyon ve iskemi nedeniyle de olmaktadır. Erektil fonksiyonun geri dönüşü, bu operasyondan sonra gecikebildiği gibi bazı hastalarda da hiç olmayabilir. Ekzojen verilen farmakoterapinin amacı yaralanmanın derecesini azaltmak ve erektil fonksiyonun iyileşmesini hızlandırmaktır.

Daha önce ekzojen eritropoetin (EPO) verilmesinin kavernoza yaralanma oluşturulan rat modellerinde erektil fonksiyonu iyileştirmede önemli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca EPO reseptörlerinin ratlarda, lokal nöronal ve vasküler yapılarda dağılımının olduğu ve EPO'nun verilmesinin penil hemostaz ile erektil fonksiyonda önemli olduğu gösterilmiştir. EPO'nun milyonlarca insan tarafından kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmada EPO reseptörlerinin insan prostatı, nörovasküler demeti ve penisteki ekspresyonları araştırılmıştır.

Radikal prostatektomi ve geniş nörovasküler demet ekzizyonu yapılan toplam altı hastadan prostat doku örnekleri alınmıştır. Bu hastaların tamamında lokalize prostat kanseri olduğu anlaşılmıştır. Penil doku örnekleri ise iki ayrı hastadan alındı. Bir hastanın pelvik ve penil bölgeyi ilgilendiren hastalığa bağlı olmadan öldüğü diğer hastanın ise üretranın skuamöz hücreli kanseri nedeniyle penektomi operasyonu geçirdiği anlaşıldı. Bütün dokular immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Prostat spesimenleri içinde EPO ekspresyonunun, nörovasküler demetin periprostatik gangliasında lokalize olduğu anlaşıldı. Nöral hücrelerin gövdelerinde belirgin boyanma vardı. Bu boyanmalar, EPO reseptörlerinin ganglia hücrelerinin gövdelerindeki sitoplazmalarda var olduğunu desteklemektedir. Penil dokularda dorsal sinirlerde EPO reseptör immünreaktivitesi saptandı. Bundan başka korpus kavernoza sinüzoidal endoteli ve dorsal ven ile arterin endotelial hücrelerin-

de de immünreaktivite saptandı. Dorsal sinir demetlerinde EPO reseptör immün boyanmalarının aksoplazma ve Schwann hücrelerinde lokalize olduğu saptandı.

Daha önceki çalışmalarında araştırmacılar, ekzojen EPO verilmesinin kavernoza sinir yaralanması oluşturulan hayvan modellerinde erektil fonksiyonu iyileştirdiğini saptamışlardır. Ratlarda EPO reseptör ekspresyonu majör pelvik ganglionlar ve peniste immünboyama ile beraber eş zamanlı yapılan revers transkriptaz-PCR ile saptanmıştır. Bu çalışmada da EPO reseptör ekspresyonunun insan nörovasküler demeti ve penil dokularında lokalize olduğu saptanmıştır. EPO'nun bu dokularda fonksiyonel olarak daha önce tanımlanmadığı bilinmektedir. EPO'nun lokal varlığı ilginç olup ereksiyon mekanizmasında endojen nöronal ve vasküler fonksiyonlarda potansiyel rolü olduğunu desteklemektedir.

Son çalışmalar EPO'nun fonksiyonunun yalnızca eritropoezis ile sınırlı olmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmalarında, EPO'nun açıkça hücreyi koruyan temel vital fonksiyonlarda görev aldığı, DNA onarımı ve hücre varlığını sürdürmeyi sağladığı bilinmektedir. EPO reseptör ekspresyonu, insan endotelyumu, böbrek, kardiyak ve beyin dokularında tespit edilmiştir. Araştırmacılar, bu sistemlerde EPO'nun olası koruyucu rolleri olduğunu araştırmışlardır. Buradan hareketle EPO'nun erektil mekanizma ile ilgili dokularda koruyucu rolünün olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmanın zayıf yönleri çok az spesimenle yapılmış olması ve sadece bir yöntemle protein ekspresyonunun araştırılmasıdır. Diğer eksik yönü ise alınan spesimenlerin çoğunun kanserli hastalardan elde edilmesidir.

Sonuç olarak EPO reseptör ekspresyonu insan penil dokuları ile periprostatik nörovasküler sinir demetleri gibi erektil fonksiyondan sorumlu bölgelerde lokalize edilmiş ve tanımlanmışlardır. Bu durum endojen EPO'nun bu dokularda rollerinin olduğunu ve bu nedenle gelecekte lokal olarak koruyucu ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çeviri:

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

Obstruktif benign prostat hiperplazisinde fotoselektif vaporizasyon sonrası erektil işlevin korunması

Parviz K. Kavoussi, MD, and Michael R. Hermans, MD
J Sex Med 2008;5:2669–2671

Literatürde, KTP lazer prostat fotoselektif vaporizasyonu ameliyatının büyük bir çalışma grubunda ve uzun bir takip dönemi sonrasında cinsel işlev üzerine etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışma olmaması nedeni ile, bu çalışmada ameliyat sonrası olabilecek cinsel işlevlerdeki değişikliklerin belirlenerek ameliyat öncesinde hasta bilgilendirilmesi amacıyla kullanılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Eylül 2004- Mart 2006 arasında KTP lazer prostatektomi yapılan 105 hasta dahil edilmiştir. Ameliyatta 80 W gücünde lazer sistemi kullanılmıştır. Ameliyat öncesi sonda takılması gerekmeyen veya temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) yapmayan 86 hastanın yaş ortalaması 71,8 ve erkekler için cinsel sağlık envanteri skoru (SHIM) 10.7 idi. Bu skor ameliyat sonrası 1.yılda 10.4 olarak tespit edilmiştir ($p=0.83$). Ameliyat öncesinde sonda takılması gereken 8 hastanın yaş ortalaması 76.8 ve SHIM skoru 10.5 iken, ameliyat sonrasında 23 olmuştur ($p=0.0007$). TAK yapan 11 hastanın yaş ortalaması 71.8 ve SHIM skoru ameliyat öncesi 6, ameliyat sonrası 1. yıl-

da 5.8 olarak saptanmıştır ($p=0.96$). Ameliyat öncesinde erektil işlev bozukluğu olmayan veya hafif erektil işlev bozukluğu olan ve SHIM skoru 17 ve üstünde olan hastalar ayrıca değerlendirilmiştir. Bu grupta toplam 13 hasta vardı ve bu hastaların ameliyat öncesi SHIM skorları 20.4 iken ameliyat sonrası 1. yılda 20 olarak bulundu ($p=0.67$).

Hastaların alt üriner sistem değerlendirmesinde ameliyat sonrasında AUA semptom skoru, üroflowmetri ve rezidüel idrar oranlarında belirgin düzelme olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak KTP lazer prostatektomi sonrasında erektil işlevlerde kötüye doğru değişiklik olmamaktadır. Sonda takılı olan hastalarda görülen belirgin düzelme bu hastaların KTP lazer ile ameliyat edilmelerinden ziyade sonradan kurtulmalarına bağlanabilir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Hasan Soydan, Doç. Dr. Cüneyt Adayener
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Erkeklerde alt üriner sistem semptomları ve serum seks hormon düzeyleri arasındaki ilişki

Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O.
Urology 2008; 72:552-5.

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve erektil disfonksiyon (ED) arasındaki güçlü ilişki yakın zamanda yapılan geniş ölçekli çalışmalarda gösterilmiştir. McVary AÜSS ve ED arasındaki biyolojik ilişkiyi dört hipotez ile açıklamıştır: a) Penil düz kas hücreleri ve prostatta nitrik oksit sentaz/nitrik oksit düzeyinde azalma ve değişme, b) Otonomik hiperaktivitenin AÜSS, prostat büyümesi ve erektil işleve etkileri, c) Rho-kinaz/endotelin aktivitesinde artış, d) Penis ve prostat iskemisi. Androjen reseptörleri ve östrojen reseptör, 'nin her ikisinin alt üriner sistemde bol olarak bulunması, AÜSS ile seks hormon düzeyleri arasında bir ilişkinin olabileceğini akla getirmektedir. Bu çalışmada erkeklerde AÜSS ile serum seks hormon düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Ocak 2004 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında genel üroloji polikliniğine başvuran 182 erkek hasta randomize olarak seçilmiştir. Tüm olguların uluslararası prostat semptom skorları (IPSS) elde edilirken; serum prostat spesifik antijen (PSA), total ve serbest testosteron (T), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), Luteinizan Hormon (LH), Folikül Stimulan Hormon (FSH), prolaktin ve östradiol düzeyleri ölçülmüştür. PSA değerleri prostat volümü ile ilişkilendirilmiştir. Depolama semptomları IPSS'in 2 (sıklık), 4 (sıkışma) ve 7'inci (nokturi) soruları, işeme semptomları ise 3 (kesik kesik), 5 (zayıf akım) ve 6'ncı (ıkınma) sorularının toplamı ile hesaplanmıştır. Kan örnekleri sabah saat 09-11 arasında alınmıştır. Serum PSA, hormon ve IPSS skorları arasındaki ilişki Spearsman's rank korelasyon testi ile hesaplanmıştır.

Toplam 182 olgunun 146'sının IPSS'leri ile serum hormon ve PSA değerleri elde edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 65.8 ± 12.9 (21-82) yıl bulunmuştur. Total IPSS ile yaş, DHEA-S ve serbest T seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $r = 0.385$, $P < .0001$; $r = -0.293$, $P < .0031$; ve $r = -0.242$, $P < .0185$). Depolama semptomları ile yaş, serum DHEA-S, serbest T ve PSA seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur (sı-

rasıyla $r = 0.535$, $P < .0001$; $r = -0.423$, $P < .0001$; $r = -0.353$, $P = .0005$; ve $r = 0.371$, $P = 0.0304$). İşeme semptomları ile yaş ve serum DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r = 0.263$, $P < .0065$ ve $r = -0.204$, $P = .0378$). Daha yaşlı (65-82 yaş arası) 75 olguluk subgrupta ise serum DHEA-S düzeyleri ile total IPSS ve depolama semptomları skorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Bu çalışmada yaş AÜSS için en önemli değişken olarak saptanmıştır. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde yaşlı erkeklerde depolama semptomları ile serum DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilirken, bu semptomlarla yaş, PSA ve diğer serum seks hormonları arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. DHEA-S seks hormonlarının primer prekürsörüdür ve zayıf androjenik aktivite gösterir. Erişkin dönemin başlangıcında pik yapar ve serum konsantrasyonu zamanla azalır. Son çalışmalarda DHEA-S'in obezite, diyabet, kanser, ateroskleroz, hafıza gelişimi ve viral enfeksiyonlardan korunmada olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. DHEA-S bir çeşit nörosteroid işlevi görmektedir. Beyinde steroid sentezini uyarır ve birçok nörotransmitter reseptörünü düzenler. Nörosteroidler nükleer ve non-nükleer reseptörleri etkilerler. Parkinson hastalığı, serebrovasküler hastalık ve Alzheimer gibi suprapontin lezyonlarda mesane aktivitesi artar. Bu hastalardaki mesane aktivitesindeki artış pontin işeme merkezi üzerine olan kortikal inhibisyonun kalkması veya pontin işeme merkezinin korteks tarafından fazlaca uyarılmasından kaynaklanır. Serebral enfarktüse bağlı mesane aşırı aktivitesi serebral iskeminin neden olduğu N-metil-D-aspartat glutamaterjik ve D2 dopamnerjik uyarıcı düzeneğin upregülasyonu ile oluşmaktadır. DHEA eksikliği olan ratlara intraserebroventriküler DHEA verildiğinde mesane kapasitesi önemli oranda artmaktadır. Dolayısı ile DHEA-S işeme merkezlerindeki birçok nörotransmitteri düzenleyerek AÜSS'de etkili olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada tek değişkenli analizde

AÜSS'nin yaş, serum DHEA-S ve serbest T ile ilişkili olduğu, çok değişkenli analizde ise AÜSS'nin en öne çıkan değişkeninin yaş olduğu saptanmıştır. Beyinde işeme merkezini etkileyen birçok nörotransmitter aktivitesini düzenleyen bir nörosteroid olan DHEA-S, yaşlı erkeklerde me-

sanenin depolama fonksiyonlarını etkileyebilir.

Çeviri:**Dr. Mehmet Mercimek, Prof. Dr. Ramazan Aşcı****OMÜTF Üroloji AD**

Sağlıklı yaşam tarzı yaşlı erkeklerde dolaşımda yüksek testosteron düzeylerini öngörmektedir

Yeap BB, Almeida OP, Hyde Z, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K, Hankey GJ, Flicker L.
Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Mar;70(3):455-63.

Erkeklerde yaşlanmayla birlikte serum total testosteron (tT) ve serbest testosteron (sT) düzeyleri giderek azalmakta ve birçok sağlık problemine yol açmaktadır. Günümüzde önemli bir sağlık problemi olan metabolik sendrom, T düzeyi düşük olan erkeklerde daha sık görülmektedir. Bu nedenle çok büyük katılımın olduğu bu çalışmada araştırmacılar, sağlıklı yaşam tarzının yaşlı erkeklerde dolaşımdaki T düzeylerindeki azalmayı önleyip önlemediğini saptamayı amaçlamışlardır.

Toplumda kesitsel olarak rastgele seçilen 65-83 yaşları arasındaki toplam 3453 erkekteki sonuçlar değerlendirilmeye alınmıştır. 1996-1999 yılları arasında toplam 8 sağlıklılıkla ilişkili davranış biçimi (Yaşam tarzı skoru) kaydedilmiştir. 2001-2004 yılları arasında ise sabah serum örneklerinde tT, Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG), Luteinizan Hormon (LH) ve sT düzeyleri ölçülmüştür. Sekiz sağlıklı yaşam skoru parametresi aşağıda sıralandığı gibi belirlenmiştir ve her bir parametreye 1 puan verilerek toplam 8 puan elde edilmiştir: 1. Hiç sigara içmemek veya 1 yıl önce bırakmış olmak, 2. Haftada en az 3 saat orta derecede fiziksel aktivitede bulunmak, 3. Günde 6'dan az alkollü içecek almak ve haftada 28'den fazla alkol almamak, 4. Haftada en az üç kez balık yemek, 5. Haftada 6'dan az et yemek, 6. Yemeğe tuz katmamak veya nadiren katmak, 7. Vücut kitle indeksi (VKİ)'nin < 25 kg/m² olması ve 8. Daima yağsız süt tüketilmesi.

Yaşam tarzı verileri ile hormon düzeylerinin ölçülmesi arasındaki ortalama geçen zaman 5.7±0.9 yıl olarak kaydedilmiştir. Yaşam tarzı skorları ile tT (r= 0.06, P<0.001)

ve SHBG (r= 0.07, p< 0.001) arasında pozitif korelasyon saptanırken, sT (r=0.03, P=0.08) ve LH (r=0.03, P=0.12) ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Yaşam tarzı skorları 4 ve üzerinde olan erkeklerde tT ve SHBG düzeylerinde azalma riski azalırken, 7 ve üzeri skorlarda ise bu hormonlarda azalma riski çok düşük bulunmuştur. VKİ dahil edilsin veya edilmesin, düşük yaşam tarzı skorları daima düşük T ve SHBG düzeylerini öngörmüştür.

Sonuçta yazarlar, sağlıklı yaşam tarzının birçok hastalığı önlediği gibi 65 yaşından sonra gelişen hipogonadizm riskini de önemli derecede azalttığını saptamışlardır. Yukarıda sayılan yaşam tarzı skorlarından en önemlisi VKİ olarak belirtilmiştir. Bu çalışmanın diğer çalışmalarından farklı olarak daha çok yaşlı erkeği incelediğine özellikle dikkat çekilmiştir. Araştırmacılar ayrıca sağlıklı yaşam tarzının insülin direncini azaltmak yoluyla tT ve SHBG düzeylerini koruduğunu ve bu hormonları dengede tuttuğu için dolaylı bir kazanım olarak birçok çalışmada gösterildiği gibi sT düzeylerindeki artışları önleyerek, iskemik kalp hastalığına bağlı ölüm oranlarını azalttığını iddia etmişlerdir.

Yazarlar bu çalışmanın gözleme dayalı olduğunu ve yaşam tarzına ait herhangi bir girişimde bulunulmadığını ve bu nedenle bundan sonra bu konuda prospektif, randomize ve sağlıklı yaşam tarzını teşvik eden girişimleri de içeren çalışmalara gereksinim olduğunu vurgulamışlardır.

Çeviri:

Prof. Dr. İsa Özbey

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sperm DNA yapısı: Önemi ve değerlendirilme teknikleri

Doç. Dr. Ranan Gülhan Aktaş, Op. Dr. Arman Özdemir
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sperm DNA bütünlüğünün korunmuş olması; başarılı bir gebelik ve genetik materyalin sonraki kuşaklara taşınması açısından büyük önem taşır. Birçok çalışma; üremeye yardımcı tekniklerin kullanımının ardından tekrarlayan başarısızlıklarda erkek faktörünün önemini ortaya koymuştur. Sperm kromatin yapısı ve DNA bütünlüğünün fertilizasyonun gerçekleşmesindeki önemini gösteren çalışmalar mevcuttur (1-5). İnfertil erkeklerde sperm kromatin defekti ve DNA kırıklarının fertil hastalara göre daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (6-8). İki ayrı çalışmada (8,9); tekrarlayan düşükler gözlenen hasta gruplarında yüksek oranda sperm DNA kırıkları saptandığı gösterilmiştir. Tesarik ve ark. (10); sperm DNA kırıkları gözlenen hasta gruplarında kötü embriyo gelişimini göstermişlerdir. Sperm DNA hasarının saptanmasının embriyo oluşum ve gelişiminin belirlenmesindeki önemini gösteren farklı çalışmalar mevcuttur (11-13). DNA bütünlüğü korunmamış bir sperm ile oositin döllenebileceği, hatta gebelik oluşabileceği; ama gebeliğin devamının gerçekleşme olasılığının çok düşük olduğu unutulmamalıdır. Tüm bu nedenlerle; erkek infertilitesi tanı ve tedavisinde sperm DNA hasarının olup olmadığının değerlendirilmesi ayrı bir önem taşır.

Yine; dondurulup çözölen sperm örneklerinde hücre hasarının oluşabileceği bilindiğinden DNA hasarının da ortaya çıkıp çıkmadığının belirlenmesi başarılı tedavide önemlidir. Sperm kromatin yapısı diğer vücut hücrelerinden farklıdır ve oksidatif değişikliklere çok daha fazla hassastır (14).

DNA yapısının araştırılabilmesi için farklı teknikler geliştirilmiştir ve her geçen gün bu tekniklere yenisi eklenmektedir. Bunların başlıcaları; TUNEL (TdT-mediated-dUTP nick end labeling) testi, SCD (sperm chromatin dispersion) testi, SCSA(sperm chromatin structure assay) testi, Akridin Oranj boyama tekniği, ELISA ve son yıllarda yaygınlaşmaya başlayan COMET (tek hücre jel elektroforesi) analiz tekniğidir (14-17). Bu yöntemlerle çok sayıda

çalışma yapılmış; yöntemlerin güvenilirliği karşılaştırmalı çalışmalarla araştırılmıştır.

ELISA ve COMET yöntemlerinde etidyum bromid ile boyama yapılır; ELISA'da immunohistokimyasal olarak, COMET'de ise elektroforez ile analiz yapılır; sonuçlar her ikisinde de görüntü analiz sistemleri ile incelenir. Hughes ve arkadaşları; bu iki tekniği karşılaştırmışlar ve her iki tekniğin de benzer düzeylerde DNA hasarını gösterebildiğini ortaya çıkarmışlardır (17). ELISA daha hızlı sonuçlandırılabilen bir tekniktir; ancak COMET için ELISA'ya oranla daha az hücreye ihtiyaç vardır. COMET'de birkaç spermin bile yeterli olabilmesi; ICSI öncesi incelemeler için daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

TUNEL tekniği ile; DNA'nın serbest 3'-OH uçları flov-sitometrik analiz vasıtası ile ölçülür(18). Delbes ve ark. nın çalışmasında TUNEL ve COMET teknikleri kullanılmış ve her iki teknikle de birbirine yakın sonuçlar bulunmuştur (19). Aynı çalışmada istatistiksel olarak iki teknik karşılaştırılmış; COMET'in değişkenliğinin daha az ve hassasiyetinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Perreault ve ark. da TUNEL, COMET ve Akridin Oranj ile boyama tekniklerini karşılaştırmışlardır (20). Üç tekniğin benzer sonuçlar ortaya çıkardığı ve klinikte karşılaştırmalı çalışmalar için hepsinin de değerli olduğu sonucuna varmışlardır.

Yine SCSA tekniği kullanılarak sperm anomalileri belirlenen hastalarda da normal gebelik ve doğumların gerçekleştiği gösterilmiş ve bu tekniğin DNA fragmantasyonunun belirlenmesindeki güvenilirliği tartışılmıştır (21,22). DFI (DNA fragmantasyon İndeksi) %27'den büyük olan 19 hastada klinik gebelik gerçekleştiği belirtilmiştir. O yüzden DNA hasar tesbitinin yardımcı üreme tekniklerindeki prediktif değerinin şu aşamada tartışılır olduğu belirtilmiştir. Payne ve ark. (23); SCSA'nın infertiliteyi tahmin etmede faydalı olduğu ancak fertilite tahmininde yetersiz kaldığı sonucuna varmışlardır.

Dr. Alvarez (22); incelenen spermilerin hastanın tüm

spermlerinin kalitesini yansıtmıyor olabileceğinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini söylemiştir. Örneğin apoptozisin indüklediği DNA fragmentasyonu sperm popülasyonunun sadece bir kısmında gözlenirken; oksidatif stres ve radyasyon spermilerin çok büyük bir kısmında DNA hasarına sebep olmaktadır (24). Diğer önemli konular da; DNA'nın büyük bir kısmının henüz kodlanmamış olması ve oositin DNA tamir yeteneğinde olmasıdır. Özellikle 35 yaş altındaki kadınlarda bu tamir yeteneği gösterilmiştir (21).

Makhlouf ve Niederberger (21); TUNEL ve COMET tekniklerinin SCSA ile karşılaştırıldığında daha güvenilir olduğunu düşünmektedir. Greco ve ark.da (25) TUNEL testi kullanıldığında test sonuçları %15'in üzerini gösteriyorsa gebelik oranının %5,6 olduğunu, ancak bu testin sonuçları %6'nın altında ise gebelik oranının %44,4'e çıktığını göstermişlerdir.

Sperm DNA analizinde kullanılan en yeni ve en çok gelecek vaat eden tekniklerden biri COMET analiz yöntemidir. Tek bir hücredeki DNA fragmentasyonunun ölçümünü sağlar. Fragmente olmuş DNA içeren hücrenin kuyruklu yıldıza benzer görünümü; bu tekniğe "COMET" adının verilmesine neden olmuştur. Floresan boyanmış bir

baş ve yine floresanla boyanmış bir kuyruk görüntüsünde; floresanla boyanma yoğunluğu DNA ipliğindeki kırıklarla koreledir. Duty ve ark.nın çalışmasında; COMET yönteminin düşük düzeydeki DNA hasarını dahi tesbit edebilme özelliğinde olduğu belirtilmiştir (26).

Spermde DNA hasarına sebep olabilecek nedenleri belirleyebilmek amacı ile yukarıda bahsettiğimiz yöntemler kullanılarak çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Çalışma yapmanın da ötesinde; DNA hasarını tesbit edecek, laboratuvarla rahatça uygulanabilecek, hassas, kolay, ucuz ve çabuk yanıt alınabilecek bir yöntem geliştirilmeye çalışılmaktadır. Makhlouf ve Niederberger'in "Journal of Andrology" dergisinde 2006 yılındaki yazılarında bu yöntemlerin kullanıldığı çok sayıdaki tüp bebek hastası sunulmuş; alınan sonuçlar ortaya konmuştur (21). DNA hasarının belirlenmesinin klinikte çok önemli olduğunu belirtmişler ancak klinikte rahatça kullanılabilecek bir yöntemin geliştirilebilmesi için çalışmaların sürmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (21,27). Klinikte kullanıma girecek bir tekniğin; üremeye yardımcı tekniklerin kullanıldığı laboratuvarlarda gerek hasta gerekse hekim açısından bir çok soruya cevap verebileceği ve tedavide bir adım daha öne gitmemizi sağlayacağı kesindir.

Kaynaklar:

1. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, de Angelis P, Claussen OP. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod.* 1999;14:1039-1049
2. Spano M, Bonde JP, Hjollund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertil Steril* 2000; 73:43-50
3. Twigg J, Irvine DS, Houston P, Fulton N, Michael L, Aitken RJ. Iatrogenic DNA damage induced in human spermatozoa during sperm preparation: protective significance of seminal plasma. *Mol Hum Reprod.* 1998; 4:439-445
4. Agarwal A and Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod.* 2003; 9:331-345
5. Sakkas D, Manicardi GC, Bizzaro D. Sperm nuclear DNA damage in the human. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 518:73-84
6. Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, Nada EA, El-Tonsy MH, Alvarez JG, Thomas AJ Jr, Sharma RK Jr. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil Steril.* 2002; 78:313-318
7. Zini A, Fischer MA, Sharif S, Shayegan B, Phang D, Jarvi K. Prevalence of abnormal sperm DNA denaturation in fertile and infertile men. *Urology* 2002; 60:1069-1072
8. Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2004; 81:1289-1295
9. Carrell DT, Liu L, Peterson CM, Jones KP, Hatasaka HH, Erickson L, Campbell B. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl.* 2003; 49: 49-55
10. Tesarik J, Greco E, Mendoza C. Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. *Hum Reprod.* 2004; 19: 611-615
11. Morris ID, Illott S, Dixon L, Brison DR. The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) its relationship to fertilization and embryo development. *Hum Reprod.* 2002; 17:990-998
12. Larson-Cook KL, Brannian JD, Hansen KA, Kasperson KM, Aamold ET and Evenson DP. Relationship between the outcomes of assisted reproductive techniques and sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril.* 2003; 80: 895-902
13. Lewis SEM, O'Connell M, Stevenson M, Thompson-Cree L and McClure N. An algorithm to predict pregnancy in assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1385-1394
14. Lewis SE, Agbaje IM (2008). Using the alkaline comet assay in prognostic tests for male infertility and assisted reproductive technology outcomes. *Mutagenesis.* 2008; 23(3):163-70
15. Kazim R. Chohan, Jeanine T. Griffin, Marie Lafromboise, Christopher J. De Jonge and Douglas T. Carrell. Comparison of Chromatin Assays for DNA Fragmentation Evaluation in Human Sperm. *Journal of Andrology* 2006; 27(1): 53-9.
16. Lewis SE, Agbaje I, Alvarez J. Sperm DNA tests as useful adjuncts to semen analysis. *Syst Biol Reprod Med.* 2008; 54(3):111-25.
17. Hughes CM, Valerie JM and Sheena EML. Human sperm DNA integrity assessed by the Comet and ELISA assays. *Mutagenesis* 1999; (14)1: 71-75
18. Said TM, Agarwal A, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Sikka SC. Impact of sperm morphology on DNA damage caused by oxidative stress induced by beta-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. *Fertil Steril.* 2005; 83: 95-103
19. Delbes G, Hales BF and Robaire B. Effects of the Chemotherapy Cocktail Used to Treat Testicular Cancer on Sperm Chromatin Integrity. *Journal of Andrology* 2007; (28)2: 578-87

20. Perreault SD, Aitken RJ, Baker HW, Evenson DP, Huszar G, Irvine DS, Morris ID, Morris RA, Robbins WA, Sakkas D, Spano M, Wyrobek AJ. Integrating new tests of sperm genetic integrity into semen analysis: breakout group discussion. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 518: 253 –268
21. Makhlouf AA and Niederberger C. DNA Integrity Tests in Clinical Practice: It Is Not a Simple Matter of Black and White (or Red and Green) *Journal of Andrology* 2006; 27(3): 316-23
22. Alvarez JG. The predictive value of sperm chromatin structure assay. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2365 –1267.
23. Payne JF, Raburn DJ, Couchman GM, Price TM, Jamison MG, Walmer DK. Redefining the relationship between sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay and outcomes of assisted reproductive techniques. *Fertil Steril.* 2005; 84: 356 –364
24. Cui J, Holmes EH, Greene TG, Liu PK. Oxidative DNA damage precedes DNA fragmentation after experimental stroke in rat brain. *FASEB J.* 2000;14: 955 –967
25. Greco E, Scarselli F, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Franco G, Anniballo N, Mendoza C, Tesarik J. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod.* 2005; 20: 226 –230
26. Duty SM, Singh NP, Ryan L, Chen Z, Lewis C, Huang T and Hauser R. Reliability of the comet assay in cryopreserved human sperm. *Human Reproduction* 2002; 17(5): 1274–1280
27. Evenson DP and Wixon R. Clinical aspects of sperm DNA fragmentation detection and male infertility. *Theriogenology* 2006; 65:979–991

Kriptorşidizmde hormonal tedavinin etkinliği ve güvenilirliği

Dr. Özgü Aydoğdu, Dr. Berk Burgu, Doç. Dr. Tarkan Soygür
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD

Özet

Testisi skrotuma indirmek amacıyla kullanılan insan koryonik gonadotropin (hCG) veya gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) ile ilgili yapılan randomize çalışmaların meta-analizleri etkinlik oranını %20 civarında belirtmektedir. Retraktif testisler çıkarıldığında ise bu oran daha da azalmaktadır. Son yıllarda bir dizi yan etkilerden bahsedilmektedir. Bu derlemede, 2007 yılında Acta Paediatrica'da yayınlanan bir çalışma (Arni V Thorsson, Peter Christiansen, Martin Ritzen, Acta Paediatrica 2007, 628-630) esas alınarak, kriptorşidizmde hormonal tedavinin etkinliği ve güvenilirliği konusundaki çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Giriş

Kriptorşidizm tedavisinde insan koryonik gonadotropini (hCG) kullanımına 1930 yılında başlanmıştır (1). Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) ile intranasal tedavi ise ilk kez 1975 yılında uygulanmıştır (2). Bu zamandan sonra bu iki benzer hormonal tedaviye değişen derecelerde ilgiyle yaklaşılmıştır. Bu çalışmada özellikle randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri üzerinde durularak hormonal tedavinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yayınlanan raporlar gözden geçirilmiştir.

İnmemiş Testis Tedavisinde Hormonal Tedavinin Etkinliği

GnRH, hCG veya luteinizan hormon serbestleştirici hormon (LHRH) yıllardır özellikle Avrupa'da kullanılmaktadır. hCG'nin etkisi LH ile neredeyse aynıdır. hCG'nin az miktarda FSH benzeri etkisi de bulunmaktadır. Leydig hücrelerini uyararak gonadal steroid hormonlarının üretimini stimüle etmektedir. Androjen artışının testis inşin-

deki rolü halen tam olarak açıklanamamıştır ancak testiküler kord veya kreamaster kasları üzerinde etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili olarak birçok çalışmada yayınlanmıştır ancak hasta yaşı, tedavi şemalarındaki farklılıklar ve retraktif testisler de çalışmaya dahil edilmiş olabileceğinden sonuçlar arasında belirgin farklar olabilmektedir (3).

Hormonal tedavi ile ilgili çeşitli etkinlik oranları rapor edilmiştir. Testisi indirmedeki başarı oranları hCG ve GnRH için sırası ile %0-55 ve %9-78 arasında değişkenlik göstermektedir. Retraktif testisli olguların da dahil edilmesi oranları etkilemektedir (4).

Kriptorşidizm tedavisinde ayrıca insan menapozal gonadotropini (5), GnRH'nin sentetik analogları (6-8) ve kombine hormonal tedavi de kullanılmaktadır (5,9-14).

Pyorale ve arkadaşları kriptorşidizm tedavisinde hormonal tedavinin yeri ile ilgili, 1975-1990 yılları arasında yayınlanan 33 çalışmayı gözden geçirmişlerdir. Dokuz randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde, hormonal tedavinin vakaların sadece beşte birinde etkili olduğu görülmüştür (GnRH %21 hCG %19 ve plasebo %4). Retraktif testis olguları çıkarıldığında ise GnRH'nin başarı oranı %12 gibi daha da düşük bir oranda ortaya çıkmıştır. Uzun süreli takipte, GnRH tedavisi sonrası inen testislerden %24'ü (CI %13-35) tekrar yukarı çıkmıştır.

Testislerin ilk pozisyonu göz önüne alınarak yapılan alt grupların analizinde ise tedavi öncesi testislerin pozisyonu ne kadar kaudalde ise başarı oranının o kadar fazla olduğunu ortaya konmuştur. Ayrıca hormonal tedavi alan hastanın yaşı da başarı oranını etkileyen bir faktör olarak ortaya çıkabilmektedir.

İnmemiş testis tedavisinde hormonal tedavinin ne zaman başlanacağı konusundaki raporlar ise çelişkilidir. Önceki çalışmalar 4 yaşından küçük hastalardaki sonuçların oldukça başarısız olduğunu ortaya koymaktadır (15). De Muinck Keizer-Scrama ve arkadaşları (16) GnRH tedavisi

ile en yüksek başarı oranlarının 5–12 yaş arasında elde edildiğini ortaya öne sürmüşlerdir. Bu sonuç en yüksek başarı oranlarının 2–5 yaş arasındaki çocuklarda yakalandığını ortaya koyan diğer çalışmalarla (17,18) ters düşmektedir. Bilateral kriptorşidizm ile ilgili yapılan daha yakın tarihli bir çalışmada, Christiansen ve arkadaşları (19) hCG ve GnRH tedavisinin çocuğun yaşı ne kadar küçükse o oranda başarılı olacağını göstermişlerdir. Ancak, unilateral ve bilateral olguları içeren verilerin meta analizine bakıldığında 4 yaşından büyük ve küçük hastalar arasında etkinlik açısından fark bulunamamıştır (14).

Henna ve arkadaşları (20) Haziran 2003 tarihinden itibaren yayınlanan tüm randomize çalışmaları derlemişler ve Pyorala ve arkadaşları (19,21,22) tarafından derlenen dokuz çalışmaya üç çalışmayı daha ilave etmişlerdir. İki randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta analizde hCG ve GnRH'nın başarı oranları karşılaştırılmış ve başarı oranları sırası ile %25 ve %18 olarak bulunmuştur.

Üç – 15 arasında değişen birçok doz şeması rapor edilmiştir. Ancak hCG'nin 3 veya 4 doz ile olan etkinliği 9 veya 10 doz ile aynıdır. En sık kullanılan tedavi şeması 5 hafta boyunca haftada 2 kez olacak şekilde yeni doğanda 250 IU, 6 yaşa kadar 500 IU ve 6 yaştan büyükler için 1000 IU (Uluslararası Sağlık Örgütü). Kontrolsüz çalışmalarda skrotuma iniş açısından başarı oranları %25 ile %55 arasında rapor edilmiştir ancak randomize, kör çalışmalarda aynı oran %6 ile %21 arasında ortaya çıkmaktadır. (3)

Dokuz randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta analizde GnRH ile plasebo karşılaştırılmış ve testisi indirmedeki başarı oranları sırası ile %19 ve %5 olarak ortaya çıkmıştır. Ancak tüm bu çalışmalarda yazarlar hasta sayısının az olduğunu ve istatistiksel gücün zayıf olduğunu belirtmişlerdir. Sadece randomize kontrollü çalışmalar dahil edilse de hiçbir çalışmada randomizasyon prosedürü hakkında bilgi yer almamaktadır. Bu yüzden randomize olarak ayırma işleminin kalitesi de bu çalışmalarda sorgulanabilir niteliktedir.

Ong ve arkadaşları (23) Pyorala ve arkadaşlarının 1991 ile 2003 yılları arasındaki (24) metaanalizlerinden sonra yayınlanan randomize ve randomize olmayan çalışmaları özetlemişlerdir. Rapor edilen altı randomize kontrollü çalışmada toplam başarı oranları %8 ile %43 arasında değişmekteydi. Bu çalışmalarda; testis daha aşağı bir pozisyonunda olduğunda tedavi başarı oranının arttığı ve yaştan başa- rı açısından önemli bir faktör olmadığı konusunda Pyorala

ve arkadaşları ile genel olarak aynı yorumlar yapılmıştır. Dört çalışmada ise hormonal tedavinin bilateral vakalarda daha etkili olduğu belirtilmiştir (19,22,24,25).

Hormonal tedavinin uzun dönem sonuçlarını değerlendiren çalışma sayısı oldukça az miktardadır. 1976 yılında Richter ve arkadaşları 6 hafta boyunca 1500 IU'den haftada iki doz hCG veya 4000IU'den haftada tek doz hCG tedavisi alan 121 hastanın sonuçlarını rapor etmişlerdir. Yetmiş sekiz hastada testis başarılı bir şekilde aşağıya inmiş ve 43 hastaya sonrasında orşidopeksi yapılmıştır. 121 hastanın sadece %39'unda normal sperm sayısı tespit edilmiş, unilateral kriptorşidizmi olan hastaların %18'inde ve bilateral olguların %43'ünde prospektif olarak infertilite tanısı konulmuştur (26).

Yardımcı Tedavi

Önceki bir çalışmada Huff ve arkadaşları (27) orşiopeksi sonrasında GnRH tedavisi ile hastaların %75'inde toplam germ hücresi sayısının arttığını rapor etmişlerdir. Hadziselimoviç ve Herzog (6) ise başarılı bir orşiopeksi ameliyatı sonrasında 6 ay boyunca gün aşırı intranasal olarak uygulanan bir LHRH analogu olan Buserelin tedavisinin germ hücreleri üzerinde uzun süreli pozitif bir etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak bu sonuçlar daha sonra başka çalışma grupları tarafından doğrulanmamıştır. Diğer taraftan Schwentner ve arkadaşlarının (28) 2005 yılındaki prospektif kontrollü çalışmasında neoadjuvan anlamda kullanılan GnRH tedavisinin germ hücre gelişimini olumlu olarak etkilediği ortaya konmuştur.

Hormon Tedavisinin Yan Etkileri

Penil veya testiküler büyüme, skrotal eritem ve ereksiyonu içeren androjen artışının yan etkileri GnRH kullanıldığında hCG'ye oranla daha az ortaya çıkmaktadır. GnRH'nın sprey şeklinde uygulanması sorun olabilmektedir (3).

Hormonal tedavinin yan etkilerinin genel olarak az ve geçici olduğu kabul edilmektedir. Bu yan etkiler arasında ereksiyon oluşması, penis büyümesi, genital bölgede ve enjeksiyon bölgesinde ağrı ve piskolojik değişiklikler yer almaktadır (19). Ancak özellikle son yıllarda germ hücreleri üzerinde zararlı etkilerden bahsedilmektedir. Heiskanen ve arkadaşları (29) ve Kaleva ve Toppari (30)

prepubertal erkek hastalarda orşiopeksi öncesinde uygulanan hCG tedavisinin germ hücreleri üzerinde apoptotik değişimlere neden olduğu ve testiste enflamatuvar değişimler yarattığını ve öncesinde hCG tedavisi almadan primer cerrahi uygulanan hastalarda ise bu değişimlerin görülmediğini rapor ettiler. Benzer şekilde Dunkel ve arkadaşları (31) kriptorşidizm tedavisinde hCG uygulamasının germ hücre apoptozisinde artışa sebep olduğunu ortaya koydular. Apoptosis derecesi 20 yıl sonra yetişkin çağda testis hacmi ile ters orantılı ve serum FSH seviyeleri ile doğru orantılıdır. Benzer şekilde, Cortes ve arkadaşları (32) 1-3 yaş arası çocuklarda cerrahi öncesi hCG veya GnRH tedavisinin sadece cerrahi uygulanan hastalara göre germ hücrelerini daha fazla baskıladığını bulmuşlardır.

Kaynaklar:

- Schapiro B. [25 Years of hormonal treatment of cryptorchidism]. *Harefuah* 1957; 53: 198-9
- Bartsch G and Frick J. Therapeutic effects of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) in cryptorchidism. *Andrologia* 1974; 6: 197-20
- Kelalis, King, Belman. Textbook of Clinical Pediatric Urology, fifth edition. Editor, Docimo S G. Cryptorchidism, Kolon T F. P:1296-1307.
- Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Hurwitz R, Kaplan H, Vandergast T, ve ark.. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1986; 314: 466-470.
- De Rosa G, Della Casa S, Corsello SM, Colabucci F, Rossodivita A, Ferdinandi A, ve ark. Treatment of undescended testes with hMG and hMG plus hCG: clinical, hormonal and sonographic evaluation. *Ann Endocrinol (Paris)*, 1987; 48: 468-72.
- Hadziselimovic F, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol* 1997; 158(3 Pt 2): 1193-5.
- Happ J, Weber T, Callensee W, Ermert JA, Eshkol A, Beyer J. Treatment of cryptorchidism with a potent analog of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1978; 29: 552-6.
- Frick J, Danner C, Kunit G, Galvan G, Bernroider G. The effect of chronic administration of a synthetic LH-RH analogue intranasally in cryptorchid boys. *Int J Androl* 1980; 3: 469-78.
- Hadziselimovic F. Hormonal treatment of cryptorchidism. *N Engl J Med* 1986; 315: 322.
- Hadziselimovic F. Pathogenesis and treatment of undescended testes. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 255-65.
- Hagberg S, Westphal O. Results of combined hormonal and surgical treatment for undescended testis in boys under 3 years of age. A randomized study. *Eur J Pediatr* 1987; 146(Suppl 2): S38-9.
- Saggese G, Ghirri P, Gabrielli S., Cosenza GC. Hormonal therapy for cryptorchidism with a combination of human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone. Success and relapse rate. *Am J Dis Child* 1989; 143: 980-2.
- Waldschmidt J, el-Dessouky M, Priefer A. Therapeutic results in cryptorchidism after combination therapy with LH-RH nasal spray and hCG. *Eur J Pediatr* 1987; 146(Suppl 2): S31-4.
- Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2795-9.
- Garagorri JM, Job JC, Canlorbe P, Chaussain JL. Results of early treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin. *J Pediatr* 1982; 101: 923-7.
- De Muinck Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW. Hormonal treatment of cryptorchidism: role of pituitary gonadal axis. *Semin Urol* 1988; 6: 84-95.
- Zabransky S. [LH-RH nasal spray (Kryptocur), a new aspect in the hormonal treatment of undescended testes (author's transl)]. *Klin Padiatr* 1981; 193: 382-4.
- Hagberg S, Westphal O. Treatment of undescended testes with intranasal application of synthetic LH-RH. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 285-8.
- Christiansen P, Muller J, Buhl S, Hansen OR, Hobolth N, Jacobsen BB, et al. Hormonal treatment of cryptorchidism-hCG or GnRH-a multicentre study. *Acta Paediatr* 1992; 81: 605-8.
- Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ, Atallah AN, Schettini ST, Castro AA, et al. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 357-9.
- Bica DT, Hadziselimovic F. Buserelin treatment of cryptorchidism: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Urol* 1992; 148(2 Pt 2): 617-21.
- Olsen LH, Genster HG, Mosegaard A, Jorgensen FS, Hofman N, Jensen VB, et al. Management of the non-descended testis: doubtful value of luteinizing-hormone-releasing-hormone (LHRH). A double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Int J Androl* 1992; 15: 135-43.
- Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM. Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 240-54.
- Esposito C, De Lucia A, Palmieri A, Centonze A, Damiano R, Savanelli A, et al. Comparison of five different hormonal treatment protocols for children with cryptorchidism. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 246-9.
- Fedder J, Boesen M. Effect of a combined GnRH/hCG therapy in boys with undescended testicles: evaluated in relation to testicular localization within the first week after birth. *Arch Androl* 1998; 40: 181-6.
- Richter FI, Proschold M, Butenandt O, Knorr D. *Klin Wschr* 1976; 54: 467-473.
- Huff DS, Snyder III HM, Rusnack SL, Zderic SA, Carr MC, Canning DA. Hormonal therapy for the subfertility of cryptorchidism. *Horm Res* 2001; 55: 38-40.
- Schwentner C, Oswald J, Kreczy A, Lunacek A, Bartsch G, Deibl M, Radmayr C.: Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol*. 2005 Mar;173(3):974-7.
- Heiskanen P, Billig H, Toppari J, Kaleva M, Arsalo A, Rapola J, et al. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival. *Pediatr Res* 1996; 40: 351-6.

Sonuçlar

Kriptorşidizm tedavisinde uygulanan hCG ve GnRH tedavisi ile ilgili çalışmaların meta-analizleri %20-25'lik anatomik başarı oranları ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar şimdiye kadar hCG ve GnRH tedavisinin kullanımını doğrular niteliktedir. Ancak, son zamanlarda ortaya çıkan veriler bu tedavinin testis üzerinde zararlı etkileri olabileceğini göstermektedir. Bu yüzden, hormonal tedavinin zayıf etkinlik oranları ve olası yan etkileri düşünüldüğünde kriptorşidizm tedavisinde, testisi indirmek amacı ile hCG ve GnRH kullanımı önerilmemektedir. Ancak germ hücre matürasyonunun desteklenmesi amacı ile özellikle GnRH şeklindeki hormonal tedaviye ait literatürde umut veren sonuçlar da mevcuttur. Bu konu henüz araştırmaya açık durmaktadır.

30. Kaleva M, Toppari J. Cryptorchidism: an indicator of testicular dysgenesis? *Cell Tissue Res* 2005; 322: 167–72.
31. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikstrom S. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest* 1997; 100: 2341–6.
32. Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000; 163: 1290–2.

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı" ve "Erkek İnfertilitesi" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.01.2009-31.03.2009 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. Akbulut MF, Sanli O, Kadioglu A. Editorial Comment on: Are Infertile Men Less Healthy than Fertile Men? Results of a Prospective Case-Control Survey. *Eur Urol.* 2009 Mar 10. [Epub ahead of print].
2. Akgul M, Ozkinay F, Ercal D, Cogulu O, Dogan O, Altay B, Tavmergen E, Gunduz C, Ozkinay C. Cytogenetic abnormalities in 179 cases with male infertility in Western Region of Turkey: report and review. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 119-22.
3. Bal E, Murat N, Demir O, Soner BC, Can E, Gidener S, Esen A. Restraint stress impairs erectile responses in rats. *Tohoku J Exp Med* 2009; 217: 239-42.
4. Cihan A, Demir O, Demir T, Aslan G, Comlekci A, Esen A. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *J Urol* 2009; 181: 1273-80.
5. Dagdeviren N, Set T, Akturk Z. Sexual activity among Turkish adolescents: once Aktas C, Kanter M.A morphological study on Leydig cells of scrotal hyperthermia applied rats in short-term. *J Mol Histol* 2009; 40: 31-9.
6. Dogan S. Vaginismus and accompanying sexual dysfunctions in a Turkish clinical sample. *J Sex Med* 2009; 6: 184-92.
7. Demir O, Akgul K, Akar Z, Cakmak O, Ozdemir I, Bolukbasi A, Can E, Gumus BH. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome. *Aging Male* 2009; 12: 29-34.
8. Demir O, Demir T, Kefi A, Secil M, Comlekci A, Yesil S, Esen AA. Penile vascular impairment in erectile dysfunction patients with metabolic syndrome: penile Doppler ultrasound findings. *Urol Int* 2009; 82: 175-8.
9. Ermertcan AT. Sexual dysfunction in dermatological diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Feb 23. [Epub ahead of print].
10. Eroğlu E, Bastian OW, Ozkan HC, Yorukalp OE, Goksel AK. Buried penis after newborn circumcision. *J Urol* 2009; 181: 1841-3.
11. Erol B, Avci A, Eken C, Ozgok Y. Urinary retention, erectile dysfunction and meningitis due to sacral herpes zoster: a case report and review of the literature. *Urol Int* 2009; 82: 238-41.
12. Faydaci G, Bilal E, Necmettin P, Fatih T, Asuman O, Uğur K. Baldness, benign prostate hyperplasia, prostate cancer and androgen levels. *Aging Male* 2008; 11: 189-92.
13. Geyik S, Kumcu EK, Büyüknacar HS, Ardoğan A, Göçmen C, Onder S. Effects of vitamin E and sodium selenate on impaired contractile activity by bacterial lipopolysaccharide in the rat vas deferens. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2009 Mar 28. [Epub ahead of print]
14. Gul HC, Akyol I, Sen B, Adayener C, Haholu A. Epididymoorchitis due to *Brucella melitensis*: review of 19 patients. *Urol Int* 2009; 82: 158-61.
15. Onol SY, Ilbey YO, Onol FF, Ozbek E, Arslan B, Akbaş A. A novel pull-through technique for the surgical management of idiopathic hydrocele. *J Urol.* 2009; 181: 1201-5.
16. Perk H, Armagan A, Naziroğlu M, Soyupek S, Hoscan MB, Sütcü R, Ozorak A, Delibas N. Sildenafil citrate as a phosphodiesterase inhibitor has an antioxidant effect in the blood of men. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 635-40.
17. Zorba UO, Sanli OM, Tezer M, Erdemir F, Shavakhabov S, Kadioglu A. Effect of infertility duration on postvaricocele sperm counts and pregnancy rates. *Urology* 2009; 73: 767-71.

26-29 Mayıs 2009 Havana, Küba	First International Congress on Assisted Reproduction and Sexual Health	www@palco.com
28-29 Mayıs 2009 Coventry, İngiltere	International Meeting on Hypospadias Surgery	E-posta: omer.osmani@uhcw.nhs.uk Web: www.uhcw.nhs.uk
29 Mayıs 2009 Tunus, Tunus	ESU organised course on Evaluation of male sexual dysfunction and Urethral stricture surgery at the time of the national congress of the Tunisian Urological Society	E-posta: esu@uroweb.nl Web: www.uroweb.org
21-25 Haziran 2009 Göteborg, İsveç	The 19th WAS World Congress for Sexual Health	www.sexo-goteborg-2009.com
22-25 Haziran 2009 Glasgow, İngiltere	ESU organised lectures on Female urology and Andrology at the time of the BAUS annual meeting	E-posta: esu@uroweb.nl Web: www.uroweb.org
28 Haziran-1 Temmuz 2009 Amsterdam, Hollanda	ESHRE Meeting	ESHRE Central Office Meerstraat 60, 1852 Grimbergen, Belgium E-mail: info@eshre.com Website: http://www.eshre.com
10-13 Temmuz 2009 Paris, Fransa	3rd International Consultation on Sexual Medicine	www.icsm2009.org
6-8 Ağustos 2009 Zanzibar, Tanzania	The 7th Biennial Congress of Africa Gulf Society for Sexual Medicine	www.agssm.net
3-5 Eylül 2009 Budapeşte, Macaristan	The 2nd European Congress on the Aging Male	www.kenes.com/aging-congress
15-17 Eylül 2009 Bari, İtalya	7th Meeting of the European Society of Andrological Urology (ESAU)	www.uroweb.org
15-18 Ekim 2009 Osaka, Japonya	The 5th Congress of Asia Pacific Society for the Study of Aging Male	http://apssam2009.jp/
26-28 Eylül 2009 Kahire, Mısır	The 4th Pan Arab Congress on Sexual Medicine	http://cairo2009.passm.org
9-11 Ekim 2009 Viyana, Avusturya	The 6th Biennial World Congress on Men's Health & Gender	www.wchm.info
10-13 Ekim 2009 Nanjing, Çin	3rd Asia-Pacific Forum on Andrology	http://www.asiaandro.com/3apfa/
1-5 Kasım 2009 Şanghay, Çin	SIU 30th World Congress	http://www.siu-urology.org/
15-18 Kasım 2009 Lyon, Fransa	12th Congress of the European Society for Sexual Medicine	www.essm.org
12-15 Aralık 2009 Singapur, Singapur	The 12th Biennial meeting of the Asia-Pacific Society for Sexual Meeting	E-mail: obgtcb@nus.edu.sg

Spermin gözü

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi

*Hiçbir şeyi kişisel algılamayın
Varsayımında bulunmayın
Daima yapabildiğinizin en iyisini yapın
Kullandığınız sözcükleri özenle seçin*



"Dış dünya ile olan ilişkilerimiz elektromanyetik dalgalar aracılığıyla gerçekleşir. Her gelen dalgaya karşılık biz de bir dalga yayarız. Ne kadar "iyi" dalga ile çevremizi doldurursak, çocuklarımıza da o kadar "yaşanabilir" bir dünya bırakırız."



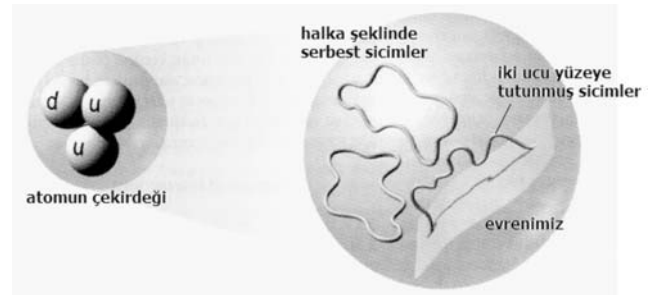
Yukarıdaki felsefe, binlerce yıl önce, Meksika'nın güneyindeki Toltek bilginleri tarafından önerilen bir yaşam tarzıdır. "Ezoterik Toltek bilgileri"; mutluluk ve sevgiyi bilmenin yollarını kolay kılan, dünyanın dört bir yanında değişik geleneklerde öğretilen temel bir gerçekliktir. Onlara göre "her şey ışıktan oluşmuştu ve aralarındaki boşluk boş değildi."

Yıldızların ışığını yaratanın yıldızlar olmadığını, ışığın yıldızları yarattığını fark etmişlerdi. Derler ki "Işık yaşamın bilgi taşıyıcısıdır, canlıdır ve tüm bilgiyi içermektedir." (Ruiz, 1999).

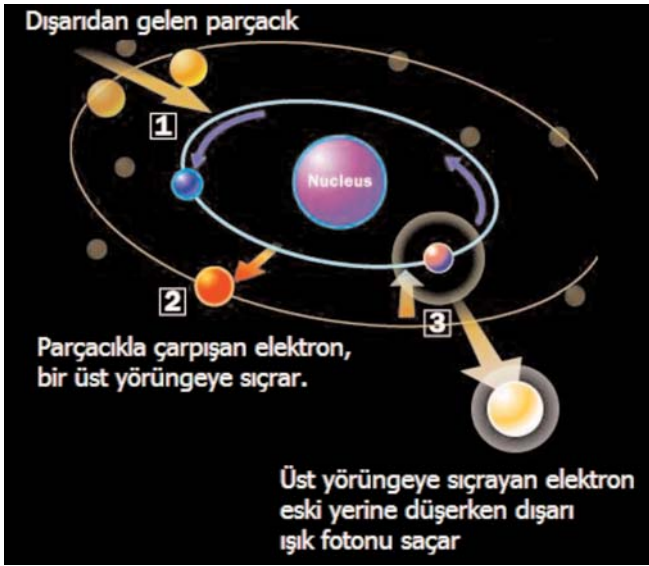
Yukarıdaki dört önermenin özü; çevreden gelen incitici, bozucu, rahatsız edici iletileri, etrafımızda oluşturduğumuz bir çemberle karşılayarak eritmek, yok etmek, ama buna karşın etrafımıza doğruyu, iyiyi, sevgiyi taşıyan dalgalar göndermektir. Bunu aynen, benim çaldığım bir kemandan çıkan gıcırtiları yok edip, yerine Bethooven'in 9.senfonisinin zarif notalarını koymaya benzetebiliriz. Benden çıkan gıcırtilar nasıl sizleri rahatsız ederse, 9. senfoninin nağmeleri de bir o kadar rahatlatacaktır.

Atomdan Yayılan Evrensel Senfoni

Zeynep Camat'a (2008) göre müzik ve bilim arasındaki ilişkinin keşfi MÖ 5. yüzyıla kadar uzanmakta. Daha o dönemlerdeyken Pisagorcular, armoninin yasalarını matematiğe uyarlama gayretinde olmuşlardı. Tüm evreni armoninin yasaları doğrultusunda açıklamaya çalışmışlardır. Şimdi bir keman çaldığımızı düşünelim. Kemanın sesi, tellerinin titreşimiyle çıkar. Teli çekip bıraktığımızda tel titreşir ve bu titreşim de rezonans dediğimiz olguyu meydana getirir. Rezonans kalıplarındaki değişimler, notalar olarak algılanır. Bir zamanlar Pisagorcuların açıklamaya çalıştıkları bu olgu, günümüzde atom fiziğinin "sicim kuramcıları" tarafından ele alınmaktadır.



Şekil 1. Sicim teorisine göre evrenimiz uzayda salınan 3 boyutlu bir zardır. Bizler ve etrafımızda gördüğümüz her şeyi meydana getiren temel taşlar titreşen sicimlerdir. Bu sicimler açık ya da kapalı olabilir. Açık sicimler iki ucu ile bir zara tutunmuşlardır. Sicimler, zar üzerinde diledikleri yöne hareket edebilirler (Camat 2008).



Sicim kuramının esası; evreni oluşturan tüm maddenin, en küçük yapı taşları olan sicimlerden meydana geldiği görüşüne dayanır (Şekil 1). Artık üniversitelerde Fizik derslerinde madde tanımlanırken, Bohr'un klasik atom yörüngelerinin yerini, sicim parçacıkları almaya başlamıştır. Evet; elektron, proton, nötron, foton diye aklımızda kalmış olan atomaltı parçacıkların tümü sicimlerden oluşur. Her bir sicim 10-33cm boyunda olup, 1039 ton gibi muazzam bir gerilime sahiptir. Yani elimizle gersek, koparamayız! Nasıl keman telini kuvvetle titreştirdiğimizde daha çok ses çıkıyorsa, bir sicimin de titreşimi arttıkça, enerjisi artar. Yani bir sicim değişik titreşim kalıplarında titreşebilir. Böylelikle farklı parçacıklar gibi davranabilir. Bizim klasik bilgilerimize göre maddenin en küçük yapıtaşı atomdur. Atom ise elektron, proton ve nötron denilen parçacıklardan oluşmuştur. Her birinin kütlesi, yani yer çekimine bırakıldığında ağırlığı, değişiktir. İşte sicim kuramı bu kütleyi oluşturan şeyin, sicimlerin titreşimleri olduğunu savunur. Yani bir sicim ne kadar çok titreşirse, kütlesi de o kadar artar, neticede ağırlaşır. Aynı sicim, az ya da çok titreşerek kütlesini değiştirebilir ki buda neticede o sicimin isterse elektrona isterse protona ya da başka bir parçacığa dönüşmesine yol açar. Yani, elektron gibi bir madde parçacığını veya foton gibi (diğer ifadeyle ışık!) bir kuvvet taşıyıcı parçacığı meydana getiren ayrı ayrı malzemeler yoktur. Bunların hepsi, aynı sicimlerin farklı notalarla dans etmesinden meydana gelirler. Bir sicim hard rock çalıyorsa tau olarak bildiğimiz en iri kuvvet taşıyıcı atomaltı parçacığı meydana getirirken, yumuşak bir melodi çalan sicimlerden foton veya graviton gibi düşük kütleli veya kütesiz

parçacıklar ortaya çıkar. Bu ritimlerin hepsi de, güzel çalındıkları zaman kulağa hoş gelirler. Oysa benim keman gıcırtılarımdan ne foton olur ne de elektron. İşte güzel bir müziğin sihiri! Etrafımız ne kadar çok güzel müzik notaları ile dolarsa, biz de kendimizi o kadar iyi hissederiz. Diğer ifadeyle, etrafımızı ne kadar çok sayıda, uyumlu titreşen sicimlerle doldurursak, evren de o kadar kaliteli yapıtaşlarına sahip olur. Güzel kaliteli yapıtaşları demek, güzel doğa, güzel insan, güzel bir hayat demektir. Hemen Toltek felsefesinin hatırlayalım: Daima yapabildiğinin en iyisini yap ve kullandığın sözcükleri özenle seç!

Kim Var Orada?

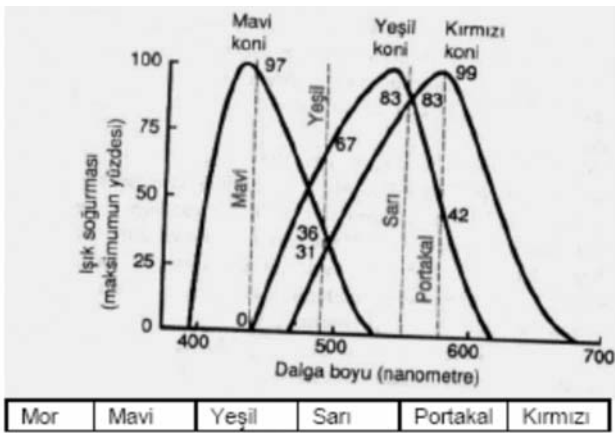
Gelgelelim, etrafımızda sadece müzik dalgaları yoktur; öyle olsa sadece duyararak yaşamak zorunda kalırdık. Oysa işitmenin yanı sıra görürüz ya da hissederiz de. Bunların hepsini beş duyumuzla algılarız. Beş çeşit duyumuz olmasına rağmen, duyu organlarımız sadece bir tek şeyi algırlarlar: elektromanyetik dalgayı. Yani, ister kulağımıza varıp da işitmemizi sağlayan dalga olsun, isterse gözümüze gelip görmemizi sağlayan dalga, ya da kaleme dokunduğumuzda kalem olduğunu hissettiren dalga, tek bir dalgadır; elektromanyetik dalga!



Şekil 2. Işık, dalga şeklinde yayılır. Dalgaların yoğunlaşması ile foton adını verdiğimiz parçacık yapısını oluşturur. Böylece bir dalga üzerinde peşi sıra gelen foton parçacıkları bulunur. Aslında fotonların da iç yapısı dalga biçimindedir. Foton kuantalarının sıklığı frekans ve dalga boyunu oluşturur.

Elektromanyetik dalga dediğimiz şey ise, foton adını verdiğimiz minicik enerji paketlerini taşır (Şekil 2). Enerji kelimesi sizi korkutmasın. Max Planck adlı dahi (1858-1947), dalgaların, kuantada adı verilen küçük paketler taşıdığını, bu paketlerin sayısının (f), Planck sabiti (h) denilen bir sayıyla çarpılmasının da enerjiyi (E) verdiğini göstermiştir, yani $E = fh$. Demek ki enerji dediğimiz şey; dalga üzerindeki paketçiklerin belirli bir sürede gözümüze, ku-

lak zarımıza veya elimiz üzerine yapmış olduğu darbelerdir. Her neyse, bu paketler belirli aralıklarla duyu organlarımıza çarparlar. Çarpma sıklığına göre de beynimiz farklı yorumlar yapar (Şekil 3). Örneğin biraz seyrek çarparlarsa, o cismi kırmızı görürüz, ama sıklığı artınca renk maviye değişir. Biraz daha hızlansa mor olur, daha da hızlanınca artık gözümüzle göremeyiz, bazı özel detektörler gerekir. Çok sık olduklarında detektörlerle de alamayız ve algılarımız dışında kalırlar. Ama dikkat; yok olmazlar, sadece algılarımız dışında kalırlar, yani başımızda ama görünmez durumda! Yoksa odada biri daha var da ben mi göremiyorum?



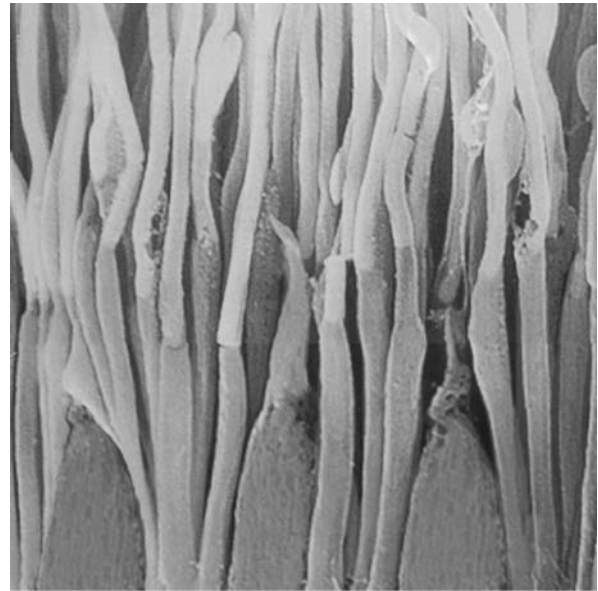
Şekil 3. Farklı dalga boylarında, yani farklı sıklıkta fotonların gelmesi durumunda, aslında renksiz olan ışığı, renkliymiş gibi algılarız. (Kamburoğlu 2005'den alınmıştır)

Şimdi bir deneme yapalım: Bir demiri ısıtalım. Isınan demire dokunduğumuzda sıcak olduğunu hissederiz, ama bir şey görmeyiz. Görmüyoruz diye, demirden bir enerji çıkmıyor değil. Tabii ki çıkıyor, ama çıkan dalganın üzerindeki kuantaların sıklığı az, bunun anlamı frekansı düşük ya da dalga boyu fazla demektir. Bu nedenle göremeyiz. Şimdi ısını artıralım. Demirin kor haline geldiğini görmeye başlarız. İşte, frekans artmış ve bu nedenle de enerjisi artmış, gözümüzün retinasında yaptığı darbe sayısı fazlaştırmıştır. Biz de neticede artmış bu kuanta sayısını, yani darbe sayısını, beynimizde “kor renginde” yorumlar ve görüyoruz deriz. Demir görünür bölgede bir dalga boyu yayıyordur. Sıcaklığını daha da artırsak, frekans da o derece artar ki, bir süre sonra yine görme sınırlarımızı aşar, çünkü mor ötesi, ya da x-ışınları sınırına erişmiş hale gelir. Bunu belki ısıtarak başaramayız ama röntgen cihazlarında anlayabiliriz. X-ışınlarını göremeyiz, fakat varlıklarını, yaptıkları etkilerden anlarız. Özetlersek; her cisim, -

273oC’ın üzerindeyse, foton yayar, yani ışık yayar. İster görelim, ister görmeyelim, her cisim mutlaka ışık yayar. Biz de bu ışınımı algılıyorsak, beynimizin yorumuna göre gördüğümüzü, duyduğumuzu ya da dokunduğumuzu söyleriz. Şu anda üzerinde oturduğumuz koltuğun içine gömülmememizi, işte, bizden ve koltuktan yayılan bu fotonların etkileşimine borçluyuz (Yalçın 2008)!..

Yukarıda söylediklerimiz, fizikte yeni bir dönemi başlatmıştır: kuantum elektrodinamiği. Kuantum mekaniği, fizik biliminin şimdilik en son aşamasıdır. Ders kitaplarında artık “kuantum bit, yerel olmama, dolaşıklık, tünelleme, parçacıklar arası etkileşme, Bose-Einstein yoğunlaşması, maddeye eşlik eden dalga ve alanlar ya da biyofotonlar gibi hiç de alışık olmadığımız türden kuantum biyolojisi” konuları işlenmektedir (Tarlacı 2009). Günümüzde her sistem, kuantum dinamikleri ile yeniden ele alınmaya başlanmıştır. Örneğin gözde olduğu gibi (Pumir 2008). Artık, görme dediğimiz şu sanal dünyaya girebiliriz.

EVREN = MADDE + IŞIK Pırl pırl parıldayan bir dünya



Şekil 4. Gözün retina kısmında ışığı ilk algılayan ve aksiyon potansiyeline çevirip, optik sinire aktaran rod ve koniler olarak adlandırılmış siliaların scan fotoğrafı.

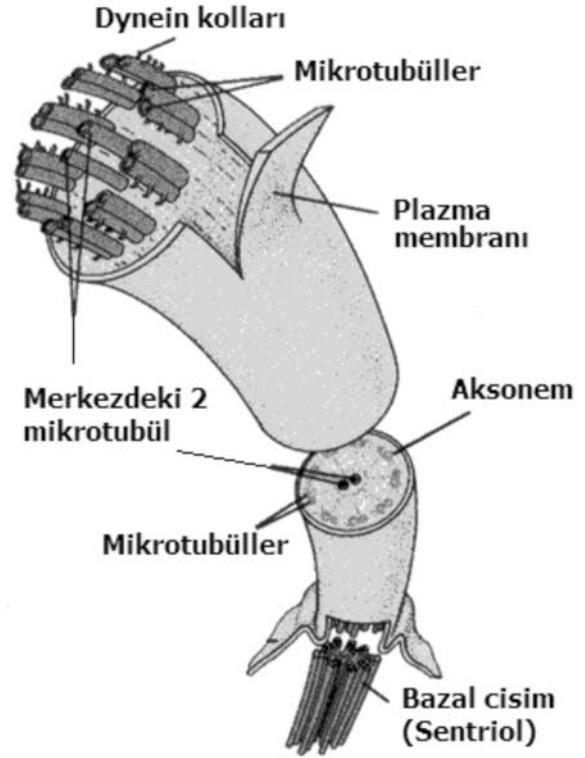
Evren; madde ve ışıktan meydana gelmiş bir “enerji sistemi”dir (Yalçın 2008). Bunu çevremize baktığımızda hemen fark ederiz. Çünkü çevremizde sadece masa, sandalye, dolap ve kitaplar ile birlikte bir de pencereden giren ışık vardır. Başka ne olabilir ki? Bizler ışınım sayesinde

etrafımızın farkında oluruz. Yani bir cismin elektromanyetik dalga şeklinde çevresine yaydığı fotonların.

Elektromanyetik ışınım duyu organlarımızdaki alıcılara çarpıp, bir sinyal oluşturur. Vücut, bu sinyallere göre tepki verir. Alıcı dediğimiz; hücrelerdir. Gözde retinada yerleşmiş fotoreseptörler gibi (Şekil 4). Kulakta ise elektromanyetik dalgalar stereosil adı verilen çok ince duyu kılcıkları tarafından algılanır. 10 pikometre uzunluğundaki bu siller “tip-links” ile birbirlerine bağlıdır. Hareket ettikleri zaman iyon kanallarının kapağı açılır ve potasyum iyonları hücreye girer. Bu ise zar potansiyelini değiştirerek, kalsiyumun hücreye akmasına yol açar. Akabinde nörotransmitterler devreye girerek, nöronlarda bir aksiyon potansiyeli belirir ve bütün bilgi beyin sapına, oradan da beyne gönderilir. Aynı olaylar dokunma duyusu için de geçerlidir: Derimizin altındaki dermis tabakasında somatosensörük alıcılar bulunur. Pacini cisimcikleri adı verilen bu alıcılar, titreşimlere tepki vererek gerilirler. Gerilim, aksonlarda iyon kanallarını açarak, sodyum girişini tetikler. Zar potansiyeli belli bir eşiği aştığı zamansa, aksiyon potansiyeli oluşur ve aksonlarla beyin sapına, oradan da beyne iletilir.

Dikkat edilirse olay hep aynı mekanizmayla işlemekte: duyarlı siliyalar elektromanyetik dalgaları alır almaz hareket etmekte, bazı kanalları açarak aksiyon potansiyeli açığa çıkmaktadır. Başlangıçta şaşırtıcı bir biyolojik süreç işler. Foton dediğimiz en küçük ışın paketçikleri reseptörler tarafından emilmekte!. İlginç olanı; tek bir fotonun bile emilmesinin reseptör potansiyelinde ölçülebilir bir değişime yol açıyor olmasıdır (Gegenfurtner 2005). Demek ki foton, yani ışık, hücrenin bir organeli ile etkileşime girmekte ve neticede hücre de buna bir tepki vermekte. Vücudumuz çok hücrelidir. Dış dünyaya açılan kısmındaki yüzeyel hücreler, duyu organlarımızı oluştururlar: göz, kulak, burun, dil ve deri gibi. İç taraftaki hücreler ise kendi aralarında birbirleri ile etkileşimde bulunurlar. Bu etkileşimlerini parakrin ya da otokrin yolla gerçekleştirirler. Yani bir hücre ya etrafındaki diğer hücrelerden sinyal alır veya verir, ya da kendi kendini uyarır. Her ne olursa olsun, hücrelerimiz daima alert halindedir, tüm alıcılarını çevreye açmışlardır. Aynen radarlarda olduğu gibi. İşte, kuantum elektrodinamiği, hücrelerin çevreleri ile olan haberleşmelerini, daha açık ifadeyle çevrelerinden bilgi almalarını tam anlamıyla izah etmemizi sağlamıştır.

Babalarımızdan Aldığımız En Güzel Hediye: ANTENLERİMİZ!



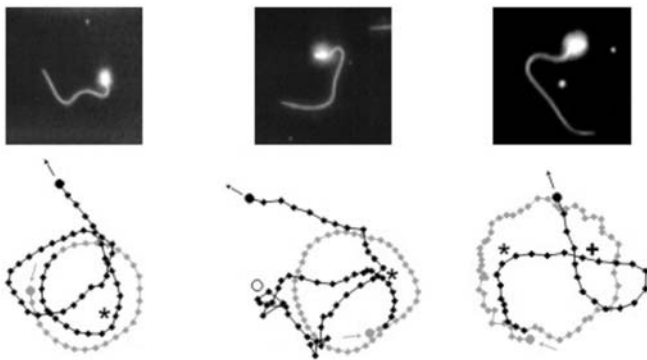
Şekil 5. Sperm kuyruğunun ince yapısı.

Vücudumuzun her hücresinin, çevresindeki sinyallere açık olduğunu söyledik. Bu sinyalleri alan anten ise siliyalardır. Vücudumuzda milyarlarca hücre bulunur. Bütün bu hücrelerin kaynağı ise, zigot dediğimiz tek hücremizdir. Zigotu yaparsa, sperm ve oosit. Spermin anteni de kuyruğudur, yani flagellası (Şekil 5). İlginç olanı; bu antenin kumanda merkezi görevini yapan sentrozomunun, spermden oosite verildiğidir. Yani oositin anteni döllenme öncesinde kaybolur, yerine spermden yeni bir anten gelir. Zigottaki anten, bu durumda, spermden gelen antendir, yani babanın anteni. Daha sonra zigot çoğalıp vücudumuzu yaptığına göre, vücudumuzdaki bütün hücrelerin antenleri, diğer ifadeyle silia ya da flagellaları sperm kaynaklı olmalı, yani baba kaynaklı! Babamızdan aldığımız en güzel hediye!

Gelelim spermlerin duyu sistemlerine. Acaba bir spermatozoa da, gelişmiş bir insan vücudu gibi, çevresini algılayabilmekte mi? Madem ki duyulara sahip tüm insan vücudu tek bir sperm hücresinden geliyor, o halde spermin de primitif bir duyumsama mekanizması neden olmasın?.

Aslında böyle bir fonksiyonun var olabileceği, geçmiş

yıllarda akla bile gelmezdi. Ama ilginç bir gözlem bizleri bu düşünceye sevk etmiştir: Denizkestaneleri embriyo gelişiminde yaygın olarak kullanılan biyolojik organizmalardır. Onlarda da sperm, yüzerek yumurtaya yaklaşır. The Institute of Neurosciences and Biophysics'de (INB 2004) yapılan araştırmalar, denizkestanelerinde resact adı verilen kemotaktik özellikte bir proteinin varlığını ortaya koymuştur. Yumurtadan salgılanan bu protein, spermi kendine doğru gelmesi için uyarır. Araştırma konusu; bu cezp edişin nasıl gerçekleştiğidir. Araştırmacılar, sadece bir adet resact molekülünü bir kafes içine yerleştirmiş ve bu kafesi de bir sperm kümesinin tam ortasına bırakmışlardır. Bu sırada yapılan gözlemlerde, spermier kafesin etrafında serbestçe dolaşmaktaydılar. Tam spermierin sakın sakın yollarına devam ettikleri esnada, bir lazer ışını gönderilerek içinde resact bulunan kafes parçalanır. Kafesin parçalanmasını takip eden birkaç saniye içerisinde tüm spermier, kafesten serbest kalan bu bir tek moleküle doğru adeta koşmaya başlarlar (Şekil 6). Hemen arkasından, spermierin molekül etrafında yığıldıkları görülür. İlginç olanı, bu bir adet molekülün henüz biyokimyasal bir etki yapabilecek miktarda olmamasına rağmen, spermier hareketlendirmiş olmasıdır. Eğer ne bir kimyasal ne de temasa bağlı bir etkileşim olmamışsa, nasıl oluyor da spermier bu molekülden haberdar olup, kuyruk hareketlerini artırıp, yönlerini de bu moleküle çevirip koşuşturmaya başladılar? İşte, araştırmacıların üzerinde durdukları konu buydu ve neticede molekülün atomik seviyede, bunu proton olarak tanımlamışlardır, bir etkileşimde bulunabileceği kanısına vardılar. Biraz açarsak, tek bir resact molekülü etrafa yay-



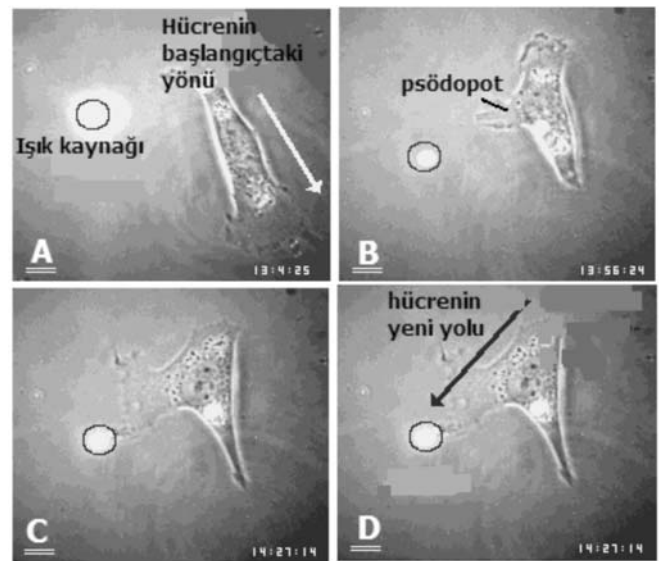
Şekil 6. Arbia punctulata türü denizkestanesinin salgıladığı resact proteinini gören spermier, derhal normal hareketlerini terk edip, bu moleküle doğru yönelirler. Yukarıda 3 ayrı spermierin hareket yolları verilmiştir. Açık renkli olan yol, resact'ı görmeden önce yaptıkları hareketi gösteriyor. Koyu renkli trase ise, molekülü görür görmez değiştirdikleri hareket yolu. Yollarını ne kadar süratle değiştirdiklerine ve uyarının kaynağına doğru hareket etmeye başladıklarına dikkat edin.

dığı "fotonları" ile spermier uyarılmış olabilirdi!

Fotonlar ile sperm uyarıldığı zaman, önce membranına bağlı olarak bulunan guanyl siklaz enzimi aktifleşir. Aktifleşen guanyl siklaz, cGMP'ı uyarır, bu da protein kinaz A ve G aracılığıyla ilgili kanallarındaki proteinlere fosforu bağlayarak, kanalları açar ve neticede hücre içine kalsiyum akışını sağlar. Bu kanallar voltaj bağımlı oldukları için, membranın içi ve dışı arasında polarizasyon artışı ile açılırlar. Yani, elektriksel bir uyarım söz konusudur. İçeri giren kalsiyum da derhal motor sistemlere bağlanarak, sperm kuyruğunun hareket etmesini gerçekleştirir.

En azından 500 milyon yıldır, hayvanlarda bu mekanizma ile spermierin aktive oldukları bilinmektedir. Memelilerde de hemen hemen benzer mekanizmanın işlediği kabul edilmekte. İşte bu çalışma, spermierin fotonu alayıp, ona doğru yöneldiğini göstermesi bakımından çok önemlidir. Buradan çıkaracağımız sonuç, spermierin ışığa doğru yöneldikleri olmalıdır. Böyleyse, spermierin üzerine fener tuttuğumuzda da, fenerin ışığına doğru gelmelidir. Ama mikroskop ışığı altında bunu görmüyoruz. Belki de spermier etkileyen elektromanyetik dalgaların enerjisi, diğer bir deyimle dalga boyları spesifik! Ya da, sürekli değil de ışığın pulsatil gelmesiyle ilişkilidir. Bu konuda kesin bir veri henüz elimizde yok. Ama, hücrelerin ışığa karşı yöneldikleri konusunda başka çalışmalar da mevcut.

Her Hücrenin Gözü Vardır



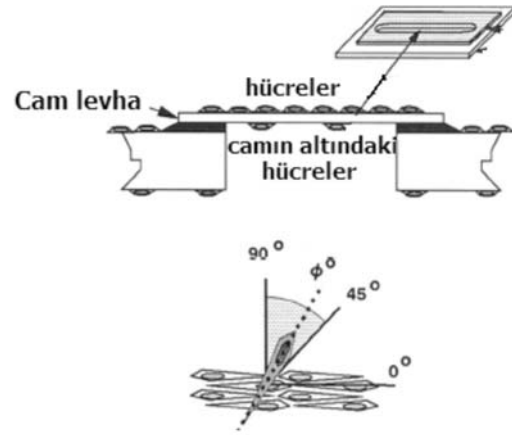
Şekil 7. A. Başlangıçta hücre, beyaz ok ile gösterilen yönde ilerlemekte. B,C. Işığın parlamasıyla birlikte aniden ışık yönünde yeni bir kol çıkarmakta. D. Hücre, bu kol yardımıyla ışığa doğru yönünü değiştirerek ilerlemeye başlar.

Chicago Üniversitesi Moleküler Biyoloji Bölümü'nden Albrecht-Buehler, 1995 yılında, 22 ay süren çabaları neticesinde fare fibroblast hücrelerinin ışık karşısındaki hareketlerini incelediğinde, son derece şaşırtıcı sonuçlar elde etti. Buehler, yaklaşık 800 hücreden oluşan kümenin ortasına bir adet mikroskobik ışık kaynağı yerleştirdi. Kaynak-tan, saniyede bir kez parlayacak biçimde, dalga boyu 800 ile 900 nm arasında kızılötesi ışınları çıkmaktaydı. Ortamın ısı ve biyokimyasal içeriği, hücreleri etkilemeyecek şekilde ayarlanmıştı. Tüm olayları videoya kaydetti. Bakın neler oldu:

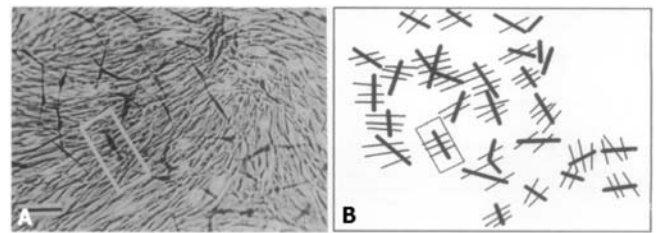
Işığın yanmasıyla birlikte hücrelerin davranışları da aniden değişmişti. Hücreler adeta ayaklanmış, yanlarından psödopotlar şeklinde kollar çıkarmaya başlamışlardı. Bu kolların yardımıyla da, büyük bir gayret içerisinde, normal istikametlerini bırakıp, ışığın geldiği yöne doğru ilerlemeye başladılar. O derece uyarılmışlardı ki, bazıları tam 180° yön bile değiştiriyorlardı (Şekil 7).

Normal mikroskobik gözlemlerde biz hücrelerin neden kendilerine göre bir yöne gittiklerini göremiyoruz. Bunun izahını yapmak için araştırmacılar, ışığın dalga boyunu değiştirdiler. O zaman görüldü ki, hücrelerin büyük kısmı, dalga boyu 800 ile 900 nm arasındayken ışığı fark ediyorlardı. Oysa bizim gözümüz, dalga boyu yaklaşık olarak 397 nm ile 723 nm sınırları arasında olan ışığı görür. Demek ki, diyor uzmanlar, hücreler bizim göremeyeceğimiz bir şiddetteki ışığı fark etmekte (Şekil 3). Daha da ilginç, bu çalışmada kullanılan kızılötesi ışının herhangi bir fotokimyasal etkiye bulunamayacak kadar düşük enerjiye sahip olmasıydı. Bunun önemi, hücrelerin harekete geçmelerinin, moleküllerinin kimyasal bağlarında bir kırılma ya da bozulma olmaksızın gerçekleşmiş olduğudur. Yani olay, tamamen fotonun elektriksel etkisiyle gerçekleşiyordu, bir rezonans söz konusu değildi. Aynen bitkilerde klorofilin ışığı soğurması gibi. Diğer yandan, eğer hücrelerin arasına metal bir levha konursa hücreler birbirini fark edememekte, ama cam konulduğunda fark edebilmekte (Albrecht-Buehler 1992). Aynen bizim pencereden baktığımızda bahçeyi gördüğümüz, ama çelik dolabın içindeki eşyaları göremememiz gibi. Demek ki hücreler arasındaki iletişim tamamen elektromanyetik bir olayla gerçekleşmekte. İçinde yaşadığımız evrenimizde elektromanyetik dalgaların kuvvet taşıyıcı parçacıkları foton olduğuna göre, bu iletişimi sağlayan ışık olmalı. Kısacası, hücre ışığı görmüştü!..

İyi de, bu çalışmada suni ışık kaynağı kullanılmış. Oysa hücreler in vivo şartlarda da kendi aralarında haberleşmekte, yani birbirlerini görebilmekte. Görme işlevi ışığın tanınmasıyla olduğuna göre, doğal ortamlarında hücreler ışık mı yaymaktalar? Evet, gerçekten de, canlı her hücre, içindeki organellerinin metabolik faaliyetleri sonucu açığa çıkan kızılötesi ışığın dalga boyuna yakın bir ışıma yaparlar, yani foton yayarlar (Şekil 8, 9). Özellikle lizozimler, böyle elektromanyetik dalga yayan en bilindik hücre organelidir. Bunların dışında mitokondriler ve peroksizomlar da benzer ışımayı yaparlar (Albrecht-Buehler 2005). Canlı hücrelerinin yaydıkları ışığı, önümüzdeki yazımızda daha ayrıntılı olarak inceleyeceğiz.



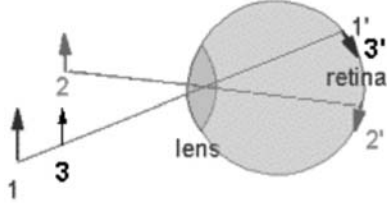
Şekil 8. Bir cam levhanın üzerine ve altına fibroblastlar yayılırsa, 7 saat sonra alt yüzeydeki hücreler, değişik açılarda kendilerini yönlendirirler. Deneyin sonucu Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 9. Koyu renkli çizgiler fibroblast hücrelerini göstermekte. A'da, cam levhanın alt yüzeyindeki canlı hücreler görülmekte. 7. saatin sonunda bu hücreler, camın üst yüzeyindeki (B) immotil hücrelerin doğrultuları ile aynı uzantıda, dönerek pozisyonlarını ayarlamışlar. Bunlardan bir tanesi çerçeve içine alınarak gösterilmiştir. Alt yüzeydeki bu hücre, üst yüzeydeki hücreyi görerek, doğrultusunu onunla aynı paralelliğe gelecek şekilde yönlendirmiş durumda. Burada hücreler arası biyofoton haberleşmesi söz konusu olabilir..

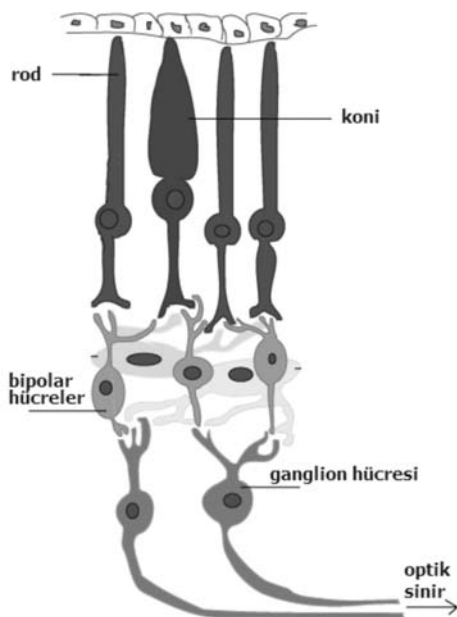
Gelelim bir hücrenin, konumuz sperm olduğuna göre bir spermatozoanın, görme organının neresi olduğuna. Daha önce, bizim gözlerimizin nasıl gördüğüne bir göz atalım.

Nasıl Görüyoruz?

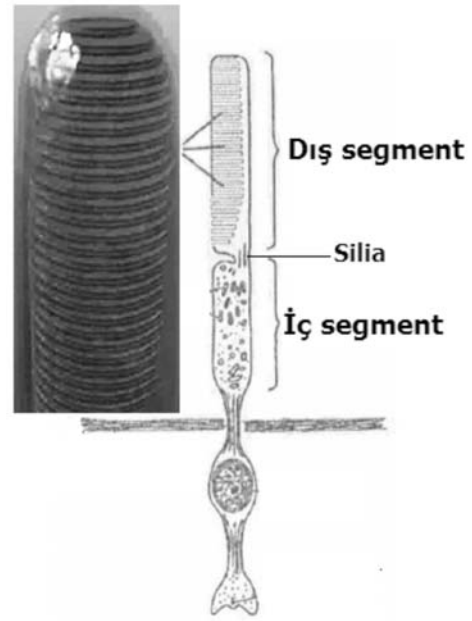


Göz küremize gelen ışık, öndeki lensi geçtikten sonra, arka duvardaki retina üzerine düşer. Işığın algılanması, işte tam burada gerçekleşir. Işık dalgası burada aksiyon potansiyeline çevrilerek, optik sinir üzerinden beyine gönderilir. Yani, ışık retinaya çarpınca bir elektrik sinyali çıkar, bu da optik sinirle beyine taşınır. Hemen ilginç bir yorum: Bu durumda, gördüğümüz “elma” da aslında bir grup elektrik sinyalinden ibaret olmuş oluyor! Elmadan gelen elektrik dalgalarının frekansını değiştirsek, sanırım portakal göreceğiz. Doğrusu, “pireyi deve yapanlara” şaşmamak gerek!

Retinada iki tip hücre bulunur: rod ve koniler (Şekil 10). Rodlar siyah-beyaz, koniler ise renkli görmeyi sağlarlar. Temelde bunlar ince çubuklar şeklinde olup benzer yapıdadırlar. İnsan gözünde yaklaşık 6 milyon koni ile 120 milyon rod vardır (Kamburoğlu 2005). Dış segmentleri değişime uğramış siliyalar olup, düzenli yassı kese grupları veya zardan yapılmış disklerden oluşmuştur (Şekil 11). Bir kez daha tekrar edelim: “Retinadaki ışığı algılayan hücrelerin dış segmentleri denilen kısımları, siliyalarının uzan-



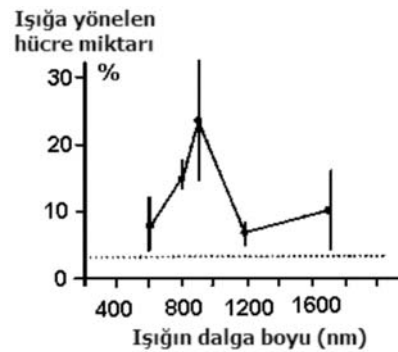
Şekil 10. Retinadaki rod ve koniler, ışığı optik sinire aktarırlar.



Şekil 11. Rod ve konilerin şematik yapıları. Bu çubuklar, ortada bir siliya, bunun da üst ve aşağı taraflarında dış ve iç segmentlerden meydana gelirler. Dış segment, siliyadan gelişen membran katlantılarından oluşmuştur.

tılıdır.” Dış segmenti yapan bu kese ve diskler, ışıkla reaksiyona girerek görme yollarında aksiyon potansiyellerini başlatan ve rodopsin ya da renk pigmenti adı verilen ışığa duyarlı fotosensitif bileşikler içerir. İç segment de ise mitokondriler bulunur. Mitokondriler fotoreseptör işlevi için enerji sağlamada önemli rol oynamaktadır (Dikkat! Spermin mitokondrisi de, siliyalara benzer yapıdaki flagellumun etrafında yerleşmiştir.).

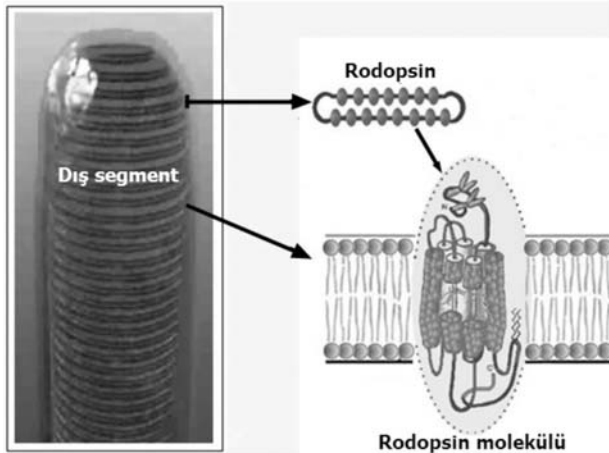
Dış segmentteki membranların içine gömülü bulunan rodopsin; opsin adlı proteinlerle, aslı A vitamini olan retinollerden meydana gelmiştir. Şimdi, ışığın retinaya geldiğini düşünelim. İnsanda rodopsin molekülü sadece dalga boyu 397 ile 723 nm arasındaki ışığı tanır, diğerlerini görmez (Şekil 12). İlginç olanı da zaten budur. Belki çevre-



Şekil 12. Kaynaktan dalga boyu 800-900 nm olan ışık yayıldığında, deney hücrelerinin büyük kısmı fark etmekte. Oysa gözümüz bunu fark etmez.

mizden başka dalga boylarında bir sürü ışık da gelmekte ama gözlerimiz bunu algılamadığı için, biz yok sayarız. Kim bilir, belki çevremizde bir şeyler daha var da, biz görmüyoruz!

Rodopsin molekülünü oluşturan elektronlar ışığı görür görmez, bununla gelen fotonları soğurur, yani gelen enerjiyi yutar (Şekil 13). Aldığı bu enerji ile kendi atomlarının yörüngelerindeki elektronlar bir seviye yükselerek kararsız duruma geçerler. Tekrar eski konumlarına geri döndüklerinde ise, önceden aldıkları enerjiyi, yeni bir foton şeklinde etraflarına yaymaya başlarlar. İşte bu sırada, bazı atomlar birbirlerinden ayrılır ya da yeni birliktelikler oluştururlar, yani moleküllerin yapıları bozulur. Biz buna “moleküllerin yapısal değişikliğe uğraması” diyoruz. Tam bu noktada bir parantez açalım: Bahsettiğimiz atomlardan çıkan yeni fotonlara biyofotonlar adı verilir. Biyofotonlar vücudumuzdaki hücrelerden sürekli olarak yayılırlar ve etraflarındaki başka moleküllere enerjilerini naklederler. Fizikte yeni konsept; biyofotonlar ile olan hücreler arası haberleşmedir. Daha önce de belirttiğimiz gibi, bu konuya ileriki yazımızda döneceğiz. Şimdilik parantezi kapatalım.



Şekil 13. Dış segmentteki membran katlantıları üzerinde dizilmiş rodopsin molekülü. Işık içindeki fotonlar rodopsine ulaştıklarında soğurulurlar, yani rodopsin molekülünü oluşturan atomların etrafında dönüp duran elektronların içerisinde yutulurlar. Yutulan enerji kaybolmaz, elektronu bir asansör gibi yukarı kaldırır. Ama elektronlar milisaniyeler içerisinde tekrar eski yerlerine düşerken, yuttukları bu enerjiyi burunlarından çıkarırlar! Enerji çıkması demek, yeni bir fotonun yayılması demektir. Yayılan bu yeni foton da (biyofoton) aynı mekanizma ile komşu atomların elektronlarını uyarır. Bu kaskad peşisıra tekrarlayarak, belli bir elektrik potansiyeli yaratır ki, bu da sinirlerle beyne kadar taşınır. Netice de, taaa başlangıçta gözümüze giren ışıktaki fotonları, beynimizde yorumlayarak, bir anlam veririz.

Rodopsin molekülünün yapısında meydana gelen

elektromanyetik değişimler sonucu rodaların içinden dışarı pozitif elektrik yüklü sodyum iyonu kaçıışı başlar ve neticede membran potansiyeli artar. Çünkü dışı pozitif iç tarafı ise negatif kalmıştır. Buna “hiperpolarizasyon” diyoruz. Membranın iki yanında artan bu elektrik farkı (-40 mV) bir aksiyon potansiyeli yaratır ki bu da nöronlarla elektrik akımını beyne kadar iletir.

Gözümüze gelen ışığın içindeki tek bir foton, reseptör membranı üzerinde 1 mV'luk potansiyel oluşturur. Yani, sadece 30 foton bile, bir şeyler görmemize yetecek kadar uyarılma meydana getirebilir. Fotonların geliş sıklıklarına göre ışığı renkli olarak algılarız. Fotonlar rodopsine çarpınca, iyon kanallarının kapıları açılır veya kapanır. Neticede, bu 1 adet foton, 10 bin kalsiyum ve milyonlarca da sodyum iyonunun hücre dışına akmasına yol açar. Bu da membran potansiyelini oluşturur.

Spermin Gözü: SENTRİOL

Şimdi esas konumuza dönelim: Sperm nasıl görür? Önce gözümüzün retinasındaki görme reseptörlerinin, yani rodopsini taşıyan dış segment membranının nereden geldiğine bir bakalım: İnsan fötüsü daha 15-16 haftalık iken nöroblast zonu üzerinde, fotoreseptörleri oluşturmak üzere ilk silia oluşumu başlar (Narayanan 1999). Yapılan çalışmalar, gerçekten de dış segmentin siliyadan geldiğini ortaya çıkarmıştır (Şekil 14) (Northwestern). Yani, siliyayı yapan mikrotübüller yukarı doğru uzayarak, dış segmentin kıvrıntılı membran yapısını oluşturmaktalar. Diğer bir ifadeyle, görme antenlerinin kaynağı siliyalardır. Bunun önemi ise, siliyaların vücut hücrelerinin hemen hepsinde de bulunuyor olmasıdır. O halde her hücre, siliyası sayesinde görmekte! Son birkaç sene içerisinde, algılama mekanizmalarımızın temelinde siliyaların rol aldıkları anlaşılmıştır. Siliyaların yapısını detaylı olarak incelediğimizde, köklerinde bir sentriol bulunduğunu görmekteyiz. Flagellada buna “bazal cisim” adı da verilmekte. Dikkat ederse-niz, aynen spermin kuyruğunun başlangıcında yerleşmiş olan sentriolü akla getirmekte. Vücudumuzdaki en gelişmiş siliyal yapı spermatozoada bulunur. Spermin siliyası, biraz farklı olup, flagellum diye bilinir. Bu nedenle de, spermin flagellumu oldukça ayrıntılı araştırılmaktadır.

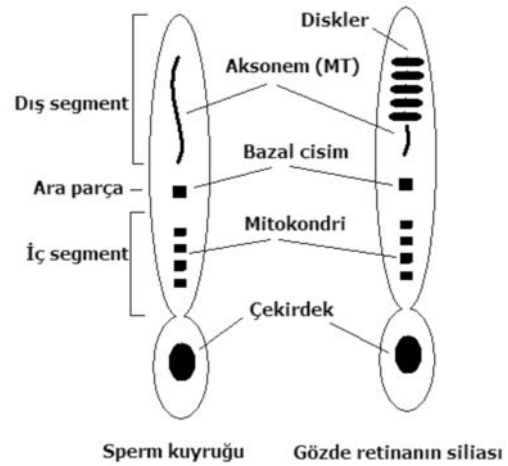
Şekil 7’de gösterildiği gibi, eğer yakınında ışık yayan bir kaynak varsa, hücre, bu sperm de olabilir, o kaynağa doğru hareket etmekte. Acaba hücrenin ışık kaynağına

doğru hareketlenmesi emrini veren merci, hücrenin neresindedir? Deneyler, ışık kaynağının, hücrenin sadece merkezinden birkaç mikron uzaklıkta bulunması durumunda hücre tarafından algılandığını ortaya koymuştur. Bunun anlamı, ışığı gören organelin hücrenin merkezinde olduğudur. Hücrenin merkezinde üç organel bulunur: çekirdek, sentriol ve Golgi. Bunları ayırt etmek için fibroblastların önce çekirdekleri çıkarılmış ve deney tekrarlanmış, sonuçta hücrelerin hala ışığa yöneldikleri gözlenmiştir. Demek ki hücrenin ışığı tanımasında çekirdeğin bir rolü yok! Benzer şekilde Golgi de elimine edildiğinde, yine hücre ışığa doğru hareketini sürdürmekteydi. O halde, diyor araştırmacılar, geriye tek olası organel kalıyor: sentriol. Zaten yukarıda izah ettiğimiz gibi; gözün reseptörleri de sentriollerden gelişen siliyalarda bulunmaktadır. Kısacası göz, sentrozoma ve içindeki sentriole dayalı bir mekanizmayla görmekte, diğer hücreler de sentriole dayalı benzer mekanizmayı kullanarak görmekte. Sperm de gelişmiş bir sentriole sahip olduğuna göre, onun da aynı mekanizmayla görüyor olduğu çıkarımı yanlış olmaz (Şekil 15).

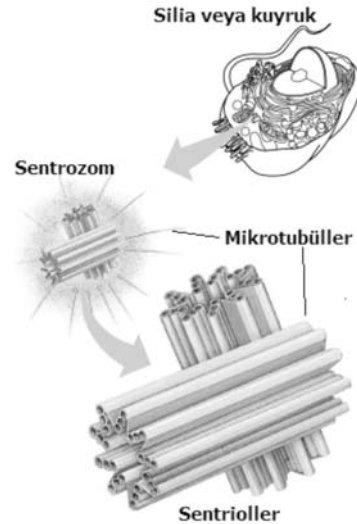


Şekil 14. Retinada ışığı algılayan hücrelerin EM görüntüsü. Dış ve iç segmentler arasında silia bulunur. Silianın tabanında bazal cisim ve sentriol vardır. Silianın yapısını oluşturan mikrotübüller uzayarak, dış segmentin kıvrıntılı membran yapısını oluştururlar. Rodopsin molekülü, işte bu membran yapısı içerisine gömülmüştür.

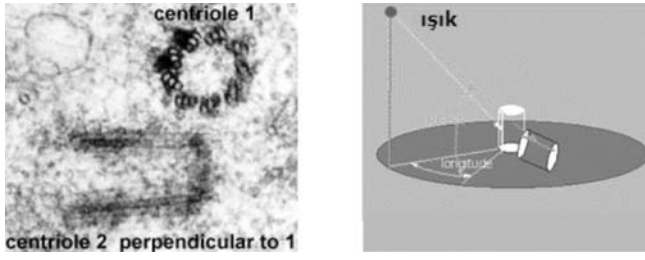
Gelelim spermin sentriolünün nasıl gördüğüne. Sentrioller, hücrenin hemen çekirdeğinin yakınında yerleşmiş,



Şekil 15. Siliaların yapısı hemen hemen aynıdır. Spermde buna flagella, yani kuyruk; göz de ise retinasındaki ışığa duyarlı silia adını veriyoruz. Her ikisinde de ortada bir bazal cisim vardır. Burada sentriol bulunur. Sentriol 9+2 yapısında mikrotübüllerin çıktığı noktadır. Spermde uzayarak kuyruğu yaparken, gözde kısa kalmıştır ve devamında yatay diskler şeklinde membran katlantılarının yapar. Diskler üzerinde ise ışığa duyarlı fotoreseptörler bulunur. İleri sürülen öneri; spermde de gözdeki gibi mikrotübüllerin ışığa duyarlı olup olmadıklarıdır. Göz silialarındaki ışığa duyarlılık, spermin kuyruğundaki sentriollerin mikrotübülleri üzerinde varsa, bunlar da ışığı algılayabilirler. Belki bu nedenle, hücreler kızılötesine yakın dalga boyundaki ışığı görerek, ona doğru hareket yönlerini değiştirmekteler. Palazzo 2007.

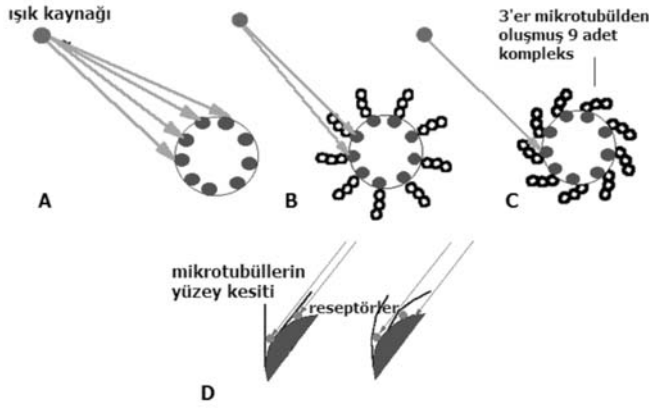


Şekil 16. Sentrozom hücre içinde, çekirdeğin hemen yanında yerleşmiştir. İçinde sentrioller bulunur. Sentrioller 2 tane olup, birbirine dik konumda bulunurlar. Silialar veya flagellum söz konusu olduğunda, sentrozom "bazal cisim" adını alır ve hücrenin hemen yüzeyine yakın bir ucuna gider. Buradan spermde kuyruk, örneğin gözde ise silia çıkar. Hücre içinde organellerin bir yerden bir yere taşınmaları söz konusu olduğunda ise, sentrozom çekirdek yakınındaki yerini korur. Buradan mikrotübüller çıkarak çevresine doğru yayılırlar. İşte, sinyallerin hücre içinde iletişimi bu mikrotübüller üzerinden yapılır.



Şekil 17. İki sentriol hücre içinde birbirine dik açı yapacak şekilde bulunurlar. Bu sayede, ışık kaynağının hem uzaklığını hem de yüksekliğini net biçimde anlayabilirler.

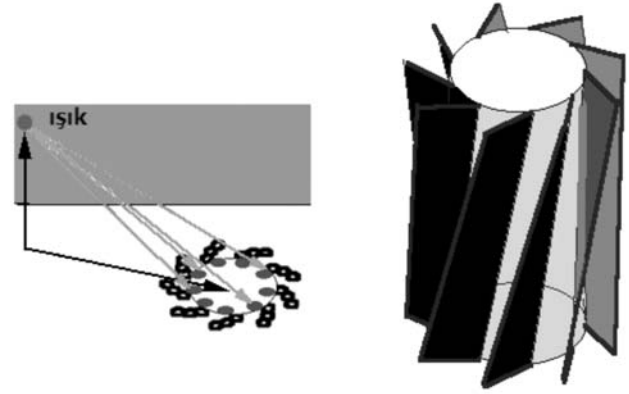
bir çift organeldir. Birbirlerine dik açı yapacak şekilde yerleşmişlerdir (Şekil 16, 17). Her bir sentriol, 9 adet mikrotübül tripletine sahiptir. Bu mikrotübüller, bir daire şeklinde ve birbirleriyle belli bir açı yapacak biçimde dizilirler. Mikrotübüllerin üzerinde ise ışığa duyarlı reseptörler bulunur, aynı gözde olduğu gibi. İşte, mikrotübüllerin bu şekilde düzenlenmiş olmasının önemi de budur: ışığı en iyi biçimde algılamak ve yorumlamak. Aslında algılama işini sentrioller, yorumlamayı da sentrioller çevreleyen ve sentrozom adı verilen matriks yapar. Biz, sentriollerin ışığı nasıl gördüklerine bakalım.



Şekil 18. A. Eğer mikrotübüller üzerinde reseptörler (yuvarlak noktalar) dışarı açık konumda dizilmiş olsalardı, ışığı her reseptör de algılayacaktı. Oysa ideal bir gözde, ışık ve reseptör bire bir tarzda karşılıklı etkileşime girerler. Burada bire bir şartı ihlal edilmiş durumda. B. Reseptörlerin aklını karıştırmamak için, önlerine mikrotübülleri koyabiliriz. Bu durumda ışık daha az sayıda reseptöre düşecek, mikrotübüller, ışığın diğer reseptörlere düşmesini engelleyecektir. İdeal bir göze biraz daha yaklaşmış olduk ama bire bir hala indirgeyemedik. Çünkü bu durumda bile ışık, aynı anda 2 reseptör üzerine düşmekte. C. Bu sakıncayı gidermek üzere, mikrotübülleri, hem kavisli hem de yukarıdan aşağı doğru açı yapacak biçimde yerleştirebiliriz. İşte, şimdi ideal göz modelini bulduk. Artık bir ışık dalgası, hangi yönden gelirse gelsin, sadece ve sadece bir tek reseptör üzerine düşecektir. D. Üç mikrotübül yan yana dizildiğinde, düz değil de, biraz kavis yaptıklarında, bu kavisin ışığın hemen yakınındaki diğer reseptör üzerine düşmesini nasıl engellediği görülmekte.

Eğer ışığı algılayacak reseptör bir tane olsa, çevreden gelen her ışık huzmesi, aynı reseptöre düşeceği için hücre ışık kaynakları arasında bir ayırım yapamayacaktı. Birden fazla reseptör yan yana dizilse, o zaman ışıklar bütün reseptörler üzerine aynı zamanda düşecek ve yine kaynakları ayırt edemeyecekti. Oysa reseptörler, aralarında bariyerlerin bulunduğu ve belirli açılarla dizilirlerse, değişik kaynaklardan yayılan çok sayıda ışık huzmesinden sadece bir tanesi, bir reseptörle karşılaşabilecek ve sentriol de sadece bu ışığa adapte olup, ona doğru gidebilecektir (Şekil 18).

İşte, sentriolü oluşturan 9 adet mikrotübül kompleksinin, birbirleri ile farklı açılarda ve kavislerde yerleşmiş olmaları, hücrenin sadece bir ışık kaynağına adapte olmasını sağlaması bakımından son derece önemlidir (Şekil 19).



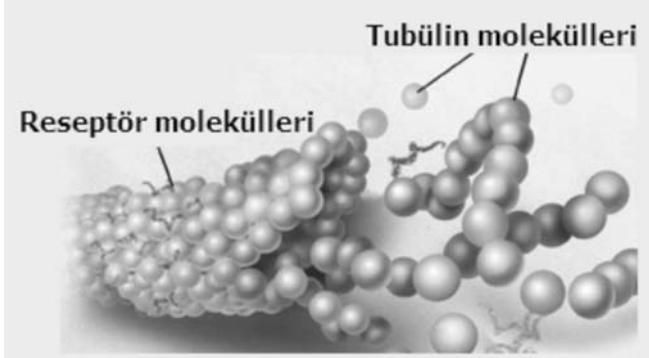
Şekil 19. Mikrotübüller yukarıdan aşağı doğru meyil yaparak indikleri için, ışınlar hangi yükseklikten gelirlerse, üzerine düştükleri reseptör sayısı da değişecektir. Bu da etkileşen reseptör sayısına bağlı olarak ışığın hangi yükseklikten geldiğinin de anlaşılmasını sağlayacaktır. Sağdaki şemada, mikrotübüllerin yukarıdan aşağı doğru yerleşmelerinde yaptıkları eğim görülmekte. Her tubülün iç yüzeyine düşen ışık huzmesi, yüksekliğine bağlı olarak değişik sayıda reseptörü etkileyecek, bu da neticede ışığın konumunun daha iyi yapılmasını sağlayacaktır.

Şimdi, anlattıklarımızı toparlayalım. Sentioller, bir hücrenin, konumuzda spermin, gözleri olarak işleyebilirler. Çünkü:

1. Sentioller, birbirine dik konumda yerleşmiş bir çift organeldir.
2. Yukarıdan aşağı doğru eğimli tarzda uzanırlar.
3. Eğimli uzanmaları nedeniyle, bir tubül kompleksinin üst kısmı yanındakinin alt kısmını kapatır. Böylelikle ışık, kesintisiz olarak sadece bir mikrotübül kompleksi üzerindeki reseptör grubunu etkileyebilir.
4. Bir sıradaki 3 mikrotübül, hafif kavis yapacak biçimde

yan yana dizilmişlerdir. Bu sayede, ışığı en uygun şekilde reseptörlere yönlendirme kabiliyetine sahip olmuşlardır.

Spermin Optik Siniri: Mikrotübüller



Şekil 20. Mikrotübül yapısı. Mikrotübüller, tubülin moleküllerinin üst üste yığılmasıyla yapılanırlar. Aralarında ise sinyallere duyarlı reseptörler gömülmüşlerdir.

Spermin sentriolünün bir göz gibi işlev gördüğünü açıkladık. Etraftan gelen ışık içindeki fotonlar, sentriollerin üzerindeki reseptörlere çarparak, aksiyon potansiyeli dediğimiz bir çeşit elektrik sinyali oluştururlar. Gözümüzde de, tek bir fotonun bile reseptör potansiyelinde ölçülebilir bir değişime neden olduğu gösterilmiştir. Bu, günümüzde doğrudan tek tek reseptörler üzerinde yapılan fizyolojik ölçümlerle doğrulanmıştır (Gegenfurtner 2005). Spermin sentriolü üzerinde bulunduğu ileri sürülen reseptörlerin, gözümüzdeki rodopsin adlı reseptörlerle aynı olup olmadığı, henüz aydınlatılmış değildir. Ama bununla birlikte, benzer bir reseptör sisteminin bulunduğu kesindir. Gözde, ışığın meydana getirdiği elektrik sinyali ganglion

KONUŞAN HÜCRELER

Kaliforniya Üniversitesi'nden Jeremy Reiter'a göre; silialar son derece kompleks görevler üstlenmiş, hücrenin bir kenarından dışarı uzanmış organeller. Böbrekten deriye, beyinden pankreasa kadar hemen hemen bütün hücrelerde bulunmakta. Gözümüzde rod ve koniler olarak isimlendirdiğimiz görme hücreleri, aslında biraz değişikliğe uğramış silialardan başka bir şey değildir. Yapılarında taşıdıkları opsin adlı protein sayesinde ışığı yakalarlar. Işığın kimyasal aracı maddelere çevrilmesi de yine silia içinde gerçekleştirilir. Reiter, göz dışında da siliaların fonksiyonlarını araştırmış olup, neticede, bir antene benzer şekilde "sinyal algılanmasında" çok önemli olduklarını ortaya koymuştur. Ama asıl çarpıcı buluşları: "Siliaların, diğer hücrelerden gönderilen sinyalleri de algılayabildiğidir." Bunun ilginç sonucu, bir hücrenin ne zaman bölüneceğine ya da nasıl bir hücre olacağına silianın karar veriyor olmasıdır. Reiter bu yolla hücrelerin birbirleri ile konuşabildikleri görüşüne de sahip olduğunu açıkça ifade etmiştir (Reiter J 2006).

SENTROZOMA KISA BİR BAKIŞ

Sentrozom, ilk kez 1888 yılında Boveri tarafından tanımlanmıştır. Boveri'nin tanımına göre sentrozom çift bulunuyor, hematoksilen ile koyu boyanıyor ve etrafa aster iplikçikleri yayıyordu. Sentrozom aynen hücrenin çekirdeği gibi, zamanı gelince otomatik biçimde kendini çoğaltabilmekteydi de. Böylelikle bir kopyası yavru hücreye geçiyordu. Sentrozom yüksek bitkilerde bulunmaz. Oysa hayvanlar dünyasında çok sağlam bir yere sahip olup, en eski üyelerinden beri günümüze kadar koruna gelmiştir. Eğer önemli bir organel olmasa, çoktan kaybolması gerekirdi.

Sentrozom bir mikrotübül organizasyon merkezi olarak çalışır, yani hücre bölünürken interfaz safhasında, hücrenin karşılıklı iki kutbuna çekilen sentrozomlardan çıkan mikrotübüller birbirine tutunarak, üzerlerine kromozomların yerleşmesini sağlar, daha sonra da bu kromozomları yavru iki hücreye muntazam olarak dağıtır. Oysa yakın tarihli çalışmalar, sentrioller olmasa da interfazda üzerlerine kromozomların yerleşebileceği aster iplikçiklerinin gelişebileceğini göstermiştir. O halde sentrozomun daha başka önemli görevler üstlenmiş olması gerekir.

Sentrozom, hücre çekirdeğinin hemen yanında yer alır. İçinde sentriol adı verilen, duvarında 9 adet üçlü mikrotübül iplikçiklerinin bulunduğu bir organeldir. Sentriollerin etrafı perisentriolar bir materyalle sarılmıştır. Burada filamentlerden meydana gelmiş bir "centromatrix" bulunur. Tam hücre bölünürken, önce sentriol kendini eşler ve sayısını ikiye çıkarır. Bu sırada cyclin-dependent kinase 2 (CDK2) adını verdiğimiz bir enzim yardım eder.

Sentrozomların 3 görevi vardır:

1. Hücre içinde mikrotübül ağının oluşturulması.
2. Hücre bölünürken, üzerinde kromozomların tutunacağı mitoz iplikçiklerinin oluşturulması (mitotik spindle)
3. Silia ya da flagellanın oluşturulması.

1 ve 2 için sentriollere gerek yoktur, sentrozomun matriksi de bu mikrotübülleri oluşturabilir. Ama silia ya da flagella doğrudan sentriollerden gelişir. Hayvanların büyük kısmında hücrelerinde primer silia bulunur. Primer silia, hücrenin gelişimi ve dokunun fonksiyonunda son derece önemli rollere sahiptir. Örneğin gözdeki rod ve koniler, siliadan gelişmiş organellerdir. Spermin kuyuruğu da (flagella) sentriolden gelişmiştir. Flagella her ne kadar tek bir hücre için olmazsa olmaz bir yapı değilse de, çok hücreli organizmaların gelişiminde olmazsa olmazdır (Rieder 2001).

Bir hücre olarak spermin içinde haberci maddelerin yer değiştirmeleri mikrotübüller ile olur. Sentrozom, sentrozomdan hücre kenarına doğru yayılan mikrotübüllerin yapılanması için bir başlangıç noktası olarak görev yapar. Mikrotübüllerin uzaması ise, artı uçlarına ve , tubülinlerin eklenmesi ile gerçekleşir (Cooper 2006). Bu sırada önce α tubülin rol alır ve ortada durarak, etrafına ve , tubülinleri çeker. Bunlar da birbirine bağlanarak, mikrotübül uzar. Bu uzama, mikrotübülün bazı proteinlere bağlanmasıyla devam eder. Neticede mikrotübül kararlı bir pozisyonda sabitlenmiş olur. Ama istek durumunda sentrozomdan yeni bir mikrotübül yapımı da başlatılabilir. Örneğin mitoz iplikçiklerinin oluşmasında iki uçtan kalkan mikrotübüller (kinetokor mikrotübülleri) kromozomları bularak, bunları sentromerlerinden yakalarlar. Bir bakıma kromozomları arayıp, bulurlar. Bir de polar mikrotübüller vardı ki, bunlar kromozomlara tutunmazlar, uçları serbesttir. Bunlar, birbirlerini iterek, mitoz iğinin iki uca doğru ayrılmasını, böylelikle kromozomların bölünmelerini sağlar. Daha doğrusu, hücrenin bölünmesini idare ederler. Ya da, hücre içi moleküllerin taşınmasını yönlendirirler. İşte, spermde tüm iletişim, mikrotübüller vasıtasıyla, böyle gerçekleşir. Adeta bir sinir şebekesi şeklinde yayılan mikrotübül ağıyla: Ortada beyin rolü gören sentrozom ve buradan kaynaklanan sinir lifleri; mikrotübüller!

hücrelerinin aksonları boyunca, optik sinir içinde önce talamusa oradan da beyine taşınır. İşte en önemli nokta da burada: sinir liflerinin aksonlarının yapısı mikrotübüllerdir! Yani, spermin sentriollerinin yapıldığı mikrotübüllerin ta kendisi! Bu durumda, gözümüzde ışık nasıl mikrotübüller bir sistem ile taşınıyorsa, spermde de sentriollerin algıladığı ışık, yine aynı sistemle, yani mikrotübüllerle taşınır. Bunun anlamı; sperminde bir sinir sisteminin bulunduğu dur: mikrotübüller.

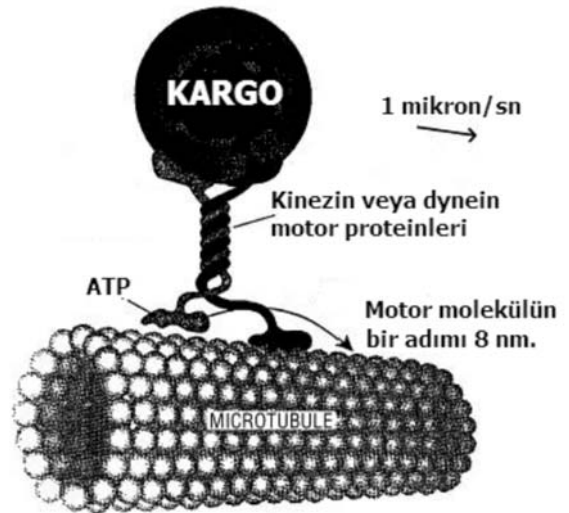
Gözde optik sinirin ışığı aldığı ucundaki mikrotübüller, ganglion hücresinin sitoplazması içinden başlarlar. Mikrotübüllerin yapısı tübülün adı verilen proteinlerdir (Şekil 20). 3 çeşittirler: alfa (α), beta (β) ve gama (γ). Bunlar arasında esas rol oynayan γ tübülindir. γ tübülün sitoplazmada dağınık biçimde de bulunabilir. İşte, göz sinirlerindeki mikrotübüller, sitoplazmadaki bu γ tübülinden oluşmuş olarak kabul edilmekte. Sperm sentriolünün merkezinde de bu γ tübülün vardır ve etrafını çevreleyen mikrotübül üçlüsünün yapılanmasını sağlar. Yapılanan mikrotübül üçlüsünden de kuyruğun aksonemi meydana gelir. Sonuç açık: göz sinirindeki sinyal ileti mekanizması ve spermde sentriolden çıkan sinyallerin iletilmesi aynı mekanizma ile gerçekleşmekte. Gerçekten de, Liang ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları deneyler, siliyaların bazal cisimlerinde (bazal cisim içinde sentriol yer alır) γ tübülün bulunduğunu ortaya koymuştur. Yukarıda da belirttiğimiz gibi; bazal cisimler hem göz retinasındaki reseptörlerin siliyalarında hem de sperm kuyruğunun kökündeki sentrozom içinde mevcuttur.

Spermin Beyni

Bu noktada akla şu soru gelebilir: Sentrozom ışığı algıladıktan sonra, ne yapıyor? Çünkü, gözümüz ışığı algıladıktan sonra bunu beynimize iletir, beyindeki yüksek integrasyon merkezleri bu bilgileri işledikten sonra bir eyleme dönüştürür; örneğin elimizi bardağa doğru uzatıp, suyu almak gibi. Bunun için de elimizin kaslarına emirler göndererek der ki; “uzan ve bardağı al!”. Peki, spermin sentrozomu da ışığı gördükten sonra bunu eyleme dönüştürüyor mu? Evet, dönüştürüyor. Örneğin oosite doğru yönelmesi ya da daha önce belirttiğimiz gibi ışığa doğru gitmesi gibi. O halde, sentriolün aldığı uyarının, aynen beyin gibi bir merkezde işlenmesi gerekir. Bu merkezin sentrozom olduğu ileri sürülmekte (Kong 2004).

Sentrozom, genel olarak “mikrotübül düzenleyici sistem” (MDS) olarak bilinmektedir (Şekil 21). Hemen çekirdeğin yanında yerleşmiştir. Çünkü çekirdekteki DNA ile yakın ilişki içinde bulunması gerekir. İşin aslı, mikrotübüller hücre içinde ağ gibi yayılmış sinir iplikçiklerine benzerler. Bir yerden bir yere haber ya da kargo iletmeye yararlar. “İdare merkezleri” ise, işte bahsettiğimiz MDS’dir. Mikrotübüller eksi uçları ile buraya tutunurlar ve diğer uçlarıyla da dışarıya doğru uzanırlar. Sentrozom içindeki tübülün proteinleri uç uca eklenerek mikrotübülleri yapar. Burada esas rol oynayan tübülün, γ tübülün’dir.

Çoğu hayvan hücresinde sentrozomun içinde bir çift sentriol bulunur. Sentrioller bir uçlarında araba tekerleği gibi protein yapısına, diğer uçlarında ise dışarıya doğru uzantılara sahiptirler. İşte bu uzantılar sayesinde spermin kuyruğu ya da çoğu hücrede anten gibi çalışan siliyalar oluşmakta. Gerek siliyaların gerekse sperm kuyruğunun hemen kökünde yerleşmiş olan “bazal cisimler” sentriollerin ta kendisidir. Sentriollerin etrafını, içinde yerleştikleri sentrozom matriksi sarmaktadır. Bu matriks çok önemlidir, çünkü mikrotübüller asıl sentrozom matriksinde oluşturulurlar, yani sentriole gereksinim duymazlar. Gerçekten de, bitkilerde ve tek hücreli ökaryotlarda sentriol bulunmayıp, sadece sentrozom matriksi vardır ve mikrotübüller buradan gelişirler. Ama iş hayvanlara gelince, durum çok değişiyor. Evet, sentriol olmasa da hayvanlarda sentro-



Şekil 22. Bir mikrotübül üzerinde kargo (sinyal molekülleri) taşınması.

Hücre içinde sentrozomdan gelen emirler doğrultusunda sinyal molekülleri, kinezin ya da dynein proteinlerinden yapılmış vagonlar içerisinde nakledilirler. Bu sırada gerekli olan enerji, mitokondriden gelen ATP’dir. Vagon, saniyede 1 mikron ilerler.

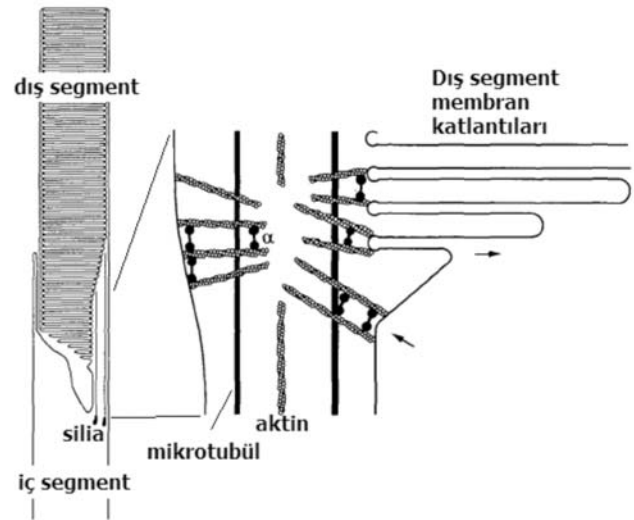
<http://www.nanomedicine.com/NMI/Figures/9.32.jpg>

zom kendi başına karar verip, eyleme geçebilir, ama bu körlemesine bir eylem olur, çünkü her ne kadar sentriol olmadan da mitoz iplikçikleri oluşabilmekteyse de, daha ileri evrelerinde hücre bölünmesi sekteye uğramaktadır. Körlemesine yapılan iş ancak bu kadar sonuç verir! Oysa sentriol varken, hücre simetrik ve sağlıklı bir bölünme yapar. Zaten sentrozom defektlerinde bazı kanser türlerine yatkınlık da gösterilmiştir.

Artık, sentrozomun, mikrotübüller yaparak hücre içinde bir haberleşme ve kargo ağı oluşturduğunu biliyoruz. Sentrozom içinde oluşan bu mikrotübüller hücre içinde organellerin (endoplazmik retikulum, Golgi aygıtı, lizozomlar, mitokondri gibi) ve veziküllerin (örneğin içinde PSA'nın bulunduğu bir vezikül düşünebilirsiniz) bir yerden bir yere taşınmasında görev alırlar. Mikrotübüllerin üzerinde vagonlar vardır (Şekil 22). Vagonların tekerleklerini dynein proteinleri olarak kabul edebilirsiniz. Rayları da mikrotübüller. Vagonlar ise kargoyu taşırlar. Bu durumda, spermin içindeki mikrotübüller üzerine tutunmuş dynein kolları adeta bir motor gibi çalışarak, sırtlarına binmiş olan vezikülleri veya organelleri taşırlar. Dynein motor proteinleri mikrotübülün artı ucuna doğru ilerlerlerken, benzer bir motor protein olan kinezinler ise tam ters yönde, yani eksi uca doğru hareket ederler. Hareket enerjisi için gerekli yakıt ATP'den sağlanır. Bunu kaynağı ise mitokondridir. İşte bu yapılanma ile sentrozom, hücre içinde haberleşme ve hareket için gerekli tüm bilgiyi ileten önemli bir nesnedir. Daha açık ifadeyle, sentrozomdan gelen bilgi, mikrotübüller ile hücreye dağıtılır. Aynen, beynin emirlerini sinirlerle ilemesi gibi. Bu durumda hücrenin beyninin sentrozom, sinir sisteminin ise mikrotübüller olduğunu ileri sürmek yanlış olmaz. Gerçekten de çok sayıda otör, sentrozomun beyin görevi gördüğü ve hücrenin "aklını" oluşturduğu görüşündedir (Kong 2004; Mamon 2008). Bazı araştırmacılar, hücre bölünmesi sırasında hücrenin doğrultusunun tayin edilmesinde mikrotübüllerin "hissedici" bir özellik taşıdıklarını bile ileri sürmüşlerdir (Schuyler 2001).

Akıllı Sperm

İşte sentrozomun akıllı davranışına bir kaç örnek: Bildiğiniz gibi, sperm oosit ile karşılaşınca akrozom reaksiyonu gerçekleşir ve akrozom membranı parçalanıp, içindeki enzimler dışarı çıkar. Akrozom enzimleri, oositi saran zona pellusidayı delerek, spermin oosit içine girmesini yani



Şekil 23. Gözdeki ışık algılayan hücrelerin silialarından çıkan aktin filamentleri dışarı doğru uzanarak membran ile temas ederler. Üzerinde reseptör moleküllerinin yerleştiği membranın yapılmasında esas rol, işte bu aktin filamentidir. Aktin bir ucundan siliaya diğer ucuyla da membrana tutunur.

fertilizasyonu başlatır (Beritbart 2005). Akrozom membranının parçalanmasında esas rol aktin filamentine aittir. Bu filament ise hemen akrozom membranının altında yerleşmiştir. Şimdi bir spermatozoanın bir oosite yaklaştığını düşünelim. Dışarıdan gelen bazı sinyaller sperm tarafından algılanıp, protein kinaz A aktive edilir. Bu da fosfolipaz D'yi aktive eder, aktinin yapısında bazı değişikliklerin meydana gelmesine yol açar. Aktindeki değişiklikler ise, sitoplazmadaki fosfolipaz C'nin, spermin akrozomal membranına gelmesi emrini verir ve fosfolipaz C yerinden kalkıp, membrana gelir. Membrana gelmesiyle birlikte de akrozom ve hücre membranları füzyona uğrayarak parçalanır, neticede enzimler de dışarı çıkmış olur (Akrozom reaksiyonu).

İşte bütün bu olaylarda, adı geçen aracı maddeler, sadece mikrotübüller üzerine binmiş olarak bir yerden diğer yere taşınabilirler. Bu nedenle de mikrotübüllerin, hedef yere uzanması gerekir. Mikrotübülün uzanması ise, ucuna tubülün moleküllerinin eklenmesiyle gerçekleşir. İyi de, kaç tane tubülün molekülü ve hangi yöne doğru yerleşecek, bunu kim kararlaştırıyor? Bunun kararı, sentrozom içindeki ayarlayıcı moleküllerce verilir. Örneğin CP 190 adlı bir protein, sentrozomdan çıkıp, aktine giderken önce kendini taşıyacak bir vagonun gelmesi için, istasyonda bekler. Derhal kendine özel bir ray sistemi (mikrotübül) döşenir, hemen arkasından da vagonu, yani dynein moto-

ru gelir. Gideceği yer, mikrotübüle daha önceden sentrozomdaki merkez tarafından bildirildiği için, CP 190 sadece etrafını seyretmekle yetinir (Chodagam 2005). Demek ki spermin görevini başarıyla yerine getirebilmesi, tamamen sentrozomun düzenleyici etkisine bağlıdır. Sentrozom, mikrotübül uzantıları vasıtasıyla, aracı maddeleri yönlendirmekte ve bu sayede istenilen fonksiyonların gerçekleşmesini sağlamaktadır. Bu durumda sentrozoma “hücreyi düzenleyici merkez” demek, daha da açık bir ifadeyle “beyni” demek, yadırganmamalıdır.

Bununla bağlantılı olarak ilginç başka bir gözlem: Spermdaki aktin nasıl hücre membranı ile yakın ilişkiyse, gözün retinasındaki görme reseptörlerinde de yine membran yapılanmasıyla ilgili aktin filamentleri bulunmaktadır (William 1992). Spermda aktinin görevi sperm membranı ile akrozom membranının füzyonu, göz reseptörlerindeki aktinin görevi ise benzer şekilde dış segment membranının yapımıdır. Ama her ikisinde de ortak olan nokta: sentriol ile bağlantılı çalışmaları! (Şekil 23)

Mikrotübüller sentrozomdan çıktıktan sonra hücrenin periferine doğru uzanırlar. Böylelikle hücre membranına ve çekirdeği içine temas ederler. Çekirdek teması, hücre bölünmesini düzenleyen önemli emirleri taşıdıkları anlamına gelir. Yani, hücrenin esas karar verici merkezi çekirdek olmayıp, bunu da yöneten sentrozom olmalı. Sentrozom bozukluklarının hücre bölünme düzeninde önemli aksaklıklar çıkardığı gösterilmiştir. Daha da ilginç, sentriollerin kendilerine özel RNA taşıdıkları ve böylelikle protein yapabildikleri bilinmektedir (Alliegro 2006). Eğer sentrozomu hücreden çıkarır da incellerseniz, içinde 4 çeşit RNA bulursunuz. Bu RNA’lar, hücrenin başka hiçbir yerinde bulunmamaktadır. Hatta, genom analizinde bile varlıklarına rastlanılamamıştır. Demek ki bu RNA’lar tamamen sentrozoma spesifiktir. Hatta bunlara sentrozom RNA’sı anlamına gelen cnRNA adı bile verilmiştir. Daha da ilginç, bu RNA’ların “RNA-dependent nucleotide polymerase” adlı bir protein yaptıklarıdır. Bilindiği üzere bu protein hücrede RNA yapımından sorumludur. “Demek ki..” diyor araştırmacılar, “..sentrozomun kendi RNA’sı var ve bu özel RNA durup dururken bir protein yapıyor, bu protein de sentrozomun ve içindeki sentriollerin kendi kendine bölünmelerini sağlıyor olmalıdır.”

Gerçekten de, spermatozoanın DNA’sının yeni bir protein yapmamasına karşın, içinde RNA taşıdığı ve bu

RNA’nın da oositin fertilize edilmesi sırasında oosite taşındığı ve zigotta ilk bölünmenin meydana gelmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Miller 2006). Hatta bu RNA’nın, embriyo gelişimini sağladığı önerilmektedir. Belki de kaynağı bilinmeyen böyle bir RNA, sentriolün RNA’sıdır. Çünkü bu RNA, spermatozoa oosit içine girmeden önce, oositte gösterilememiştir, yani spermatozoa ile oosit içine taşınıyor olmalıdır. Bilindiği gibi, sperm ile oosite taşınan ve oositte bulunmayan tek organel sentrozomdur. O halde, embriyo gelişiminde, sperm ile oosite nakledilen sentrozom, ya da sentriol, belirleyici bir role sahip olmalı. Yani bir hayatın başlaması için ilk uyarı, büyük olasılıkla, spermin sentrozomundan gelmek! Buradan yola çıkarsak, fertilizasyonu takip eden ilk embriyo hücrenin beyinin de, spermden gelen sentrozom olması gerekir. Eğer sentrozomu hücrenin “beyni” olarak kabul edersek, bu durumda vücudumuzu oluşturan her bir hücrenin beyini, sperm kaynaklıdır demek, yanlış olmaz. Zaten babam her zaman doğru düşünmüştür!

Sözün Kısası

Yukarıdaki satırlarımızda sentrozom ve içindeki sentriolün sperm için ne kadar önemli olduğu, kanıtlarıyla vurgulanmaya çalışıldı. Bir yandan çevreyi algılıyor, diğer yandan da edindiği girdileri analiz ederek, bir tepki veriyorlar. Oysa bizim bildiğimiz, spermin esas görevinin 23 kromozomu oosite ulaştırmak olduğudur. Şimdi anlıyoruz ki spermin esas görevi oosite kromozomları değil, sentrozomu ulaştırmakmış. Ama kromozomları ulaştırmazsa, çocuk da olamaz diye biliyoruz! Yoo, sperm olmazsa partenogenetik üreme var. Bir oosit uygun koşullar yaratıldığında kendi kendine bölünebilir. Ama dikkat! Örneğin kurbağalarda da partenogenetik üreme olabilir, ama tek şartı: ortamda sentrozom varsa. Yoksa hücre bölünmesi kısa sürede durur. Tavşan ve fareleri ele alalım. Bunların oositleri de partenogenetik bölünürler ama bu sırada sentrozom ve sentriol de yeniden, de nova meydana gelmektedir. Anlaşıldığı kadarıyla bazı balıklar, sürüngenler ve amfibiler bu işi kökünden çözmüşler: Bunların spermleri oosite ne kromozom ne de çekirdek taşır, tek taşıdığı sentrozomdur! İsterseniz, böyle gynogenesis şekli üremede ortaya çıkabilecek sosyal sonuçlara hiç girmeyelim (Rieder 2001).

Spermin kuyruğu flagella ile diğer hücrelerde bulunan silialar, hemen hemen aynı yapılardır. Hepsi de hücrenin yüzeyinden dışarı doğru uzanmış parmaklı çıkıntılar. Vücudumuzdaki hücrelerin tamamına yakınında primer silia adı verilen bir silia vardır. Uzun süre silialar, evrimsel açıdan gereksiz, kaybolmaya mahkum organeller olarak düşünülmekteydi. Ama yakın tarihte yapılan araştırmalar bunların hiç de gereksiz olmayıp, aksine varlığımızı ve çevreyle iletişimimizi borçlu olduğumuz organeller olduğunu ortaya koymuştur. Silialar kimi hücrede hareketi, kiminde hücre içi kargo taşınmasını kiminde ise bir anten gibi çevreyi algılamayı sağlarlar.

Siliaların varlığı ilk kez 1898 yılında anlaşılmıştır. Takip eden 100 yıl içerisinde her ne kadar biyologlar bunları göz ardı etmişlerse de, çoğu vertebralı hayvan hücresinin mikroskop altındaki gözlemlerinde sürekli olarak kendilerini sergilemişlerdir.

O zamanlarda gözde ve burundaki konumlarına bakılarak, siliaların hareketsiz olup, duyuşsal algılamayla ilgili oldukları düşünülmekteydi. Kuyruk gibi hareket eden siliaların görevlerini anlamak ise daha kolaydı. 1990'lara gelindiğinde, siliaların ve flagellanın iç yapısı hakkında bilgilerimiz daha da arttı. Görüldü ki; siliaların içerisinde mikrotübüllere tutunarak taşınan bir kargo trafiği vardı! Proteinler mikrotübüllere tutunarak bir yandan silianın ucuna taşınıyor, daha sonra tekrar yerlerine dönüyorlardı. Massachusetts Üniversitesi Tıp Fakültesinden Gregory Pazour flagellaların içerisindeki bu kargo taşımacılığını aynen tren yolları üzerindeki yük vagonlarına benzetmektedir: "Mikrotübüller üzerindeki özel vagonlar içerisinde proteinler uca doğru taşınarak silianın boyunun uzamasını sağlarlar. Yükünü boşaltan vagon tekrar geriye döner." Pazour'a göre bu vagonlar 17 polipeptid molekülünden oluşmuşlardı. İlginç olanı, bunlar sadece yük değil, aynı zamanda sinyal de taşıma yapılarıydı. Mikrotübüller içine gömülü vaziyette yerleşmiş bulunan reseptörlerden alınan sinyaller, vagonlar ile hücrenin diğer yerlerine iletilebilmekteydi.

Daha sonra Idaho Üniversitesinden Douglas Core'nin de katılmasıyla araştırmacılar, tek hücreli su yosunları algiler üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırarak, bahsettiğimiz vagonların yapılarını daha da açığa kavuşturdular. Gerçekten de, 2000 yılına gelindiğinde ilk çarpıcı sonuçlar J Cell Biol dergisinde yayınlandı. Buna göre, alg mikrotübüllerinin üzerinde hareket eden vagonların yapısında bulunan ve IFT 88 adı verilen bir protein, insandaki Tg787 adlı bir gene benzer gen tarafından kodlanmaktaydı. Eğer bu gen yoksa, hücrenin her şeyi normal gelişiyor ama kuyruğu gelişmiyordu!

Çalışmalar ilerledikçe, kromozomlar üzerinde öyle genlerin varlıkları belirlendi ki, bunlar silianın ya da sperm kuyruğundaki flagellanın bazal cisimciğinin yapılmasını sağlıyordu. Bazal cisim dediğimiz şey; içinde sentriollerin bulunduğu ve buradan da mikrotübüllerin çıkmaya başladıkları noktalar. Eğer bu genler çalışmazlarsa, ya spermin kuyruğu gelişmeyerek infertilite ortaya çıkacak ya da gözdeki silialar gelişmeyip körlük olacaktır. Neticede; gözdeki siliaların bazal cisimlerinin bulunduğu ara parçanın, ışığı algılayan fotoreseptörlerin gelişiminden sorumlu oldukları kanıtlanmıştı. "Bu durumda, sentriollerden kaynaklanan mikrotübüller hasarlı ise, sinyal taşınması da gerçekleşemeyecek ve sonuçta körlük kaçınılmaz olacaktır." diyor Iowa Üniversitesi'nden Sheffield. Araştırmacıların asıl merak ettikleri konu, bu vagonların yüklerini nereye taşıyacaklarını nasıl bildikleriydi. Yani, adresleri nereden geliyordu?

Washington Üniversitesi'nden Prof. Susan K. Dutcher'e göre bunu anlamanın en iyi yolu, aşırı obez insanları araştırmaktır. Bilindiği gibi insanda leptin adlı bir hormon bulunur. Bunun görevi, normalden fazla yemek yersek, "Dur!" demektir. İştah sisteminin bu hormonu görmesi ise, siliaların membranları üzerinde gömülü vaziyette yerleşmiş leptin reseptörleri vasıtasıyla gerçekleşir. "Madem ki bir silianın boyunun uzaması, mikrotübüllerce taşınan yapı taşlarının üst üste konmasıyla gerçekleşiyor.." diye devam ediyor Prof. Dutcher; "...mikrotübül fonksiyonunda bir bozukluk varsa, binanın yapımı eksik kalacak ve üst katlarda yerleşmesi beklenen leptin reseptörleri yerleşemeyecektir. Buda neticede leptine karşı bir duyarsızlık yaratıp, kişi doyduğunu fark etmeksizin yemeye devam edecektir." Daha açık bir ifadeyle; leptinden gelen "Dur!" emri, hücre tarafından algılanamayacaktır. Silianın üzerinde bu reseptörlerin nerede yerleşmesi gerektiği, veya mikrotübüllere reseptörü nereye yerleştirecekleri adresini veren mercinin "tubby" tub genleri olduğu anlaşılmıştır.

Bu gün, siliaların içindeki 9+2 yapısındaki mikrotübül sisteminin ve bunun bir uçlarının bağlı olduğu bazal cisimlerin, ya da sentriollerin, oluşturduğu sinyal algılama mekanizmasının vücudun kalp, solunum, böbrek ve üreme sistemlerinin çalışmasında ne denli önemli oldukları artık tüm çıplaklığıyla anlaşılmış bulunmaktadır.

Mary B. Gardiner. HHMI Bulletin 2005

Kaynaklar:

1. Albrecht-Buehler G. Changes of cell behavior by near-infrared signals. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1995;32(4):299-304.
2. Albrecht-Buehler G. Rudimentary form of cellular "vision". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1; 89(17): 8288-8292, 1992.
3. Albrecht-Buehler G. A long-range attraction between aggregating 3T3 cells mediated by near-infrared light scattering. *PNAS*, 102 (14), 1050-5, 2005.
4. Alliegro MC, Alliegro MA, Palazzo RE. Centrosome-associated RNA in surf clam oocytes *PNAS* 103:9034-9038, 2006.
5. Breitbart H, Cohen G, Rubinstein S. Role of actin cytoskeleton in mammalian sperm capacitation and the acrosome reaction. *Reproduction* 129 263-268, 2005.
6. Camat Z. Evreni Dokuyan İplikler: Süper sicimler. İstanbul, Evrim Yayınevi, 2008.
7. Chodagam S, Royou A, Whitfield W, Karess R, Raff JW. The centrosomal protein CP190 regulates myosin function during early *Drosophila* development. *Curr Biol*. 26: 1308-13. 2005.
8. Cooper GM, Hausman RE. *Hücre: Moleküler Yaklaşım*. Sakızlı M, Atabey N (eds). İzmir Tıp Kitabevi, İzmir, 2006.
9. Gegenfurtner KR. *Beyin ve Algılama*. İnkılap. İstanbul, 2005.
10. <http://webvision.med.utah.edu/photo1.html>
11. <http://webvision.med.utah.edu/photo1.html>
12. INB 2004 http://www.fz-juelich.de/inb/inb-1/Sperm_Physiology/
13. Kamburoglu E, Dürük K, Özyola E. *Görmenin Biyokimyası*. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol, 14:180-187, 2005.
14. Kong QZ, Zhang N, Zhao YF. The Roles of the Centrosome in Cancer Development *Drug News Perspect* 2004, 17(3): 195.

15. Liang A, Ruiz F, Heckmann K, Klotz C, Tollon Y, Beisson J, Wright M. Gamma-tubulin is permanently associated with basal bodies in ciliates. *Eur J Cell Biol.* 1996 Aug;70(4):331-8.
16. Mamon LA. Centrosome as "a brain" of an animal cell. *Tsitologiya.* 2008;50(1):5-17.
17. Miller D, Ostermeier GC. Towards a better understanding of RNA carriage by ejaculate spermatozoa. *Human Reproduction Update* 12:757-767, 2006.
18. Narayanan K, Wadhwa S. Photoreceptor morphogenesis in the human retina: A scanning electron microscopic study. *Anatomical Record*, 252, 133-9, 1999.
19. Northwestern University Medical School <http://www.basic.northwestern.edu/g-buehler/cellint0.htm>
20. Palazzo A. http://scienceblogs.com/transcript/2007/05/a_note_on_centrioles_basal_bod.php
21. Pumir A, Graves J, Ranganathan R, Shraiman BI. Systems analysis of the single photon response in invertebrate photoreceptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jul 29; 105(30): 10354-9.
22. Reiter J. <http://pub.ucsf.edu/today/cache/feature/200608043.html>
23. Rieder CL, Faruki S Khodjakov A. The centrosome in vertebrates: more than a microtubuleorganizing center. *TRENDS in Cell Biology*, 11, 2001.
24. Ruiz DM. Dört Anlaşma. İstanbul, Ötesi Yayıncılık, 1999.
25. Schuyler SC, Pellman D. Search, capture and signal: games microtubules and centrosomes play. *Journal of Cell Science* 114, 247-255, 2001.
26. Tarlacı S. Psikiyatri ve sinir bilimi için neden Kuantum Fiziği gereklidir? *Bilim ve Ütopya.* 175; 2009.
27. William DS, Hallet MA, Arakawa K. Association of myosin with the connecting cilium of rod photoreceptors. *Journal of Cell Science* 103, 183-190, 1992
28. Yalçın C. Evren ve Yaratılış. Arkadaş Yayınevi. Ankara, 2008.

Leydig hücreli testis tümörlerinde elektif testis koruyucu cerrahinin uzun dönem takipleri: Tek merkezli deneyim

Giannarini G, Mogorovich A et al.
J Urol 2007; 178: 872-876

Testisin Leydig hücreli tümörleri oldukça nadir (testiküler tümörlerinin %1-3) görülmektedir. Leydig hücreli tümörler genellikle benign davranış sergilemelerine rağmen, günümüzde halen tavsiye edilen standart tedavi yöntemi radikal orşiektomidir. Son yıllarda intraoperatif frozen inceleme ile birlikte testis koruyucu cerrahi denenebilir ve sınırlı serilerde iyi sonuçlar bildirilmektedir. Bu çalışmada elektif testis koruyucu cerrahi yapılan Leydig hücreli testis tümörlü olgu serisi retrospektif olarak incelenmiş ve uzun dönem sonuçları verilmiştir.

Kasım 1990 ve Aralık 2005 tarihleri arasında testis koruyucu cerrahi yapılan Leydig hücre tümörlü 17 olgunun preoperatif değerlendirilmesi fizik bakı, germ hücreli tümörler için serum belirteçleri (AFP, Beta HCG, LDH), skrotal ultrasonografi, abdominal tomografi, akciğer grafisi ve klinik olarak gerekli görülürse (infertil ve jinekomastili hastalarda) hormonal profili içermiştir. Testis koruyucu cerrahi, inguinal yaklaşımla ve spermatik kord klemplenerek gerçekleştirilmiş ve Leydig hücreli tümör varlığı intraoperatif frozen incelemeyle ortaya konulmuştur. İzlemeler ilk iki yıl altı ayda bir, sonra yıllık olarak fizik bakı, skrotal ultrasonografi, abdominal tomografi ve akciğer grafisi ile yapılmış, tümör rekürrensi ve sağkalım hesaplanmıştır.

Ortalama yaşı 41.6 (28-55) yıl olan olguların 5'i

(%29.4) primer infertilite, 4'ü (%23.5) jinekomasti ve 2'si (%11.8) palpable skrotal kitle yakınması ile başvurmuştu. Altı (%35.3) olguda ise tümör skrotal ultrasonografide tesadüfen saptanmıştır. Olguların tümünde lezyonun tek taraflı ve yalnızca iki tanesinde palpe edilebilir durumda olduğu ifade edilmiştir. Dokuz olgunun hormonal incelemesi anormaldir. Ortalama tümör çapı 13.4 (5-31) mm bulunmuş ve Leydig hücreli tümör varlığı patolojik incelemeyle de doğrulanmıştır. Ortalama 91 (12-192) ay izlemden sonra bütün olgular yaşamaktadır, hiçbir olguda lokal rekürrens ve uzak metastaz saptanmamıştır.

Sınırlı sayıda Leydig hücre tümörlü hastada yapılan bu çalışma, intraoperatif frozen incelemeyle birlikte yapılan testis koruyucu cerrahinin, radikal orşiektomiye alternatif olabileceği izlenimini vermektedir. Leydig hücreli testis tümörlerinde frozen incelemeyle birlikte yapılan testis koruyucu cerrahinin uzun dönem onkolojik sonuçları mükemmeldir. Özellikle infertil ve genç hasta grubunda testis parankimi korunarak hem fertilitate hem de fiziksel görünüm avantajı sağlanabilir.

Çeviri:

Dr. Yakup Bostancı, Prof. Dr. Ramazan Aşçı
OMÜTF Üroloji AD

Germ hücre tümörleri dışındaki testiküler lezyonlar: Testis koruyucu cerrahinin uygulanabilirliği

Passman C, Urban D, Klemm K, Lockhart M, Kenney P and Kolletis P
BJU Int, 488-491, 2008

Testiküler kitlelerin değerlendirilmesi, öykü, fizik muayene, skrotal ultrasonografi ve tümör belirteçlerini içerir. Testiküler kitlelerin genel olarak tedavisi radikal orşiektomi gerektirir. Eğer cerrahi öncesi değerlendirmede lezyonun malign germ hücreli tümör olduğu düşünülmüyorsa testis koruyucu cerrahi yapılması uygun olabilir. Bu çalışmada Haziran 1995 ile Haziran 2005 yılları arasında testiküler kitle nedeniyle cerrahi yapılan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Atrofi, germ hücreli tümörler (GCT), enfeksiyon veya torsiyon çalışma dışı bırakılmıştır. Hastada bilateral lezyon olması, skrotal ultrasonografide atipik görünüm ve uzun zaman periyodunda devam eden kitle varlığı GCT olmayan bir lezyonu düşündürülebilir. Hastalardaki klinik öngörü daha sonra patolojik tanı ile karşılaştırılmıştır. Epididimde kendini gösteren bir adenomatoid tümör dışındaki tüm hastalara inguinal insizyon yöntemi uygulandı. Tüm kitleler büyük miktarda tümörsüz doku alanıyla birlikte tamamıyla çıkarıldı ve operasyon sırasında frozen section yapıldı. Eğer lezyon benign ise geri kalan testis dokusu alınmazken, malign veya kesin tanı konulamıyorsa radikal orşiektomi uygulandı. Geriye dönük yapılan araştırma sonucunda bu kriterlere uygun 13 hasta bulundu. Klinik olarak neoplazm düşünülen ve radikal orşiektomi yapılan hasta sayısı altıydı. Bu hastaların kesin patoloji sonuçları hyalinize fibrozis (1), adenomatoid tümör (1), kronik inflamasyon (1), lenfoma (1), benign unilokuler kist (1) ve kapiller hemanjioma (1) olarak rapor edildi. Germ hücreli tümör olmadığı düşünülen ve testis koruyucu

cu cerrahi planlanan hasta sayısı yediydi. Bu hastalardan birinin frozen sonucunun, malignite şüpheli gelmesi üzerine hastaya radikal orşiektomi uygulandı ve kesin patoloji sonucu adenomatoid tümör olarak raporlandı. Frozen section sonucu benign olarak gelen ve testis koruyucu cerrahi yapılan hastaların sayısı altıydı ve bu hastaların kesin patoloji sonuçları hyalinize fibrozis (2), sarkoidozis (2), epidermoid kist (1) ve Leydig hücreli tümör (1) olarak rapor edildi.

Malign testiküler tümörler radikal orşiektomi ile tedavi edilmektedir, fakat frozen sonucunda malignansi olsa bile soliter testiste kitle veya bilateral germ hücreli tümör varlığında testis koruyucu cerrahi yapılabilir. Bu hastalarda rekürrens oranı %1,4'tür. Fakat postoperatif radyoterapi almayan hastalarda bu oranın %33 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya dayanarak testis koruyucu cerrahi, karşı testisi normal olan hastalar için düşünülebilmesine rağmen, yazarlar tarafından önerilmemektedir. Sonuç olarak testis koruyucu cerrahi benign olması çok muhtemel olan hastalarda uygulanabilir. Frozen sonucu kesin benign değilse radikal orşiektomi yapılmalıdır. Testis koruyucu cerrahi çok iyi seçilmiş hastalarda uygun bir cerrahi yöntem olarak kullanılabilir.

Çeviri:

Dr. Utku Kırılmaz, Doç. Dr. Ali Atan

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

Yoğun ve uzun süreli koşu bandı egzersizinin üreme hormonları, hipotalamus-hipofiz-testis aksı ve semen kalitesi üzerindeki etkileri: Randomize kontrollü bir çalışma

Safarinejad MR, Azma K and Kolahi AA
Journal of Endocrinology, 200; 259-271, 2009

Mukavemet egzersizinin hipotalamus-hipofiz-testis (HPT) aksı üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır. Bu tür egzersizler homeostazı zorlayarak fiziksel strese yol açar ve nöroendokrin sistemde değişiklikler oluşturur. Uzun süreli mukavemet egzersizinin erkek infertilitesine neden olduğu bilinmektedir. Başta koşucular olmak üzere bu tür egzersizler uygulayan erkeklerde, büyüme hormonu (GH), tiroid hormonu, testosteron (T), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), kortizol ve prolaktin (PRL) düzeylerinde belirgin değişiklikler saptanmıştır. Mukavemet egzersizi sırasında salınan gonadotropinlerin etkisiyle endojen gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salınımı baskılanır ve bunun sonucunda azalan T düzeyi nedeniyle hem hipotalamik hem de testiküler endokrin fonksiyonlar bozulur. Normal spermatogenez sağlam HPT aksının varlığına bağlıdır ve normal spermatogenezin devamlılığı için androjenlerin varlığı esastır.

Metabolik ve fizyolojik süreçlerde lipid, protein ve DNA oksidasyonuna neden olan reaktif oksijen türevleri (ROS) oluşur. Mukavemet egzersizlerinin oksidatif stresle ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Mukavemet egzersizi esnasında vücut oksijen tüketiminde 10-20 kat artış olur ve bu durum vücudun temizleme kapasitesinden daha çok ROS oluşumuna yol açar. Artan ROS konsantrasyonu sonucunda spermatozoa membranı hasarlanır ve fertilite azalır. Bu çalışmada uzun süreli, yüksek yoğunlukta yapılan koşu bandı egzersizinin semen kalitesi, üreme hormonları ve HPT aksı üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Şubat 2002-Temmuz 2006 tarihleri arasında yapılan çalışmaya ortalama haftada 5 gün, günde 1-8 saat düzenli egzersiz yapan 20-40 yaş arasında 286 erkek dahil edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre spermogram ve üreme hormonu sonuçları anormal olanlar, pozitif anti-sperm-antikör (ASA) saptananlar, ergojenik destek veya anabolik ajan kullananlar, genital hastalığı (in-

memiş testis, varikosel, genital inflamasyon) olanlar, alkol veya ilaç bağımlıları, anormal karyotip analizi olanlar çalışmaya dışı bırakılmıştır. Ayrıca vücut kitle indeksi >30 olanlar, çevresel ve mesleki reproduktif toksinlere maruz kalanlar, hormon düzeyini etkileyebilecek derecede düşük kalori alanlar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm denekler fizik muayene, antropometrik ölçümler, idrar analizi, serum biyokimya analizi, rutin semen analizi ve skrotal ultrasonografi ile değerlendirilmiş, GnRH stimülasyon testi ve insan koryonik gonadotropin (HCG) enjeksiyon testi uygulanarak FSH, LH, inhibin B, PRL, toplam T, serbest T ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri analiz edilmiştir. Daha sonra denekler randomize olarak 2 gruba ayrılmış ve 1. gruba 60 hafta süreyle haftada 5 seans (120 dakika/seans) orta yoğunlukta (MIE) egzersiz programı uygulanırken 2. gruba aynı süreyle yüksek yoğunlukta (HIE) egzersiz programı tatbik edilmiştir. Daha sonra 1. grupta 130 denek, 2. grupta ise 134 deneye 36 hafta süreyle düşük yoğunluklu egzersiz uygulanarak çalışma sürdürülmüştür.

Başlangıçtaki 60 haftalık periyodun sonunda HIE grubunun vücut yağ oranı ve bel/kalça oranları istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Ortalama testiküler hacimler arasında fark gözlenmemiştir. Sperm parametreleri (sperm yoğunluğu, motilite ve morfoloji) 24 hafta sonunda değerlendirilmiş ve HIE grubunda izlenen belirgin bozulma ($P=0,03$) 36 haftada ($P=0,02$) ve 48 haftada ($P=0,01$) yapılan değerlendirmede daha da belirgin hale gelmiştir. Her iki grupta da 60 haftalık periyod sonundaki sperm parametreleri, bazal değerlere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur ($P=0,044$). Ancak MIE grubunda saptanan düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Başlangıçta gruplar arasında farklılık göstermeyen serum hormon seviyeleri 12 haftalık egzersiz sonrasında etkilenmeye başlamış, her iki grupta da toplam T

ve serbest T değerlerinde düşüş izlenirken, SHBG değerlerinde yükselme olduğu kaydedilmiştir. HİE uygulayan grupta bu değişiklikler 24 hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir. Serum LH ve FSH konsantrasyonları 12 hafta sonunda her iki grupta da bazal değer altına düşmüştür. Toplam 60 hafta sonunda serum LH ve FSH değerlerinin HİE grubunda, MİE grubuna göre belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır ($P=0,01$). Serum PRL konsantrasyonları HİE yapan grupta belirgin olarak yüksek saptanmış ve PRL konsantrasyonu ile HİE grubu ($r: 0,66$, $P=0,02$) ve egzersiz süresi ($r: 0,68$, $P=0,01$) arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca serum inhibin B konsantrasyonları ve HİE arasında da belirgin korelasyon saptanmıştır ($r: 0,56$, $P=0,02$). Her iki grupta da GnRH stimülasyon testine cevap alınamamıştır. HCG enjeksiyonuna T cevabının HİE grubu ($r: -0,75$, $P=0,01$) ve egzersiz süresi ($r: -0,76$, $P=0,01$) ile anlamlı korelasyon sergilediği gözlenmiştir.

Semen parametreleri ve hormon profillerinin tüm deneklerde bozulduğu 60 haftalık dönemden sonra denek-

ler düşük yoğunluklu egzersiz uygulanan 36 haftalık iyileşme periyoduna alınmıştır. Bu dönemin sonunda sperm parametreleri ve serum hormon düzeylerinin tümüyle çalışmadan önceki normal değerlerine döndüğü tespit edilmiştir. GnRH ve HCG testlerinin iyileşme periyodunun süresi ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak düzenli aerobik egzersizin sağlık üzerine yararlı etkilerini gösteren güçlü kanıtlar bulursa da uzun süreli mukavemet egzersizi serum LH, FSH ve T konsantrasyonlarını düşürerek orta yaşlı erkeklerde reproduktif kapasiteyi olumsuz yönde etkiler ve HPT aksını bozar. Egzersizin seviyesi ile sperm yoğunluğu ve motilitesi arasında belirgin korelasyon vardır. Yoğun egzersize ara verdikten sonra ise reproduktif sistem tam olarak düzelmektedir.

Çeviri:

Dr. A. Egemen İsgören, Dr. Ege Can Şerefioğlu
Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi,
1. Uroloji Kliniği

Hepatit C virüsü ile enfekte erkeklerin seminal sıvılarının yardımcı üreme teknikleri sırasında kullanımının prospektif değerlendirmesi

Bourlet T, Lornage J, Maertens A, Garret AS, Saoudin H, Tardy JC, Jimenez C, Guerin JF, Pozzetto B and Levy R
Human Reproduction, 24(3): 530-535, 2009

Hepatit C virüsü(HCV)'nün seminal plazmada taranmasının sensitivitesi klasik ve gerçek zamanlı PCR kullanımı ile artmıştır. Bu teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda yazarlar HCV'li erkeklerdeki seminal HCV RNA prevalansını %15-30 olarak saptamışlardır. Buna rağmen HCV'nin seksüel geçişi oldukça nadirdir ancak HIV ile ko-enfeksiyon mevcut ise bu risk artar (Wyld et al., 1997).

Bu çalışmada yardımcı üreme tekniği (YÜT) uygulanan HCV serodiskordant çiftlerde viral risk değerlendirilmiştir. Amaç YÜT de kullanılan seminal plazma ve sperm fraksiyonlarının HCV RNA prevalansını bulmak, seminal HCV RNA'nın semen parametreleri ve YÜT sonuçları üzerine etkisini araştırmak ve YÜT ile doğan bebeklerin serolojik durumunu saptamak olarak planlanmıştır.

Seksen altı HCV serodiskordant çiftin 2001 ile 2005 yılları arasında takip edildiği bu çalışmada 76 erkek kronik HCV'li, 10 erkek ise HIV koenfeksiyonlu imiş. Tüm kadınlar her iki virüs için negatif serolojiye sahipmiş. Ortalama yaş erkekte 39,4 (29-59), kadında 35,1 (22-43) olarak bulunmuş. Semen örnekleri 3 günlük seks diyetinin ardından mastürbasyon ile steril kaplara toplanmış, 1 ml'si 10 dakikalık santrifüjün ardından -80°C'de kullanım süresine kadar saklanmıştır. Diğer mililitresinin bir kısmı yıkama işlemlerinin ardından -80°C'de virüs analizi için saklanmış, diğeri ise likit nitrojen içinde YÜT için saklanmıştır. Toplam 181 seminal plazma ve 153 sperm fraksiyonu HCV RNA

için test edilmiş. HCV RNA'nın kan plazmasında ölçümü 134 örnek için Cobas Amplicor HCV Monitor assay 2.0 (Roche Diagnostics, Fransa) kullanılarak ve 14 örnek için ise the RealTime HCV™ assay (Abbott Molecular System, Fransa) kullanılarak yapılmıştır. Seminal plazmadaki taramalar ise ekstraksiyon protokollerine adapte edilerek aynı testlerle yapılmış. Semen parametreleri dünya sağlık örgütünün kriterleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmiş, uygulanan yardımcı üreme tekniklerinde de çiftler Fransız kılavuzları yardımıyla değerlendirilmiştir. HCV kontaminasyonu için 36 hastada (%41.8) intravenöz ilaç kullanımı, 15 hastada (%17.4), 4 hastada dövme veya piercing (%4.7) risk faktörü olarak değerlendirilmiş, 31 hastada (%36.1) ise etyoloji aydınlatılamamış. Olgularda infertilite orijini %25 kadında, %13 erkekte, %62 mix saptanmış. Erkek infertilitesinin ana nedeni anormal semen parametresi (%61), kadın infertilitesinin ise tubaryen (%31) ve overyen (%18) lezyonlarmış. Seminal sıvı taramalarında HCV RNA %20,4 oranında pozitif saptanmış ve kandaki viral yük ile doğru orantılı saptanmış. Sperm fraksiyonlarının tamamında HCV negatif bulunmuş. Seminal plazmada HCV RNA saptanması ne sperm parametrelerini ne de YÜT sonuçlarını etkilememiş. Ancak gebelik oranı, doğum oranı ve preterm bebek sayısı erkek partnerin HIV ile koenfekte olduğu durumlarda belirgin olarak ($p < 0.05$, 0.05 ve 0.01) yüksek bulunmuştur. Çalışma sırasın-



Şekil 1

da toplam 135 fertilizasyon siklusu tamamlanmış, 36'sı gebelik ile sonuçlanmış, 12 düşük, 4 ikiz ve ikizlerden birinin perinatal öldüğü 28 doğum meydana gelmiştir (Şekil 1).

Bu sonuçlar sperm hazırlama yöntemlerinin güvenilirliğini vurgulamıştır. HCV bulaşının göz ardı edilebilecek riski HCV RNA'nın sistematik analizinin YÜT öncesi yapılmasının gereksinimini azaltmıştır. Semen dondurulmasını da içeren analitik süreçlerin kullanımı ile sperm kalitesinde artış ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu gereksiniminde azalma sağlamıştır.

Yardımcı üreme tekniklerinin popülerlik kazandığı gü-

nümüz Türkiye'sinde normal popülasyonda Anti-HCV pozitifliği %2,1'lerde iken hemodiyaliz hastalarında %41,5 saptanmıştır. Her ne kadar çalışmaya katılan hasta sayısı bu konuda kesin karar verebilmek için yeterli olmasa da klinisyen ve toplum bilinçlenmesi için önemli basamak olarak sayılabilecek bir çalışmadır. Konunun kesinlik kazanabilmesi için daha çok hasta kapasiteli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. Raşit Altınbaş, Doç. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Doç. Dr. Tarkan Soygür



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

1992 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 11. olarak mezun olan Doç. Y. Dr. Tarkan Soygür, aynı yıl TUS'u kazanarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitime başlamış ve 1997 yılında üroloji uzmanı olmuştur. Daha sonra aynı anabilim dalında çocuk ürolojisinden sorumlu uzman doktor olarak görev yapmıştır.

Temmuz 2000-Temmuz 2001 tarihleri arasında, University of Washington, Department of Urology bünyesindeki Seattle Children's Hospital, Division of Pediatric Urology'de, Dr. Michael Mitchell'in yanında, 1 yıl süre ile -aktif ve lisanlı olarak- (lisans no: 025214 ML20006776, Seattle WA) pediatrik üroloji fellowship'liği yapmış, bu süreçte ileri tedavi gerektiren bir çok major konjenital ürogenital sistem anomalisinin tanı ve tedavisi konusunda tecrübe kazanmıştır. Daha sonra 2002, 2003 ve 2004 yıllarında aynı merkezde kısa süreli (15-30 günlük) çalışmalarda bulunmuştur.

2003 yılında üroloji doçenti olmuş, 2005 yılında ise çocuk ürolojisi bilim dalı başkanlığına atanmıştır.

Dr. Soygür, Avrupa Çocuk Ürolojisi, Akademisi'nin (EAPU) 2005 yılında tüm Avrupa çapında eş zamanlı yaptığı değerlendirme sınavında birinci olmuş ve aynı yıl aka-

demî üyeliğine kabul edilmiştir (Fellow of EAPU).

Dr. Soygür'ün 44 yurtdışı (42'si PubMed'de kayıtlı), 21 yurt içi yayını olup; yurt içi ve dışı kongrelerde sunulmuş bir çok sözel ve poster sunumu şeklinde bildirisi vardır.

Halen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tam zamanlı çocuk üroloğu olarak çalışmaktadır.

Aynı zamanda, Türk Çocuk Ürolojisi Derneği ve Ankara Ürologlar Derneği'nin genel sekreterlik görevlerini sürdürmektedir.

Dr. Soygür Evli ve bir çocuk babasıdır.

Üye Olduğu Dernekler

Türk Üroloji Derneği

Türk Çocuk Ürolojisi Derneği

Ankara Ürologlar Derneği

Kontinans Derneği

Avrupa Üroloji Birliği (EAU)

Avrupa Çocuk Ürolojisi Akademisi (FEAPU)

Avrupa Çocuk Ürolojisi Derneği (ESPU)

Amerikan Pediatri Akademisi Üroloji Bölümü (AAP Section on Urology)

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu ve metabolik sendrom

Dr. Mehmet Ekinci, Uzm. Dr. M. Burak Hoşcan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu (KCFB) yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen ve prevalansı oldukça yüksek bir bozukluktur. ABD’de yapılan prevalans çalışmalarında kadınların %43’ünün CFB’nun herhangi bir formundan etkilendiği bildirilmiştir (1). Başka bir çalışmada yaşları 20-83 arasında değişen 703 kadında istek bozukluğunun %22, orgazm bozukluğunun %39 oranında görüldüğü bildirilmiştir (2).

Metabolik sendrom (MS), abdominal obeziteyle birlikte glukoz ve yağ asitlerinin periferde yıkılmasını engelleyen insülin direnciyle karakterize olan ve oldukça sık görülen bir sorundur. Batı ülkelerinde MS prevalansı %30 civarındadır ve en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir (3).

MS’da oluşan insülin direnci; hiperinsülinemi, hiperglisemi, lipid profilinde bozulma ve hipertansiyon gibi sorunlara neden olmaktadır (4,5). MS’u değerlendirmede Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun tanımlaması esas alınmaktadır. Buna göre; bel çevresinin ≥ 80 cm ile birlikte aşağıdaki parametrelerden ikisinin birlikte olması MS olarak kabul edilmiştir (6).

-Artmış TG düzeyi: ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L)

-Azalmış HDL: ≤ 50 mg (0.9mmol/L)

-Artmış kan basıncı: Sistolik ≥ 130 veya Diastolik $\geq$

85mmHg (veya önceden tanı konmuş ve tedavi alan hipertansiyon)

-Artmış açlık kan şekeri: ≥ 100 mg/dl (5.6mmol/L) veya önceden tanı konmuş Tip2 DM.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Esposito ve ark.(7) premenopozal kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu (CFB) gelişiminde MS’un bağımsız etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu konuda yapılan daha yeni bir çalışmada Ponholzer ve ark. (8) Viyana’da gönüllüler arasında yapılan sağlık tarama projesine katılmış bir grup premenopozal ve postmenopozal kadında MS’un KCFB gelişimine etkisini araştırmışlardır. 30 yaş altı ve 69 yaş üzeri kadınlarla endokrinolojik/jinekolojik hastalıkları olanlar ve son 4 haftada seksüel aktivitede bulunmayanlar çalışma dışı tutulmuştur. Bir sorgulama formu ile; istek, uyarılma, ağrı, orgazm bozuklukları, cinsel aktivite sıklığında azalma ve cinselliğe verilen önem değerlendirilmiştir. Çalışmada yaş ortalaması 44 olan 538 kadından 329’u premenopozal (yaş ort. 38.5), 209’u postmenopozal (yaş ort. 52.7) kadınlar olup tüm grupta 96 kadında (%17.6) Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun belirlediği kriterlere uyan MS saptanmıştır. Bunların 28’i (%8.5) premenopozal grupta olup yaş ortalaması 42.8 (MS olmayanların yaş ort. 37.9)

Tablo 1: Çalışma grubunun ortalama karakteristikleri ve MS ile ilişkili faktörlerin sıklığı

Ortalama	Toplam (n=538)	Premenopoz (n=329)	Postmenopoz (n=209)
Yaş (yıl) (ort;s.d)	44 (10.6)	38.5 (5.9)	52.7 (10.6)
BMI (ort;s.d)	24.3 (4.3)	23.5 (4.1)	25.5 (10.6)
Bel çevresi (cm) (ort;s.d.)	78 (12.2)	75.2 (11.5)	82.5(11.9)
Hipertansiyon (%)	11.3	5.2	21.1
Diabetes Mellitus (%)	1.1	0.3	2.4
Bel çevresi ≥ 80 cm (%)	39.8	28.3	57.9
Trigliserid ≥ 150 mgdl (%)	12.5	8.5	18.8
HDL ≤ 50 mgdl (%)	13.8	11.1	18.1
Sistolik KB ≥ 130 mmHg (%)	24.5	15.2	39.2
Diastolik KB ≥ 85 mmHg (%)	24.5	9.4	24.4
Açlık KŞ ≥ 100 mgdl (%)	7.5	5.8	10.1
Metabolik sendrom (%)	17.6	8.5	32.6

Tablo 2: Menopozal durum ve MS(%)'a göre KCFB oranları (8)

(%)	Total n=329	Premenopoz		P=	Postmenopoz		MS n=68	P=
		No MS n=301	MS n=28		Total n=209	No MS n=141		
İstek bozukluğu	38.5	32.1	58.8	0.03	42.9	37.5	51.2	0.5
Uyarılma bozukluğu	18.1	18.4	17.6	0.9	30.1	25.8	40.6	0.16
Ağrı bozukluğu	5.6	5.4	6.4	0.9	8	7.9	8.2	0.29
Orgazm bozukluğu	22.2	19	28.6	0.48	41.2	38.5	42.9	0.8
Sıklıkta azalma	31.2	30.4	34.2	0.8	50.7	46	59.8	0.19
Tatminde azalma	4.8	4.5	5.9	0.56	14.3	12.9	15.6	0.9
Cinselliğe verilen önemde azalma	20.1	21.3	13.3	0.74	26.4	23.2	33.3	0.41

ve 68'i (%32.6) postmenopozal grupta olup yaş ortalaması 55.9 (MS olmayanların yaş ort.51.5) idi. Çalışmada elde edilen verilere göre premenopozal kadınlarda en sık olarak istek bozuklukları (%38.5), daha sonra cinsel aktivite sıklığında azalma (%31.2) ve orgazm bozuklukları (%22.2) olarak görülürken, postmenopozal kadınlarda en sık cinsel aktivite sıklığında azalma (%50.7), istek bozuklukları (%42.9) ve orgazm bozuklukları (%41.2) görüldüğü bildirilmiştir.

Çalışmada premenopozal kadınlarda KCFB sıklığının %4.8' den (orgazm bozukluğu) %38.5'a (istek bozukluğu) kadar çıktığı görülmüş, postmenopozal kadınlarda ise CFB'nun tüm parametrelerinin anlamlı olarak arttığı görülmüş ve en sık artış orgazm bozukluklarında en az artış ise istek bozukluklarında saptanmıştır (8).

Premenopozal grupta istekte azalma MS olmayanlarda %32.1, MS olanlarda %58.8 olarak saptanmıştır. Postmenopozal grupta ise MS varlığının KCFB'nin tüm görünümüleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür. Ancak KCFB'nin tüm parametrelerinde menopozal durumdan bağımsız olarak, MS olanlarda olmayanlara göre daha yüksek prevalans değerleri görüldüğü vurgulanmıştır (8).

Esposito ve ark. (7) MS'ü olan 120 premenopozal kadında CFB prevalansını değerlendirmişler ve elde edilen bulguları MS'ü olmayan 80 premenopozal kadından oluşan kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. MS grubunda FSFI skoru, cinsel tatmin, uyarılma, orgazm ve lubrikasyon skorları anlamlı oranda düşük bulunmuştur. C-reaktif protein (CRP) düzeyiyle FSFI skorları arasında da ters ilişki görüldüğü bildirilmiştir ($p \geq 0.02$). Bu çalışmada MS'ü olan premenopozal kadınlarda orgazm ve uyarılma bozukluklarının anlamlı oranda yüksekliği dikkati çekmektedir.

KCFB biyolojik ve psikolojik boyutları olan ve oldukça

yaygın görülen bir bozukluktur. Ancak sık görülmesine karşın etyopatogenezi hala tam anlaşılamamıştır (9-13). KCFB'nin toplumdaki yüksek prevalansına karşın, risk faktörleri ve tedavi seçenekleri üzerine bilgilerimiz de oldukça sınırlıdır. Obezite ve MS'un erkekte erektil disfonksiyon (ED)'a neden olan en önemli risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir (14-17). Epidemiyolojik çalışmalarda fiziksel aktivite, kilo verme ve akdeniz tipi beslenme gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle erkekte ED riskinin azaldığı gösterilmiştir (18).

Bazı çalışmalarda KCFB'nde en önemli risk faktörü olarak yaş gösterilmektedir. 60-69 yaş grubundaki kadınlarda istek bozuklukları 2.8 kat, uyarılma bozukluğu 5.1 kat, orgazm bozuklukları da genç kontrol grubuna göre 3.7 kat yüksek bulunmuştur (2).

Salonia ve ark.(19) alt üriner sistem semptomları ve üriner inkontinansı olan kadınlarda CFB prevalansının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da jinekolojik ve ürojinekolojik hastalarda yüksek CFB prevalansı görülmektedir (20). Yaşam tarzına bağlı çeşitli faktörlerin de KCFB gelişiminde önemli role sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (21,22).

MS ve KCFB'nun araştırıldığı ve son zamanda yapılan çalışmada premenopozal kadın grubunda istekte azalma anlamlı oranda yüksek bulunmuş ($p \geq 0.03$), buna karşın uyarılma, ağrı ve orgazm bozukluklarının MS ile korelasyonu görülmemiştir (8). Bu çalışmada postmenopozal kohort grubunda ise CFB'nun hiçbir görünümü MS ile ilişkili bulunmamıştır ($p < 0.05$). Aslında CFB'nun tüm alt grupları MS'lu kadınlarda daha yüksek oranlarda görülmesine rağmen (postmenopozal grupta uyarılma bozuklukları %60'a kadar çıkmaktadır) bu çalışmada postmenopozal kohort grubunda CFB'nun hiçbir görünümü ile MS arasında korelasyon kurulamamıştır. Araştırmacılar örnekleme sa-

yılarının az olmasının da bunda etkili olabileceğini belirtmişlerdir (8).

Diğer taraftan Esposito ve ark.'nın çalışmalarında premenopozal kadınlarda CFB ve MS arasında korelasyon görülmektedir (7,23,24). Diğer çalışmada ise MS ile istek arasında bir ilişki kurulabilmiştir (8).

Patofizyolojik yönden bakıldığında MS'un libido yerine uyarılma ve ağrı üzerine etki etmesi beklenebilir. Ponholzer ve ark.(8) çalışmasında ise MS varlığında istekte azalma önemli ölçüde yüksek bulunmuş, ancak uyarılma, ağrı, orgazm bozuklukları, cinsel aktivite sıklığı ve cinselliğe verilen önem gibi parametrelerde MS ile anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Ayrıca postmenopozal grupta KCFB görünümünün hiçbir MS ile ilişkilendirilememiştir. Bu çalışmada premenopozal grupta azalmış istek domaininde, MS varlığı bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Ancak postmenopozal kadınlarda MS'un, KCFB gelişiminde bağımsız bir rol oynamadığı görülmektedir (8). Ancak burada FSFI'den farklı bir sorgulama formunun kullanıldığı da dikkati çekmektedir. Esposito ve ark.'nın kullandığı ve günümüzde genel kabul gören FSFI formu 6 domain üzerinden 19 soru içermekte olup, bunlar; istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin ve ağrı domainleridir (25). Ponholzer ve ark.'nın kullandığı sorgulama formu (istek, uyarılma, ağrı, orgazm ve tatmin) gibi çoğu konuda FSFI ile uyumlu olmasına rağmen, her iki sorgulama

formu bilimsel değerlendirme açısından tam karşılaştırılabilir görülmemektedir. Bu nedenle bu iki çalışmanın kıyaslaması ihtiyatla yapılmalıdır. Ponholzer ve ark.'nın çalışması tam geçerli kılınmamış sorgulama formu ile birlikte sonuçlarını güçlendirecek sayılara ulaşılmamış olmasına rağmen postmenopozal kadınlarda metabolik sendromun cinsel işlev bozukluğu gelişiminde bağımsız rol oynamadığını düşündürmektedir (8).

Cinsel sorunlar toplumda her iki cinsten de yaygın olarak görülmekte, hem fiziksel hem de psikososyal faktörlerin etkisiyle oluşmakta ve yaşam kalitesini önemli derecede bozmaktadır. MS ve erkek cinsel fonksiyon bozukluğu ile ilgili, literatürde çok sayıda çalışma olmasına karşın KCFB ve MS ilişkisi için oldukça sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Benzer patofizyolojik mekanizmalar göz önüne alındığında; MS'a bağlı olarak oluşan vasküler disfonksiyon ve azalmış oksijenasyonun, genital yolda yapısal ve fonksiyonel hasara yol açarak KCFB'na neden olması beklenebilir veya tam tersi KCFB'nun MS üzerine etkisi (cinsel yaşamdaki azalmış tatminin, kalori alımında artış gibi yaşam tarzı değişikliklerine yol açabileceği) düşünülebilir. Ancak MS ve KCFB arasındaki ilişkiyi gösteren veriler henüz yetersizdir. MS'un kadın genital kanal vasküler yapıları ve fonksiyonları üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için bu konuda daha geniş epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States—prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537–544.
2. Ponholzer A, Roehlich M, Racz U, Temml C, Madersbacher S. Female sexual dysfunction in a healthy Austrian cohort: prevalence and risk factors. *Eur Urol* 2005; 47: 366–375.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287: 356.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–177.
5. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000; 163: 888–893.
6. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1422.
7. Esposito K, Ciotola M, Marfella R, Tommaso DD, Cobellis L, Giugliano D. The metabolic syndrome: a cause of sexual dysfunction in women. *Int J Impot Res* 2005; 17: 224–226.
8. Ponholzer A, Temml C, Rauchenwald M, Marszalek M, Madersbacher S. Is the metabolic syndrome a risk factor for female sexual dysfunction in sexually active women? *Int J Impot Res*. 2008 Jan-Feb;20(1):100–4. *Epub* 2007 Sep 20.
9. Anastasiadis AG, Davis AR, Ghafar MA, Burchardt M, Shabsigh R. The epidemiology and definition of female sexual disorders. *World J Urol* 2002; 20: 74–78.
10. Dunn KM, Kelvin J, Croft PR, Assendelft WJJ. Systematic review of sexual problems: epidemiology and methodology. *J Sex Marital Ther* 2002; 28: 399–422.
11. Castelo-Branco C, Blumel JF, Araya H, Riquelme R, Castro G, Haya J et al. Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women: influences of menopause and hormone replacement therapy. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 426–430.
12. Abdo CHN, Oliveira WM, Moreira Jr ED, Fittipaldi JAS. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women—results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). *Int J Impot Res* 2004; 16: 160–166.
13. Kadri N, Mchichi Alami KH, Mchakra Tahiri S. Women sexual dysfunction: a population-based epidemiological study. *Arch Women Mental Health* 2002; 5: 59–63.
14. Palumbo PJ. Metabolic risk factors, endothelial dysfunction, and erectile dysfunction in men with diabetes. *Am J Med Sci*. 2007 Dec;334(6):466–80.
15. Bal K, Oder M, Sahin AS, Karataş CT, Demir O, Can E, Gümüş 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*. 2007 Feb;69(2):356–60.

16. Heidler S, Temml C, Broessner C, Mock K, Rauchenwald M, Madersbacher S, Ponholzer A. Is the metabolic syndrome an independent risk factor for erectile dysfunction? *J Urol.* 2007 Feb;177(2):651-4.
17. Paick JS, Yang JH, Kim SW, Ku JH. Severity of erectile dysfunction in married impotent patients: interrelationship with anthropometry, hormones, metabolic profiles and lifestyle. *Int J Urol.* 2007 Jan;14(1):48-53.
18. Giugliano D, Giugliano F, Esposito K. Sexual dysfunction and the Mediterranean diet. *Public Health Nutr.* 2006 Dec;9(8A):1118-20.
19. Salonia A, Zanni G, Nappi RE, Briganti A, Deho F, Fabbri F et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. *Eur Urol* 2004; 45: 642-648.
20. Geiss IM, Umek WH, Dungal A, Sam C, Riss P, Hanzal E. Prevalence of female sexual dysfunction in gynaecologic and urogynecologic patients according to the international consensus classification. *Urology* 2003; 62: 514-518.
21. Imbimbo C, Gentile V, Palmieri A, Longo N, Fusco F, Granata AM et al. Female sexual dysfunction: an update on physiopathology. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(3 Suppl.): 102-104.
22. Salonia A, Munarriz RM, Naspro R, Nappi RE, Briganti A, Chionna R et al. Women's sexual dysfunction: a pathophysiological review. *BJU Int* 2004; 93: 1156-1164.
23. Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 2005; 17: 391-398.
24. Esposito K, Ciotola M, Marfella R, Di Tommaso D, Cobellis L, Giugliano D. Sexual dysfunction in women with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 756.
25. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 191-208.

Postpartum dönemdeki kadınların cinsel yaşamını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

Arş. Gör. Nevin Çıtak Bilgin, Arş. Gör. Dilek Coşkun Potur, Prof. Dr. Hediye Arslan
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği AD

İnsan yaşamının doğal, sağlıklı ve ayrılmaz bir parçası olan cinsellik, aynı zamanda fiziksel, sosyal, psikolojik faktörlerle etkileşim halinde olan karmaşık bir süreçtir. Anatomi, fizyolojik ya da psikolojik faktörlere bağlı olarak cinsel reaksiyon siklusunda ortaya çıkan ve cinsel performansı etkileyen problemler cinsel disfonksiyon olarak adlandırılmaktadır (1,2,3). Cinsel disfonksiyon sık görülen bir problemdir ve ABD’de kadınların %30-65’inde cinsel fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmektedir (4). Cinsel fonksiyon bozuklukları, genel anlamda istek, uyarılma, orgazm ve ağrı ile ilgili olmak üzere 4 grupta incelenmektedir (1).

Yaşamın farklı dönemlerinde cinsel yaşamda bazı iniş çıkışlar, dalgalanmalar olabilmektedir. Bunlardan biri de postpartum dönemdir (5). Postpartum dönemde pek çok çift cinselliğe başlamada sorun yaşamaktadır. Yapılan çalışmalarda postpartum dönemde kadınların cinsel ilişkiye en erken postpartum 6-7 haftada başladıkları saptanmıştır (6,7). Ülkemizde de postpartum dönemde cinsel ilişkiye başlama postpartum 40. günden sonradır (1). Sydow tarafından gebelik ve postpartum dönemdeki çiftlerin cinselliği üzerine yapılan 59 çalışmanın metaanalizinde postpartum cinsel problem ifade etmeyen kadınların oranı yalnızca %14 olarak belirlenmiştir. Kadınların %40-64’ü, erkeklerin %19-64’ü cinsel ilişkiye başlamaktan korkmaktadırlar (8). Postpartum dönemde cinsel ilişkiye başlama kültürel ve dini faktörlerden, kadının yaşından, emzirme durumundan ve dispareniyeden etkilenmektedir (1, 9,10).

Araştırmamızın amacı, postpartum dönemdeki kadınların gebelik öncesi döneme göre cinsel yaşamlarını etkileyen faktörlerin neler olduğunu ve cinsel yaşamlarını nasıl etkilediğini tanımlamaktır.

Gereç ve yöntem

Araştırma Mayıs 2004 ve Ağustos 2004 tarihleri ara-

sında, İstanbul ilinde bulunan Sağlık Bakanlığına bağlı bir devlet hastanesinin doğum sonu servisinde tanımlayıcı olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın evrenini belirtilen tarihler arasında, hastanenin doğum sonu servisinde yatan tüm kadınlar oluşturmuştur. Örneklem grubuna ise; çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-45 yaş grubu, en az ilköğretim mezunu, Türkçe konuşabilen ve anlayabilen, eşi ile birlikte yaşayan kadınlar alınmıştır. Örneklem grubuna alınması uygun 172 kadından çalışmanın 2. aşaması olan postpartum 12. haftada 7 kadın eşi ile bir arada olamadığı (boşanma, askerlik, iş gibi nedenlerle), 23 kadının telefon numarası değiştiği / yanlış numara bildirdiği, 14 kadın çalışma dışı kalmak istediklerini belirttikleri için örneklem dışı bırakılmışlar ve çalışma 128 kadın ile tamamlanmıştır.

Çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın 1. aşamasında veriler araştırmacılar tarafından geliştirilen 42 sorudan oluşan veri toplama formu ile, postpartum dönemde anneler hastaneden taburcu edilmeden önce, yüz yüze görüşme tekniği ile güven ortamı oluşturularak toplanmıştır. Veri toplama formu ile kadınların demografik, obstetrik, jinekolojik durumları ve gebelik öncesi cinsel yaşamları sorgulanmıştır.

Çalışmanın ikinci aşaması postpartum 12. Haftada telefonla aranmayı kabul eden kadınlarla telefonla görüşülerek gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar tarafından kadınlara postpartum 3 aylık dönemdeki sağlık durumları ve cinsel yaşamlarına yönelik 21 soru telefonla sorulmuştur. Katılımcılara araştırmadan istedikleri zaman ayrılabilecekleri belirtilmiştir. Elde edilen veriler araştırmacılar tarafından yüzdelik, ortalama, ki-kare ve bağımsız t testleri ile değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesi 2 aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada tüm katılımcılar (n:128) değerlendirmeye alınmış, ikinci aşamada ise cinsellik ile ilgili analizlerde postpartum 12. haftaya kadar cinsel ilişki yaşayanlar (n:112) dikkate alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılan 128 olgunun %39.8'inin 24-29 yaş grubunda, yaş ortalamaları 25.56 ± 4.82 olduğu, %82.8'inin ilköğretim mezunu, %88.3'ünün çalışmadığı, %46.1'inin 1-5 yıllık evli olduğu (ortalama 4.92 ± 0.4 yıl) ve %62.5'inin daha önceden birbirlerini tanıyarak evlendikleri belirlenmiştir. Araştırmamıza katılan kadınların, %52.3'ünün gebe kalmadan önce aile planlaması yöntemi kullanmadığı, aile planlaması yöntemi kullananların %68.9'unun modern bir yöntem kullandığı, %69.5'inin gebeliklerini planladıkları belirlenmiştir. Kadınların %58.6'sı doğum öncesi bakım aldıklarını ifade etmiş, ancak olguların yalnızca %47.7'sinin yeterli bakım aldığı (4 ve daha fazla sayıda kontrole giden) saptanmıştır. Kadınların %53.1'inin multipar, %68'inin normal spontan vajinal doğum yaptığı belirlenmiştir. Bebeklerin doğum kilo ortalamasının 3199.77 ± 488.05 olduğu ve normal vajinal doğum yapan kadınların %80.5'ine epizyotomi yapıldığı belirlenmiştir. Kadınların tamamı emzirmeye devam etmek istediklerini ifade etmişlerdir.

Gebelik öncesi cinsel yaşamlarında sorun yaşayan kadınların %28.1'i bu konu ile ilgili yardım aldıklarını ifade etmişlerdir (Tablo 1).

Çalışma kapsamındaki kadınların postpartum özelliklerini incelediğimizde %82.8'inin postpartum 12. haftada bebeklerine sadece anne sütü verdikleri, epizyotomi olanlardan %31'inin epizyotomi sonrası ağrı, kızarıklık ve akıntı gibi sorunlar yaşadıkları, kadınların yarısından fazlasının (%66.7) epizyotomi bakımını yaptıkları belirlenmiştir. Kadınların %87.5'inin postpartum 12. haftadan önce cinsel ilişkiye başladıkları ve cinsel ilişkiye başlama zaman ortalamaları 7.04 ± 1.24 olarak bulunmuştur. Cinsel ilişkiye başlayanların %68.8'inin aile planlaması yöntemi kullandığı, modern yöntem kullananların oranının ise yalnızca %29.9 olduğu belirlenmiştir.

Postpartum 12. haftadan önce cinsel ilişkiye başlayan kadınların (n:112) gebelik öncesine göre doğum sonu cinsel yaşamlarında ki farklılıklar sorgulandığında; %35.7'si ilişki sıklığı, %41.1'i istek, %18.8'i lubrikasyon, %11.6'sı orgazm, %42.9'u ağrı ile ilgili farklılık yaşadıklarını ifade etmişlerdir (Tablo 2). Postpartum dönemde cinsel ilişki

Tablo 1: Kadınların Gebelik Öncesi Cinsel Yaşam Özelliklerine Göre Dağılımı n:128

Özellikler	N	%
İlişki Sıklığı		
Haftada 1	32	25.0
Haftada 2-3	80	62.5
Haftada 4 ve üzeri	16	12.5
Gebelik öncesi dönemde cinsel yaşamla ilgili sorun yaşama durumu		
Yaşayan	32	25.0
Yaşamayan	96	75.0
Cinsel ilişkide Yaşanan Sorunlar n:32*		
İsteksizlik	15	46.9
Lubrikasyon sorunu	10	31.3
Orgazm olamama	5	15.6
Disparoni	24	75.0
Doyum almama	8	25.0
İlişkide yaşanan sorunlarla ilgili yardım alma durumu n:32*		
Yardım alan	9	28.1
Yardım almayan	23	71.9
TOPLAM	128	100.0

Olguların gebelik öncesi cinsel yaşamlarını sorguladığımızda, %62.5'inin (n:80) haftada 2-3 kez cinsel ilişkiye girdikleri, %25'inin gebelik öncesi cinsel yaşamlarında sorun yaşadıkları, yaşanan sorunların ise sırası ile disparoni (%75), isteksizlik (%46.9), lubrikasyon (%31.3), doyum (%25) ve orgazm (%15.6) ile ilgili olduğu belirlenmiştir.

sıklıkları haftada ortalama 1.49 ± 0.47 olduğu belirlenmiştir. Kadınların %36.6'sı bebeklerinin cinsel yaşamlarını etkilediklerini ifade etmişlerdir.

Araştırmamıza katılan ve postpartum 12. haftadan önce cinsel ilişkiye başlayan 112 olgunun doğum şekli ve doğum sonu cinsel ilişkide gebelik öncesine göre sorun

Tablo 2: Kadınların Gebelik Öncesine Göre Postpartum Dönem Cinsel Yaşam Farklılıklarının Dağılımları

Özellikler	N:112*	%
Postpartum dönemde cinsel ilişkide sorun yaşama durumu		
Yaşayan	64	57.1
Yaşamayan	48	42.9
İlişki Sıklığında Azalma		
Var	40	35.7
Yok	72	64.3
Cinsel İstekte Azalma		
Var	46	41.1
Yok	66	58.9
Lubrikasyonda Azalma		
Var	21	18.8
Yok	91	81.2
Orgazmda Farklılık		
Var	13	11.6
Yok	99	88.4
Cinsel İlişkide Ağrı artışı		
Var	48	42.9
Yok	64	57.1
Bebeğin Cinsel Yaşamı Etkileme Durumu		
Etkiledi	41	36.6
Etkilemedi	71	63.4
TOPLAM	112	100.0

*Postpartum 12. Haftadan Önce Cinsel İlişkiye Başlayanlar.

Tablo 3: Postpartum dönemde kadınların doğum şekli ile cinsel ilişkide sorun yaşama durumlarının karşılaştırılması

Doğum şekli	Cinsel ilişkide sorun yaşama durumları						
	Sorun var	Sorun yok	Toplam				
n:112	n	%	n	%	n	%	X2 P
Sezeryan	19	29.7	14	29.2	33	29.5	X2: 0,04
Normal vajinal doğum	45	70.3	34	70.8	79	70.5	P>0.05

yaşama durumları sorgulandığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (χ^2 : 0,004, $P>0.05$) (Tablo 3). Kadınların parite durumu ve doğum sonu cinsel ilişkide sorun yaşama durumları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (X^2 : $P>0.05$). Benzer biçimde olguların gebelik öncesine göre, doğum sonu cinsel ilişki sıklığı (χ^2 : 0,309 $P>0.05$), cinsel ilişki sırasında, ağrı (χ^2 : 0,72, $P>0.05$), orgazm (X^2 : 0,72, $P>0.05$) ve cinsel istek durumları ($P>0.05$) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Araştırmamıza katılan kadınların bebeklerinin doğum kilosu ve cinsel ilişkide sorun yaşama durumları arasında bir ilişki bulunamamıştır (χ^2 : 1,854, $P>0.05$). Ayrıca doğum şekline göre postpartum dönemde dispareni yaşanma durumu incelendiğinde, sezeryan doğum yapanlarda %29.2, normal vajinal doğum yapanlarda %70.8

oranında dispareni yaşandığı belirlenmiştir.

Gebelik öncesi ve postpartum dönemde cinsel ilişkide sorun yaşama durumları karşılaştırıldığında aralarında ileri derecede anlamlı ilişki bulunmuştur ($P=0.000$) (Tablo4). Gebelik öncesi cinsel ilişkide sorun yaşayanların, postpartum dönemde sorun yaşamaya devam ettikleri, gebelik öncesi cinsel yaşamlarında sorun yaşamadığını ifade edenlerin, postpartum dönemde sorun yaşadıkları görülmektedir. Kadınların doğum şekli ile cinsel ilişkiye başlama zamanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, sezeryan ile doğum yapanların (7.39 ± 1.29), normal vajinal doğum yapanlara göre (6.89 ± 1.18) daha geç zamanda cinsel ilişkiye başladıkları ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (t :2.008 $P=0.047$).

Araştırmamıza katılan ve doğum sonu 12. haftasından

Tablo 4: Gebelik öncesi cinsel ilişkide sorun yaşama durumu ile postpartum dönemde sorun yaşama durumlarının karşılaştırılması

Gebelik öncesi cinsel ilişkide sorun yaşama	Postpartum dönemde cinsel ilişkide sorun yaşama						X ² P
	Yaşayan n	%	Yaşamayan n	%	Toplam n	%	
n:112							
Yaşayan	24	37.5	3	6.2	27	24.1	Fisher
Yaşamayan	40	62.5	45	93.8	85	75.9	P=0.000

Tablo 5: Kadınların bazı özellikleri ile doğum sonu dönemde cinsel ilişkide yaşadıkları sorunların karşılaştırılması

n:112	Cinsel ilişkide sorun yaşama durumları			
Özellikler	Sorun var X ± SD	Sorun yok X ± SD	İstatistiksel anlamlılık	
			t	P
Yaş (Yıl)	25,44±4,82	25,50±4,61	t:0,70	P>0.05
Evlilik Süresi (Yıl)	4.56±4,4	5,33±4,7	t:0,882	P>0.05
Doğum Sayısı	1,69±0,941	1,92±0,986	t:1,250	P>0.05
İlişkiye başlama zamanı (Hafta)	7,05±1,315	7,02±1,139	t:0,110	P>0.05
İlişki sıklığı (Haftada sayı)	1,45±0.5	1,54±0,5	t:0,923	P>0.05
Doğum kilosu (Gram)	3178,67±442,8	3185,52±528,5	t:0,075	P>0.05

önce cinsel ilişkiye başlayan kadınların yaş, evlilik süresi, doğum sayısı, bebeğin doğum ağırlığı ve ilişkiye başlama zamanı, ilişki sıklığı ortalamaları ve cinsel ilişkide sorun yaşama durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalamasının 25.56±4.82 ve çoğunlukla 24-29 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. Kadınların yaş ortalamalarının düşük olması nedeni ile evlilik sürelerinin daha kısa (4,92±0,4 yıl) ve sahip oldukları çocuk sayısının (1,77±0,94) daha az olduğu söylenebilir. Bu oran Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2003 verileri ile benzerlik göstermektedir.

Cinsel sağlık fiziksel, sosyal, psikolojik faktörlerin rol oynadığı karmaşık bir süreç olarak kadın sağlığının önemli göstergelerinden biridir (1,2,3). Kadınların cinsel yaşamlarında, bazı dönemlerde farklılıklar, dalgalanmalar olabilmektedir. Postpartum dönem bunlardan biridir (5,7,11,12). Postpartum dönemdeki cinsel yaşamla ilgili değişiklikleri değerlendirebilmek için kadınların gebelik öncesi cinsel yaşamları hakkında bilgi sahibi olmak gerekmektedir. Çalışmamızda kadınların gebelik öncesi cinsel yaşamları değerlendirildiğinde kadınların %62.5'i haftada 2-3 kez cinsel ilişkiye girdiklerini ifade etmişlerdir. Litera-

türde gebelik öncesi cinsel ilişkide en fazla yaşanan problemler lubrikasyon, orgazm ve dispareni ile ilgilidir (13,14). Çalışmamızda kadınların %25'inin cinsel yaşamlarında sorun yaşadıkları, yaşanan sorunların sırası ile, dispareni (%75), isteksizlik (%46.9), lubrikasyon (%31.3), doyum (%25) ve orgazm (%15.6) ile ilgili olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Gürkan'ın çalışmasında ise kadınların %92.2'sinin gebelik öncesi, haftada 1-4 kez ilişkiye girdikleri çalışmamıza göre daha fazla oranda (%57.7) cinsel problemler yaşadıkları belirlenmiştir. Yaşanan sorunlar içerisinde kadınların en fazla %32.4 orgazm, %21.1 dispareni ve vajinal kuruluk problemi yaşadıklarını bulmuştur (13). Barret'in çalışmasında ise gebelik öncesi cinsel ilişkide yaşanan en önemli sorunlar vajinal kayganlığın olmaması (%24), vajinal enfeksiyon (%22), dispareni ve orgazm problemleri (%18) olarak belirlenmiştir (14).

Postpartum dönem anne, aile ve yenidoğan için fiziksel, psikolojik ve sosyal yönden kritik bir geçiş dönemidir. Bu dönemde annenin kendi bakımı, cinsel yaşam, gebelikten korunma kadar bebek bakımı ile ilgili endişeleri vardır. Postpartum dönemde bebeğin emzirilmesi bebeğin en önemli ihtiyaçlarından biridir. Çalışmamız kapsamında ki olguların tamamı hastanede doğum yapan kadınlar olduğu için, %82.8 gibi büyük oranda postpartum 12. haftada emzirmeye devam etmektedirler. TNSA 2003 verilerinde 6 aylıktan küçük bebeklerin %91'inin emzirildiği gö-

rülmektedir. Doğum sonu cinsel ilişkinin istenmeyen yeni bir gebelikle sonuçlanmaması için etkin bir aile planlaması yönteminin seçilmesi önemlidir. Bu nedenle de gerek gebelik döneminde gerekse postpartum dönemde hastaneden ayrılmadan önce annelere bu konuda etkili danışmanlık verilmesi önemlidir. Çalışmamızda gebelik öncesinde kadınlar %68.9 oranında modern aile planlaması yöntemi kullanırken, postpartum dönemde, cinsel ilişkiye başlayanlarda bu oran %29.9 olarak bulunmuştur. 2003 TNSA verilerine göre herhangi bir modern yöntem kullanımı %42.5'tir. Bizim çalışmamızda kadınların düşük oranda modern yöntem kullanımının nedeni emzirmenin kendilerini gebelikten koruduğunu düşünmeleri ve doğum sonu 3. ayın gebelikten korunmak için erken bir zaman olduğunu düşünmelerine bağlanabilir. Ayrıca hastaneden taburcu olmadan önce postpartum aile planlamasına yönelik eğitimlerin verildiği göz önüne alındığında bu oran oldukça düşüktür.

Postpartum dönemde cinsel ilişkiye başlama kültürel ve dini faktör, kadının yaşı, emzirme durumu ve dispareniye etkilenebilir (1,9,10,15). Yapılan çalışmalarda kadınların postpartum dönemde cinsel ilişkiye en erken 6-7. haftalarda başladıkları belirlenmiştir. Araştırmamızda kadınların %87.5'inin postpartum 12. haftadan önce ilişkiye başladıkları ve ilişkiye başlama zamanları ortalama 7.04 ± 1.24 hafta olarak bulunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, postpartum 8. Haftada kadınların %71'i, 10. Haftada %90'ı cinsel ilişkiye başlamaktadır (6,16). Ülkemizde ise cinsel ilişkiye başlamanın postpartum 40. günden sonra olduğu belirtilmiştir (1). Bulgularımız DSÖ'nün, bulgularını destekler niteliktedir.

Baret ve arkadaşları, postpartum cinselliğin belirlenmesine ilişkin yaptıkları çalışmada, postpartum 3. ayda kadınların %48'inde cinsel istekte azalma olduğunu saptamışlardır (14). Sydow'un çalışmasında postpartum 6-12. haftalarda kadınların yaklaşık %50'sinde cinsel istekte azalma olduğunu belirtmişlerdir. Kadınlar bu dönemde cinsel aktiviteye sıklıkla evlilik ilişkisinin gereğini yerine getirme amacı ile girdiklerini ifade etmişlerdir (8). Çalışmamızda benzer olarak kadınların yaklaşık yarısında (%41.1) cinsel isteklerinde azalma olduğu belirlenmiştir. Judicibus ve McCabe'nin 138 primipar kadın ile yaptıkları çalışmada, gebelik öncesi cinsellik ile postpartum 12. haftadaki cinsellik karşılaştırıldığında, postpartum dönemde kadınların cinsel istek, ilişki sıklığı ve cinsel doyumunda

azalma olduğu belirlenmiştir (12). Sydow'un incelemesinde de gebelik öncesi kadınların %76-79'u cinsel ilişkiden doyum aldıklarını ifade ederken, postpartum dönemde kadınların %24-30'u hiç doyum almadıklarını, %18-20'si ise kısmen doyum aldıklarını ifade etmişlerdir (8). Xy, Zw ve arkadaşlarının çalışmasında doğumdan sonra ki 3. ayda kadınların %70.6'sının cinsel yaşamlarında sorun yaşadıklarını saptamışlardır (10). Çalışmamızda da yine benzer olarak gebelik öncesi cinsel ilişkide sorun yaşama durumu %25 iken, postpartum dönemde cinsel ilişkide sorun yaşama durumu %57.1'e yükselmiştir, ayrıca cinsel istek ve ilişki sıklığında azalma, lubrikasyon, orgazm olamama ve dispareni sorunlarında da artış görülmektedir (Tablo1 2).

Postpartum dönem boyunca cinsel ilgi, istek ve doyum azaltan faktörler; ana babalığa geçişte kadınların sosyal rollerindeki değişime uyum sağlamada yaşadıkları zorluklar (çalışma rolü, annelik rolü), emzirme, evliliklerindeki doyumun azalması, düzensiz uyku nedeniyle kronik halsizlik, hormonal nedenlerden dolayı mood değişiklikleri, vücudun gebelik öncesi formuna geri dönmemesi nedeniyle beden imajındaki bozukluk olarak belirlenmiştir (7,12). Bu süre içinde yenidoğanın gereksinimleri daha önceliklidir ve anne uykusuzluk ve tükenmişlik yaşamaktadır. Postpartum 2-6. aylar arasında ise çalışan anneler için özellikle yeniden işe başlama nedeniyle emosyonel stres yaşanmaktadır (7).

Postpartum dönemde kadınlardaki cinsel ilgi ve istek kaybı genellikle cinsel aktivite ve cinsel doyumda azalmaya yol açmaktadır (12). Postpartum dönemde yaşanan dispareni cinsel ilişkiyi olumsuz etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Dispareni, doğum esnasındaki ve sonrasında perineal travmaya, hormonal değişikliklere ve emzirme durumuna bağlı olarak gelişebilmekte ve kadınların cinsel ilişkideki cesaretlerini kırarak, cinsel doyumlarını azaltabilmektedir (7,9,12,17). Çalışmamızda da postpartum 12. haftalık döneme kadar, kadınların %31'inin epizyotomi sonrası ağrı, kızamık ve akıntı gibi sorunlar yaşadıkları belirlenmiştir, Baret ve arkadaşlarının çalışmasında da postpartum dönemdeki kadınların %30'u doğum sonu 5. haftada dikişlerine bağlı halen sorun yaşadıklarını ifade etmişlerdir (14). Dikiş yerlerinde ortaya çıkan bu problemler dispareni yaşanmasına katkıda bulunabilmektedir.

Doğumun şekli ile cinsel fonksiyonlar ve dispareni arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda vajinal yolla yapılan doğumlarda dispareninin daha fazla yaşandığı belir-

lenmiştir. Hicks ve arkadaşlarının çalışmasında postpartum 3. ayda sezeryanla doğum yapanlarla, normal vajinal yolla doğum yapanlara karşılaştırılmış, sezeryanla doğum yapanlarda dispareni daha az görülmüştür (17). Goetsch'in yaptığı çalışmada da sezeryanla doğum yapan kadınlarda dispareni oranı %29, vajinal doğum yapanlarda ise %42 olarak belirlenmiştir (6). Dispareninin ilerleyen aylarda da cinsellik üzerindeki olumsuz etkisinin devam ettiği belirlenmiştir (9,12).

Çalışmamızda da benzer olarak sezeryan doğum yapanlarda (%29.2) normal vajinal doğum yapanlara göre (%70.8) disparenin daha düşük oranda yaşandığı belirlenmiş ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($P>0.05$) (Tablo 3).

Xu, Yao ve arkadaşlarının Çin'de yaptıkları çalışmada doğum şekli ve postpartum cinsel ilişkide sorun yaşama durumu arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (10). Xu ve Yao'nun çalışması bu yönü ile çalışmamızla paralellik göstermektedir. Benzer biçimde olguların gebelik öncesine göre, doğum sonu cinsel ilişki sıklığı (x^2 : 0,309 $P>0.05$), cinsel ilişki sırasında ağrı yaşama (x^2 : 0,72, $P>0.05$), orgazm (X^2 : 0,72, $P>0.05$) cinsel istek ($P>0.05$) ve bebeğin doğum kilosu (x^2 : 1,854, $P>0.05$) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Doğum şekli, parite, ilişki sıklığında azalma, ilişki esnasında ağrı, orgazm olamama ve cinsel istekte azalmanın gebelik öncesi ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir ilişkinin bulunmama nedeni, cinselliğin fiziksel faktörler dışında, psikolojik ve sosyal faktörlerden etkilenmesi ile ilişkilendirilebilir.

Gebelik ve postpartum dönem önceden var olan cinsel problemlerin ortaya çıkması için kritik bir dönemdir (7). Çalışmamızda gebelik öncesi ve postpartum dönemde cinsel ilişkide sorun yaşama durumları karşılaştırıldığında aralarında ileri derecede anlamlı ilişki bulunmuştur ($P=0.000$) (Tablo 4). Gebelik öncesi cinsel ilişkide sorun yaşayanların, postpartum dönemde sorun yaşamaya devam ettikleri, gebelik öncesi cinsel yaşamlarında sorun yaşamadığını ifade edenlerin, postpartum dönemde sorun yaşadıkları görülmektedir. Bu durum gebelik öncesine göre, cinsel ilişki sıklığında ve istekte azalma, dispareni ora-

nındaki artış, bebeğin cinsel yaşamlarını etkilediği düşüncesi, %82.8 gibi büyük bir oranın emzirmeye devam etmesi, ilişkiye kendini henüz hazır hissetmeden başlama ile ilişkilendirilebilir.

Sezeryan ile doğum yapanların (7.39 ± 1.29), normal vajinal doğum yapanlara göre (6.89 ± 1.18) daha geç zamanda cinsel ilişkiye ve aradaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (t :2.008 $P=0.047$). Sezeryan ile doğum yapan kadınların anestezi almaları, iyileşme süreçlerinin daha uzun sürmesi gibi nedenlerle cinsel ilişkiye geç başladıkları söylenebilir. Araştırmamıza katılan ve doğum sonu 12. haftadan önce cinsel ilişkiye başlayan kadınların yaş, evlilik süresi, doğum sayısı, bebeğin doğum ağırlığı ve ilişkiye başlama zamanı, ilişki sıklığı ortalamaları ve cinsel ilişkide sorun yaşama durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 5).

Sonuç olarak; kadınlar doğum sonu dönemde gebelik öncesine göre daha fazla oranda cinsel sorun yaşamaktadırlar. Gebelik öncesi sorun yaşadığını belirten kadınların doğum sonunda da cinsel sorun yaşadıkları belirlenmiştir. Bu sorunları etkileyebilecek yaş, parite, evlilik süresi, doğum şekli, bebeğin kilosu, ilişkiye başlama zamanı ve ilişki sıklıkları gibi demografik ve fiziksel durumlar arasında bir ilişki bulunamamış ve bu durum cinselliği etkileyebilecek psiko sosyal boyutun da ele alınması gerektiğini düşündürmüştür. Ayrıca cinsel sorun yaşanmasına karşın sağlık personeline başvurma oldukça azdır. Sağlık personelinin bu konu ile ilgili anamnez alması genelde atlanan ve önemsenmeyen bir konudur. Sağlık personelinin cinsellikle ilgili danışmanlık verebilecek özellikte yetişmeleri için müfredatlarda bu konuya yer verilmesi, çalışanların da bu konuda kurs ve eğitim programları ile desteklenmesi gerekmektedir. Hemşireler ve ebelerin özellikle evlilik öncesi ve doğum sonu dönemde kadınlara cinsellikle ilgili anatomik ve fizyolojik süreç, iyileşme dönemi, hormonal etkenler, yara iyileşmesi, enfeksiyonlardan korunma, anksiyete ve korkunun giderilmesi vb. konularda danışmalık vermesi, yaşayabilecekleri ya da yaşadıkları sorunların açıklanmasına olanak sağlaması, sağlıklı ve doyumlu cinselliğin sürdürülmesi için oldukça önem taşımaktadır.

Kaynaklar:

- İncesu C, Yetkin N. Cinsel İşlev Bozuklukları. Roche Müstehzarları A.Ş., İstanbul 2001; 65-75.
- Soylu A. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda tanı. Androloji Bülteni. 2003 Haziran; 13:21-23
- Arslan H. Diyabet ve Cinsel Sağlık. Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler (Ed.Semra Erdoğan). İstanbul 2002; 157-160
- DeUgarte C M, Berman L, Merman J. Female sexual dysfunction- from diagnosis to treatment. sexuality, Reproduction& Menopause. 2004 September; 2(3):139-145

5. Göngör, İ. Kadınların doğum sonrası cinsel yaşam ile ilgili görüşleri: Doğum yapmış kadınlarla odak grup görüşmeleri. *Androloji Bülteni*. Haziran 2006; (25) 183-184.
6. Goetsch M F. Postpartum dyspareunia: An explored problem.; *J Reprod. Med. Abst.* 2000; 45(11), 963-968.
7. Johannes, B, Judith A. Sexuality during pregnancy and postpartum period. *Jornal of Sex Education & Therapy*.; 2000; 25(1), 49-59.
8. Sydow K. Sexuality during pregnancy and after childbirth: A meta content analysis of 59 studies.; *Journal of Psychomatic Research*. 1999; 47(1), 27-49.
9. Signorello L B, Harlow L B, Chekos A K, Repke J T. Postpartum sexual functioning and its relationship to perineal trauma: A retrospective cohort study of primiparous women.; *Am J Obstet Gynecol*. 2001 April; 184(5) 881-890.
10. Xu X Y, Yao Z W, Wang H Y, Zhou, Zhang L W. Women's postpartum sexuality and delivery types. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*.; 2003; 38(4), 219-22.
11. 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.
12. Judicibus M.A, McCabe M P. Psychological factors and sexuality of pregnant and postpartum women.; *The Journal of Sex Research*. 2002 May; 39(2), 94-103.
13. Gürkan C Ö. Gebelik döneminde cinsellik nasıl etkileniyor?. *Androloji Bülteni*. 2007 Mart;(28):80-85
14. Barrett G, Pendry E, Peacock J, Victor C., Thakar R, Manyonda I. Women's sexuality after childbirth: a pilot study. *Archives Of Sexual Behavior*.; 1999; 28(2): 179-191.
15. Arslan H, Potur C D , Bilgin Ç N. Postpartum dispareni gelişimini etkileyen faktörler ve koruyucu önlemler. *Androloji Bülteni* 2004 Haziran;18:266-268
16. Labrecque M, Eason E, Marcoux S. Randomized trial of perineal massage during pregnancy: Perineal symptoms three months after delivery.; *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2000 Jan;182(1):76-80
17. Hicks T L, Goodall S F, Quattrone E M, Rochelle T L. Postpartum sexual functioning and method of delivery.; *Journal of Midwifery & Women's Health*., 2004 September- October; 49 (5), 430-435.

Jinekolojik kanser ve tedavilerinin kadın cinsel sağlığına etkileri

Araşt. Gör. Meltem Demirgöz, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu

Kanser, çağımızda ölüme neden olan hastalıklar arasında ikinci sırada yer almaktadır. 2006 yılı Amerikan Kanser Derneği'nin verilerine göre, ABD'de kadına yönelik kanser vakası sıralamasında over kanserleri 5. sırada uterus kanserleri 8. sırada yer almaktadır (1). Ülkemiz 2003 kanser verilerine göre; over kanserleri meme, deri ve mide kanserlerini takiben 4. sırada yer alırken, 7. sırada endometrium ve 9. sırada serviks kanserleri bulunmaktadır (2).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre cinsel sağlık; bireyin somatik, entellektüel, zihinsel, duygusal ve sosyal yönlerinin bir bütünüdür. Bu nedenle cinsellik, cinsel ilişkide bulunmanın çok ötesinde ve çok daha fazlasını ifade eden bir kavramdır. Pek çok kadın için cinsellik, onun dış görüntüsünü, kadınlık hissini, çocuk doğurma yeteneğini ve cinsel olarak fonksiyonlarını sürdürebilme yeteneğini içeren karmaşık duyguları ifade eder (3). Jinekolojik kanserler ve tedavileri nedeniyle kadınlar fizyolojik, psikolojik, sosyolojik ya da bu faktörlerin bileşimi ile çok yönlü olarak etkilanmektedirler (4-6). Jinekolojik kanser tanısı alma ve beraberinde uygulanan tedaviler, kadının cinsel fonksiyonlarını ve cinsel sağlığını olumsuz yönde etkileyen önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Jinekolojik kanserlerin kendisi cinsel istekte azalma yaratırken, kanser tedavileri de vajinal kuruluk ve dispareniye neden olmaktadır. Bu şikayetler kadınların %50'sinde gözlenmektedir (7). Histerektomi ve vulvektomi gibi cerrahi girişimlerde kadının beden imajı, benlik saygısı ve partneriyle olan cinsel yaşamını olumsuz yönde etkileyen önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır (8).

Kanser tedavisi için uygulanan kemoterapi vajinal kuruluk, yanma ve vajinal lubrikasyonda azalmaya yol açarak cinsel ilişkiyi oldukça negatif etkilemektedir. Bütün tedavi girişimleri yorgunluk ve bitkinlik oluşturmaktadır. Kemoterapi sonrası kadınların %90'ı aşırı yorgunluk ve şiddetli kusma yaşadıklarını ifade etmektedirler. Bireyler ken-

dilerini iyi hissetmediklerinde cinsel istek oluşmamaktadır. Pelvik bölgeye radyasyon uygulanması vajinada kuruluk, yanma, vajina boyunda azalma, ağrı, bulantı ve kusmaya neden olur. Cerrahi girişim beden imajında değişiklik yanında, hem kadının hem partnerinin opere edilmiş bölgeye dokunma korkusu yaratmaktadır. Cerrahi skar dokusu, kilo kaybı, saçların dökülmesi kadının cazibesinin kaybolduğu hissi yaşamaya neden olabilir. Kanser tedavisi genital organların aşırı duyarlı olmasına yol açarak ilişkisi esnasına şiddetli ağrı yaşamaya yol açmaktadır. Kanser tedavisinin doğurganlığı olumsuz yönde etkilemesi de hem kadınlar hem eşleri için çok ciddi sorunlar yaratmaktadır (9).

Jinekolojik kanserlerde uygulanan tedavilerin cinsel sağlığa etkileri

1-Cerrahi Tedavinin Kadın Cinselliğine Etkisi

Jinekolojik kanserlerde cerrahi girişim hem tanı hem tedavi amacıyla sıklıkla başvuru yöntemlerinden biridir. Over, uterus ve serviks kanserlerinde abdominal histerektomi yapılırken hastalığın gelişmiş evrelerinde lenf nodlarında alınmasını içeren radikal histerektomi yapılmaktadır. Cerrahi girişim ağrı, enfeksiyon ve kanamaya yol açmanın yanı sıra duygusal ve cinsel olarak kadını fazlasıyla etkilemektedir (2,10). Bu konuda yapılan çalışmalar, cinsel disfonksiyonların %20 ile %90 arasında değişebileceğini bildirmektedir (11). Radikal histerektomi yapılmış servikal kanserin erken evresinde olan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada operasyondan beş hafta sonra cinsel ilişkide doyuma ulaşamama, üç ay sonra şiddetli dispareni, altı ay sonra vajinal boyun kısalmasına bağlı olarak orgazm olamama ve mennuniyet duygusu yaratmayan bir cinsel ilişki, iki yıl sonra cinsel ilişkiye girmeyi istemede ve vajinal lubrikasyonda ciddi azalma yaşandığı saptanmıştır (12). Günümüzde kullanılan cerrahi tekniklerle radikal his-

terektominin kısa vadede cinsel fonksiyon üzerine olan etkisi en aza indirilebilmişken; uzun vadede negatif etkileri halen devam etmektedir (13). Tayland'da yapılan bir çalışmada cerrahi sonrası kadınların %37'sinde disparonide artış, %40-60'ında cinsel istekte azalma saptanmıştır (14). Kanseri tedavisi için radikal sistektomi ve üriner diversiyona başvurulduğunda ise mesane, lenf bezleri ve vajinanın ön duvarı çıkartılır. Bu operasyon sonrası, vajina ölçülerinde küçülme ve G noktası kaybına bağlı olarak kadında disparoni ve orgazma ulaşmada güçlük yaşanmaktadır (15). Ooforektomi sonrası testosteron ve östrojen kaybı ile kadınlarda; sıcak basması, vajinal kuruluk ve atrofi, üriner inkontinans, depresyon, libidoda azalma, genital uyarılma ve istekte azalma, orgazma ulaşmada zorluk, vajina elastikiyetinde ve vajinal kayganlıkta azalma oluşmaktadır (12). Radikal vulvektomi, kadının cinsel fonksiyonlarında ve beden imajında büyük değişikliklere neden olmaktadır. Vulvektomi sonrası kadınlar, vajinal duyarsızlık, penis penetrasyonunda yetersizlik ya da penetrasyonu hissedememe, ilişki sonrası üriner enfeksiyon gibi sorunları yaşamaktadırlar (15). Vulvar intraepitelyal neoplazi olan kadınlarda tedavi için yapılan vulvar eksizyonun alanı arttıkça kadınlarda cinsel fonksiyon indeks skorları ve yaşam kalitelerinin düştüğü saptanmıştır (16,17).

2-Kemoterapinin Kadın Cinselliğine Etkisi

Kemoterapi kadın yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Kemoterapötik ilaçların yan etkileri kısa veya uzun süreli olabilmekte ve kadından kadına farklılıklar gösterebilmektedir. Genellikle bu farklılıklar kullanılan ilacın tipi (bazı ajanlar çok daha fazla cinsel sorunlara yol açabilmektedir), kullanılan ilacın dozu, haftalık yada aylık verilme epizodu, kadının yaşı (menopozal dönemdeki kadınlar genç kadınlara göre daha az yakınma yaşarlar), kemoterapi sonrası ne kadar süre geçtiği ve kemoterapi için birden fazla ajanın kullanılması gibi tedavi ile ilgili detaylara bağlıdır. Kadın cinsel fonksiyonlarındaki bozulma sıklıkla cinsel ilgi, cinsel ilişki sıklığı ve orgazma ulaşmada azalma yada zorluk şeklindedir (10,11,18,19). Kemoterapik ajanlar over fonksiyonlarını direk olarak etkilemekte ve etkisi kalıcı ya da geçici olabilmektedir. Over fonksiyonlarındaki azalma libidoda ve fertilitede azalmaya neden olmaktadır. FSH ve LH seviyelerindeki değişime ve estradiol seviyesinde düşmeye bağlı olarak ilk olarak menstruasyon bozuklukları oluşmaktadır. Kanama miktarı

çok azalmakta, tamamen bitmekte ya da ara kanamalar meydana gelmektedir. Ancak bu durumda gebelik riski de oluşabilmektedir (20). Menstruasyon bozukluklarını takiben sıcak basması, iritabilite, uyku bozuklukları, vajinal kuruluk gibi erken menopozal semptomları kendini göstermektedir. Kemoterapi sonrası özellikle vajinal atrofi ve daralma, vajinal kuruluk, disparoni, vajinal bölgede ülserasyon ve vajinal floranın asiditesinde bozulma nedeniyle enfeksiyon oluşmaktadır. Bu değişimler ilişki boyunca ilişkinin kalitesini etkileyen ağrıya yol açabilmektedir. Kanseri tedavisi için kemoterapik ajanlar doza ve kadınların yaşına bağlı olarak amenore meydana getirirler. Kemoterapi için sıklıkla kullanılan alkileyici ajanlar kadınları tedavi bitiminde menopoza sokarak infertilite sorunu yaşamalarına neden olmaktadır (18,19,21). Genel olarak, kemoterapi sonrası ortaya çıkan cinsel sorunlar; cinsel ilgide ve vajinal kayganlıkta azalma, orgazm olamama, disparoni ve cinsel çekicilikte azalmadır (22). Cinsel çekicilikte azalma hissini daha da şiddetlendiren sistemik yan etkilerin başında yorgunluk gelmektedir. Yorgunluk cinsel istekte ve uyarılma da azalmaya yol açmaktadır. Kemoterapiyi takiben meydana gelen uykusuzluk, bulantı-kusma, diyare, konstipasyon, stomatit ve tad/koku duyusundaki değişiklikler, korku, anksiyete, bireyin kendisini asexual hissetmesine neden olabilir (18,23).

Kemoterapi boyunca ağız mukozasında kuruluk ve enfeksiyon, deride kuruluk ve peteşiler meydana gelebilir. Kemoterapi geçici infertiliteye yol açabilir. Eğer kemoterapi öncesi genital siğil ya da enfeksiyon varsa tedavi boyunca alevlenecektir. Bu nedenle kemoterapi alırken vajinal enfeksiyonun tedavi edilmesi çok önemlidir (18,23).

Tedaviye bağlı olarak immün sistemin gücünü kaybetmesi nedeniyle her enfeksiyon daha büyük sorunlar yaratacaktır. Kemoterapi sıklıkla IV yolla verilmekle birlikte yeni geliştirilen yollarla tümörü besleyen artere pelvik infüzyon ile de verilebilmektedir. Ancak bu yöntemin çok yeni olması nedeniyle bu yolla verilmenin kadının cinsel yaşamına etkisinin uzun süreli sonuçları henüz açık değildir (18,23).

Kemoterapinin en önemli yan etkilerinden birisi de alopesidir (saçların, kaşların, kirpiklerin, pubik ve aksiller kılların dökülmesi). Saç, yüzyıllardır sosyal, kültürel ve politik olarak kadınlık sembolüdür. Saç kaybı, kadının cazibesini, beden imajını ve bireyselliğini olumsuz yönde etkileyerek

cinsel ilginin kaybedilmesine neden olur (24). Tedaviye bağlı gelişen kilo değişiklikleri (hastalığa ve tedaviye bağlı kilo verme ve kortikosteroidlere bağlı kilo alma) cinsel açıdan bireyin çekicilik ve özgüven duygusunu azaltabilir (19).

3-Radyoterapinin Kadın Cinselliğine Etkisi

Radyoterapi tek başına uygulanabildiği gibi, hastalığın evresine bağlı olarak kemoterapi ve cerrahi terapiye ek olarak da uygulanabilmektedir. Radyoterapi, sıklıkla servikal kanserli kadınlarda kullanılmakta ve vajinal mukozada atrofi, yetersiz lubrikasyon, vajinal iritasyon ve vajinal adhezyona yol açmaktadır. Vajinal stenoz ya da vajinanın derinliğinin değişmesi uzun dönemde cinsel disfonksiyon ve disparoniye neden olmaktadır. Bu şikayetler tedavi sonrası 12 aya kadar devam etmektedir (10,11,25).

Tedavide radyoterapinin kullanılması, kadının cinselliğinde ve fertilitesinde sürekli ve şiddetli değişikliklere neden olmaktadır. İntrakaviter brakiterapide primer odağa 85-90 Gy, tüm pelvise uygulama yapılacaksa 40-50 Gy verilmesi önerilmektedir.26 Bu düzeydeki bir radyasyon dozu kadının overlerinde ve vajinasında farklı derecelerde etkilere ve cinsel sorunlara neden olmaktadır. Tedavi sırasında uygulanan radyasyon dozu over fonksiyonlarını durdurarak geri dönüşsüz infertiliteye neden olmaktadır. Orta yaş grubunda bir kadının overlerine uygulanan 3,75 cGy tek bir doz ya da daha genç bir kadına uygulanan 4,5 cGy'lik tek bir doz, menstrüasyonun bütünüyle kesilmesine neden olmaktadır. Menstrüasyondaki bu ani kesilmeye, vajina epitelinde incelme ve kuruluğa neden olan ani ve prematür menopoza eşlik etmektedir (27). Kamer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada intrakaviter brakiterapi uygulanan kadınlarda anksiyete düzeyi çok yüksek olarak saptanmıştır (28).

Yapılan bir diğer çalışmada radyoterapiyi takiben ilk iki yıl içinde kadınların %85'inde cinsel ilgide azalma ya da tamamen yok olma, %35'inde vajinal ıslaklıkla orta ve şiddetli düzeyde azalma, %55'inde orta ve şiddetli düzeyde disparoni, %30'unda cinsel ilişkide doyumsuzluk saptanmıştır (29). Pelvik radyoterapi kadınlarda cinsel istekte, uyarılmada, orgazm olabilmeye ve ilişki sıklığında belirgin azalmaya ve ilişki esnasında ciddi ağrı hissedilmesine neden olmaktadır (30). Radyoterapinin vajen epitelinde oluşturduğu travmalar sonucu vajen kayganlığında azalma, kuruluk ve vajinal kanalda daralma gözlenmektedir. Vajinada oluşan değişiklikler, radyoterapiden sonraki ilk 3

ay içinde ortaya çıkmakta ve bir yıl süre ile devam etmektedir (28-31). Servikal kanserli kadınlarda radyoterapinin radikal histerektomi ve lenf nodu diseksiyonuna kıyasla yaşam kalitesi ve cinsel fonksiyon üzerine çok daha olumsuz etkilerinin olduğu saptanmıştır (32).

Radyoterapi sonrasında özetle pelvik fibrozis, vajinal duvarda atrofi, vajina ve vulva epitelinde incelme, doku elastikiyetinde ve lubrikasyonda azalma, ülserasyon, vulvovajinit, cinsel ilgide azalma, pelvik ağrı ve östrojen seviyesinde azalma oluşmaktadır. Tedavi sonrası kadınların %50'si ciddi şekilde etkilenmekte ve %36'sında vajinal ve rektal ilişki sonrası kanama meydana gelmektedir (33-34).

Sağlık bakım profesyonelleri, kanser hastalığının ve uygulanan tedavilerin neden olduğu fiziksel ve psikolojik sorunları belirlemede ve cinsel sorunları bulunan kadına yardım etmede çok önemli bir pozisyonda olmakla birlikte, hemşirelerin hasta ve onun partneri ile konu hakkında tartışmadığı yadsınamaz bir gerçektir (14,16,25,35-38). Sağlık bakım profesyonelleri hangi girişim yapılacak olursa olsun öncesi ve sonrası kadına ve partnerine mutlaka bilgilendirme ve danışmanlık hizmeti sunmaları gerekir (14,16,18,25,35-38).

Günümüzde konu ile ilgili iyi yapılandırılmış sağlık eğitim programları oldukça sınırlıdır. Yapılan retrospektif bir çalışmada böyle bir programa katılan kadınların %70'inin cinsel sağlık yakınmalarında subjektif bir gelişme saptanmıştır (39). Cinsel sorunları bulunan hastalara bakım veribilmenin ilk adımı ise cinselliğin değerlendirilmesi ve endişe duyulan konuların tanımlanmasıdır. Kanser tedavilerinin kadın cinsel sağlığı üzerindeki etkileri genel olarak iki düzeyde değerlendirilir (10).

1. Birinci düzeydeki değerlendirme: Bu değerlendirme, tüm hemşireler tarafından kolaylıkla yapılabilir. Değerlendirmenin amacı; hastalığa ve uygulanan tedavilere bağlı olarak ortaya çıkan sorunları belirlemektir. Değerlendirme zorlayıcı olmaksızın açık uçlu sorularla yapılmalıdır. Burada önemli bir nokta, beden imgesi gibi daha az gizli konulardan, heyecanlanma ya da orgazm yeteneği gibi daha hassas konulara doğru bir sıranın takip edilmesidir.

2. İkinci düzey değerlendirme: Birinci düzey değerlendirmede tanımlanan bir cinsel sorunun üzerine odaklanılmasıdır. Belirlenen sorunun çözümü, bu konuda danışmanlık yapan kişinin bilgi ve yetkisini aşarsa, bu konuda eğitilmiş bir terapistle başvurulmalıdır. Günümüzde pek çok sağlık profesyoneli, hastaları ile cinselliği tartışmada

ve sorunları belirlemede Annon tarafından geliştirilen P-LI-SS- IT modelini başarı ile kullanmaktadır.

İzin Verme (P-Permission): Hasta ve partnerinin, devam eden cinsel aktivitelerinin önemi ve cinselliğe yönelik düşünce/endişelerini ifade etmelerine izin vermeyi kapsar.

Sınırlı Bilgi (LI- Limited Information): Hastalığın ve uygulanan tedavilerin, cinsel yaşam üzerinde yaratacağı yan etkiler ve bu etkilere yönelik bilgi vermeyi içerir. Bu bilgi fertilite ve menopoz da dahil, uygulanan tedavi etkilerinin bir bütün olarak tartışılmasını kapsar.

Özel Öneriler (SS Specific Suggestions): Cinsel aktivitelerin daha doyum verici olması için, hastaya/partnerine önerilen özel stratejileri ve eğitimin bir kısmını içerir. Örneğin, cinsel ilişki sırasındaki rahatsızlığı önlemede kullanılan pozisyonlar ya da kemoterapi ve pelvik ışınlama ile ilişkili vajinal kuruluğu gidermede kullanılabilecek uygun kayganlaştırıcıların tartışılması gibi.

Yoğun Tedavi (IT Intensive Therapy): Daha ayrıntılı danışmanlık gerektiğinde, hasta ve partnerini konu ile ilgili danışmana göndermeyi ifade eder. Örneğin, cinsel değişikliklerden kaynaklanan evlilik stresinin tedavisinde, çiftlere özel olarak yardım almaları önerilebilir. Kansere tedavilerinin, cinsel yaşam üzerinde yarattığı olumsuz etkileri gidermek için sistematik bir yöntemi benimseme, daha sağlıklı ve doyumlu cinsel ilişkinin gelişmesine yardımcı olacaktır (18,40-43).

Sıkça kullanılan bir diğer model de IMB modelidir. Bu

model aslında HIV ve cinsel yolla bulaşan hastalıkları önlemek amacıyla Fisher & Fisher tarafından 1992 yılında geliştirilmiştir. IBM modeli sağlık inanç modeli ve transteorikal modelle ilişkili fakat onlardan daha dar bir çerçeve ile bakış yaratan bir modeldir (44).

Özellikle cinsel sağlık ve üreme sağlığı için davranış değişikliği sağlamak için kullanıldığında oldukça etkin bir modeldir (45,46).

Bilgi Verme (I Information): PLISSIT modelinde olduğu gibi bu aşamada kadına ve eşine cinsellik ve cinsel aktiviteler hakkında duygu ve düşüncelerini ifade etmesine izin vermeyi içerir.

Motivasyon (M Motivation): Bu aşama bilgi verme aşaması ile birlikte bir sonraki aşamaya alt yapı oluşturur. Olumlu davranış yaratmak ya da olumsuz davranışı olumsuzla değiştirmek istendiğinde bilgi verilmiş bireye güçlü bir motivasyon sağlanmalıdır.

Davranış Geliştirme (B Behavioral Skills): Bilgi verme ve motivasyon sağlamadan sonra davranışın olumlu yönde gelişmesinin beklenmesidir. Modele göre bireylerin cinsel ve üreme sağlığı bilgileri motivasyona her ikisi de olumlu davranış geliştirmeye yol açmaktadır. Model özellikle HIV yayılmasını önlemek için hastalığı tanıtmak, önleme yollarını öğretmek için kullanılmış ve prezervatif kullanım oranlarının arttığı saptanmıştır (62,63). Sonuç olarak iyi bilgilenen bireyler olumlu ve güçlü bir şekilde motive olmakta bu motivasyonda olumlu davranış geliştirmeyi sağlamaktadır.

Kaynaklar:

1. US Mortality Public Use Data Tape, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2006.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Daire Başkanlığı 2003. Ankara, Türkiye.
3. WHO (2006) Report of a Technical Consultation on Sexual Health Defining Sexual Health WHO, Geneva.
4. Bergmark K, Lundqvist EA, Steineck G. A Swedish study of women treated for cervix cancer. Gynecologic cancer often affects sexuality. *Lakartidningen*. 2000 15;97(46):5347-55.
5. Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC. Quality of life for patients with epithelial ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007 Jan;4(1):18-29.
6. Sun CC, Frumovitz M, Bodurka DC. Quality of life and gynecologic malignancies. *Curr Oncol Rep* 2005 Nov;7(6):459-65.
7. Hamilton AB. Living with ovarian cancer. In: Lederhann AJ, Hoskins WJ, Kaye SB, Vergote IB, eds. *Clinical Management of Ovarian Cancer* 1st ed. London: Informa Health Care; 2001; p.236-237.
8. Stead ML, Fallowfield L, Selby P, Brown JM. Psychosexual function and impact of gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Apr;21(2):309-20.
9. Janz AP, Meyerowitz EB, Perez AM. Sexual Health and Functioning After Cancer. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ, eds *Supportive Care in Cancer: A Handbook for Oncologists*. 2 st eds. New York: Informa Health Care; 1999; p.311-325.
10. Reis N. Jinekolojik Kansere Tedavilerinin Kadın Cinsel Sağlığına Etkileri C.Ü.Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2003;7 (2):35-40.
11. Greimel ER, Bottomley AD. Quality of Life During Chemotherapy. In: Angioli R, Panici PR, Kavanagh JJ, Pecorelli S, Penavler M, Cheson BD, eds. *Chemotherapy For Gynecological Neoplasms: Current Therapy And Novel Approaches*. 1st ed. London: Informa Health Care 2004; p. 356-358.
12. Pernille T. Jensen, Mogens Groenvold, M.D, Marianne C. Klee, , Ingrid Thranov, Morten Aa. Petersen, , David Machin, , C.Stat. Early-stage cervical carcinoma, radical hysterectomy, and sexual function A longitudinal study *Cancer* 2004;100:97-106.
13. Jongpipan J, Charoenkwan K. Sexual function after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *J Sex Med*.2007 Nov;4(6):1659-65.
14. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Hanprasertpong J, Kasemsarn P, Soonthornthum T, Leelahakorn S, Thawaramara T, Lapcharoen O. Sexual dysfunction in Thai women with early-stage cervical cancer after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(5):1104-12.
15. Schover LR, Jensen BS. Physiological Factors and Sexual Problems in Chronic Illness. In Schover LR, Jensen BS, eds *Sexuality and chronic illness: a comprehensive approach*. 1 st ed. New York: Guilford Press, 1988; p. 104-105.

16. Likes WM, Stegbauer C, Tillmanns T, Pruett J. Correlates of sexual function following vulvar excision. *Gynecol Oncol.* 2007 Jun;105(3):600-3.
17. Likes WM, Stegbauer C, Tillmanns T, Pruett JJ Pilot study of sexual function and quality of life after excision for vulvar intraepithelial neoplasia *Reprod Med.* 2007; 52(1):23-7.
18. Wilmoth MC. Sexuality. In: Lubkin IM, Larsen PD, eds. *Chronic illness : impact and interventions.* 6th ed. London: Jones and Bartlett; 2006; p. 285-301.
19. Sheppard C, Whiteley R Psychosexual problems after gynaecological cancer. *J Br Menopause Soc.* 2006 Mar;12(1):24-7.
20. Krebs LU. Sexual and Reproductive Dysfunction. In: Yarbro CH, Goodman M, Frogge MH, eds. *Cancer Symptom Management Cancer Nursing: Principles and Practice.* 6 th ed. Boston: Jones& Bartlett Publisher 2005; p. 845-856.
21. Bradbury A, Schilsky RL. Infertility After Cancer Chemotherapy. In: Chabner B, Longo DL, eds. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice.* 4st ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2005; p 54-59.
22. Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, Williams SD; Gynecologic Oncology Group. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: *J Clin Oncol.* 2007 1;25(19):2792-7.
23. Bruning N, The physical effects of chemotherapy. In: Bruning N, eds. *Coping with chemotherapy: authoritative information and compassionate advice from a chemotherapy survivor.* 4 th ed. New York: Avery, 2002; 229-234.
24. Batchelor D. Hair and cancer chemotherapy: consequences and nursing care--a literature study *Eur J Cancer Care (Engl).* 2001 Sep;10(3):147-63.
25. Donovan CA, Taliaferro AL, Alvarez ME, Jacobsen PB, G. RR, Wenham MR. Sexual health in women treated for cervical cancer: Characteristics and correlates .*Gynecologic Oncology* 2007; 104 (2): 428-434.
26. Benedet JL, Pecorelli S., *Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines For Gynecological Cancers FIGO Committe on Gynecologic Oncology* 1. eds Elsevier 2000; p.19-77.
27. Wilmoth MC, Spinelli A Sexual implications of gynecologic cancer treatments. *JOGNN,* 2000; 29(4): 413-421.
28. Kamer S, Ozsaran Z, Celik O, Bildik O, Yalman D, Bölükbaşı Y, Haydaroğlu A Evaluation of anxiety levels during intracavitary brachytherapy applications in women with gynecological malignancies.*Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(2):121-4.
29. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 15;56(4):937-49.
30. Saewong S, Choobun T Effects of radiotherapy on sexual activity in women with cervical cancer. *J Med Assoc Thai.* 2005 Oct;88 (2):11-5.
31. Bruner DW, Nolte SA, Shahin MS, Huang HQ, Sobel E, Gallup D, Cella D; Gynecologic Oncology Group Measurement of vaginal length: Reliability of the vaginal sound *Int J Gynecol Cancer.* 2006;Sep-Oct;16(5):1749-55.
32. Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton TJ, Eifel P, Bevers TB, Levenback CF, Gershenson DM, Bodurka DC American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology.* Quality of Life and Sexual Functioning in Cervical Cancer Survivors, 2005; 23 (30): 7428-436.
33. Flay LD, Matthews JH. The effects of radiotherapy and surgery on the sexual function of women treated for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;15;31(2):399-404.
34. White I, Faithfull S. Sexuality and fertility. In: Faithfull S, Wells M, eds. *Supportive care in Radiotherapy.* 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 2003; p. 311-317.
35. Park SY, Bae DS, Nam JH, Park CT, Cho CH, Lee JM Lee MK, Kim SH, Park SM, Yun YH. Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population *Cancer.* 2007;110(12):2716-25.
36. Burns M, Costello J, Ryan-Woolley B, Davidson S. Assessing the impact of late treatment effects in cervical cancer: an exploratory study of women's sexuality *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007;16(4):364-72.
37. Bodurka DC, Sun CC. Sexual function after gynecologic cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006;33(4):621-30.
38. Brooker C; Nicol M. Nursing Patients With Blood Disorders. In: Brooker C; Nicol M, eds. *Nursing adults : the practice of caring.* 1 st ed. New York: Elsevier Health Sciences; 2003. 445-74.
39. Amsterdam A, Krychman ML. Sexual dysfunction in patients with gynecologic neoplasms: a retrospective pilot study. *J Sex Med.* 2006;3(4):646-9.
40. Taylor B, Davis S. Using the extended PLISSIT model to address sexual healthcare needs. *Nurs Stand.* 2006;22-28;21(11):35-40.
41. Dixon KD, Dixon PN. The PLISSIT Model: care and management of patients' psychosexual needs following radical surgery. *Lippincotts Case Manag.* 2006;11(2):101-6.
42. Mc Innes RA. Chronic illness and sexuality. *Med J Aust.* 2003;179(5):263-6.
43. Ganz AP, Meyerowitz EB, Perez AM. Sexual Health and Functioning After Cancer. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn H, eds *Supportive Care in Cancer: A Handbook for Oncologists.* 2 st ed. New York: Informa Health Care 1999. 311-325.
44. Rew L. Information-Motivation-Behavioral Skills. In: Rew L, eds *Model Adolescent Health : A Multidisciplinary Approach To Theory, Research, And Intervention.* 4 th ed. Thousand Oaks : Sage Publications; 2005. p.309-312.
45. Fisher, JD, Fisher, WA. Changing AIDS Risk Behavior. *Psychological Bulletin.* 1992; 111:455-474.
46. Fisher, WA, Fisher JD. The Information- Motivation-Behavioral Skills Models A General Social Psychological Approach to Understanding And Promoting Health Behavior. In: Suls J, Wallston K, eds. *Social Psychological Foundations Of Health.* 1 st ed. London: Blackwell 2003. p.82-106.
47. Fisher JD, Fisher AW, Bryan AD, Misovich SJ. Information-Motivation-Behavioral Skills Model-Based HIV Risk Behavior Change Intervention for Inner-City High School Youth. *Health Psychology* 2002; 21(2):177-186.
48. Fisher JD, Fisher AW, Amico KR, Harman JJ. An Information-Motivation-Behavioral Skills Model of Adherence to Antiretroviral Therapy. *Health Psychol.*2006; 25(4):462-473.

Kolorektal cerrahinin kadın cinsel fonksiyonları, vücut imajı, genel sağlık ve kişisel memnuniyet durumu üzerine etkisi

da Silva GM, et al.

Ann Surg 2008;248: 266-272.

Kadın cinsel fonksiyonları bozukluğu genellikle ya gözden kaçırılır ya da yetersiz değerlendirilir. Ancak son zamanlarda sınıflandırmaların güncellenmesi ve objektif değerlendirme kriterlerinin ortaya konması ile kadın cinsel fonksiyonlarına olan ilgi her geçen gün artma eğilimindedir.

Bu çalışmada kolorektal cerrahi sonrası öz saygı, yaşam kalitesi, kadın cinsel fonksiyonları ve genel vücut imajındaki etkilenmeler değerlendirilmiştir. Mevcut literatürde bu konuyla ilgili bilgi oldukça azdır. Kolorektal cerrahi geçirmiş kadınlarda cinsel fonksiyonlar, genel sağlık düzeyi ve vücut imajı prospektif olarak değerlendirilmiştir. Sırasıyla kadın cinsel fonksiyon indeksi (FSFI), Rosenberg öz saygı skalası (Rosenberg Self-Esteem Scale), vücut imaj skalası (Body Image Scale) ve mental sağlık skalası SF-36 cerrahiden sonra 6. ve 12. aylarda hastalara doldurulmuştur.

Üç farklı klinikte, 2001-2003 tarihleri arasında kolon ve/veya rektum cerrahisi geçiren, yaş ortalaması 43 ± 11.6 olan 93 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı: 1- pelvik grup (promontoryum seviyesinin altından diseke edilenler). 2- abdominal grup (promontoryum seviyesinin üstünden diseke edilenler). Elliye (61.3) hastaya pelvik, 36 (38.7) hastaya abdominal prosedür uygulanmıştır. Cerrahiden 6 ay sonra cinsel fonksiyonlarda

anlamli kötüleşme hali mevcut idi. Bu hal 12. ayda kısmen düzelmişti ($P=0.02$). Cinsel fonksiyonlardaki azalma spesifik alanlar dikkate alındığında cinsel ilişki sırasında ağrı %8, lubrikasyonda %9.8, uyarılmada %8.1, orgazm %7.9, libido %4.9 ve cinsel tatminde %4.8 azalma olarak rapor edildi. Bu azalmalar 12. ayda nispeten düzeldi.

Cerrahi sonrası öz saygı skorlarında anlamlı değişiklik yoktu. Bazal değerlerle karşılaştırıldığında vücut imaj skalasında 6. ayda az miktarda 12. ayda ise oldukça yüksek bir artış tespit edildi ($P=0.05$). Benzer şekilde mental sağlık halinde bazal değerlerle karşılaştırıldığında 12. aylarda anlamlı artış vardı ($P=0.007$). Fiziksel iyileşme cerrahi sonrası 6. ayda bazal değerlerle karşılaştırıldığında oldukça yüksek bulundu. On ikinci ay ile 6. ay arasında fiziksel iyileşme halleri arasında istatistiksel fark bulunamadı. Abdominal prosedür uygulananlarla pelvik prosedür uygulananlar arasında sonuçlar açısından herhangi bir farklılık bulunamadı.

Sonuç olarak kadınlarda kolorektal hastalıkların cerrahi tedavileri kişinin yaşam kalitesini artırmakla beraber cinsel fonksiyonlarında anlamlı azalmalara yol açmaktadır.

Çeviri:

Uzm. Dr. Mehmet Gülüm

Viranşehir Devlet Hastanesi, Üroloji

Stres inkontinansı olan kadınlarda cinsel işlevi etkileyen biyolojik faktörler

Shwu-Huey Yang, Jenn-Ming Yang, Kuo-Hwa Wang, and Wen-Chen Huang
J Sex Med 2008;5:2871-2879

Kadın cinsel işlev bozukluğu (KCİB) fiziksel ve psikolojik nedenlerle olabilen ve hayat kalitesini bozan bir durumdur. SUİ (Stres Üriner İnkontinans) de hayat kalitesini ve cinsel işlevi önemli derecede etkileyebilir. SUİ olan kadınlarda KCİB görülme sıklığı %26 - %47 oranları arasında bildirilmektedir. Buna neden olan bazı etkenler, cinsel ilişkisi sırasında idrar kaçırma korkusu, vulvovestibüler bölgede idrarın neden olduğu dermatitten dolayı dispareni, özsaygıda ve libidoda azalmadır. Vajinal doğum, doğum sayısının fazla olması, obezite, yaşlanma, menopoza, genitoüriner prolapsus SUİ için risk faktörleridir. Bu çalışmada, SUİ için risk faktörleri ile kadın cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki araştırılmak istenmiştir.

Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS) nedeniyle 2005-2007 yılları arasında 2 tıp merkezine müracaat eden kadınlar çalışmaya alınmıştır. İnkontinans semptomları, hayat kalitesi ve cinsel yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Ürogenital Stres Araştırma Kısa Formu (UDI-6), İnkontinans Etkisi Sorgulama Kısa Formu (IIQ-7) [20], ve Pelvik Organ Prolapsusu / Üriner İnkontinans Cinsel İşlev Sorgulama Formu (PISQ-12) kullanılmıştır. Yüksek UDI-6 ve IIQ-7 skoru hayat kalitesinin ve sosyal işlevin daha kötü algılandığını göstermektedir, PISQ-12 skorunun düşük olması ise kötü cinsel işlevin göstergesidir.

Hastaların demografik bilgileri kaydedilmiş, obstetrik hikaye alınmış ve pelvik muayene ile bir saatlik ped testi yapılmıştır. Ana değerlendirme de SUİ veya pelvik organ prolapsusu veya her ikisi birlikte olan kadınlarda PISQ-12 ile cinsel işlev değerlendirilmiş ve SUİ için bilinen risk faktörleri ile PISQ-12 skoru arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Cinsel aktif olan ve SUİ tanısı konulan 155 kadın çalışmaya alınmıştır. PISQ-12, UDI-6 ve IIQ-7 skorları arasında tutarlı bir ilişki saptanmıştır. Ped testi ile PISQ-12 arasında ise zayıf ancak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Yaş, doğum sayısı, menopozal durum ve prolapsus şiddeti, demografik risk faktörleri PISQ-12 ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde sadece doğum sayısı cinsel işlevle ilgili bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş. Doğum travması, doğum şekli ve gevşek vajina gibi anatomik ve

fizyolojik değişkenler cinsel işlevle ilgili bulunmamıştır.

Üriner inkontinansın cinsel işlevi etkilediği kesin olarak gösterilmiştir fakat patofizyolojisi henüz bilinmemektedir. Yaşlanma ve menopoza cinsel aktiviteyi azaltan ancak önüne geçilemeyen iki biyolojik etkidir. Postmenopozal kadınlarda cinsel aktivitenin olmamasının veya azalmasının en önemli nedeni disparenidir. Bunun nedeni vajinal kayganlıkta azalma veya vajina epitelindeki atrofidir.

Fazla doğum yapmak ve pelvik organ prolapsusu düşük cinsel işlevle ilgilidir. Pelvik taban gevşekliği doğum travması ve obezite nedeniyle olabilir. Bu çalışmada obezite ile kötü cinsel işlev arasında ilişki saptanmadı. Doğum sayısı tek bağımsız faktör olarak saptandı.

Vajinal doğum kötü cinsel işleve neden olmaz. Geniş genital hiatus veya gevşek vajina, pelvik taban gevşekliğinin veya hipotoninin morfolojik göstergesi olup cinsel işlevle önemli derecede ilişkili değildir. Hipotoni teorik olarak vajinal duyu ile ilgili mekanoreseptörlerin aktivitesinin azalmasına neden olabilir, memnuniyeti azaltır ve böylece cinsel işlev bozukluğunu daha da artırır. Ancak bu çalışmada cinsel işlevle ilişkili bulunmamıştır.

PISQ-12, pelvik organ prolapsusu ve/veya inkontinansı olan ve olmayan kadınlarda cinsel işlevi değerlendirmek için güvenilir bir araçtır. His, fiziksel ve partnerle ilgili konular olmak üzere üç alanı oluşturur.

Morgan ve ark. 61 kadında SUİ şiddeti arttıkça cinsel aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir. Ancak bu ilişki daha genç bayanlarda geçerli bulunmamıştır. Bu çalışmada cinsel aktif kadınların %65'i menopoza sonrası dönemde idi. Bu yüzden PISQ-12 skoru ile SUİ şiddeti arasındaki ilişkinin açıklamasında yaşın ve menopozun etkisi dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak SUİ olan kadınlarda yaş ve menopoza cinsel işlevi etkileyen, geri döndürülemeyen biyolojik faktörlerdir. Doğum sayısı ve pelvik organ prolapsusu kötü cinsel işleve katkıda bulunabilir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Ferhat Ateş, Doç. Dr. Cüneyt Adayener
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Akciğer kanserli hastalarda kanser tedavisinin cinsellik üzerine uzun dönem etkileri

Shell JA, Carolan M, Zhang Y, Meneses KD.
Oncology Nursing Forum, 2008; 35(1):73-79

Akciğer kanseri, kadınlarda ve erkeklerde kanser mortalitesinde birinci, kanser insidansında ikinci sırada yer almaktadır. Mortalitede ilk sırada yer almasına rağmen, korku ve potansiyel diğer yaşam stres faktörleri açısından yaşam tarzında birçok düzenlemeler gerekebilir. Akciğer kanseri bireyin dış görünüşünde belli bir değişiklik yapmadığı halde; invazif işlemler, toplumsal reaksiyonlar ve tedavi hastanın cinselliğine ve beden imajına etkilerini şiddetlendirmektedir. Aile ve iş yaşamının sürdürülmesinde yetersizlik, yorgunluk, feminen veya maskülen hislerin kaybı akciğer kanserli bireyleri korkutabilir ve bu da fiziksel cinsel fonksiyon kaybına neden olabilir.

Yapılan çoğu psikososyal çalışmada, cinsellik genellikle genital kanserli (meme, jinekolojik, prostat, testis) hastalarda (tek başına veya bir değişken olarak) ele alınmıştır. Yapılan çalışmalarda cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi kapsayan kanser tedavisinin fiziksel ve psikolojik olarak %10-90 gibi geniş bir aralıkta cinsel disfonksiyona neden olduğu belirtilmiştir. Kemoterapinin cinsel isteği ve cinsel aktiviteyi olumsuz etkilediği, kullanılan ajanların gonadal fonksiyonları etkileyerek erkeklerde testiküler atrofi beraberinde oligospermi ve aspermi, kadınlarda amenore, menopoz semptomları, vajinal kuruluk, ve elastisite kaybına, dispareniye yol açtığı bir çok çalışmada ifade edilmiştir.

Bu çalışmada akciğer kanserli bireylerdeki cinsel fonksiyon seviyesi ve akciğer kanseri tedavisinin tipi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elli dokuz hastanın 47'sine biyopsi, 1'ine wedge rezeksiyon, 11'ine de lobektomi yapılarak akciğer kanseri teşhisi konulmuştur. On dokuz ay boyunca takip edilen vakaların %78'ine küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı konulmuş, %61'i hem kemoterapi hem radyoterapi almıştır.

Duygu durumu, sosyal destek, yaş ve cinsiyetin cinsel fonksiyon üzerine etkilerini değerlendirmede üç farklı skaldan da yararlanılmıştır (Derogatis Interview for Sexual

Functioning, Self-Report (DISF-SR), Social Provisions Scale (SPS), Derogatis Affects Balance Scale (DABS). İlk referans değerlendirme kemoterapi ve radyoterapiye başlamadan önce veya ilk 4 hafta içinde (14 gün önce-20 gün sonra tamamlanmış), ikinci ve üçüncü değerlendirme temel değerlendirmeden iki ay ve dört ay sonra yapılmıştır.

Vakaların çoğu üç skalda da cinsel sorunları olduğunu ifade etmiştir. Tedavi grupları arasında (sadece kemoterapi ile kemoterapi + radyoterapi) istatistiksel fark bulunmamıştır. İki aylık zaman periyodunda akciğer kanseri tedavisi gören erkeklerin cinsel fonksiyonu kadınlarınkinden anlamlı düzeyde daha normale yakın bulunmuştur. Kadınlar, dört aylık zaman periyodunda farklı beden imajına adapte olarak ve değişikliklere uyum sağlamaya başlayabilir. Duygu durumundaki azalma açısından (ümitsizliğe düşmek, hemen öleceği duygusuna kapılmak gibi) temel değerlendirme ile ikinci ve üçüncü değerlendirme arasındaki fark anlamlı düzeydedir.

Akciğer kanserli hastalarda sosyal desteğin cinsel fonksiyon üzerine direkt olarak anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır. Özellikle dört aylık dönemde sosyal desteğin, üç skaldaki puanlara göre duygu durumu üzerine anlamlı olumlu etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Yüksek seviyedeki sosyal desteğin indirekt biçimde cinsel fonksiyonu etkilediği ve aralarındaki ilişkinin anlamlı olduğu görülmüştür. Duygu durumunun daha iyi olması hastanın depresyon ve anksiyete eğilimini azaltır. Bilindiği gibi depresyon tedavilerinin de cinsel fonksiyon üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır.

Sağlık profesyonelleri akciğer kanserli hastalarda daha tedaviler başlamadan önce cinsel fonksiyonlarda azalma olacağının farkında olmalılardır. Teşhisten hemen sonra yaşam hakkındaki anksiyetenin bir sonucu olarak cinsel istek azalabilir. Anksiyete, hastalar ve eşlerinde duygusal krize yol açabilir. Sağlık profesyonelleri, uygulanan tedavilerin olumsuz etkilerini en aza indirerek ve fiziksel per-

formansı geliştirerek hastayı iyileşeceği konusunda cesaretlendirebilirler. Cinsellik, yaşam kalitesinin önemli bir göstergesidir. Cinsel yaşamın sürmesi akciğer kanserli hastalara ümit verebilir ve iyilik halini artırabilir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Çevirme
Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu