

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

Türk Androloji Derneği
Cemil Aslan Güder Sok. İdil Ap.
B Blok D.1 Gayrettepe 34349 Beşiktaş, 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. Ramazan Aşçı

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU Prof. Dr. Selahittin Çayan

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ Prof. Dr. Barış Altay

YÖNETMEN YARDIMCILARI Doç. Dr. Cüneyt Adayener Uzm. Dr. Memduh Aydın

YÖNETİM KURULU

Ramazan Aşçı	(Başkan)
Selahittin Çayan	(Genel Sekreter)
İrfan Orhan	(Sayman)
Önder Yaman	(Üye)
Oğuz Ekmekçioğlu	(Üye)
Mustafa F. Usta	(Üye)
Muammer Kendirci	(Üye)

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

YÖNETMEN YARDIMCILARI

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Prof. Dr. Ali ATAN

Doç. Dr. Önder CANGÜVEN

Doç. Dr. Murat ÇAKAN

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Doç. Dr. Fikret ERDEMİR

Prof. Dr. Haluk EROL

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Doç. Dr. Muammer KENDİRCİ

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Prof. Dr. Ahmet METİN

Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Prof. Dr. Tahir TURAN

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

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

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, Ankara

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kayseri

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı Başkanı, Aydın

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

İstanbul Cerrahi Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Üroloji Kliniği, Ankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı, Antalya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Prof. Dr. Barış ALTAY

Doç. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Prof. Dr. Kaan AYDOS

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Doç. Dr. Sadık GÖRÜR

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

Doç. Dr. Ayhan KARABULUT

Doç. Dr. A. Kenan KARADEMİR

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Prof. Dr. Sefa RESİM

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana

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

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

S.B. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, Ankara

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kahramanmaraş

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

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN
Doç. Dr. Sezgin GÜVEL
Yrd. Doç. Dr. Esat KORGALI
Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli
Prof. Dr. Ercan YENİ

Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, İstanbul
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Adana
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sivas
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Edirne
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Yrd. Doç. Dr. Dilek AYGİN
Prof. Dr. Sevim BUZLU

Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN

Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ

Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ

Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK

Prof. Dr. Rukiye PINAR BÖLÜKTAŞ

Öğr. Gör. Dr. Hicran YILDIZ

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ve Sağlık Hizmetleri, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Bursa

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

Uzm. Dr. İlham AHMEDOV

Uzm. Dr. Firdovsi MEMMEDOV

Uzm. Dr. Zarifcan MURODOV

Uzm. Dr. Shavkat SHAVAKHABOV

Yrd. Doç. Dr. Erol UÇANER

Bakixanov.23 Azərbaycan Tiib Universiteteti Baku-370022, Azərbaycan

Azərbaycan Mərkəzi Klinik Hastanesi Üroloji Kliniği, Azərbaycan

Taşkent Diploma Sonrası Eğitim Enstitüsü - Taşkent Üroloji Merkezi, Özbekistan

State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan

Yakındoğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, Lefkoşa

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji - Androloji Kliniği, İstanbul

BİR PORTRE

Uzm. Dr. Memduh AYDIN

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Yayıncı

Yerküre Tanıtım ve

Yayıncılık Hizmetleri A.Ş.

Cumhuriyet Cad. 48/3B

Pegasus Evi, Elmadağ

Taksim 34367 İstanbul

Tel. : (0212) 240 28 20

Faks: (0212) 241 68 20

www.yerkure.com.tr

Baskı

Ömür Matbaacılık A. Ş.

Beysan Sanayi Sitesi Birlik Cad. No: 20

Haramidere 34524 İstanbul

Tel : (0212) 422 76 00 pbx

Faks : (0212) 422 46 00



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

Değerli Meslektaşlarım,

Ürolojinin diğer alt dallarında olduğu gibi Androloji'de de bilgi birikimi hızla artıyor. Bilgiye ulaşmak düne göre oldukça kolay olmasına rağmen, temel ve klinik bilimleri kapsayan ve her ay yayımlanan yeni bilgilerin tümünü okumak ve anlamak, performansa dayalı günlük çalışma şartlarında kolay değil. Androloji Bülteni siz meslektaşlarımızın ürettikleri güncel makale özetleri ve yararlı derlemeler ile özet güncel bilgiyi bizlere ulaştırmaya çalışıyor. Bu konuda çaba gösteren meslektaşlarımıza ve sevgili editörlerimize çok teşekkür ediyoruz.

Türk Androloji Derneği 1992 yılında kurulmuş, yönetim kurullarında görev almış hocalarımızın büyük çabaları ve sizlerin de desteği ile ülkemizin en çok üreten ve bilinir uzmanlık derneği olmuştur. Türk Androloji Derneği'nin kuruluşunun 20. Yılında iki yılda bir düzenlediğimiz Güncel Androloji Sempozyumu'nu bu yıl 19-22 Eylül 2012 tarihleri arasında Şanlıurfa'da yapacağız. Canlı androlojik cerrahilerin de yer aldığı sempozyumda ulusal ve uluslararası akademisyenler androlojideki gelişmeleri güncelleyeceklerdir.

Birçok uygarlığın izini taşıyan, misafirperverliği ve yemek kültürü ile kendine özgü bir yeri olan Şanlıurfa'da buluşmak üzere.

Prof. Dr. Ramazan Aşcı

Bölüm Editörleri.....	II
Yazım Kuralları.....	IV
Sunuş	V
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI	
Derleme Ürogenital sistem gelişimi ve anomalileri <i>Dr. M. İlker Gökçe.....</i>	1
Güncel androlojide radyolojinin yeri <i>Doç. Dr. Selim Serter, Prof. Dr. Serdar Tarhan, Prof. Dr. Bilal Gümüş.....</i>	4
Ağızda dağılan vardenafil: Film kaplı tablet formundan farklı mı? <i>Uzm. Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Doç. Dr. Muammer Kendirci.....</i>	9
Güncel Makale Özeti Ümblikal kök hücreleri ile diyabetik impotansın tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon:Yedi olgunun sonuçları <i>Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yrd. Doç. Dr. Doğan Atılğan.....</i>	16
Prostatın fotoselektif vaporizasyonunun seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi: 149 hastalık prospektif çalışmanın uzun dönem sonuçları <i>Çeviri: Dr. Cemil Aydın, Doç. Dr. Murat Çakan.....</i>	18
Preoperatif erektil disfonksiyonun radikal prostatektomi sonrası sağkalıma etkisi <i>Çeviri: Doç. Dr. Fikret Erdemir, Yrd. Doç. Dr. Doğan Atılğan.....</i>	19
Radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonda iyileşmenin zaman süreci: 2 yıldan sonra her hangi bir hastada iyileşme olabilir mi? <i>Çeviri: Doç. Dr. Murat Çakan.....</i>	20
Prostat kanseri nedeniyle tedavi olmuş hastalarda erektil disfonksiyon ve depresif semptomlar arasındaki ilişki <i>Çeviri: Dr. Cumhuriyet Yeşildal, Doç. Dr. Cüneyt Adayener.....</i>	21
Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonun geri kazanımı ve penil rehabilitasyonda gecelik intraüretral alprostadil ve sildenafil sitratın karşılaştırılması <i>Çeviri: Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. Barış Altay.....</i>	23
Plak insizyon ve greft sonucu oluşan erektil disfonksiyon: İnsidans ve belirleyici faktörler, kısa dönem sonuçları <i>Çeviri: Prof. Dr. Bilal Gümüş.....</i>	24
Kronik 5 alfa redüktaz inhibitörü (dutasterid) tedavisinin rat erektil fonksiyonu üzerine etkileri <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Orhan Ünal Zorba.....</i>	25
Tip 1 diyabetli ratlarda egzersiz yapmak defektif santral mediatörlü erektil cevabı geliştirir. <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gülüm, Yrd. Doç. Dr. Murat Savaş.....</i>	26
Psoriasis ve erektil disfonksiyon riski; toplum tabanlı vaka kontrol çalışması <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Yiğit Akin.....</i>	27
Alt üriner sistem semptomu olan erkek hastalarda alfuzosin ve sildenafil kombinasyonunun etkisi <i>Çeviri: Prof. Dr. Ali Atan.....</i>	28
Uluslararası, randomize, paralel, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, Tadalafil veya Tamsulosin ile yapılan monoterapi benzer şekilde Benign Prostat Hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomlarını düzeltti <i>Çeviri: Prof. Dr. Ali Atan.....</i>	29
Erektil disfonksiyon ve benign prostat hiperplazisi'ne bağlı semptomları olan hastalarda 12 haftalık tadalafil 2.5/5 mgr/gün kullanımı: Randomize, plasebo kontrollü, çift-kör çalışma sonuçları <i>Çeviri: Dr. Tanju Keten, Prof. Dr. Ali Atan.....</i>	31
Alfa 1 adreseptör antagonizması ve l-tip kalsiyum kanal blokajının ejakulasyon ile in-vitro vezikula seminalis ve vaz deferens kasılması üzerine etkisi <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Kadir Önem, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Çetinkaya.....</i>	32
ERKEK ÜREME SAĞLIĞI	
Derleme Spermatogenezisi etkileyen çevresel faktörler <i>Ranan Gülhan Aktaş, Adviye Gözde Oktayer, Begüm Karahisarlı, Ece Meram, Arman Özdemir.....</i>	33
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	36
KONGRE TAKVİMİ	37
Yaşamın iksiri <i>Prof. Dr. Kaan Aydos.....</i>	38
Güncel Makale Özeti Prepubertal hastalarda fertilitenin korunması: Louvain Katolik üniversitesi'nde 5 yıllık deneyim <i>Çeviri: Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. Barış Altay.....</i>	41

Prenatal dönemde annenin sigara kullanımının ve erişkin dönemde sigara kullanımının reproduktif hormonlara, semen kalitesine, boya ve beden kitle indeksine(BKI) olumsuz etkisi Çeviri: Dr. Serdar Kalemcı, Prof. Dr. Barış Altay.....	43
Testiküler peritübüler hücreler tarafından üretilen glial hücre kaynaklı nörotropik faktör spermatogonial kök hücre oluşumunu destekleyebilir Çeviri: Uzm. Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan.....	44
Azoospermik hastada spermatogenezin güçlü belirteci ESX1 gen ekspresyonu Çeviri: Uzm. Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan.....	45
İnsan sperm protaminleri, DNA hasarı ve yardımcı üreme teknikleri arası ilişki Çeviri: Prof. Dr. M. Murad Başar.....	47
Cinsel perhiz süresinin kısalması ejakülattaki sperm DNA fragmentasyonunu azaltıyor Çeviri: Dr. Muharrem Özkaya, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Demirtaş.....	49
Spermde oksidatif deoksiribonükleik asit hasarının klinik gebelik oranına negatif etkileri intrauterin inseminasyonda varken intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda yoktur Çeviri: Dr. İbrahim Üntan, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Demirtaş.....	51
Sperm motilitesinde aminopeptidaz N/CD13 ve nötral endopeptidaz/CD10'un kontrolü Çeviri: Uzm. Dr. Ali Akkoç.....	52
In vitro likopen ilavesi insan sperm DNA'sını oksidatif hasardan koruyabilir Çeviri: Dr. Erdal Alkan, Prof. Dr. M. Murad Başar.....	53
Varikoselde endotelin 1 ve reseptörlerinin artmış ekspresyonu: İmmunohistokimyasal bir çalışma Çeviri: Dr. Mustafa Eren, Prof. Dr. Sefa Resim.....	54
Mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu sonrası doku sindirimi ve kapsamlı sperm aramanın rolü Çeviri: Dr. Burak Beşir Bulut, Prof. Dr. Sefa Resim.....	56
Sperm ve testis germ hücrelerinde aquaporinler: Tanınması ve potansiyel rolü Çeviri: Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil.....	57
İnfertil çiftlerdeki erkeklerde DNA fragmentasyon indeksiyle sperm kromatin yapılarındaki bireysel değişimin araştırılması Çeviri: Dr. Ercan Malkoç, Doç. Dr. Kenan Karademir.....	58
İnsan sperm hücresi kapasitasyonu için doğru endojen reaktif oksijen ürünleri içeriğinin değerlendirilmesi ve NADPH oksidaz sisteminin katkısı Çeviri: Dr. Furkan Dursun, Doç. Dr. Kenan Karademir.....	59
IVF ve ICSI ile sağlanan çocukların 12 yaşına kadar olan büyümeleri Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Mustafa Özçetin, Doç. Dr. Fikret Erdemir.....	60
Spinal kordon hasarlı hastada seksüel disfonksiyon ve infertilitesinin tedavisi Özetleyen: Yrd. Doç. Dr. Esat Korğalı.....	61
Spinal kord hasarı olan erkek hastalarda botulinum toksin enjeksiyonunun ejakülasyon ve fertilité üzerine yan etkileri: Ön bulgular Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Esat Korğalı, Dr. Mehmet Fatih Efe.....	62
Distal hipospadias için prepisyum koruyucu ve geleneksel Mathieu ürethroplastisinin karşılaştırılması Çeviri: Dr. Murat Mermerkaya.....	63
BİR PORTRE Doç. Dr. Önder Cangüven.....	64
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
Derleme Doğum yönteminin doğum sonrası erken dönemde kadın ve erkek cinsel fonksiyonu üzerindeki etkisi Dr. Reyhan Ayaz, Dr. Orhan Koca, Dr. Metin Öztürk.....	65
Güncel Makale Özeti Topikal nitrit oksit jeli ile klitoris vasküler modifikasyonu-ilk çalışma Çeviri: Dr. Sezgin Okçelik, Doç. Dr. Cüneyt Adayener.....	68
Meme kanseri sonrası cinsel işlev Çeviri: Hande Cengiz, Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygün.....	69
Dışı ratlarda genital dokuların vasküler yapısının özellikleri Çeviri: Uzm. Dr. Orçun Çelik.....	71
Tecavüz kurbanı kadınlarda cinsel yolla bulaşan hastalık (chlamydia, neisseria, cytomegalovirus) prevalansı ve ilişkili faktörler Çeviri: Dr. Muammer Yolal, Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli.....	72
Hamileliğin üç trimesteri boyunca genel cinsel fonksiyon, cinsel ilişki / aktivite, cinsel tatmin ve cinsel isteğin karşılaştırılması ve bunların belirleyicilerinin değerlendirilmesi Çeviri: Üzm. Dr. Muzaffer Akçay, Dr. M. Remzi Erdem.....	73
Kadın stres üriner inkontinans, pelvik prolapsus ve seksüel disfonksiyon tedavisinde pelvik taban kas egzersizi Çeviri: Dr. Nursen Atasoy, Yrd. Doç. Dr. Esat Korğalı.....	74

LILLY ILANI

ANDROMED İLANI

ABDİ İBRAHİM İLANI

Ürogenital sistem gelişimi ve anomalileri

Dr. M. İlker Gökçe

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi BD

Kardiyak malformasyonlar bir kenara bırakıldığında, genital anomaliler en sık karşılaşılan konjenital anomalilerdir. Hipospadias üretra ve penis ventralinde gelişim bozukluğu olarak bilinir ve yeni doğanlarda 1/250 oranında görülmektedir (1). Anatomik olarak incelendiğinde hipospadias olgularında eksternal meatus, penis shaftında herhangi bir noktada hatta penoskrotal bileşkede ya da perinede bile yer alabilmektedir. Aynı zamanda bu tabloda peniste eğrilik (kordi) de eşlik edebilmektedir.

Hipospadias onarılmadığı zaman, anomalinin ciddiyetine göre problemlere neden olabilmektedir. Ciddi olgular oturarak idrar yapmak zorunda kalmakta, cinsel gelişim bozuklukları da görülebilmektedir.

Epispadyas ise üretral meanın penis dorsalinde yerleşmesidir. Kısa penis, dorsal kordi, ve ciddi durumlarda mesane ekstrofisi eşlik edebilmektedir. Bu anomaliler kız çocuklarda da görülebilmektedir. Genital anomalilerin anlaşılabilmesi için normal gelişim basamakları ve anomalilerin gelişiminde olası basamakların bilinmesi gerekmektedir.

Normal cinsel gelişim

Y kromozomunun kısa kolu normal erkek gelişimi için anahtar öneme sahip genetik materyali içermektedir. SRY bölgesi cinsel kimliğin belirlenmesi için gerekli genleri barındırmaktadır (2). SRY bölgesindeki genlerin aktivasyonu ile SOX-9 gibi pek çok genin de aktivasyonu ile testis gelişimi başlamaktadır. Erkek gelişim mekanizmaları aktive olana kadar geçen süreçte oluşacak gelişim ile ilgili bilgiler X kromozomunda yer almaktadır.

Gonad Gelişimi

Gonadlar ürogenital katlantılardan gelişmektedir. Ürogenital katlantılar da gebeliğin 4. Haftasında, çöломik

epitelin çoğalması ve altta kalan mezenşim ile birleşmesi ile oluşur. Yolk kesesinin endoderminde lokalize germ hücreleri genital katlantılara göç ederler. Erken dönemde gonadların her iki cinsiyete de dönüşme potansiyeli vardır. Gebeliğin 6. ve 7. haftalarında en az 4 gen tarafından (WT-1, FTZ-F1, SF-1, ve LIM-1) testiküler gelişim başlatılır. Primordial germ hücreleri Sertoli ve Leydig hücrelerine farklılaşır. Gevşek mezenkimal doku tunika albugineaya dönüşür ve testisin etrafını sarar. Çöломik epitelden ayrılma gerçekleşir ve böylece mesonefrik kökenli hücrelerin testise daha fazla göç etmeleri engellenmiş olur.

Klasik bilgi, SRY kökenli değişiklikler olmadığında cinsiyetin dişi yönünde gelişeceğiştir. Ancak over gelişimi için DAX-1 geni gereklidir. Bu gen X kromozomunun kısa kolunda yer almaktadır. SRY ve DAX-1 gen ürünleri Steroidejenik akut düzenleyici protein (StAR) aktivasyonu için birbirleri ile yarışır. StAR proteini steroid sentezinde ilk basamağa etki eder ve kolesterolden pregnenolon yapımını düzenler. Erkek gelişiminde SRY, DAX-1'e üstün gelmekte, testis yönünde gelişim olmakta ve hormonal üretim de testosteron yönünde olmaktadır. Dişi gelişiminde ise 2 DAX-1 aleli birlikte aktive olur ve SRY etkisi de olmadığı için testis gelişimi baskılanıp ovaryen yönde gelişim olur. Bu sırada StAR da baskılanmıştır. Dişi gelişiminde overler oluştuktan sonra germ hücreleri değişime uğrar ve mayozun profaz safhasında kalır. Genital katlantılardaki hücreler granuloza hücrelerine dönüşür, oositlerin etrafını sarar ve böylece ovum gelişimi tamamlanmış olur.

Gebeliğin 3-4. haftasında, Wolf kanalları kraniyelde mezonefrozu kaudalde ürogenital sinüse bağlayacak şekilde yerleşmiş iki uzun kanal olarak yer almaktadırlar. Gebeliğin 6. haftasında Müller kanalı çöломik epitelin bir katlantısı olarak ortaya çıkar ve wolf kanalının hemen lateralinde yer alır. Gebeliğin 8-9. haftasında Sertoli hücreleri bir glikoprotein olan Müllerian inhibe edici madde (MIF) salgılar. Bu glikoprotein sayesinde Müller kanalı yapıları

geriler. MIF lokal olarak etkili olduğu için Müller kanalı gerilemesi yalnızca aynı taraf testisten salgılanan hormonlar vasıtası ile olmaktadır. MIF aynı zamanda seminifer tübüllerin gelişmesini ve testisin ileri değişimini de sağlar. Gebeliğin 9-10. haftasında Leydig hücreleri ortaya çıkar ve testosteron sentezi başlar. Testosteron sayesinde Wolf kanalından erkek genital sistemi oluşmaya ve başlar ve 11. haftanın sonunda tamamlanır.

Gebeliğin 9. haftasında, testosteron etkisi ile, dış genital sistem de oluşmaya başlar. Genital tüberkül ve ürogenital sinüs bu oluşumların öncüllerini oluşturmaktadır. Erkek üretrası ve glans penis yapısı ile penisin tam farklılaşması için testosteronun, 5 alfa redüktaz enzimi ile, dihidrotestosterona dönüşmesi gerekmektedir.

Dişi iç genital yapıları, Müller kanalından gelişmektedir. Testis tarafından üretilen hormonlar olmadığında Wolf kanalı yapıları gebeliğin 9. haftasında ortadan kalkar. Aynı zamanda Müller yapıları da gelişmeye devam etmektedir ve kraniyel kısımlar fallopian tüpleri, oluşturur ve kaudal kısımları da birleşerek uterus, serviks ve vajinanın üst kısımlarını oluşturur. Ürogenital sinüs ve genital tüberkül de kadın dış genital yapıları olan vajina, vestibül, Bartolin ve Skene bezleri, klitoris, labia minora ve labia majora oluşumunu sağlar. Testise benzer şekilde overler de transabdominal bir iniş göstermektedir. Ancak transinguinal giriş olmaz ve overler kemik pelvis içinde kalır. Östrojen ve türevlerinin dişi fenotipinin gelişimindeki etkisi henüz gösterilememiştir.

Genital malformasyonların gelişmesinde net bir etiyolojik neden gösterilememiştir. Bu nedenle de birincil önleme mekanizmaları geliştirilememiştir. Ancak hipospadias gelişmesinde genetik etmenler, normal gelişim için hormon gereksinimleri ve çevresel toksinlere marufiyet etkileri hakkında veriler oluşmaya başlamıştır.

Genital malformasyonların oluşmasındaki mekanizmaları şu başlıklar altında toplamak mümkündür.

1. Genetik bozukluklar
2. Hormon reseptör bozuklukları
3. Enzim bozuklukları
4. Çevresel faktörler

Genetik bozukluklar

Normal fallus ve üretra gelişiminin sağlanamaması nedeniyle hipospadias görülmektedir (2). Penil üretra, üret-

ral katlantıların gebeliğin 7-12. haftasında füzyonu ile oluşmaktadır (3). Katlantıların birleşmesi, sonuçta tam olarak gelişmiş bir penis oluşmasını sağlar. Bu prosedür fetal testis tarafından salgılanan testosteron sayesinde olmaktadır. Ürogenital sinüs ve dış genital organların virilizasyonu 5 alfa redüktaz aracılığı ile oluşan dihidrotestosteron ile sağlanır. Ancak araştırmacılar, dihidrotestosterondan farklı hücresel sinyallerin fallus gelişimi ve hipospadias oluşması üzerine etkilerinin değerlendirilmesi üzerine çalışmaktadırlar.

Ürogenital sistemin normal gelişmesi epitelyum-mezenkim etkileşmesine bağlıdır. Epitelyum ve mezenkım arasındaki etkileşimin bozulmasının hipospadiasa neden olduğu düşünülmektedir (4). Örneğin prostat gelişmesi için testosteron bağımlı sonic hedgehog proteininin ürogenital sinüs epitelinde ekspresyonu gerekmektedir (5). Bu proteinin eksik olması halinde hem penis hem de kloaka gelişiminde problem olmaktadır (6,7).

Fibroblast büyüme faktörü eksikliğinde proksimal üretrada açıklık ve glans peniste bozulmalar görülmektedir (6). Ayrıca Homebox (HOX) genlerindeki bozukluklar da hipospadias gelişmesinde önemli role sahiptir. Bu genler embriyonik gelişimde çok önemli yere sahiptir. HOX-A ve HOX-D genleri ürogenital sistem boyunca çeşitli lokalizasyonlarda yer almaktadır. Bu iki genden herhangi birindeki bozukluk ürogenital sistem morfolojisinde çeşitli anormalliklere neden olmaktadır (8).

HOXA-13 geninde bozukluk olanlarda da değişken düzeylerde hipospadias görülmektedir (18,19). Ayrıca pek çok HOX geninin ekspresyonunun da hormonlar tarafından kontrol edildiği bilinmektedir (21). Östrojenin, HOXA9, HOXA10, HOXA11 ve HOXA13 genlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, HOX genlerindeki bozukluklara ek olarak hormonal faktörlerdeki bozuklukların da HOX geni ekspresyonunu etkileyebileceği ve anomalilere neden olabileceği belirlenmiştir.

Hormon reseptör bozuklukları

Androjen reseptörü defektleri, ya da androjen reseptör kodunda meydana gelen hasarların hipospadiasa neden olabileceği gösterilmiştir (10,11).

Enzim defektleri

Testosteronun normal penis gelişimindeki etkinliği

bilinmesine rağmen testosteron bozukluğu üzerine bir genetik bozukluk nadiren ortaya konulabilmiştir. Testosteron biyosentezi sırasında görevli 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz, 17α -hidroksilaz, ve $17,20$ -liyaz enzimlerindeki defektlerin testosteron eksikliği ve buna bağlı hipospadias eden olabileceği gösterilmiştir (12).

Çevresel faktörler

Çevresel faktörlerin çok parametrelili etiyojoloji teorilerinde yer aldığı görülmektedir. Birinci dereceden yakınlarında hipospadias olanlarda genetik bir bozukluğun gösterilemediği durumlar mevcuttur. Bu durumlarda ortak bir çevresel faktöre maruziyet üzerinde durulmaktadır. Güncel

olarak bu durumun, özellikle genetik faktörlerin çevresel faktörler tarafından etkilendiği koşullarda etkin olduğu gösterilmiştir (13,14). Endokrin bozucu maddeler olarak adlandırılan bu çevresel faktörler sanayi artıkları ve tarım ilaçları başta olmak üzere pek çok yol ile çevreye yayılmaktadır. Sıklıkla östrojen etkisi gösteren bu maddeler DDT, vinclozolin, procymidone vb. olarak örneklenebilir.

Sonuç olarak ürogenital anomaliler çocukluk çağında oldukça sık görülmektedir. İlerleyen yaşlarda işlevsel olduğu kadar ruhsal gelişimde de problemlere yol açabilmektedir. Uygun tedavi yönteminin belirlenmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için ürogenital sistemin gelişim basamaklarının bilinmesi ve olası bozukluklara yol açabilecek etmenlerin belirlenmesi oldukça önemlidir.

Kaynaklar:

1. Paulozzi L, Erickson D, Jackson R. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997; 100:831-834.
2. Wilson JD, George FW, Griffin JE. The hormonal control of sexual development. *Science* 1981; 211:1278-84.
3. Baskin LS. Hypospadias and urethral development. *J Urol* 2000; 163:951-6.
4. Kurzrock EA, Baskin LS, Li Y, Cunha GR. Epithelial-mesenchymal interactions in development of the Mouse fetal genital tubercle. *Cells Tissues Organs* 1999; 164:1015-20.
5. Glenister T. The origin and fate of the urethral plate in man. *J Anat* 1954; 288:413-18.
6. Podlasek CA, Barnett DH, Clemens JQ, Bak PM, Bushman W. Prostate development requires Sonic hedgehog expressed by the urogenital sinus epithelium. *Dev Biol* 1999; 209:28-39.
7. Yucel S, Liu W, Cordero D, Donjacour A, Cunha G, Baskin L. Anatomical studies of the fibroblast growth factor-10 mutant, sonic hedgehog mutant, and androgen receptor mutant mouse genital tubercle. In: Baskin L, ed. *Hypospadias and Genital Development*. Philadelphia: Kluwer Academic/Plenum, 2004:123-45.
8. Baskin L, Liu W, Bastacky J, Yucel S. Anatomical studies of the mouse genital tubercle. In: Baskin LS, ed. *Hypospadias and Genital Development*. Philadelphia: Kluwer Academic/Plenum, 2004:103-20.
9. Dolle P, Izpisua-Belmonte JC, Brown JM, Tickle C, Duboule D. HOX-4 genes and the morphogenesis of mammalian genitalia. *Genes Dev* 1991; 5:1767-7.
10. Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in handfoot-genital syndrome [see comments]. *Nat Genet* 1997; 15:179-80.
11. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD. Genetic basis of endocrine disease. 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:17-23.
12. Hiort O, Klauber G, Cendron M et al. Molecular characterization of the androgen receptor gene in boys with hypospadias. *Eur J Pediatr* 1994; 153:317-21.
13. Fritz G, Czeizel AE. Abnormal sperm morphology and function in the fathers of hypospadiacs. *J Reprod Fertil* 1996; 106:63-6.
14. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect* 2001; 109:1175-83.

Güncel androlojide radyolojinin yeri

Doç. Dr. Selim Serter¹, Prof. Dr. Serdar Tarhan¹, Prof. Dr. Bilal Gümüş²

¹Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, ²Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı

Ürolojinin en çok gelişen alt dallarından biri androloji bilim dalıdır ve bazı durumlarda görüntüleme bulgularına ihtiyaç duyulur. Bu ihtiyaç bazen tanıyı desteklemek, bazen kesin tanıya ulaşmak ve bazen de girişimsel yöntemlerle tedaviye katkıda bulunmak şeklinde olabilmektedir. Bu derlemede görüntülemenin çeşitli aşamalarda kullanıldığı infertilite ile ilişkili erkek ürogenital sistemi patolojileri gözden geçirilecektir.

Erektile Disfonksiyon (ED)

Erektile disfonksiyon 40-70 yaş arası erkeklerde sık rastlanan bir problemdir (1). Günümüzde oral yolla güvenli ve etkin tedavisi olabilen bu problemin tanınması için yapılan araştırmalar arasında Renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) oldukça önemli bilgiler sağlar. ISSM (International Society of Sexual Medicine) grubu 3 ana kategorik değerlendirme yapar: psikojenik, organik ve kombine (2). Organik kategoride vasküler, nörojenik, anatomik ve bunların karışımı şeklinde gruplanabilir. RDUS ile penil kan akımı minimal invaziv bir şekilde ortaya konarak vasküler etiyolojinin etkisi saptanabilir. Detaylı anatomik değerlendirme yanı sıra kantitatif veriler de sağlar. Dinamik infüzyon kavernozeometri ve kavernozeografi sonuçları ile kesin ve spesifik korelasyonu bulunmuştur (3,4). RDUS ile arteriyel yetmezlik yüksek sensitivite ile saptanmaktadır (5,6). Bu işlemde incelenen damar çapının küçük olması ilk uygulamalarda sorun oluştursa da gelişen teknoloji ile artan çözünürlük kapasitesi bu problemi ortadan kaldırmıştır. İşlemi gerçekleştirmek için intrakavernozal enjeksiyon ajanı olarak günümüzde en çok PGE1 ve papaverin kullanılmaktadır. Standart olmamakla birlikte PGE1 için 10-20 mg dozlar tercih edilmektedir (7). Gerek stimulan ajan gerekse de kullanılan doz farklı merkezlerde değişiklikler gösterebilmektedir. Sildenafil sitrat kullanımı ile non invaziv şekilde işlemin yapılabilmesi bildirilmiştir (8). Ayrıca ikincil doz

uygulaması ile tanınması etkinliğinin belirgin arttığı ya da ek görsel stimülasyonların değerlendirmeye katkısı olabileceği yönünde yayınlar bulunmaktadır (9,10). Tüm bu gelişmelere rağmen psikojenik impotanslı tam ereksiyon sağlayamayan olgularda bu tetkikin kendisinin bir anksiyete kaynağı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (11). Yüksek frekanslı (10-15 mHz) lineer US probu kullanılarak, sessiz, uygun bir ortamda stimülasyon öncesi ve sonrası işlem gerçekleştirilerek kavernoze arter ve komünikan arterlerin anatomi ve hemodinamisi değerlendirilir. Tüm esans boyunca arteriyel akım zamanla değişen bir grafik çizer. Normal olgularda 5-10 dakika içinde maksimum pik sistolik değerlere ulaşılması gerektiği bilinerek ölçüm zamanına dikkat edilmelidir. Ereksiyon için gerekli pik değerler zamanlama kaymaları ile yanlış yorumlanabilir. Ayrıca ek olarak penil fibröz plaklar ortaya konabilir (10,12).

Kantitatif değerlendirmede pik sistolik hız, diyastol sonu hız temel parametreler olup pratikte yaygın kullanılmamakla birlikte Rİ (Resistive Index) değeri hesaplanabilir. Otuz mm/sn üzerindeki sistolik hız normal, 25 mm/sn altı anormal kabul edilir. Ara değerler kuşku olarak rapor edilir. Yirmibeş altı değerlere sahip olgularda yapılan bir çalışmada penil anjiyografi ile karşılaştırıldığında RDUS sensitivitesi %100, spesivitesi %95 bulunmuştur (3). Farmakostimülasyon sonrası diyastol sonu akımlar 0 veya negatif değerlere iner. On mm/sn üzeri değerler venooklüziv hastalık yönünden anlamlıdır. Rİ değerinin bu noktada önemi vardır. Normal arteriyel akımı bulunan venooklüziv disfonksiyonlu olgularda Rİ değeri 0.8 altı değerlerdedir. Normal arteriyel akım değeri bulunmayan olgularda venöz kanallara kompresif etki sağlanamayacağından venöz fonksiyonu değerlendirilemez.

Penil RDUS anormalliği saptanan olgular penil vasküler cerrahi planlaması aşamasında dinamik infüzyon kavernozeometri ve kavernozeografi ile değerlendirilebilir. Penil protez uygulamalarından önce penil RDUS ile ereksiyon

ölçümleri planlama aşamasında ve fallik rekonstrüksiyon olgularında yararlı bilgiler verebilir (13).

Peyroni Hastalığı

Peyroni hastalığı tunika albugineada fibröz plaklara bağlı penis deformitesi oluşturarak impotans gelişimine yol açabilir. Bu olgularda penis üzerinde genellikle palpe edilebilen fibrotik lezyonlar US'de kavernöz cismi çevreleyen tunika albugineada hiperekojen plaklar olarak görülmürlür (14). Erken dönem olgularda plak inflamatuvar süreçte bağlı ödem nedeni ile hipoekoik olabilir. Plaklar genellikle dorsal yerleşimli olup kalsifiye hatta ossifiye olabilir. Distal akustik gölge ile saptanmaları daha kolay olur. Operasyon düşünülen olgularda boyut lokalizasyon ve multiplisite saptanabilir. Bu olgularda tüm anatomiyi görmek için MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) kullanılır (15). Medikal tedavi olgularında izlemde radyasyon içermeyen US kullanılır. Geçmişte kalsifiye plaklar için kullanılan radyografiler günümüzde US nin etkinliği nedeniyle tercih edilmemektedir.

Priapizm

Seksüel istek dışı uzamış ereksiyon hali olarak tanımlanan priapizmde görüntüleme tanı ve tedavide önemlidir. Non iskemik yüksek akımlı olgular daha nadir olup perineal ya da pelvik travma anamnezi sıklıkla bulunur (16,17,18). Kavernöz arter veya dalından laküner sisteme direk geçiş vardır. Buna bağlı yüksek akım söz konusudur. RDUS ile tanı yanı sıra tedavide radyolojinin yeri vardır. Amaç erektil fonksiyonu koruyarak fistülü kapatmaktır (19). Tek ya da çift taraflı pudental arter ve dal embolizasyonu yapılır (19,20). Absorbe olabilen ya da kalıcı embolizanlar kullanılabilir. Otolog kan pıhtısı bilateral uygulamalarda tercih edilmesi gereken ajandır (21). Kavernöz arterde multipl küçük fistülleri olan olgularda mikrovasküler penetrasyon özelliği ile PVA partikülleri tercih edilir. Absorbe olabilen materyallerle yapılan işlemler yetersiz ise kalıcı mikrokoil embolizasyonu düşünülmelidir (20,21).

Daha rijit ve ağırlı düşük akımlı iskemik priapizm olgularında US de korpus kavernosum içinde sol lateral dekübit pozisyonunda beklemiş kan ürünlerine bağlı sedimentlerin oluşturduğu seviyelenmesi oluşabilir. Gecikmiş olgularda korpus kavernozum ekojenitesinde artış olabilir.

Glans şişliği başta mevcut iken zamanla geriler. Hızlı tedavi gerekir; radyolojinin bir işlevi de cerrahi gerektiren ve uygulanan olgularda oluşturulan şantın devamlılığının kontrolüdür (13).

Penil protez

Organik erektil disfonksiyonda non invaziv tedavi yöntemlerine yanıt alınamazsa penil protezler tercih edilen tedavi yöntemlerinden biridir. Postoperatif dönemde enfektif ve enfektif olmayan komplikasyonlar görülebilir. RDUS bazı vasküler patolojileri ortaya koymada kullanılabilir (13). MR birçok olguda yumuşak doku çözümüleme gücü en yüksek yöntem olması, radyasyon içermemesi ve 3 planda görüntü alması ile tercih edilir (22). Genellikle yüksek tesla gücü cihazlar (1.5 ve üstü) ile vücut sarmalları yeterlidir. İşlemden skrotum desteklenerek penis karın duvarına fikse edilir. İncelemede sıvı ile dolu protezi iyi görüntüleyen 4-5 mm kesit kalınlığında FSE T2 A görüntüleri temeldir. T1 ve post kontrast T1 görüntüleri enfektif süreçler dışında ek bilgi sağlamadığından genelde tercih edilmez.

En sık görülen komplikasyonlardan biri malfonksiyone protez olup uygun yöntem MR'dır. MR çekiminde hasta onayı alınarak protezin sönük ve şişik olduğu durumlarda görüntüleme yapılmalıdır (15). Diğer sık komplikasyonlar distal ya da proksimal tunika albuginea perforasyonu, S şeklinde deformasyon ve erozyondur.

Penil protezli MR inceleme için bir önemli ayrıntı ferromanyetik etkisi olabilecek metal içeren implantların görüntülenmesi aşırı ısınma ve malpozisyon oluşturabilir. Literatürde AMS ve Mentor modellerinin dahil olduğu 8 penil protez modeli 1.5 T MR ile görüntülenmiş herhangi bir komplikasyon oluşmamıştır (22,23).

Duktal sistem patolojileri

İnfertilitenin tedavi edilebilir nedenlerinden biri de erkeklerde sıklığının %3-%7.4 arasında bildirilen distal kanal patolojileridir (24,25). Transrektal ultrasonografi (TRUS) duktal sistem obstrüksiyonu düşünülen olgularda standart başlangıç tanı yöntemidir (26-29). Radyolojinin tanı yanı sıra tedavi edici girişimsel uygulamaları da söz konusudur. Son yıllarda yüksek frakanslı yüksek rezolüsyonlu US cihazlar ile ince anatomik detay görüntülenebilir. İşlemin

duyarlılığı yüksek olsa da özgüllüğü düşüktür (30). MR gelişen US çözümlene gücü ve kalsifikasyon, taş duyarlılığı nedeniyle bir dönem popüler olan alternatif görüntüleme özelliğini kaybetmiştir (29).

Görüntüleme yöntemleri ile obstrüktif tip azospermilerin nonobstrüktif tipten ayrılması çok önemlidir. Birincide transüretral ejakülatör kanal rezeksiyonu ya da vazoePIDİDİMOSTOMİ gibi cerrahi prosedürler uygulanır ikincide ise intrastoplazmik sperm enjeksiyonu gibi çok farklı ve pahalı tedavi seçeneği söz konusudur (31-35). Ayrıca obstrüktif te küçük biyopsi materyali gerekli iken nonobstrüktif tipte daha büyük parçalar sperm ekimi ve tanı için gereklidir (35,36). Genelde TRUS obstrüktif için standart yöntemdir. Ancak skrotal US ile proksimal organların değerlendirilmesi ile obstrüksiyona sekonder özellikle epididimal patolojiler olmak üzere (tübüler ektazi, epididim başında ani sonlanma, rete testisin tübüler ektazisi) bir dizi anormallik saptanabilir (37). Yine testis volümü obstrüktif olgularda istatistik olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunabilir (37).

Obstrüktif azospermide görüntülemenin önemli olduğu bir olgu grubu prostat kistleridir. Mülleriye kanal kisti (mkk), utrikul kisti, ejakülatör kanal kisti, wolf kanal kisti (wkk), benign prostat hiperplazisinin kistik dejenerasyonu, retansiyon kisti, kaviter prostatit, prostatik abse, parazitik kist (ekinokok, bilharziasis) ve kistik karsinomlar prostatın kistik patolojileridir. Bunlar içerisinde en sık izlenen utrikul kistidir. Utrikul kisti ve mkk'nin sperm içermediği klasik bir bilgi ise de günümüzde sperm içerebildikleri belirtilmektedir. Posterior üretra ile ilişki heriki kistin ayırımında önemlidir. Utrikul kistleri posterior üretra ile ilişkilidir ve prostat tabanına uzanmaz. Santral yerleşimli bu iki kiste göre daha az tıkanıklık nedeni olan ve obstrüksiyon oluşturmamışsa sperm içeren kistler wkk ve ejakülatör kanal kistleridir (38). Diğer kistik lezyonların obstrüksiyonla infertilite nedeni olması çok nadirdir. Ayrıca enflamasyon ilişkili fibrozis, taş ve kalsifikasyon tıkanıklık ve infertilite nedeni olabilir. TRUS bu olgularda ejakülatör kanal ile ilişkiyi ve dilatasyon miktarı ve düzeyi ile tanıyı kesinleştirebilir (26). Etiyolojik mekanizma net anlaşılammış olsa da hipofertil olgularda klinik bulgular olmadan kronik prostatit görüntüleme bulguları izlenebilir (27).

Distal kanal obstrüksiyonu tanısında TRUS'un özgüllüğünü artırmak için TRUS rehberliğinde girişimsel işlemler kullanılabilir. Bunlar seminal vezikül aspirasyonu, seminal

vezikülografi ve kanal kromotografidir. Seminal vezikül aspirasyonu normalde olmayan spermin obstrüksiyonda reflüye bağlı saptanmasıyla indirek bir değerlendirmedir. Ejakülasyondan sonraki 2 saat içerisinde TRUS eşliğinde yapılır. 20 G Chiba iğne ile 20 cc aspirasyon yeterlidir. Anında yapılan mikroskopide 3'ün üzeri hareketli sperm pozitif kabul edilir (39). Bu yöntemle parsiyel DKT yanı sıra sperm oluşum mekanizmasının normal olduğu ve daha proksimalde tıkanıklık olmadığı kanıtlanmış olur. Anestezi gerektirmez. Beş gün cinsel perhiz ve klasik prostat biyopsi hazırlık şeması yeterlidir. Seminal vezikülografi, TRUS eşliğinde SV ponksiyonu, opak uygulanımı ve pelvik grafi ile görüntüleme yapılmasıdır. Vaz deferenslerin görülebilmesi için opak miktarı 10 ml'den fazla olmalıdır. Kanal kromatubasyon daha invazivdir. Anestezi altında SV ponksiyonu sonrası boyar madde (metilen mavisi indigokarmin) uygulanarak bunun drenajı kontrol edilir. Açık kanal varlığı ve parsiyel tıkanıklıkta boyar madde görülür (40).

Tedavi edici nitelikteki girişimsel radyolojik uygulamalar olarak fertilizasyonda kullanılan SV ve vazal ampulladan sperm aspirasyonu, prostat ve SV kist aspirasyonu sayılabilir (41,42). Prostat dışı parsiyel tıkanıklık olgularında ise TRUS rehberliğinde balon dilatasyon bildirilmiştir (43).

Varikozel

Erkek infertilitesinin en sık nedenlerinden biri olup internal spermatik venlerin (İSV) ve pampiniform pleksusun anormal dilatasyonudur; infertil olgularda %35 ve sağlıklı bireylerde %15 gibi oldukça yüksek oranlarda izlenir (44,45). Sıklıkla asemptomatik olgular infertilite araştırmasında saptanırlar. Hemen daima ekstretektiküler olmakla birlikte bununla ilişkili intratektiküler formu da vardır (45-46). US inceleme istirahat ve valsalva manevrası sırasında ven çapı ve reflü değerlendirilmesine dayanır. Doppler spektral dalga formları 'aliasing' artefaktına neden olmayacak en düşük PRF (pulse repetition frequency), görüntüye neden olmayacak mümkün olan en fazla kazanç ayarında, en düşük duvar filtresinde ve yaklaşık 2-4 mm Doppler penceresinde elde edilmelidir. Tanı istirahatte 2 mm, valsalvada 3 mm olan çap varlığı ya da istirahatten valsalvaya 1 mm üzere çap artışı ile konur. RDUS'da 2 sn üzeri retrograd akım tanı koydurucudur (46). Derecelendirme: Evre 1'de 2 sn'den kısa ve az miktarda, evre 2'de, 2 sn'den uzun fakat sürekli devam etmeyen ve evre 3'de,

2 sn'den uzun ve sürekli devam eden geri akım vardır. Evre 3'de ayrıca spontan solunumla da reflü vardır. (48) Bir diğer değerlendirme kapak yetmezliği düzeyi ile ilgilidir. Yetmezlik kapak seviyesi varikozel tipini belirler. Eğer inkompetan kapak komünikan venlerin daha üzerinde bir seviyede ise stop-tip varikozel olarak adlandırılır ve tüm varikozel olgularının %14'ünü oluşturur. İnkompetan kapaklar komünikan venlerin daha aşağı seviyesinde ise şant tip varikozel ortaya çıkar (%86). Stop tipte akım sadece retrograd iken şant tipinde hem retrograd hem de ortogradır (normal fizyolojik yönde) (49). Rekürrens değerlendirmede reflü varlığı önemlidir. Başarılı bir cerrahiden sonra da ortaya çıkabilen varikozelin tipik US görünümünden bu aksesuar kanallar ve kısa komünikan venlerin sorumlu olduğu savunulmaktadır. Ayrıca renal kapsüller, paravertebral ve perinefritik yağ dokusu venleri ve renal ven sıkışma sendromunun da rekürrensle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (50,51). Stop-tip varikozelin ligasyonunun şant-tip varikozele oranla daha başarılı olduğu belirtilmektedir (52).

Varikozel tedavisinde perkütan İSV embolizasyonu güvenli ve etkin bir yöntemdir. Düşük morbidite ve komplikasyon oranları, düşük maliyet, lokal anestezi ile gerçekleştirilen hastane yatışı gerektirmeyen cerrahiye ciddi bir alternatif yöntem olarak bildirilmektedir (53-57). Yakın tarihli bir meta analizde spontan gebelik Palomo tekniği serisinde %38, mikrocerrahi varikozelektomide %42 laparoskopik teknikle %30, perkütan embolizasyonla %33 ve makroskopik inguinal (Ivanissevich) varikozelektomi ile %36 bildirilmiştir (58). Ortalama başarısızlık oranı %13, komplikasyon oranı %11'dir, mikrocerrahi ile birlikte özellikle rekürren ve persistan varikozelde ciddi bir alter-

natif olduğu belirtilmektedir. Ayrıca literatüründe başarı oranlarını %92-96 (59,60), rekürrens oranlarını %2-4, komplikasyon oranlarını %5-11 bildiren yayınlar yer almaktadır (60,61). Teknik İSV selektif kateterizasyonu ve solid yada sklerozan ajanla embolizasyon prensibine dayanır (53). En sık solid ajan olarak koil (platinyum sarmallar) kullanılır. Sodyum tetradesil sülfat ve son birkaç yıldır diğer vasküler malformasyonlarda kullanılan sklerozan köpük embolizan ajan olarak kullanılabilir (62). Selektif renal ven ve sonrasında spermatik venografiler elde edilir. Kateter inguinal ligament üstüne İSV e itilir. Burada ven çapı ve kollateralizasyon için bir görüntü daha alınır. Buradan başlanarak renal ven ilişkisine kadar safalik proksimal bölüm ve kollateraller kapatılır. Sıvı embolizan kullanımında pampiniform pleksusu reflüsü oluşturmaz basınç uygulaması önemlidir. Sandviç tekniğinde reflüyü önleyecek koil uygulanımı sonrası sklerozan ajan ve tekrar koilleme yapılır. Kanama kontrolü ile hasta 2-3 saatlik gözlemlerine evine gönderilebilir. Ertesi gün ağır işler olmamak kaydı ile normal iş hayatına dönebilir. Radyasyon içeren bu teknikte gonad koruyucu kullanımı gereklidir.

Testiküler mikrolitiazis US ile saptanan benign bir hastalık olup prevalansı sağlıklı erişkin erkeklerde %2.2'dir. (63) Testis tümörleri ile ilişkili olup olmadığı tartışmalı bir durumdur (63,48). İnfertilite ile ilişkili olduğu konusunda literatürde verileri mevcuttur (64,65). Tipik milimetrik hiperekojen odaklar içeren B mod US bulguları bulunan testisler Doppler incelemede herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır (66).

Sonuç olarak günümüzde radyoloji, androloji pratiğinde gerek tanısal gerekse tedavi edici uygulamalarla androloji ekibinin önemli bir parçasıdır.

Kaynaklar:

1. Feldman HA, Goldstein I, Hartzichristou et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: result of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61
2. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction report of the International Society of Impotence Research. *Int J Imp Res* 1999; 11: 141-3
3. Aversa A, Bruzziches R, Spera G. Diagnosis of erectile dysfunction: the penile dynamic colour duplex ultrasound revisited. *Int J Androl* 2005; 28 (Suppl: 2) 61-3
4. Mc Mahon CG. Correlation of penile Duplex ultrasonography, PBI, DICC and angiography in the diagnosis of impotence. *Int J Imp* 1998; 10: 153-158
5. Mancini M, Barolini M, Maggi M et al. Duplex Doppler evaluation of cavernosal peak systolic velocity and waveform acceleration in the penile flaccid state: clinical significance in the assessment of the arterial supply in patient with erectile dysfunction. *Int J Androl* 2000; 23: 199-204
6. Roy C, Saussine C, Tuchmann C et al. Doplex Doppler sonography of the flaccid penis: potential role in the evaluation of impotence. *J clin Ultrasound* 2000;28: 290-4
7. Altinkilic B, Hauck EW, Weidner W. Evaluation of penile perfusion by colour coded duplex sonography in the management of erectile dysfunction. *World J Urol* 2004; 23: 361-4
8. Basar MM, Batislam E, Altinok D et al. Sildenafil citrate for penile hemodynamic determination: an alternative to intracavernosal agents in Doppler ultrasound evaluation of erectile dysfunction. *Urology* 2001; 57: 336-44
9. Shah SR, Lee U, Bruce J. Repeat dosing when performing colour duplex Doppler sonography. The MCG experience. *J Sex Med* 2004; 1: 71: 35
10. Wilkins Cj, Sriprasad S, Sidhu PS. Colour Doppler ultrasound of the penis. *Clin Radiol* 2004;58: 514-23
11. Granata A, Bancroft J, Del Rio G. Stress and the erectile response to intracavernosal prostaglandin E1 in men with erectile dysfunction. *Psychosom Med* 1999; 97:499-505

12. Jacobsohn K, Wang R. Evaluation and diagnostic testing of erectile dysfunction in the era of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Asian J Androl* 2007; 9: 3-7
13. Bertolotto M, Serafini G, Savoca G. Color Doppler US of the postoperative Penis: Anatomy and surgical Complications. *RadioGraphics* 2005; 25: 731-748
14. Seftel AD. Peyronie disease in younger men. *J Androl* 2003;24:33-34
15. Kirkham Ap, Illing RO, Minhas S et al. MR imaging of nonmalignant penile lesions. *RadioGraphics* 2008;28:837-53
16. Hauri D, Spycher M, Bruhlmann W. Erection and priapism: a new pathophysiological concept. *Urol Int* 1983; 88:138-145.
17. Pryor J, Akkus E, Alter G, et al. Priapism. *J Sex Med* 2004; 1:116-120.
18. Van der Horst C, Stuebinger H, Seif C, Melchior D, Martínez-Portillo FJ, Juenemann KP. Priapism: etiology, pathophysiology and management. *Int Braz J Urol* 2003; 29:391-400.
19. Ciampalini S, Savoca G, Buttazzi L, et al. High-flow priapism: treatment and longterm follow up. *Urology* 2002; 59:110-113.
20. Kim KR, Shin JH, Song HY, et al. Treatment of high-flow priapism with superselective transcatheter embolization in 27 patients: amulticenter study. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18:1222-1226.
21. Öztürk MH, Gumus M, Dönmez H. Materials in embolotherapy of high-flow priapism: results and long-term follow-up. *Diagn Interv Radiol* 2009 Sep;15(3):215-20.
22. Thiel DD, Broderic GA, Bridges M. Utility of magnetic resonance imaging in evaluating inflatable penil prosthesis malfunction and compliants. *Int J Import Res* 2003. Oct 15 suppl 5 155-61
23. Moncada I, Jara J, Cabello R et al. Radiological assessment of penil prosthesis: the role of MRI. *World J Urol*. 2004 Nov; 22(5) 371-7
24. Goldwasser BZ, Weinerth JL, Carson CC. Ejaculatory duct obstruction: the case for aggressive diagnosis and treatment. *J Urol* 1985; 134:964-966
25. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology* 1992; 185:353-360
26. Fish H, Lambert SM, Goluboff ET et al. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis and treatment. *World J Urol* 200; 24: 604-610
27. Honig S, New diagnostic techniques in the evaluation of anatomic abnormalities of the infertile male. *Urol Clin North Am* 1994;21:426-427
28. Jarow JP, Role of US in the evaluations of the infertile male. *Semin Urol*;1994;12:274-282
29. Engin G, Kadioglu A, Orhan I et al.. Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system (A comparative study). *Acta Radiol* 2000 May;41(3):288-295
30. Colpi GM, Negri L, Nappi RE et al. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction?. *Human Reproduction* 1997;12:2186-91
31. Turek PJ, Magana JO, Lipshultz LI. Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1996;;155:1291-93
32. Netto NR Jr, Esteves SC, Neves PA. Transurethral resection of partial obstructed ejaculatory duct : seminal parameters and pregnancy outcomes according to the etiology of obstruction. *J Urol* 1998;159:2048-53
33. Kadioglu A, Cayan S, Tefekli A et al. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology ?. *Fertil Steril* 2001;76:138-142
34. Kim ED, Lipshultz LI. Evaluation and imaging of the infertile male. *Clin North Am* 1999;10:377-409.
35. Kim ED. An overview of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2001;
36. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, et al. Testicular sperm extraction with intracy-toplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology* 1997;49(3):435-440.
37. Moon MH, Kim SH, Cho JY. Scrotal US for Evaluation of Infertile Men with Azoospermia. *Radiology*;239:168-72
38. Mc Dermott VG, Meakem TJ, Stolphen AH et al. Prostatic and periprostatic cysts: findings on MR imaging; *AJR* 1995;164:123-127
39. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. *J Urol*1996;156:1005-1007
40. Kim SH, Paick JS, Lee IH. Ejaculatory duct obstruction: TRUS guided opacification of seminal tracts. *Eur Urol*. 1998; 34:57-62
41. Boehlen D, Schmid HP. Novel use of fine needle aspiration of seminal vesicles for sperm retrieval in infertile men.; *Urology* 2005 Oct;66(4):880.
42. Stricker HJ, Kunin JR, Faerber GJ. Congenital prostatic cyst causing ejaculatory duct obstruction: management by transrectal cyst aspiration.; *J Urol*. 1993 May;149(5):1141-1143.
43. Lawler LP, Cosin O, Jonathan P, Jarow JP, Hyun S, Kim HS. Transrectal US-guided seminal vesiculography and ejaculatory duct recanalization and balloon dilation for treatment of chronic pelvic pain.; *J Vasc Interv Radiol*. J Vasc Interv Radiol 2006 Jan;17(1):169-172
44. Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ. Experience with 425 subfertile male patient. *J Urol* 1978; 119: 507-510
45. Clarke BG. Incidence of varicocele in normal men and along men in different ages. *JAMA* 1966; 198: 1121-27
46. Ozcan H, Aytac S, Yagci C, Turkolmez K, Kosar A, Erden I. Color Doppler ultrasonographic findings in intratesticular varicocele. *J Clin Ultrasound* 1997; 25:325-329.
47. Mihmanli I, Kantarci F, Ozbayrak M. Intratesticular varicocele: a rare cause of testicular pain. *Ultraschall Med* 2007; 28:446-448. Article in German.
48. Oyen RH. Scrotal ultrasound. *Eur Radiol* 2002; 12:19-34.
49. Sigmund G, Gall H, Bahren W. Stop-type and shunt-type varicoceles: venographic findings. *Radiology* 1987; 163:105-110.
50. Tefekli A, Cayan S, Uluocak N, Poyanli A, Alp T, Kadioğlu A. Is selective internal spermatic venography necessary in detecting recurrent varicocele after surgical repair. *Eur Urol* 2001; 40:404-408.
51. Unlu M, Orguc S, Serter S, Pekindil G, Pabuscı Y. Anatomic and hemodynamic evaluation of renal venous flow in varicocele formation using color Doppler sonography with emphasis on renal vein entrapment syndrome. *Scand. J Urol Nephrol*. 2007;41(1):42-6
52. Cvitanic OA, Cronan JJ, Sigman M, Landau ST. Varicoceles: postoperative prevalence: a prospective study with color Doppler US. *Radiology* 1993; 187:711-714.
53. Wunsch R, Efinger K. The interventional therapy of varicoceles amongst children, adolescents, and young men. *Eur J Radiol* 2005;53:46-56.
54. Feneley MR, Pal MK, Nockler IB, et al. Retrograde embolization and causes of failure in the primary treatment of varicocele. *Br J Urol* 1997;80:642-6.
55. Dewire DM, Thomas AJ, Falk RM, et al. Clinical outcome and cost comparison of percutaneous embolization and surgical ligation of varicocele. *J Androl*1994;15:385-425.
56. Lenk S, Fahlenkamp D, Glied V, et al. Comparison of different methods of treating varicocele. *J Androl* 1994;15:345-75.
57. Reyes BL, Trerotola SO, Venbrux AC, et al. Percutaneous embolotherapy of adolescent varicocele: results and long term follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 1995;5:131-4.
58. Cayan S, Shavakhobov S, Kadioglu A et al. Treatment of Palpable Varicocele in Infertile Men: A Meta-analysis to Define the Best Technique. *J Androl* 2009 Jan-Feb;30(1):33-40. Epub 2008 Sep 4
59. Ramasamy R, Schlegel PN. Microsurgical inguinal varicocelectomy with and without testicular delivery. *Urology*2006;68:1323-6.
60. Gontero P, Pretti G, Fontana F, et al. Inguinal versus subinguinal varicocele vein ligation using magnifying loupe under local anesthesia: Which technique is preferable in clinical practice? *Urology*2005;66:1075-9.
61. Orhan I, Onur R, Semercioz A, et al. Comparison of two different microsurgical methods in the treatment of varicocele. *Arch Androl* 2005;51:213-20.
62. Li L, Zeng XQ, Li YH. Digital Subtraction angiography Guided Percutaneous Transcatheter Foam Sclerotherapy of Varicocele: A Novel Tracking Technique. *AJR*;193, October 2009
63. Serter S, Gümüş B, Ünlü M, Tunçyürak Ö, Tarhan S, Ayyıldız V, Pabuşçu Y. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population. *Scandinavian Journal of urology and nephrology Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(3):212-4.
64. Wang PY, Shen MY. Testicular microlithiasis: ultrasonic diagnosis and correlation with male infertility] *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2009 Feb;15(2):158-60. Chinese.
65. Aizenstein RI, DiDomenico D, Wilbur AC, O'Neil HK. Testicular microlithiasis: association with male infertility. *J Clin Ultrasound*. 1998 May;26(4):195-8.
66. Serter S, Orguc S, Gumus B, Ayyıldız V, Pabuscı Y. Doppler sonographic findings in testicular microlithiasis *Int Braz J Urol*. 2008 Jul-Aug; 34(4):477-82; discussion 482.

Ağızda dağılan vardenafil: Film kaplı tablet formundan farklı mı?

Uzm. Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu¹, Doç. Dr. Muammer Kendirci²

¹Medical Park Bursa Hastanesi, Üroloji Kliniği, ²İstanbul Cerrahi Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (National Institutes of Health) 1993 yılında impotans terimi yerine kullanmaya başladığı ve en az 6 ay süreyle seksüel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik olarak tanımladığı erektil disfonksiyon (ED), erkeklerde en sık rastlanan cinsel fonksiyon bozukluğudur (1). The Global Sex Survey adlı araştırmada erkeklerin %48'i herhangi bir derecede ED tarif ederken %65'i de ereksiyon sertlik derecelerinden memnun olmadıklarını bildirmişlerdir (2). Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Asya ve Avustralya'da yapılmış 23 çalışmanın analizinde de (3) gösterildiği gibi yaşla birlikte prevalansı ve şiddeti artan ED'ye ait uluslararası epidemiyolojik verileri gözden geçirdiğimizde; bu konudaki mihenk taşı olan Massachusetts Male Aging Study bulgularına göre 40-70 yaş arası erkeklerin %17'sinde hafif, %25'inde orta derecede ve %10'unda tam ED bulunmaktadır (4). Günümüzde 152 milyon erkeği etkileyen ED için geleceğe dönük bir öngöründe 2025 yılı için 322 milyondan fazla erkeğin etkileneceği tahmin edilmektedir (5). Türkiye'deki ED prevalansını araştıran Türk Androloji Derneği tarafından yapılmış, toplum esaslı bir çalışmada Türk erkeklerinin %69,2'sinde ereksiyon bozukluğu bulunmuş; bunun %33,2'sinin hafif, %27,5'inin orta, %8,5'inin de tam ED olduğu bildirilmiştir (6).

Penisin erektil hale gelmesi; merkezi sinir sistemi, psikik, hormonal, vasküler ve kavernoza faktörlerin etkisiyle korpus kavernoza, arteriyoller ve arter duvarındaki düz kasların yeterli derecede gevşemesiyle olur. Bunu sağlayan kasıcı ve gevşetici etkenlerin kaynağıysa korpus kavernoza'daki vasküler endotelyumdur. Ereksiyon oluşumunu başlatan seksüel uyarı, kavernoza sinir uçlarından nörotransmitterlerin salgılanıp kavernoza ve helisin arterleri dilate etmesine neden olur. Ereksiyonu sağlayan vaskü-

ler/trabeküler düz kas gevşemesi, nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir yolağında nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelyumda endotelyal NOS (eNOS) tarafından üretilen lipofilik nitrik oksit (NO), kavernoza düz kas hücrelerinde guanilat siklazı (sGS) aktive ederek ikincil haberci siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezini arttırmasıyla başlar. cGMP'deki bu artış, düz kas hücrelerinde protein kinaz G (PKG) aktivasyonu ile kalsiyum düzeyinin azalması sonucu meydana gelen depolarizasyona ve gevşemeye neden olur.

ED; organik, psikolojik, psikiyatrik, kişilerarası ve farmakolojik nedenler sonucu gelişir (7). Organik faktörler; endotelyal disfonksiyon, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, lipid bozuklukları, sigara içme, metabolik sendrom ve diyabetes mellitus (DM) gibi vasküler risk faktörleridir (8,9). Bunlar da penisteki vazodilatasyon ve düz kas proliferasyonunda önemli olan vasküler ve trabeküler endotelyumda bozulmaya neden olurlar. Bunun bir neticesi olarak da, NO'nun üretim ve kullanımında bozulma meydana gelir. Buna bağlı olarak vazodilatasyon ve relaksasyon bozulur ve anormal endotelyal yanıt ortaya çıkar. Bu yüzden vasküler tonusun düzenlenmesinde anahtar rolü oynayan, stres sırasında vazodilatasyonu kolaylaştıran ve cGMP oluşumunu sağlayan düz kas hücrelerindeki sGS'ı aktive ederek trombosit agregasyonunu inhibe eden endotelyal NO çok önemlidir.

Oral yoldan kullanılan seçici fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri (sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, mirodenafil, lodenafil, avanafil) kavernoza düz kas hücrelerindeki cGMP düzeyini arttırarak ereksiyona katkıda bulunurlar. PDE-5 inhibitörleri, daha çok "gereklikçe" (on-demand) kullanılmakta olup kısa ve uzun dönem klinik çalışmalarda bu ilaçların etkinlik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir (10-12). Günümüzde sildenafil, vardenafil ve tadalafil Türkiye piyasasında bulunurken vardenafilin ağızda dağılan tablet (ADT) formu da kullanıma girmiştir. Bu kısa derlemenin

amacı, PDE-5 inhibitörlerinden vardenafilin ADT'nin etkinliğini ve güvenilirliğini güncel bilgiler eşliğinde değerlendirmektir.

Vardenafil Genel Bilgiler

Vardenafil, ağız yolundan alınabilen etkili ve seçici bir PDE-5 inhibitörüdür. Film kaplı vardenafil tabletin (FKT) gerektiği zaman alınmasıyla yaştan bağımsız olarak ereksiyonda ve hastanın cinsel ilişkiyle orgasmik fonksiyondan elde ettiği memnuniyette anlamlı iyileşmeler sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (13,14). Hafif ve orta derecede ED'si olan hastalarda vardenafilin gerektiği zamanda veya devamlı alınması arasında erektil fonksiyon sonucu açısından herhangi bir fark yaratmadığı gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada da radikal prostatektomi (RP) sonrası ED gelişen olgularda gerektiği zaman alınan vardenafilin her gün düzenli olarak alınmasından daha etkili olduğu tespit edilmiştir (16).

Vardenafil, korpus kavernozumda cinsel uyarıyla artan NO varlığında cGMP miktarını artırarak erektil fonksiyonun düzelmesini sağlar. Vardenafilin M1 metaboliti de benzer fosfodiesteraz seçiciliği gösterir ve tüm farmakolojik etkisinin yaklaşık %7'si kadar etkisi vardır (17). Vardenafil, diğer tüm PDE-5 inhibitörleri gibi endotelial düz kas hücrelerinde cGMP miktarının artması neticesinde meydana gelen vazodilatasyon sonucu kan basıncında 4,3 ile 6,9 mm/Hg arasında geçici düşmeye neden olur (17). İskemik koroner arter hastalığı kaynaklı stabil egzersiz anjinalı hastalarda yapılan bir karşılaştırmada, vardenafilin egzersiz sırasında ilk göğüs ağrısı hissedilme süresi açısından plasebodan farklı olmadığı gösterilmişken; iskemik eşik sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (17). Her ne kadar düzeltilmiş QT süresindeki artışın klinik önemiyle vardenafil arasındaki ilişki tam olarak açıklanmamış olsa da; hipokalemi veya konjenital QT uzaması olan hastalarla prokainamid ve kinidin gibi sınıf IA veya amiodaron veya sotalol gibi sınıf III antiaritmik alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (17). Vardenafilin göze yönelik etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; tek doz 10 mg FKT alan herhangi bir oküler hastalığı bulunmayan hastalarda göz içi basıncı veya orbital hemodinamiyi etkilemediği saptanmıştır (17). Sperm konsantrasyonuna nasıl bir etki ettiğini inceleyen bir çalışmada vardenafil film kaplı tablet 10 mg alanların %6'sında, sildenafil 100 mg alanların %5'inde

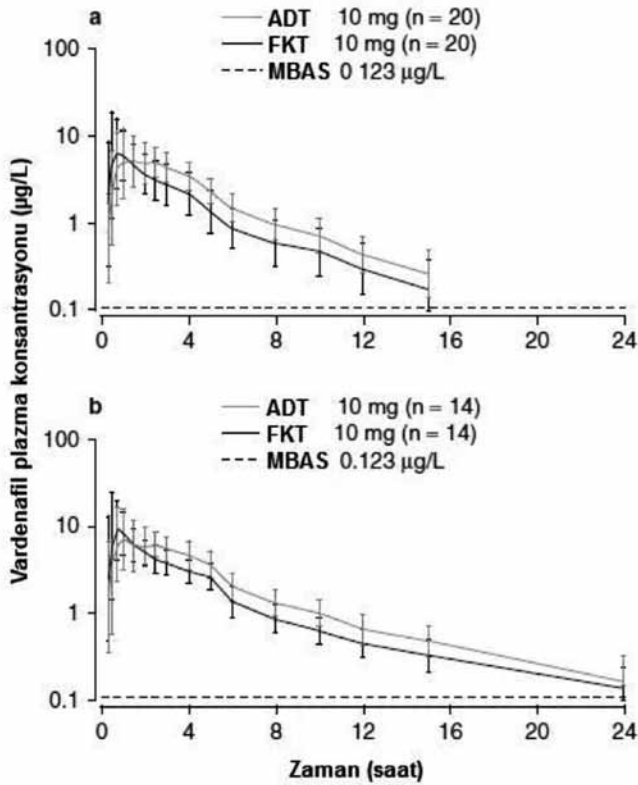
ve plasebo alanların %6'sında sperm konsantrasyonunda %50'den fazla azalma olduğu saptanmıştır (17). Fakat vardenafil ve sildenafilin ne sperm morfolojisine ne de motilitesine etkisi olmadığı gibi plazma folikül uyarıcı ve luteinizan hormon düzeylerine de etkisinin olmadığı gösterilmiştir (17).

Vardenafil, diğer PDE-5 inhibitörleri gibi NO vericileriyle beraber kullanıldığında damarlarda cGMP miktarını artırarak ciddi vazodilatasyona ve bunun sonucunda şiddetli hipotansiyona neden olur. Vazodilatatör etkisi bulunan alfa adrenerjik reseptör antagonistleriyle birlikte alındıklarındaysa, kan basıncını anlamlı derecede düşürürler (14). Benign prostat hiperplazisi nedeniyle terazosin veya tamsulosin alan hastalardan vardenafil tedavisi alan 21 hastanın 3'ünde sistolik kan basıncı 85 mm/Hg'nin altında ölçülmesine rağmen, hiçbirinde hipotansiyonun klinik belirtileri bulunmamıştır (17). Doksazosinin gastrointestinal tedavi edici sistem formuyla vardenafilin sistemik kan basıncına aynı anda kullanıldıklarında herhangi bir yan etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (17). Tamsulosin için gerekirse de alfa adrenerjik reseptör antagonisti alıp tansiyonu dengede olan hastalarda, hipotansiyon riskini azaltmak için vardenafil 5 mg dozunda başlanıp aynı anda kullanılmamalıdır (17). Standart dozda vardenafil kullanan hastalara alfa adrenerjik reseptör antagonisti başlanacağı zamanda en düşük dozda başlanmalı, doz artmalarında kan basıncının düşebileceği unutulmamalıdır (17).

Vardenafil ADT'nin Farmakokinetik ve Farmakodinamiği

ADT, yutulmadan hemen dağılması için ağızda hızla çözülen formu ifade etmektedir (18). Piyasada hızlı erime, hızlı çözülme, ağızda erime gibi farklı tanımlarda ağızda dağılmayla aynı anlama gelmektedir (19). Yutkunma ve çok miktarda sıvı yutma güçlüğü ile bulantısı olan hastalarda ADT'ler ilaç uygulamalarında iyi bir alternatiftir. Ayrıca, hepatik disfonksiyonu olanlarda ADT'ler ilk geçiş etkisine neden olmamaktadırlar. Kullanımlarında suya ihtiyaç olmayan ADT'ler, sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarını arttırmazlar; alındıktan sonra ağızda kötü tat hissi bırakmazlar; nemden ve sıcaklık değişimlerinden etkilenmezler. Bir ADT'de ıslanma zamanı ne kadar kısaysa çözülmesi de o kadar hızlı olur. Tükürük miktarı, mide öncesi emilmeyi sağladığından azalması durumunda ilacın biyoyararlanımını da azaltacaktır.

Vardenafilin ADT, seksüel ilişkiden bir saat önce kullanılmaya başlanması önerilen yeni bir formdur (19). Vardenafilin ADT'siyle FKT'nin farmakokinetik özellikleri benzer olsa da her iki form biyolojik eşdeğer olmayıp birbirleriyle değiştirilemezler (17). Farmakokinetik özelliklerinde az da olsa farklılıklar bulunmaktadır. Vardenafil ADT, FKT gibi tek doz alındıktan sonra hemen emilip 20 dakika sonra plazmada tespit edilebilir hale gelmektedir (Grafik) (20). Tek doz vardenafil ADT'nin tepe plazma konsantrasyonuna (C_{max}) ulaşması için gerekli ortalama zaman 0,88 ile 1,5 saat arasında değişmekteyken; FKT için bu zaman 0,75 saattir (17). Ancak vardenafil ADT, FKT'ye göre tutarlı biçimde daha yüksek sistemik maruziyete sahiptir (20). Sıfırdan sonsuza giden vardenafil konsantrasyonu–zaman eğrisi altında kalan geometrik ortalama alanın (AUC_{∞})– ADT'de FKT'ye nazaran %21-44 daha yüksek olmasının nedeni, ortalama %8'lik bir kısmının ağız mukozasından emilmesine bağlı olarak ilk geçiş etkisine maruz kalmamasıdır (20). Plazma vardenafil konsantrasyon eğrisi, ADT'de plato biçimindeyken, FKT'te C_{max} hemen yükselip hemen düşüş gösterdiği için daha sivri bir şekil almaktadır (20).



Grafik 1: Tek doz susuz alınan vardenafil ADT ve FKT'nin 65 yaş altı (a) ve 65 yaş üstü (b) hastalarda geometrik ortalama plazma konsantrasyonu (ADT: Ağızda dağılan tablet; FKT: Film kaplı tablet; MBAS: Miktar belirleme alt sınırı) (18).

ADT'yle FKT'nin metaboliti M1'dir. Vardenafil ve dolaşımında bulunan majör metaboliti (M1) plazma proteinlerine %95 gibi yüksek ölçüde bağlanır. Bu protein bağlanması geri dönüşümlüdür ve toplam ilaç konsantrasyonlarından bağımsızdır (17). Vardenafil ADT'te klinik etkinliğin %28'inden M1 metaboliti sorumludur (17).

Yiyeceklerin ADT biçiminde alındığında vardenafilin emilmesine ciddi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (14). Ancak, açken suyla alındığında susuz alınmasına göre AUC_{∞} 'de %29 gibi bir azalmanın olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, C_{max} 'a ulaşmak için gereken süre de susuz alındığında 1,5 saat iken suyla alındığında 0,5 saattir (17). Suyu alınması durumunda ağızdaki emilimi azaldığından susuz alınması önerilmektedir (18).

Karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzimlerinden CYP3A4 tarafından metabolize edilir (17). Vardenafilin piperazin kısmının desetilasyonu sonucu daha sonra tekrar metabolize olacak M1 metaboliti oluşur. M1, vardenafilin plazma konsantrasyonunun yaklaşık %26'sını oluşturur ve aktivitesinin de çok küçük bir miktarını gösterir (17). Ağızdan alındıktan sonra %91-95 oranında feçesle ve %2-6 oranında da idrarla atılır (17). Eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) vardenafil ADT'de 4,2 ile 6 saat arasında iken FKT'te 4,5 ile 6,2 saat arasındadır (20). Tek doz vardenafil ADT'nin plazmadan ortalama toplam kleransı 237–334 L/saat olarak ölçülmüş olup bu değer FKT için 287–425 L/saattir (20).

65 yaş ve üstü hastalarda C_{max} ve AUC_{∞} değerleri 65 yaş altındakilere göre sırasıyla %24 ve %41 daha yüksek olmasına rağmen doz ayarlaması gerekmediği gösterilmiştir (Tablo 1) (18). Vardenafil orta ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır; çünkü normal karaciğer fonksiyonlu hastalara göre hafif ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda vardenafil FKT kullanımında AUC 'de %17 ve %160 artış ile C_{max} 'da %130 artış olduğu görülmüştür (18). Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda normal böbrek fonksiyonlu hastalara göre farmakokinetik açıdan herhangi bir fark gözlenmemişken, orta ve ileri derecede böbrek yetmezliğinde AUC 'nin sağlıklı yetişkinlere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (17).

CYP enzimlerini inhibe eden ilaçlarla beraber kullanıldığında vardenafil metabolizması etkilenmektedir. CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol, vardenafil FKT'nin AUC 'sini 4 kat ve C_{max} 'ını 10 kat arttırmaktadır (17). Aynı şekilde erit-

Tablo 1: Vardenafil ve metaboliti M1'in tek doz olarak ADT ve FKT biçiminde alınmasından sonra farmakokinetik verileri (AUC_∞: Sıfırdan sonsuza giden vardenafil konsantrasyonu–zaman eğrisi altında kalan alan; C_{max}: Tepe plazma konsantrasyonu; t_{1/2}: Eliminasyon yarı ömrü; t_{max}: Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı) (17).

	Vardenafil ADT		Vardenafil FKT	
	<65	≥65	<65	≥65
AUC_∞ (µg.saat/L)				
Vardenafil	29,97	42,16	23,52	34,88
M1	12,77	14,88	11,19	17,83
C_{max} (µg/L)				
Vardenafil	7,19	8,89	8,17	11
M1	4,01	5,25	5,6	7,1
t_{1/2} (saat)				
Vardenafil	4,36	5,95	4,47	6,18
M1	2,9	2,75	2,22	3,53
t_{max} (saat)				
Vardenafil	1,25	0,875	0,75	0,75
M1	1,25	0,875	0,75	0,75

romisin, indinavir ve ritonavir de vardenafilin CYP3A4 üzerinden olan metabolizmasını inhibe ettiklerinden AUC ve C_{max}'ta yükselmeye sebep olmaktadır (17). Bu nedenle vardenafil ADT'nin; eritromisin, klaritromisin, ketokonazol, itrakonazol, indinavir, ritonavir, sakuinavir, atazanavir ve greytur suyuyla kullanılması önerilmemektedir. Vardenafilin CYP enzimlerine etkisine gelince; in vitro şartlarda CYP3A4 zayıf biçimde inhibisyona uğramaktadır. Ancak, M1 metaboliti CYP3A4'ü kuvvetli inhibe etmektedir (17).

Varfarin, digoksin, gliburit, ranitidin, simetidin, nifedipin, aspirin, alkol ve magnezyum-alüminyum hidroksit antasitle kullanıldığında vardenafil ADT'nin herhangi bir klinik etkileşimde bulunduğu gösterilememiştir (17).

Vardenafil ADT'nin Klinik Etkinliği ve Yan Etkileri

Vardenafil ADT'nin klinik etkinliği dünya çapında 40 merkezde yürütülmüş POTENT (Pivotal phase III trial to investigate the efficacy and safety of an Orodispersible Tablet vardenafil vs. placebo in the treatment of men with Erectile dysfunction: a fixed-dose, double-blind, randomized, multicenter Trial) ve 35 merkezde yürütülmüş POTENT II adlı pivotal faz III çalışmalarda değerlendirilmiştir (18,19). Bu 16 haftalık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çok uluslu çalışmalarda ED'li hastalarda vardenafil ADT'nin gereklikçe kullanımında ne kadar etkin olduğu araştırılmıştır.

Her iki POTENT çalışmasında da dört haftalık tedavisiz dönemden sonra 12 hafta boyunca gereklikçe 10 mg vardenafil ADT alan hastalar plasebo alanlarla karşılaştırılmıştır. Tedavi sonunda da birincil etkinlik ölçütleri olarak IIEF

erektil fonksiyon alt skoru (IIEF-EF), Seksüel Karşılaşım Profili soruları 2 (SEP2) ve 3 (SEP3) ile değerlendirme yapılmışken ikincil değerlendirme ölçütleri olarak SEP soru 1, 4, 5, 6; tedavi memnuniyet skalası hasta versiyonu ve genel değerlendirme sorusu da kullanılmıştır (18,19). POTENT I'de çalışmayı tamamlayan 183'ü vardenafil alan 355 hasta 65 yaş altı ve 65 yaş ve üstü olarak iki gruba ayrılarak da vardenafil ADT'nin farklı yaş gruplarındaki etkinliği açısından da değerlendirilmiştir. POTENT II'de ise vardenafil ADT verilen 169 hastayla plasebo alan 162 hasta POTENT I'deki gibi karşılaştırılmıştır.

POTENT I ve II'den elde edilen verilerle vardenafil ADT'nin etkinliğinin başlamasını değerlendiren bir çalışmada FKT 10 ve 20 mg ile karşılaştırılabilir bir sonuç elde edilmiştir (21). Vardenafil ADT alındıktan sonraki 16-30 dakika içinde ilişkiye giren hastaların üçte ikisinde seksüel ilişki başarılı olmuştur. Üstelik bu başarı yaştan da bağımsız bir biçimde meydana gelmiştir.

Her iki çalışmada da vardenafil ADT'nin plaseboya göre ED'yi tedavi etmede birincil ve ikincil değerlendirme ölçütlerinde daha etkin olduğu görülmüştür (p<0,0001). Vardenafil ADT alan hastalarda plasebo alanlara göre IIEF-EF, SEP2 ve SEP3 skorları tüm yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2). POTENT I'de tedavi sonunda vardenafil ADT alanların IIEF-EF ortalaması 21,5, plasebo grubunun ise 14,4 iken; POTENT II çalışmasında tedavi sonunda vardenafil ADT alanların IIEF-EF skorları ortalaması 20,8 ve plasebo alanların 13,9 olmuştur (22,23). Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırmadaysa; 65 yaş altı popülasyonda 65 yaş ve üstü-

Tablo 2: Vardenafil ADT'nin POTENT I ve POTENT II ve vardenafil FKT'nin Kuzey Amerika Pivot çalışmalarında gösterilen etkinliği (IIEF-EF: Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi-Erektile Fonksiyon, SEP: Seksüel Karşılaşım Soru 2, SEP3: Seksüel Karşılaşım Soru 3)

	POTENT I			POTENT			II Kuzey Amerika Pivot				
	Vardenafil ADT	Plasebo	p	Vardenafil ADT	Plasebo	P	Vardenafil FKT 5 mg	Vardenafil FKT 10 mg	Vardenafil FKT 20 mg	Plasebo	p
IIEF-EF	21,5	14,4	<0,0001	22,9	15	<0,0001	18,4	20,6	21,4	15	<0,0001
SEP2	73,7	46,7	<0,0001	76,1	48,8	<0,0001	65,5	75,5	80,5	51,7	<0,0001
SEP3	64,9	26,7	<0,0001	69,6	30,7	<0,0001	50,6	64,5	64,5	32,2	<0,0001

ne göre IIEF-EF skorlarındaki yükselme daha belirgin olmuştur (POTENT I'de p=0,0076; POTENT II'de p=0,0029).

Cinsel ilişki sırasında erektil fonksiyonu değerlendiren SEP2 ve SEP3'teki başarı oranları vardenafil ADT alanlarda plasebo alanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (p<0,0001). SEP2 başarı oranı, POTENT I'de vardenafil ADT alanlar için tedavi sonrasında %73,7 ve plasebo alanlarda %46,7; POTENT II'de ise %69'a %43 olarak tespit edilmiştir (22, 23). Vardenafil ADT alanlarda SEP2 başarı oranı plasebo alanlara göre 1,6 kat ve SEP3 başarı oranı 2,3 kat yüksek çıkmıştır (17). SEP soru 3'teki iyileşme her iki çalışmada genç grupta daha iyi, SEP soru 2'deki artış POTENT II'de genç grupta daha belirgin iken POTENT I'de her iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir (22,23).

Vardenafil ADT'nin gerektiğince kullanımında POTENT I

ve II çalışmalarında hastaların %38'inde tedaviyle ilişkili yan etki görülürken plasebo alanların %21,8'inde yan etki görülmüştür (24). İlaçla ilişkili yan etki oranı ise sırasıyla %24,2 ile %7,4 olup hafif ve orta şiddette olduğu bildirilmiştir (24) (Tablo 3). Yaşa göre yapılan yan etki karşılaştırmasında 65 yaş altı grupta her iki çalışmada da daha çok yan etki görülmüştür (% 41'e %35,2) (24). Vardenafil ADT alan 65 yaş altı hastaların %0,6'sında şiddetli yan etki görülürken 65 yaş ve üstünde bu oran %1,6'dır (24). Plaseboda ise %0,6 olarak tespit edilmiştir. En sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, yüzde kızarma, nazal konjesyon, baş dönmesi ve dispepsidir (24). Ayrıca vardenafil ADT'nin yaşamsal bulgulara, klinik laboratuvar ve elektrokardiyografi bulgularına plasebodan farklı bir etkisinin olmadığı da saptanmıştır (24). Her iki çalışmada da vardenafil ADT kullanımı sonu ölüm vakası bildirilmemiştir.

Tablo 3: Vardenafil ADT'nin POTENT I ve POTENT II çalışmalarında görülen yan etkileri

	POTENT I		POTENT II	
	Vardenafil ADT n (%)	Plasebo n (%)	Vardenafil ADT n (%)	Plasebo n (%)
Baş ağrısı	30 (16,3)	2 (1,1)	21 (12,3)	4 (2,4)
Yüz kızarması	14 (7,6)	0 (0)	13 (7,6)	2 (1,2)
Dispepsi	7 (3,8)	0 (0)	2 (1,2)	1 (0,6)
Baş dönmesi	3 (1,6)	0 (0)	5 (2,9)	0 (0)
Diyare	3 (1,6)	0 (0)	3 (1,8)	0 (0)
Supraventriküler ekstrasistol	3 (1,6)	0 (0)	2 (1,2)	2 (1,2)
Nazal konjesyon	3 (1,6)	0 (0)	8 (4,7)	1 (0,6)
Sırt ağrısı	3 (1,6)	0 (0)	4 (2,3)	1 (0,6)
Yorgunluk	3 (1,6)	0 (0)	-	-
Sıcaklık hissi	2 (1,1)	0 (0)	-	-
Nazofaranjit	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0)	3 (1,8)
Ortostatik hipotansiyon	2 (1,1)	2 (1,1)	-	-
Kas spazmları	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,2)	0 (0)
Miyalji	2 (1,1)	0 (0)	-	-
Ağız kuruluğu	-	-	2 (1,2)	1 (0,6)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	-	-	3 (1,8)	0 (0)
Göğüs ağrısı	-	-	2 (1,2)	0 (0)
Boyun ağrısı	-	-	2 (1,2)	0 (0)
Öksürük	-	-	2 (1,2)	0 (0)
Dispne	-	-	2 (1,2)	0 (0)
Hipertansiyon	-	-	1 (0,6)	2 (1,2)
Sinüzit	-	-	1 (0,6)	2 (1,2)

Vardenafil ADT ve Vardenafil FKT'nin Klinik Etkinlik ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması

Günümüzde vardenafil ADT ile FKT'yi birebir karşılaştıran bir çalışma olmasa da daha önce yapılmış araştırmalardan elde edilen verilerle bir değerlendirme yapılabilir. POTENT I ve POTENT II çalışmalarında vardenafil ADT'nin plaseboya göre IIEF-EF, SEP2 ve SEP3 skorlarında anlamlı derecede daha iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. Vardenafil FKT ise kullanılmaya başlandığı 2002 yılından beri birçok araştırmada denenmiş ve etkinliği kanıtlanmış bir formdur. Her iki formun benzer özellikteki pivotal çalışmalarını karşılaştırdığımızda plaseboya göre istatistiksel olarak güçlü şekilde etkin oldukları anlaşılmaktadır (Tablo 2) (22,23,25). Gene de hangi formun daha üstün olduğunu anlamak için karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yan etkiler açısından değerlendirdiğimizde vardenafil ADT ile vardenafil FKT'nin benzer yan etkileri gösterdiği görülmektedir. POTENT çalışmalarında vardenafil ADT'te %38 oranında yan etki görülürken plaseboda %21,8 oranında yan etki saptanmıştır. Vardenafil FKT ile yapılan pivotal çalışmada 5 mg için %19, 10 mg için %33 ve 20 mg için de %42 yan etki bildirilmiştir (25).

Kullanım biçimi

Vardenafil ADT, günlük en çok 10 mg dozunda gerek-tikçe susuz alınıp dil üstünde emilerek kullanılır (19). Yaş-lılarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Daha az ya da fazla doza ihtiyaç duyan hastaların vardenafil FKT ile tedavi edilmeleri gerekmektedir (18).

Nitrat veya orta ve güçlü CYP3A4 inhibitörü kullanan hastalarda vardenafil ADT'nin kullanımı kontrendikedir (14). Aynı biçimde arterik olmayan anterior iskemik optik nöropatili hastaların da vardenafil ADT kullanmaması gerekmektedir. Seksüel aktivitenin izin verilmediği ciddi stabil olmayan anjinası veya şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda da vardenafil ADT kullanımı tehlikelidir. Kesin veriler olmasa da son 6 ay öncesinde hereditör retinal dejeneratif hastalıklar, miyokardiyal enfarktüs veya inme hikayesi olan ve diyaliz teh

Kaynaklar:

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993; 270:83-90.
2. Mulhall J, King R, Glina S, Hvidsten K. Importance of and satisfaction with sex among men and women worldwide: results of the global better sex survey. J Sex Med 2008; 5:788-795.
3. Prins J, Blanker MH, Bohnen AM, Thomas S, Bosch JL. Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. Int J Impot Res 2002; 14:422-432.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou D, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychological correlates: Result of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151:54-61.
5. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int 1999; 84:50-56.
6. Akkus E, Kadioğlu A, Esen A, Doran Ş, Ergen A, Anafarta K, Hattat H (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A Population Based Study. Eur Urol 2002; 41:298-304.
7. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, Martin-Morales A. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. J Sex Med 2004; 1:35-39.
8. Kolodny L. Erectile dysfunction and vascular disease. What is the connection? Postgrad Med 2003; 114:39-40.
9. 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; 69:356-360.
10. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J 1998; 14:1397-1404.
11. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, Padma-Nathan H, Group VS. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. Urology 2003; 61:8-14.
12. Brock G, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol 2002; 168:1332-1336.
13. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, Munarriz F, Lee S. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. J Sex Med 2010; 7:524-540.
14. Kendirci M, Bivalacqua TJ, Hellstrom WJG. Vardenafil: a novel type 5 phosphodiesterase inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. Expert Opin Pharmacother 2004; 5:923-932.
15. Zumbé J, Porst H, Sommer F, Grohmann W, Beneke M, Ulbrich E. Comparable efficacy of once-daily versus on-demand vardenafil in men with mild-to-moderate erectile dysfunction: findings of the RESTORE study. Eur Urol 2008; 54:204-210.
16. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol 2008; 54:924-931.
17. Sanford M. Vardenafil orodispersible tablet. Drugs 2012; 72:87-98.
18. Heinig R, Weimann B, Dietrich H, Böttcher MF. Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil. Clin Drug Investig 2011; 31:27-41.
19. Green R, Hicks RW. Orally disintegrating vardenafil tablets for the treatment of erectile dysfunction: efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Prefer Adherence 2011; 13:181-185.
20. Heinig R, Weimann B, Dietrich H, Böttcher MF. Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil: results of three clinical trials. Clin Drug Investig 2011; 31:27-41.
21. Debruyne FMJ, Gittelman M, Sperling H, Börner M, Beneke M. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. J Sex Med 2011; 8:2912-2923.
22. Gittelman M, McMahon CG, Rodríguez-Rivera JA, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT II randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. Int J Clin Pract 2010; 64:594-603.
23. Sperling H, Debruyne F, Boermans A, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2010; 7:1497-1507.
24. Sperling H, Gittelman M, Norenberg C. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of two pivotal trials. J Sex Med 2011; 8:261-271.
25. Hellstrom WJG, Gittelman M, Karlin G. Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Androl 2001; 23:763-771.

Umbilikal kök hücreleri ile diyabetik impotansın tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon: Yedi olgunun sonuçları

Bahk JY, Jung JH, Han H, Min SK, Lee YS

Experimental and clinical transplantation. 2010;8:2:150-60

Eretil disfonksiyon tedavisindeki güncel yaklaşımlar psikoterapi, oral ya da intrakavernozal ajanların kullanılması ile penil protezi içermektedir. Günümüzde birçok hasta erektil disfonksiyon için invaziv olmayan ya da minimal invaziv ve kalıcı tedavi yöntemleri aramaktadırlar. Gen ya da kök hücre tedavileri erektil disfonksiyon sorununun giderilmesinde ümit verici yeni yaklaşımlar olarak görülmektedir. Diyabetik olgularda vazokonstrüktör ajanlar olan anjiyotensin-2 ve endotelin-1 ile permeabilite faktörü olarak bilinen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artmaktadır. Eretil disfonksiyon diyabetes mellitusun en sık ikinci semptomu olup tip 1 diyabetik olguların %32'si ve tip 2 diyabetik olguların da %46'sını etkilemektedir.

Kök hücreleri yenilenebilir ve diferansiasyon için multipotansiyel karakterde olan hücrelerdir. Erişkin kök hücreleri bazı matüre organlarda bulunmakta olup klinik olarak ortaya konulup tedavi etkinlikleri gösterilmiştir. Erişkinlerdeki mezenkimal kök hücrelerinin anjiyogenetik ve nörojenik özellikleri temel tedavi hedeflerini oluşturmaktadır. Vasküler yetersizlik ya da nöropati durumlarında kullanılmaları ile bu tür bozuklukların düzeldiğine dair giderek artan sayıda çalışma ortaya konulmaya başlamıştır. Kök hücreleri içinde kemik iliği kök hücreleri, yağ dokusu kaynaklı kök hücreleri ve umbilikal kord kanındaki kök hücreleri gibi yapılar sıklıkla kullanılsa da bunlar içinde umbilikal kord kanındaki kök hücreleri hazır ve invaziv olmayan bir şekilde donörlerden alınmaları dolayısı ile öne çıkmaktadırlar.

Sunulan bu çalışmada diyabete bağlı olarak erektil disfonksiyonu olan olgulara intrakavernozal olarak verilen umbilikal kord kanındaki kök hücrelerinin sonuçları bildirilmektedir.

Etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra ortalama yaşları 69.5 yıl olan tip 2 diyabetes mellituslu 10 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların tamamı

erektil disfonksiyon nedeniyle uygulanan oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü ya da intrakavernozal enjeksiyon tedavisine yanıt vermeyen ve en az 6 aydır yakınması olup penil protez bekleyen hastalardan oluşmaktadır. Bu çalışmaya alınan olguların 7'si deneysel tedavinin yapıldığı (intrakavernozal kök hücre verilen) 3 olgu ise kontrol grubu olarak ayrılmışlardır. Olgular ayrıntılı öykü, fizik muayene, IIEF skoru, serum testosteron ve prolaktin düzeyleri ile penil doppler USG yapılarak değerlendirilmiş olup vücut kitle indeksi 20-25 arasında olanlar çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Çalışmaya alınan deneysel gruba 1.5×10^7 dozunda olmak üzere umbilikal kord kanındaki kök hücreleri intrakavernozal olarak verildi. Deneysel çalışmaya alınan grupta tedavi öncesi hiçbir olgunun sabah ereksiyonları bulunmazken tedavi sonrası 1. ayda 3 olgunun, 11 aylık takip sonunda ise bir olgu hariç tüm olguların sabah ereksiyonlarının olduğu ve bu durumun 3 ay boyunca sürdüğü tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki hiçbir olguda sabah ereksiyonları gözlenmemiştir. Deneysel çalışma grubundaki toplam 6 hasta penis ağırlık ve sertliğinin arttığını belirtse de bu durumun yeterli penetrasyon için uygun olmadığı belirtilmiştir. Toplam 11 aylık takip sonunda ise 2 olguya protez yapılması gerekirken bir olgu tedavi öncesi düzeydekine benzer erektil disfonksiyon göstermiştir. Bundan başka 3 olgu oldukça zayıf ereksiyona sahipken bir olgu 100 mg sildenafil sitrat ile yeterli ereksiyon göstermiştir. Çalışmada ayrıca olguların kan şekeri seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı ve libido oranlarının arttığı ortaya konulmuştur.

Kök hücre tedavisinin erektil disfonksiyonu gidermede kullanılabileceği daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Buna göre ratlarda mezenkimal kaynaklı kök hücrelerin eNOS ile modifiye edilerek kavernoza dokuya verilmesi ile ED'nin düzeltildiği gösterilmiştir. Sunulan bu çalışmada ise umbilikal kord kanındaki kök hücreleri herhangi bir

modifikasyona tabi tutulmadan ve immüno-supresyon yapılmadan olgulara verilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada diabetik erektil disfonksiyonlu olgulara intrakavernozal olarak verilen umbilikal kord kanındaki kök hücrelerinin libido, erektil disfonksiyon ve kan şekeri seviyelerini düzelttiği gösterilmiştir. Burada tam olarak açık olmasa da kök hücre tedavisi ile salgılanan hümoral ya da henüz bilemediğimiz faktörlerin endojen kök hücrelerinin aktivasyonuna yol açarak insülin benzeri büyüme faktörü (ILGF), fibroblast büyüme faktörü ve parakrin faktörler gibi

yapıların eşlik ettiği mekanizma ile erektil disfonksiyonun düzelmesine neden olabileceği speküle edilmektedir. Yine bu çalışmada kan şekeri seviyelerinin düşmesi kök hücrelerin pankreasa yerleşip değişmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Çeviri:

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

Prostatın fotoselektif vaporizasyonunun seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi: 149 hastalık prospektif çalışmanın uzun dönem sonuçları

Bruyere F, Puichaud A, Pereira H, Faivre d'Arcier B, Rouanet A, Floc'h AP, Bodin T, Brichart N
Eur Urol 58(2):208-11, 2010

Medikal tedaviye dirençli alt üriner semptomları (AÜSS) olan hastalarda transüretral prostat rezeksiyonu altın standart olmasına rağmen prostatın fotoselektif vaporizasyonu (PVP) popüler bir tedavi yöntemi olmuştur. PVP'nun seksüel fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendiren kısa dönem çalışmaların sonuçları umut verici olmakla beraber uzun dönemli sonuçları içeren çalışmalar oldukça azdır. Bu prospektif çalışmada AÜSS'u olan hastalarda PVP'nun uzun dönemde erektil fonksiyonlar (EF) üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların hepsi medikal tedaviye dirençli AÜSS'u olan hastalardır. Tüm hastaların PVP endikasyonu ve GreenLight lazer ile operasyonu aynı deneyimli cerrah (FB) tarafından yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 74 yıl idi. Hastaların ameliyat öncesi 1., 3., 6. ve ameliyat sonrası 1. yılda IIEF-5 ve IPSS'i içeren sorgulaması yapıldı; prostat spesifik antijen (PSA), serum kreatinin ve idrar kültürleri, maksimum akış hızları ve postmiksiyonel rezidüel idrar miktarları değerlendirildi. Kullanılan enerji miktarı, operasyon süresi, kataterizasyon süresi ve hastanede yatış süresi kaydedildi. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 6. ve 12. aylarda ultrason ile prostat volümleri ölçüldü. Klopidoğrel kullanan hastalar dışında oral antikoagulan alan hastaların ilaçları stoplanmadı. Ameliyatlarda 40 cm³'den küçük prostatlar için 80 W potassium-titanylphosphate (KTP) jeneratör, 40 cm³'den daha büyük prostatlar için 120 W lithium triborate (LBO) jeneratör kullanıldı.

Hastaların 1/3'ünden fazlasının daha önce glob nedeye kataterizasyon öyküsü mevcuttu. Hastanede kalış

süresi ort. 2.2±3.1 gün idi. Hastaların çoğunun kardiyovasküler hastalığı vardı ve %59'u antikoagulan kullanıyordu. Toplam 86 hastada LBO lazer jeneratör, 63 hastada KTP lazer jeneratör kullanıldı. 1 cm³ prostatı vaporize etmek için ort. 1 dakika gerekti. Kullanılan ortalama enerji 255±129 kJ idi. Ortalama takip süresi 21 (1-52) ay idi. Ameliyat öncesi EF'nu normal olan hastaların üriner fonksiyonları genel popülasyona benzerdi. PVP sonrası EF'nu normal olan veya olmayan tüm hastaların üriner fonksiyonlarında önemli düzelmeler sağlandı. Tüm popülasyon değerlendirildiğinde ameliyat sonrası IIEF-5 skorları 1. yılda görülen geçici düşüş dışında önemli bir değişim göstermedi. Ancak ameliyat öncesi EF'nu normal olan hastalarda IIEF-5 skoru ameliyat sonrası 6, 12, 24. aylarda önemli derecede azalmıştı. Bu hastaların hiçbirisi erektil disfonksiyon için herhangi bir tedavi almamıştır. Diğer yandan, 80-W ve 120-W alan hastaların EF'ları açısından bir fark saptanmadı.

PVP sonrası seksüel fonksiyonlar korunuyor gözükmektedir. Sadece ameliyat öncesi EF'nu normal olan hastalarda PVP sonrası EF önemli derecede azalmıştır. Bu çalışmada üriner sistem açısından elde edilen ümit verici sonuçlar daha önce yayınlanmış yayınlarla benzerdir ve bu iyilik hali iki yıllık takipte de devam etmiştir. Bu çalışmanın ilgili sonuçları doğrulamak için uzun takip süreli daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Çeviri:

Dr. Cemil Aydın, Doç Dr Murat Çakan

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, 2. Üroloji Kliniği

Preoperatif erektil disfonksiyonun radikal prostatektomi sonrası sağkalıma etkisi

Han M, Trock BJ, Partin AW, Humphreys EB, Bivalacqua TJ, Guzzo TJ, Walsh PC.
BJU Int. 2010;106 (11):1612-7

Radikal prostatektomi yeni tanı konulan prostat kanserlerinde sık uygulanan bir tedavi yaklaşımıdır. Her ne kadar radikal prostatektomi oldukça iyi bir kanser kontrolü sağlasa da, uzun dönem takipleri sonunda olguların %40'ına yakınında serum PSA değerleriyle saptanabilen biyokimyasal nüks saptanmaktadır. Prostat kanseri gibi erektil disfonksiyon da (ED) yaygın görülen bir ürolojik durumdur. Yakın zamanlarda Thompson ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada, ED'nin kardiyovasküler bozuklukların habercisi olduğunu göstermişlerdir. Buradan hareketle araştırmacılar preoperatif ED'nin radikal prostatektomi sonrası yaşam süresiyle ilişkili olabileceğini ileri sürmektedirler. Sunulan bu çalışmada preoperatif dönemde ED'si olduğu bilinen ve tek bir cerrah tarafından radikal prostatektomi operasyonu geçiren olgularda ED ile sağkalım ilişkisi değerlendirilmiştir.

1983 ve 2000 yılları arasında klinik lokalize prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi operasyonu yapılan 2708 olgu içinde 2511'i çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan olgular ED'si olanlar (n=231) ile ED'si olmayanlar (n=2280) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Ortalama takip süresi 13 yıl olarak belirtilmiştir. Takip süresi sonunda toplam 140 (%5,6) olgu prostat kanserine bağlı olarak kaybedilirken 309 (%12,3) olgunun prostat kanseri dışı nedenlerle kaybedildiği bildirilmektedir. Yalnızca 60 (%2,4) olgu kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle kaybedilmiştir. Grupların yaş ortalaması, Gleason skor ortalamaları ve komorbidite durumları istatistiksel olarak farklı değildi. ED'si olan ve olmayan grupta vücut kitle indeksi ve serum PSA düzeyi arasında fark bulunmamaktaydı. Ancak, ED'si olan grubun daha ileri yaşta olduğu (63 yıla karşılık 57 yıl) ve daha az organa sınırlı hastalıkları olduğu belirtilmektedir. ED'si olan grupta 13 (%5,6) ED'si olmayan grupta ise toplam 47 (%2,1) olgunun kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle kaybedildiği anlaşılmıştır. Kardiyovasküler hastalığa spesifik sağkalım oranlarının iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı olduğu bildirilmiştir. ED'si olan grupta 51 (%22,1) ve ED'si olmayan grupta ise toplam 258 (%11,3) olgunun prostat kanseri dışı nedenlerle kaybedildiği saptanmıştır. İki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır. ED'si olan grupta 18 (%7,8) ve ED'si olmayan grupta ise 122 (%5,4) olgu prostat kanserine bağlı olarak kaybedilmiştir. Bu farklar anlamlı olarak saptanmıştır. Genel sağkalım oranlarına göre her iki grupta anlamlı fark saptanmıştır. Radikal prostatektomi sonrası 10 ve 20 yıllık sağkalım oranları ED'si olanlarda 0,88 ve 0,53 olarak saptanırken bu oranlar ED'si olmayan grupta 0,92 ve 0,69 olarak saptanmıştır. Tek değişkenli analizler yaş, Gleason skor ve patolojik evrenin genel sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Preoperatif ED'nin genel mortalite oranını %71 oranında artırdığı belirtilmektedir. Çoklu değişkenli analizlerde ise yalnızca yaş, Gleason skor ve patolojik evrenin genel sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Tek değişkenli analizlerde ED'nin genel ölüm riskini artırdığı saptansa da çoklu değişkenli analizlerde bu durum ortaya konulamamıştır.

Prostat kanserli olgularda yaşam beklentisinin doğru tahmin edilmesi en uygun tedavi seçeneğinin oluşmasını sağlayacaktır. Sunulan bu çalışmada tek değişkenli analizlerde preoperatif ED'nin genel sağkalım ve prostat kanseri dışı sağkalımla ilişkili ancak prostat kanseri spesifik sağkalımla ilişkili olmadığı ortaya konulmuştur. Ayrıca, preoperatif olarak potent olan olgularda kardiyovasküler hastalıkların anlamlı olarak daha az olduğu ortaya konulmuştur. Ancak bu çalışma, ED'nin cerrahi tedavi için kontrendike olmadığını da belirtmektedir.

Çeviri:

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

Birçok çalışmaya göre radikal prostatektomi (RP) yapılan hastaların erektil fonksiyonundaki (EF) iyileşme ameliyat sonrası 12-24 ayda olmaktadır. Ancak, yakın tarihli bazı çalışmalarda 24 aydan sonra da iyileşmenin olabildiği bildirilmiştir. Bunun nörobiyolojik bir iyileşmeden ziyade kendine güven duygusunun tekrar kazanılması ile ilgili olabileceği belirtilmektedir.

Bu çalışmaya bilateral sinir koruyucu (BNS) RP yapılmış, ameliyat öncesi ereksiyon fonksiyonu iyi, radyoterapi, kemoterapi veya androjen baskılanması tedavileri almamış olan hastalar alındı. Ameliyat öncesi ve sonrası EF'nu 5 puanlık bir skala ile değerlendirilerek seviyelendirme yapıldı. (1: tam ereksiyon; 2: ereksiyon azalmış ama seksual ilişki için yeterli; 3: bazen doyurucu ilişkiye izin veren kısmi ereksiyon; 4: doyurucu ilişkiye izin vermeyen kısmi ereksiyon; 5: ereksiyon yok). Bu skala henüz valide edilmemekle beraber IIEF skalası ile iyi korele olduğu daha önceki bir çalışma ile gösterilmiştir. Nörovasküler demetin korunma durumu ameliyat sonrası şu şekilde kaydedildi: sağlam; muhtemel hasar-büyük oranda sağlam; kısmi rezeksiyon; tam rezeksiyon. Ameliyat tekniklerine göre 4 kategorizasyon yapıldı: Grade 1: intrafasial sinir ayırma; Grade 2-3: değişik derecelerde sinir rezeksiyonu olan interfasial sinir ayırma; Grade 4: ektrafasial sinir ayırma. Grade 1 ve 2 sinir koruyucu cerrahiler olarak değerlendirildi.

Toplam 1618 hastaya BNS RP yapıldı ve bu hastaların 515'inin 2 yıllık takibi sağlanabildi. Ameliyat sonrası 2. yılda EF'nu 300 (%58.3) hastada 1-2 (potent), 215 (%41.7) hastada ise 3-4 seviyesinde idi. Ereksiyon fonksiyonu seviyesi 3-4-5 olan 136 (%63.3) hasta 6 ay daha takip edildi ve bu 136 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastaların 69'u 1. cerrah, 50'si 2. cerrah ve 17'si 3. cerrah tarafından ameliyat edilmişti. Ameliyat sırasındaki değerlendirmeye

lı interfasial NS RP yapılmıştı. Ameliyat sonrası ilk yıl 3 ayda bir, sonraki 4 yıl 6 ayda bir ve daha sonra yıllarda yılda bir EF değerlendirmesi yapıldı. Ereksiyon fonksiyonu değerlendirmelerinde 2. yılda seviye 3'ün seviye 1-2 olması veya seviye 4-5'in seviye 1-3 olması iyileşme olarak değerlendirildi. İsteğe bağlı olarak fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin kullanımına izin verildi. Vakum cihazı, intarakavernöz enjeksiyon, intraüretral tedavi alanlar veya penil protez takılanlar erektil

Prostat kanseri nedeniyle tedavi olmuş hastalarda erektil disfonksiyon ve depresif semptomlar arasındaki ilişki

Nelson CJ, Mulhall JP, Roth AJ
J Sex Med 2011;8:560-566

Günümüzde Erektile disfonksiyon (ED) ve depresif belirtiler arasındaki ilişki belirgin olarak tanımlanmıştır. Shabsigh ve arkadaşları 120 ED'li ve/veya Benin Prostat Hiperplazili (BPH) hasta üzerinde yaptıkları çalışmada depresif belirtileri Beck Depresyon Ölçeğiyle değerlendirilmiş ve ED+BPH'sı olan hastalarda sadece BPH olan hastalara göre 2.6 kat daha fazla depresif semptomların olduğunu belirtmişlerdir.

Benzer araştırmalara rağmen Prostat kanserli (CaP) hastalarda ED ve depresif semptomların araştırılmamış olması büyük bir boşluktur. Şaşırtıcı olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en yaygın görülen kanser prostat kanseridir ve CaP tedavisinin erektil fonksiyon üzerinde birçok yan etkisi bulunmaktadır. Mevcut çalışmada CaP'lı hastalarda ED ve depresif semptomlar arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Yazarların hipotezine göre; CaP olmayan hastaların verilerine bakılacak olursa ED CaP'lı hastaların depresif semptomları üzerinde bağımsız etkiye sahiptir.

Lokalize ve ileri evre CaP'lı hastaların anksiyeteleri sorgulanmış, iki ayrı veri grubu birleştirilerek 750 hastalık seri oluşturulmuştur. CaP'lı hastalarda çalışmaya alınmama kriterleri; öncesinde veya sonrasında androjen ablasyon tedavisi almış olmak, fiziksel olarak cinsel aktivite yetersizliği, FACT (Physical Well-Being Subscale) skalasında <15'in altında puanı olmak, olarak belirlenmiş. Sonuç olarak 339 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalık karakteristikleri, tedavi modaliteleri ve komorbiditeler bir form ile belirlenmiş, Anksiyete ve Depresif Semptomlar Anketi: HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale) skalası ile değerlendirilmiştir (Skala 0-21 arası puanlama içermekte olup 7 ve üzeri çalışma için anlamlı depresif belirtiler olarak gösterilirken, 5-6 puan hafif depresif semptomlar olarak değerlendirilmektedir). Erektile fonksiyon, Fiziksel iyilik, Sosyal iyilik hali ise FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Prostate

Cancer Version) ile değerlendirilmiştir. EF sadece bir soru ile "İlişki esnasında ereksiyonu sürdürebiliyorum 1-Nadiren 2- Bir kısmında 3- Yarisında 4- Çoğunlukla 5- Hepsinde" ile değerlendirilmiştir

Toplam 339 hastanın, ortalama yaşı 67 ± 10 , hastaların %87'si beyaz ırktan, %82'si evli, tanıdan sonra geçen ortalama zaman 3.9 ± 3 yıl, % 72'si erken evre CaP, %70'ine Radikal Prostatektomi, %30'una Radyoterapi uygulanmıştır.

Tek değişkenli analizde EF ve HADS skoru arasında belirgin korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). EF düşük olan hastalarda, daha yüksek seviyede depresif belirtilerin olduğu gösterilmiştir. Literatürde medeni durumun, CaP'ın evresinin, tedavi şeklinin, sosyal desteğin olup olmasının (FACT), anksiyetenin (HADS) depresif belirtiler üzerindeki ek değişkenler olabileceği gösterilmiştir. Çalışmada yaş ($p < 0.17$) ve klinik evrenin ($p < 0.64$) ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Çoklu analizde ise değişkenler, HADS skorunu öngörüp öngöremediği, öngörüorsa ne kadar güçlü öngördükleri ele alınmıştır. Sonuç olarak değişkenler HADS skoru üzerinde %42'lik etkiye sahip olarak yorumlanmıştır. En etkin değişkenler sosyal destek ve anksiyete olarak gösterilirken, EF da ($p < 0.02$) anlamlı bir değişken olarak gösterilmiştir. Burada sosyal destek ve anksiyete değiştirilebilir etkenler olmaları nedeniyle EF'nin depresif semptomlarda bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışma, CaP'lı hastalarda EF ve depresyonu araştıran ilk çalışmadır. Araştırma, EF'nin, ağır depresif semptomlarla ilişkisini göstermiştir. Çoklu değişkenli analizlerde gösterildiği gibi depresif semptomları etkileyen en etkin faktörler anksiyete ve sosyal destektir. İlginç olarak CaP'lı olup ED'si olan hastalar, yalnız ED'si olan hastalara göre ED ile daha iyi başa çıkabilmektedirler. Penson ve arkadaşlarının teorisine göre CaP'lı olup ED'si olan hastalar; kanser tedavisine verdikleri önem gibi, ED tedavisine önem ver-

dikleri için, ED ile daha kolay başa çıkabilmektedirler.

Olgu sayısının fazlalığı, güvenilir sorgulama formlarının kullanılması, istatistiksel analizlerin güvenilirliği çalışmanın belirgin güçlü yanlarını oluşturmaktadır. Çalışmanın eksiklikleri ise EF'nin tek bir soru ile sorgulanmış olması, retrospektif olması nedeniyle hastaların daha önce var olan ED hikayesi, seksüel aktiflik durumları, testosteron seviye-

leri ve tedavi öncesi ED için medikal tedavi görüp görmedikleri, daha önce depresyonlarının olup olmadığı bilinmemesidir.

Çeviri:

Dr. Cumhuriyet Yeşildal, Doç. Dr. Cüneyt Adayener

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyonun geri kazanımı ve penil rehabilitasyonda gecelik intraüretral alprostadil ve sildenafil sitratın karşılaştırılması

McCullough A.R., Hellstrom W.G., Wang R., Lepor H., Wagner K.R. Engel J.D.
Journal of Urology Vol. 183, June 2010; 2451-2456

Radikal prostatektomi (RP), prostat kanseri primer tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir. Prostat kanseri insidansı sabit olmasına rağmen prostat kanserinden ölüm oranı azalmaktadır. Böylece erkekler RP'nin sonuçları ile uzunca bir süre yaşayabilir duruma gelmişlerdir. RP'nin en sık görülen iki komplikasyonu üriner inkontinans ve erektil disfonksiyondur (ED). Çoğu erkek 6 ay gibi bir sürede üriner kontinansı geri kazanırken, erektil disfonksiyon genelde hayat boyu kalıcı olarak kalmaktadır. PDE-5 inhibitörleri ve transüretral ya da intrakavernosal alprostadil ile erken penil rehabilitasyonun, ED tedavisinde pozitif sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarda izlenmiştir. Bu çalışmada ise bilateral sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası spontan ve erektojen yardımcı ereksiyonun geri kazanılması ve kazanılmasındaki süreyi kısaltmaları açısından sildenafil sitrat (SC) ve intraüretral alprostadil (IUA) karşılaştırılmıştır.

Yetmiş yaşından genç, seksüel olarak aktif, düzenli bir ilişkisi olan ve daha önceden normal erektil fonksiyona sahip olup sinir koruyucu radikal prostatektomi geçirmiş erkekler çalışmaya alınmıştır. Gleason skoru 7'nin, PSA değeri 20ng/ml'nin üzerinde olanlar ve postoperatif radyoterapi veya androjen ablasyon tedavisi alanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Ameliyat sonrası 1. ayda her üç hastadan ikisine 125 µg IUA, birine 50 mg SC tedavisi verilmiş. Birinci ayın sonundaki kontrolde IUA dozu daha iyi penil oksijenizasyon için 125 µg'dan 250 µg'a çıkarılmıştır. Tolere edebilen hastalarda çalışma sonuna kadar bu dozda devam edilmiş. Birinci aydan 11. aya kadar olan kontrollerde Uluslararası Ereksiyon Fonksiyonu İndeksi (IIEF skoru), penis boyu, yan etkiler, ilaç uyumu bilgileri ve "çalışma sırasında aldığınız tedavi ereksiyon derecenizi arttırdı mı?" sorusuna verilen cevaplar kayıt edilmiştir.

Tedavi için 139'u IUA, 73'ü SC alan 212 erkek ile çalışmaya başlanmış, bunlardan 97 IUA alan ve 50 SC alan hasta çalışmayı tamamlamıştır. IUA grubunda ortalama yaş

56.8 iken SC grubunda 55.6'dır. Çalışmayı bırakma oranları SC alanlarda %19 iken IUA alanlarda bu oran %30 olarak hesaplanmıştır. IUA alanlarda en çok bırakma, dozun 250 µg'a yükseltildiği 1. ve 3. aylar arasında ağrı nedeni ile olmuştur. Üçüncü aydan sonra bırakma oranı her iki grupta aynı oranda izlenmiş, 1. ve 9. aylar arasında ilaç kullanımına uyumda anlamlı fark izlenmezken, 11. ay sonunda bu oran her iki grupta %94 olarak izlenmiştir. Çalışma sonunda ilaç kullanımına uyum SC alan grupta %98 iken IUA alanlarda %79 olarak hesaplanmıştır. Cinsel ilişkiye girme girişiminde bulunma oranı ve sayısı arasında her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. IIEF skorları 1. ay sonundan çalışma sonuna kadar IUA grubunda 9.9'dan 15.2'ye yükselirken, SC grubunda 10.4'den 17.6'ya yükselmiştir. Çalışma sonunda IIEF skorları arasında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastalara sorulan "Bu çalışma sırasında aldığınız tedavi ereksiyonunuzu düzeltti mi?" sorusuna olumlu yanıt alma oranı sadece ilk 6 aylık süre içinde IUA grubunda daha yüksektir. Başarılı ilişki oranı IUA grubunda 3. ayda %18, 6. ayda ise %41 daha fazla izlenmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gergin penis boyunun çalışma sonunda her iki tedavi kolunda da azaldığı görülmüştür. Yan etki profili açısından en sık IUA grubunda penil ağrı ve yanma izlenirken, SC grubunda ise baş ağrısı ve flushing izlenmiştir.

Bu çalışma bilateral sinir koruyucu RP sonrası penil fonksiyonlarda iyileşmede alprostadil ve PDE-5 inhibitörlerinin rolünü karşılaştırmalı olarak gösteren ilk çalışma olması bakımından önemlidir. RP sonrası subterapötik dozlarda IUA kullanımının hastalarda iyi tolere edildiği gösterilmekle beraber cerrahi sonrası ilk yılda yapılan çalışmada her iki ilacın da etkilerinin karşılaştırılabilir olduğu görülmektedir.

Çeviri:

Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Plak insizyon ve greft sonucu oluşan erektil disfonksiyon: İnsidans ve belirleyici faktörler, kısa dönem sonuçları

Flores S, Choi J, Alex B, Mulhall J.
J Sex Med 2011, 8: 2031-2037.

Peyronie Hastalığı (PH), bazı durumlarda erektil disfonksiyonla sonuçlanabilen, penil ağrı ve deformitenin oluşması ile tamamlanan tunika albugineanın fibrotik bir hastalığıdır. Fiziopatolojisi henüz net değildir. Erekte peniste oluşan mikro travmalar sonucu tunikal delaminasyon oluşmakta ve anormal iyileşme ile seyretmektedir. İnflamatuvar faz 12 ay sürmekte ve ağrı ile birlikte olmaktadır. Stabilizasyon fazında ise penil deformite meydana gelmekte ve hastalık kronik faza geçmektedir. Son yayınlara göre hastalık, %12 spontan iyileşme ile sonuçlanmakta, yaklaşık %40 durağan hale gelmekte, %48 oranında ise daha kötüleşerek klinik seyrini tamamlamaktadır.

Cerrahi tedavi için 12 aylık akut safhanın geçmesi beklenmekte ve en az 3 ayda deformitenin sabit kaldığı tesbit edildikten sonra endikasyon konulmaktadır. PH için uygulanan cerrahi tedavilerden biri de plak insizyonu ve greftleme (PIG) yöntemidir. Bununla beraber bu yöntemin de bazı dezavantajları vardır. Plak dorsal veya yan tarafta ise nörovasküler demetin yukarıya kaldırılması sonucunda nöropaksi, anestezi, dizestezi görülebilmektedir. Çok daha önemli olarak, bu cerrahiye bağlı olarak erektil fonksiyonda bozulma olmaktadır.

Yazarlar bu makalelerinde PIG yapılan 56 hastanın analizini değerlendirmişlerdir. Hastaların ortalama yaşı 57'dir. PH'nin ortalama stabilite dönemi 7 aydır. Cerrahi takip süreleri ortalama 22 aydır. Ortalama plak alanı 4.7 cm²'dir. Yüzde 75 hastada tek başına kurvatür, %11 hastada kum

saati deformitesi, ve geri kalanında kombine deformite saptanmıştır. Hastalar preop ve postop 6. ayda Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) doldurmuşlardır. Preoperatif her hastaya intrakavernozal injeksiyon (Papaverin 30mg/ml, fentolamin 1mg/ml, PGE 10mcg/ml) 1ml olarak uygulanarak penil vasküler değerlendirme dinamik infuzyon kavernozaometri ile yapılmıştır.

Cerrahi işlem olarak H insizyon ve Egdio geometrik insizyonu kullanılmıştır. Preoperatif dönemde hastaların %36'sı sertlik olmaksızın vajinal penetrasyon sağlayabiliyordu. Yüzde 34 hasta PDE5İ, %30 ise İCİ tedavisi kullanmaktaydı. Preoperatif hastaların %50'sine dinamik kavernozaal infuzyon testi uygulandı ve %21'inde venöz kaçak tesbit edildi. IIEF skorları preop ve postop ortalama değerleri 23 ve 17 idi.

Yazarlar çalışmalarında PIG yapılan hastalarında erektil fonksiyonlardaki değişimi ve belirleyici faktörleri sunmuşlardır. PIG ameliyatından sonra hastaların %50'sinde erektil fonksiyonlarında kötüleşme olmuştur. Belirleyici faktörler olarak, hastanın yaşının ileri olması, kurvatür derecesinin fazla olması, venöz kaçak durumu ve Egdio insizyonunu belirtmişlerdir.

Çeviri:

Prof. Dr. Bilal Gümüş

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Kronik 5 alfa redüktaz inhibitörü (dutasterid) tedavisinin rat erektil fonksiyonu üzerine etkileri

Pinsky M.R., Gur S., Tracey A.J., Harbin A., Hellstrom W.J.G.
J Sex Med. 2011 Nov;8(11):3066-74

Beş Alfa redüktaz inhibitörleri benign prostat hiperplazisinde sıklıkla kullanılmakta ve cinsel fonksiyonları etkileyebilmektedir. Beş Alfa redüktaz inhibitörleri ile cinsel disfonksiyon arasında ilişki bildiren çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Konu ile ilgili ilk klinik çalışmada dutasterid kullanımına bağlı olarak erektil disfonksiyona %7.3, libido azalmasına %4.3 ve ejakülatuar bozukluğa %2.2 oranında rastlanmıştır.

Nitrik oksit erektil fonksiyonda görev alan en önemli mediatörlerdendir. Androjenler nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırmaktadır. DHT'nun nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırıcı etkisi testosterondan daha fazladır. Beş Alfa redüktaz inhibitörlerinin cinsel fonksiyonlar ve ereksiyon üzerine etkisinin DHT azalması sonucu olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada rat modeli kullanılarak 5 alfa redüktaz inhibitörünün erektil disfonksiyona yol açma mekanizmaları araştırılmıştır. Yirmi erişkin erkek Sprague-Dawley cinsi rat kontrol (N=10) ve dutasterid (0.5 mg/ rat/gün, içme suyu içinde, N=10) grupları olacak şekilde randomize edildi. DHT düzeylerini 30 günlük dutasterid tedavisi sonrası radyoimmünassay yöntemi ile bakıldı. Erektile cevap kavernoza sinir uyarısı ile değerlendirildi. Kavernoza kas relaksasyon ve kontraktile özelliklerinin değerlendirilmesi için doku banyosu, nitrik oksit sentaz ve kolajen depolanmasının değerlendirilmesi için immunhistokimyasal boyama yapıldı.

Otuz günlük 5 alfa redüktaz inhibitörü tedavisi sonrası DHT'nun %86.5 azaldığı (%64.2-94.8, P= 0.0024) tespit edilmiştir. Dutasterid tedavisi alan ratlarda in vivo erektil cevabın kontrol grubuna oranla anlamlı olarak azaldığı izlenmiştir (P<0.001). Doku banyosu çalışmasında dutasterid alan grupta elektriksel alan uyarısı sırasında asetil kolin ile indüklenmiş relaksasyonun kontrol grubuna oranla %74.1 azaldığı (p<0.001) tespit edilmiştir. Dutasterid alan grup ile kontrol grup arasında sodyum nitroprussid ve sildenafille relaksasyon cevabında anlamlı farklılık izlenmiştir. Fenilefrin ile indüklenmiş adrenerjik kontraksiyonun

dutasterid alan grupta kontrol grubuna oranla 3.7 kat arttığı izlenmiştir (P<0.001).

İmunohistokimyasal yöntem ile yapılan boyamada nöral nitrik oksit sentazın dutasterid alan grupta kontrol grubuna oranla %74.6 azaldığı tespit edilirken; indüklenilebilen nitrik oksit sentaz ekspresyonunun dutasterid alan grupta kontrol grubuna oranla 22.5 kat arttığı izlenmiştir.

Masson trikrom boyamada düz kas kollajen oranının dutasterid tedavisi alanlarda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak azaldığı izlenmiştir.

Beş Alfa redüktaz inhibitörlerinin klinik kullanıma girilmesiyle bu ilaçların artan kullanımına bağlı istenmeyen cinsel etkiler de görülmeye başlanmıştır. 5 Alfa redüktaz inhibitörlerinin istenmeyen etkilerin mekanizmasını aydınlatmaya yönelik çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Nitrik oksit sentaz ekspresyonu ve nitrik oksite cevap penil ereksiyon için elzemdir. DHT ise nitrik oksit sentaz ekspresyonunun en çok artıran androjendir. DHT'nin 5 alfa redüktaz inhibitörleri ile azaltılması nitrik oksit aracılı penil ereksiyon mekanizmasını etkileyebilir.

Beş Alfa redüktaz inhibitörleri sadece nitrik oksit sentaz ekspresyonu üzerinden değil moleküler düzeyde de ereksiyon üzerine etkiye sahiptir. BPH tedavisinde kullanılan 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin istenmeyen cinsel etkilerinin önlenmesi için daha detaylı moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Rat kavernoza düz kas çalışmalarında gösterildiği gibi 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin erektil fonksiyon üzerine zararlı etkisi bulunmaktadır. Artmış indüklenilebilen nitrik oksit sentaz ekspresyonu penil düz kası fibrozisten koruyabilir. Beş Alfa redüktaz inhibitörlerinin benign prostat hiperplazisinde yaygın kullanımı bu ilaçların insan cinsel fonksiyonu üzerine etkisinin detaylı olarak araştırılması gerektirmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Orhan Ünal Zorba

Rize Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Tip 1 diyabetli ratlarda egzersiz yapmak defektif santral mediatörlü erektil cevabı geliştirir.

Zheng H., Mayhan W.G., Patel K.P.
J Sex Med 2011;8:3086-3097

Erektil disfonksiyon, diyabetes mellitusun ciddi ve sık görülen bir komplikasyonudur. Periferik olaylardan ayrı olarak santral mekanizmalar da penil ereksiyonlardan sorumludur. Diyabetli erkeklerde erektil disfonksiyon yaklaşık olarak %35-75 oranındadır. Hayvan çalışmalarında, diyabetik ratlarda hem cinsel arzunun hem de potens komponentlerin azaldığını düşündüren bulgular gözlemlenmiştir. Bu bulguların başlıcaları karşı cinsin üzerine çıkmada, vajinaya girişte ve ejakülasyonda anlamlı derecede azalmalardır. PDE5 inhibitörleri, penisin korpus kavernozumlarını besleyen kan damarlarının etrafındaki düz kaslar üzerinden etkili olduğu düşünülmekte olduğu için erektil cevapta PDE5'ten bağımsız santral mekanizmalarda dahil olmak üzere muhtemel diğer mekanizmalar üzerinde bugüne kadar yeterince durulmamıştır.

Elektriksel uyarı veya NMDA gibi santral etkili komponentlerle, Paraventriküler Nükleus (PVN) nöronlarının aktivasyonu penil ereksiyona yol açar. Bizim daha önceki çalışmalarımızda PVN içerisine direkt olarak NMDA uygulanmasıyla eşzamanlı penil ereksiyon gösterildi. Daha ileri çalışmalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabetik ratlarda nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS) proteini azalmış olarak bulundu. Bu çalışmalar santral merkezi sinir sisteminde özellikle diyabetik ratlarda PVN içerisinde NO mekanizmasında bir bozukluk olması halinde bu ratlarda erektil cevabı değiştirdiğine dair işaretler de barındırmaktadır. Klinik ve deneysel çalışmalar tip 1 diyabette (T1D) eksersiz yapmanın (ExT) insulin ihtiyacını azaltarak insulin sensitivitesini düzelttiğini göstermiştir. Bu çalışmada egzersiz yapmanın, T1D ratlarda NMDA'ya bağımlı erektil disfonksiyonu düzeltme üzerine etkisinin olup olmadığını, sodyum nitropruside (SNP) bağımlı erektil disfonksiyonu düzeltip düzeltmediğini ve PVN'de nNOS mekanizmasının erektil disfonksiyonun düzeltilmesi üzerine etkili olup

olmadığının araştırılması amaçlandı.

Erkek Sprague-Dawley ratların bir kısmına streptozotisin (STZ) enjekte edilerek tip 1 diyabet oluşturuldu, STZ yapılmayan diğer bir kısmı ise kontrol grubu olarak kabul edildi. STZ enjeksiyonundan üç hafta sonra ratlar ya ExT grup (3-4 hafta koşu bandında yürütülerek) ya da sedanter grup olarak kabul edildi. Bu gruplardan 4 deneysel grup oluşturuldu: 1-kontrol+sedanter, 2- T1D+ sedanter, 3-kontrol+ExT, 4-T1D+ExT. ExT'ten 3-4 hafta sonra santral NMDA veya SNP ile indüklenen penil ereksiyon cevapları ölçüldü. Ayrıca PVN'de nNOS salınımı histokimyasal, polimeraz zincir reaksiyonu ve Western blot teknikleri ile ölçüldü.

T1D'li ratlarda ExT, bozulmuş erektil cevabı anlamlı derecede artırmaktadır. PVN içerisine mikroenjeksiyonla verilen 50ng NMDA sonrası intrakavernöz basınç değişikliği 20 dakika içinde T1D+ExT grubunda 3.0 ± 0.6 penil ereksiyon/rat iken aynı durum T1D+sedanter grupta 0.5 ± 0.3 penil ereksiyon/rat idi. ExT, T1D ratlarda, santral NO ve SNP ilavesiyle erektil disfonksiyonu iyileştirmiştir. Esneme ve germe davranışlarında, mikroenjeksiyonla santral NMDA ve SNP ilavesiyle artma görülmüştür. Daha da önemlisi ExT, T1D ratlarda PVN'de nNOS mRNA ve protein ekspresyonunu restore ettiğini bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, ExT, PVN içerisinde NO'nun biyo-yararlanımını artırarak diyabet varlığında erektil disfonksiyonunun düzeltilmesi üzerine faydalı etkileri vardır. Böylelikle ExT, PVN içerisinde nNOS regülasyonuna etkisi ve diyabetes mellitusta erektil disfonksiyonun santral komponentlerini iyileştirmesi nedeniyle bir tedavi modeli olarak kullanılabilir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gülüm, Yrd. Doç. Dr. Murat Savaş
Harran Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı

Psoriyazis ve erektil disfonksiyon riski; toplum tabanlı vaka kontrol çalışması

Chung S.D., Keller J.J., Chu T.W., Lin H.C.
J Sex Med 2012; 9: 130-135

Psoriyazis cildin kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, sıklıkla artritle sonuçlanır. Toplumdaki prevalansı %0,5-5,5 arasında değişmektedir. Asya kıtası için yapılan son prevalans çalışmasında sıklığı %0,2-1,5 arasında bulunmuştur. Psoriyazis için literatürde bildirilen risk faktörleri; sigara içmek, obezite, cildin kronik ve/veya enfeksiyöz hastalıklardır. Psoriyazisli hastalarda yüksek oranda görülen Metabolik sendrom (MS) ve vasküler bozuklukların, patofizyolojide rol oynadığı bildirilmiştir. MS, sigara, obezite, kardiyovasküler bozukluklar erektil disfonksiyon (ED) ve psoriyazis için ortak risk faktörleridir. ED ve psoriyazis birlikte değerlendirildiğinde vasküler ve metabolik sistemik hastalıklarla ilişkili olabilecekleri kabul edilir. Bu çalışma Tayvan'da ülke çapındaki toplum tabanlı veri tabanı kullanılarak, önceden psoriyazis tanısı olan hastalarda, psoriyazis ve ED arasındaki ilişkinin; ED'li hastalar ve kontrol grubunda psoriyazis riskinin karşılaştırılmasıyla araştırılması hedeflendi.

Tayvan'da 1995 yılında başlayan ulusal sağlık sigortası uygulamasının veri tabanı geriye dönük olarak araştırıldı. Ocak 2002-Aralık 2009 arasında ürologlar tarafından en az 2 kez ED tanısı alan 4606 hasta (ICD-9-CM kod 607.89) çalışmaya alındı, 2002 öncesinde ED tanısı alanlar, 40 yaş altındaki hastalar çalışmadan çıkartıldı. Her hastaya karşılık, 1996-2009 yılları arasında ED tanısı almayan, 3 kontrol grubu hastası atanarak toplamda 13818 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Vakalar ve kontrol grubundaki hastaların, psoriyazis riskine sahip olmaları karşılaştırıldı, ayrıca psoriyazis tanısının doğruluğunu arttırmak içinde dermatolog tarafından en az 2 kez psoriyazis tanısı (ICD-9-CM kod 696.1 ve 696.0) alan hastalar seçildi.

Hastalar aylık kontrollerine gelme, ikâmet bölgeleri, şehir merkezlerine yakınlıklarına göre gruplandı; Hipertansiyon (HT), diyabet (DM), koroner arter hastalığı (KAH), hiperlipidemi (HPL), alkol alışkanlıkları gibi komorbid hastalıkları belirlendikten sonra, 10 yıllık yaş aralıklarına göre de ayrı gruplara ayrıldı. Koşullu regresyon analiz yöntemi kullanılarak ED ve önceden psoriyazis tanısı alanlarda, ortak noktalar belirlendi.

Hastalardan, 136'sında (%0,7); ED'si olan çalışma grubunda 77 (%1,7) ve kontrol grubundan 59'unda (%0,4) psoriyazis saptandı. Sonuçlar ve komorbid hastalıklar göz önünde bulundurularak; durumsal lojistik regresyon analizi uygulandığında ED'li hastaların kontrol grubuna göre, psoriyazis riskinin 3,85 kat fazla olduğu ortaya konuldu.

Obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve HT birlikteliği; MS olarak tanımlanır. DM ve kardiyovasküler hastalık riski MS ile beraberdir. MS ve ED birlikteliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. MS'nin ana elementleri olan hiperglisemi, insülin rezistansı; sistemik kronik inflamasyonla sonuçlanarak endotelial hasar ve ateroskleroza yol açar. Endotelial disfonksiyon ve sistemik vasküler inflamasyonun, psoriyazis ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. MS'nin ana ögesi olan insülin rezistansı, psoriyazisli hastaların çoğunda mevcuttur. Bu birliktelikte; hiperglisemiye özgün süperoksid anyonlar, normal nitrik oksid (NO) fonksiyonunun bozulmasıyla oluşur. MS, endotelial disfonksiyon, vasküler yetmezlik, NO fonksiyon bozukluğu sonucunda; ED ve psoriyazis gelişimini içerir. Tüm bu gelişen kanıtlar; psoriyazisin kardiyovasküler hastalıklar ve ED ile genel risk faktörlerini paylaştığını göstermektedir.

Hastaların tanısı için hastalık kodlarının (ICD kodları) kullanımı, Uluslararası Eretil Disfonksiyon Sorgulama formları (IIEF-5) kullanılmaması, psoriyazis tanılı hastaların cilt biyopsi sonuçlarının olmaması, psoriyazis ya da ED'ye katkısı olabilecek bireysel faktörlerin veri tabanında kayıtlı olmaması, psoriyatik lezyonun yeri, büyüklüğü, hormon düzeyleri, sigara içme durumu, obezitenin sistemde kayıtlı olmaması çalışmanın eksikleridir.

Toplum tabanlı veri tabanı kullanılarak yapılan bu çalışma, sonuç olarak ED ve psoriyazisin ilişkili olabileceğini ortaya koymakta ve klinisyenlerin psoriyazisli hastalarda daha yüksek oranda ED gelişebileceğini akılda tutmalarını önememektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Yiğit Akın

Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Alt üriner sistem semptomu olan erkek hastalarda alfuzosin ve sildenafil kombinasyonunun etkisi

Öztürk M.İ., Kalkan S., Koca O., Güneş M., Akyüz M., Karaman M.İ.
Andrologia. 2011 Dec 23.

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve erektil disfonksiyon (ED), yaşlı erkeklerde sık olarak karşılaşılan ve benzer fizyopatolojik temele bağlı olduğu düşünülen iki durumdur. Bu çalışmada; alfuzosin XL 10 mg ile alfuzosin XL 10 mg ve sildenafil 50 mg kombinasyonunun Benign Prostat Hiperplazisi'ne (BPH) bağlı AÜSS'ları üzerindeki etkileri incelendi.

Orta-ciddi AÜSS'ları nedeniyle başvurmuş 45 yaş üzerinde 100 erkek hasta çalışmaya alındı. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) değeri 12 ve üzeri, Hayat Kalitesi (QoL) skoru 3 ve üzeri olan hastalar önceden herhangi bir ED veya AÜSS nedeniyle tedavi almamışlardı. Alfuzosin ve sildenafil kullanımının kontrendike olduğu, mesane taşı olan, önceden prostat cerrahisi geçirmiş, akut üriner retansiyon öyküsü olan, üretra darlığı bulunan, miksiyon sonrası 200 ml'den fazla artık idrar kalan, prostat kanseri tanısı konmuş, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği bulunan kişiler çalışmaya alınmadı. Hastalar 2 gruba randomize edildi. Bir gruba sadece alfuzosin XL 10 mg diğer gruba alfuzosin XL 10 mg ve sildenafil 50 mg kombinasyonu verildi. Değerlendirmede IPSS, Q_{max} , ultrason ile prostat hacmi ve miksiyon sonrası artık idrar ölçümü, Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF)-Ereksiyon alanı, serum kreatinin ve PSA düzeyleri dikkate alındı. Tedavi altında iken 1. ve 3. ayda kontroller yapıldı.

Alfuzosin grubunda 3, kombinasyon grubunda 5 hasta kontrol dışı kaldı. Ortalama hasta yaşı 60.2 yıl idi. Takip döneminde hiçbir hastada akut üriner retansiyon olmadı

ve cerrahi gerekmedi. Alfuzosin grubunda başlangıç değerine göre 3. aydaki IPSS %26.8, Q_{max} %29.6, miksiyon sonrası artık idrar miktarı %23, QoL %41.1 düzelme gösterdi. Kombinasyon grubunda başlangıç değerine göre 3. aydaki IPSS %28.2, Q_{max} %33, miksiyon sonrası artık idrar miktarı %26.2, QoL %45 düzelme gösterdi. Başlangıç değerlerine göre 3. ay değerleri her 2 grupta anlamlı farklı olmasına karşın her iki tedavi grubu arasındaki fark anlamlı değildi. IPSS ve IIEF-Ereksiyon alanı da başlangıç değerine göre 3. ayda her iki tedavi grubunda anlamlı değişiklik gösterdi. Alfuzosin grubunda %12.7, kombinasyon grubunda %51.4'lük bir artış gözlemlendi. Kombinasyon grubundaki artış alfuzosin grubuna göre daha anlamlı idi. Prostat hacmi ve PSA açısından gruplar arasında başlangıç ve 3. ay değerlerinde farklılık saptanmadı.

Son yıllarda fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin alfa blokerler ile kombine edilerek AÜSS'larının tedavisinde kullanımıyla ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda kombinasyonun faydalı olduğu gösterilmesine karşın, bazılarında ise alfa bloker monoterapisine bir üstünlüğünün olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada da, AÜSS'larının düzelmesinde kombinasyon tedavisinin sadece alfuzosine anlamlı bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir.

Çeviri:

Prof. Dr. Ali Atan

**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği**

Uluslararası, randomize, paralel, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, Tadalafil veya Tamsulosin ile yapılan monoterapi benzer şekilde Benign Prostat Hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomlarını düzeltti

Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D and Viktrup L.
Eur Urol 2012 (article in press)

Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS)/Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) nedeniyle uygulanan medikal tedavide alfa blokerler, 5 alfa redüktaz inhibitörleri veya bunların kombinasyonu kullanılır. Bu ilaçlar etkili olmasına karşın cinsel fonksiyon bozukluğu yapıcı yan etkileri de bulunmaktadır. Erektile disfonksiyon (ED) tedavisinde kullanılan Tadalafil FDA tarafından AÜSS'lerinin tedavisinde de onaylanmıştır. Çift kör, plasebo ve aktif kontrollü, paralel şekilde planlanmış olan bu çalışmanın primer amacı AÜSS'leri üzerinde Tadalafil 5 mg'ın etkisini plasebo ile karşılaştırmaktır. Aktif kontrol grubunu tamsulosin 0.4 mg alan hastalar oluşturmaktadır. BPH, ED veya aşırı aktif mesane nedeniyle ilaç alan hastalara 4 haftalık bir süre ilaçları kesildi, sonraki 4 haftada plasebo verildi. Plasebo döneminde IPSS ve Q_{max} 'ta düzelmesi olmayan, 45 yaş üzerindeki, 6 aydır AÜSS olan, IPSS'u 13 üzerinde ve Q_{max} 4-15 ml/sn arasında saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplam 511 hasta plasebo (n: 172), tadalafil 5 mg (n: 171) ve tamsulosin 0.4 mg (n: 168) gruplarına randomize edildi ve 12 hafta süreyle bu tedavileri aldılar. Değerlendirme parametreleri olarak IPSS, Q_{max} , PVR, BPH Etki İndeksi, Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi-Erektile Fonksiyon Parametresi (IIEF-EF), Uluslararası Prostat Semtom Skoru Yaşam Kalitesi (IPSS-QoL) İndeksi, Hasta ve Klinisyen Global Düzeltme Algılaması Ölçeği ve Kişi Tarafından Derecelenen Tedavi Tatmin Skalası kullanıldı. Hastaların ortalama yaşı 64 idi. Randomizasyon esnasında hastaların %30'unda IPSS ≥ 20 , %54'ünde $Q_{max} < 10$ ml/sn idi. açısından Total IPSS azalması 12 hafta sonrasında tadalafil ve tamsulosin gruplarında plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi. Bu azalma 1. haftadan itibaren başlamıştı. BPH etki indeksindeki

değişim tadalafil ve tamsulosin grubunda 4. haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak 12. haftadaki IPSS hayat kalitesi parametresindeki değişim plaseboya göre tadalafil grubunda anlamlı iken tamsulosin grubunda anlamlı değildi. Tedavi tatmin skoru plaseboya göre tadalafil grubunda anlamlı düzeyde daha iyi idi, ancak tamsulosin ve plasebo skorları arasında anlamlı fark yoktu. Hasta ve hekim global düzeltme algılama skoru plasebo ile karşılaştırıldığında tadalafil için anlamlı düzelir iken tamsulosin için fark saptanmadı. Yani tadalafil grubunda hasta ve hekimler son noktadaki AÜSS için plaseboya göre daha fazla bir düzeltme algıladılar. ED'ü olan erkeklerde IIEF-ED parametresindeki düzeltme plasebo ile karşılaştırıldığında tadalafil için anlamlıydı, ancak bu fark tamsulosin için anlamlı değildi. Q_{max} , tadalafil ve tamsulosin grubunda plaseboya göre anlamlı düzeyde arttı. Yan etkiler ve yan etkilere bağlı ilaç kesilmesi açısından aktif ilaç grupları ile plasebo grubu arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca laboratuvar ölçümleri (hematoloji, biyokimya, idrar tetkiki) ve vital bulgular açısından da gruplar arasında fark yoktu. Tadalafil 5 mg/gün ve tamsulosin 0.4 mg/gün, plaseboya göre 12 haftalık kullanımda AÜSS'lerinde, Q_{max} düzeyinde ve BPH etki indeksinde anlamlı düzeltme sağladı. Ancak IPSS-QoL, global düzeltme algılaması, BPH tedavisi ile ilgili tatmin düzeyi ve ED'ü olan erkeklerde erektile fonksiyonlar tadalafil grubunda tamsulosin grubuna göre anlamlı derecede düzeldi. Bu çalışma ile ilgili en önemli kısıtlılık tadalafil ve tamsulosin ile plasebo arasında karşılaştırma yapmak için yeterli güce sahip olmasına karşın tadalafil ile tamsulosin arasında bir karşılaştırma yapmak için yeterli güce sahip olmamasıdır. Sonuç olarak tadalafil ve tamsulosin monoterapisi plaseboya göre IPSS

ve Q_{max} düzeyinde benzer bir düzelme sağladı. Ancak tadalafil QoL, tedavi tatmini ve erektil fonksiyonların düzelmesi açısından tamsulosinden daha başarılı idi.

Çeviri:

Prof. Dr. Ali Atan

**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği**

Eretil disfonksiyon ve benign prostat hiperplazisi'ne bağlı semptomları olan hastalarda 12 haftalık tadalafil 2.5/5 mgr/gün kullanımı: Randomize, plasebo kontrollü, çift-kör çalışma sonuçları

Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, Wong DG, Secrets RJ
J Sex Med 2012;9:271-281

Eretil disfonksiyon (ED) ve benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomları (BPH-AÜSS) etiolojisinde ortak patofizyolojik mekanizmaların olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. BPH-AÜSS nedeniyle kullanılan alfa-blokörler veya 5-alfa redüktaz inhibitörleri cinsel disfonksiyona yol açabilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, fosfodiesteraz tip-5 (PDE-5) enzim inhibitörlerinin BPH-AÜSS'nin tedavisinde etkin olduğunu göstermiştir. Ancak bugüne kadar ED ve BPH-AÜSS olan hastalarda günlük tadalafil kullanımı ile ilgili prospektif bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, tadalafilin ED ve BPH-AÜSS olan hastalardaki etkisini incelemektir. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, 9 ülkede 54 üroloji kliniğine başvuran hastaları içeren faz III bir çalışmadır. Dört haftalık ilaçsız gözlem dönemini 4 haftalık tek-kör (hasta kör) plasebo dönemi izlemiş, ardından 12 haftalık çift-kör randomize dönem planlanmıştır. >3 aydır ED ve >6 aydır BPH-AÜSS olan, 45 yaş üzerindeki ve cinsel aktif erkek hastalar çalışmaya alınmıştır. Plasebo kullanımı öncesinde Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)>13 ve maksimum idrar akım hızı (Q_{max}) ≥ 4 ml/sn ve <15 ml/sn olma şartı aranmıştır. Plasebo döneminde hastalardan >4 kez cinsel ilişki girişiminde bulunmaları istenmiştir. Takiben hastalar bilgisayar yardımı ile plasebo, tadalafil 2.5 mgr/gün ve tadalafil 5 mgr/gün şeklinde 3 gruba randomize edilmiştir. Tedavi etkinliği Uluslar arası Eretil Fonksiyon İndeksi-Eretil Fonksiyon Alanı (IIEF-EF), penil ereksiyonun devamlılığını irdeleyen Sexual Encounter Profile-Soru 3 (SEP-Q3), IPSS VE BPH Etki İndeksi (BEİ) skorları ile değerlendirilmiştir. Toplam 606 hasta incelemeye alınmıştır. Tadalafil 5 mgr/gün kolunda IIEF-EF, IPSS, SEP-Q3 ve BEİ skorlarının hepsinde plasebo koluna göre anlamlı düzelme sağlanmıştır. Ancak tadalafil 2.5 mgr/gün kolunda IIEF-EF ve SEP-Q3 skorlarında anlamlı iyileşme sağlanırken, IPSS ve BEİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme

olmamıştır. Çalışma sırasında her iki tadalafil grubunda tedaviye bağlı yan etkilere plasebo grubundan daha fazla rastlanmıştır (plasebo 19.5%, tadalafil 2.5 mg 25.3%, tadalafil 5 mg 27.4%). En sık rastlanan yan etkiler sırt ağrısı ve baş ağrısıdır. Ejakülasyon bozukluğu ve üriner retansiyon hiçbir grupta saptanmamıştır. Tadalafil 2.5 mgr/gün kolunda daha önceden kardiyak aritmi öyküsü olan 1 hasta miyokard enfarktüsü nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Bu çalışmada, tadalafil'in her iki dozu da iyi tolere edilmiştir. Tadalafil 5 mgr/gün dozu IPSS'in nokturi ve hayat kalite indeksi dışında IPSS'nde anlamlı düzelme sağlamıştır. Bu etki 2. haftada başlamış ve tedavi bitimine kadar devam etmiştir. BEİ'deki düzelme 4. haftada başlamış ve çalışma bitimine kadar devam etmiştir. IIEF-EF ve SEP Q3'teki düzelme 4. haftada başlamış ve çalışma bitimine kadar devam etmiştir. Tadalafil 2.5 mgr/gün dozunda ED ile ilgili parametreler düzeldikçe BPH-AÜSS ile ilişkili anlamlı bir düzelme olmamıştır. Benzer bir çalışmada BPH-AÜSS olan 1000 hastada (ED olsun/olmasın) tadalafil 5 mgr ile BPH-AÜSS de anlamlı bir düzelme sağlanmıştır. Çalışma 12 hafta ile sınırlandırılmış olmakla birlikte tadalafilin BPH-AÜSS üzerindeki etkinliğinin 1 yıl kadar devam ettiğini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Tadalafilin AÜSS tedavisindeki etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, bu etkinin pelvik kan akımının artmasına ve prostat ile mesane düz kaslarında meydana gelen düz kas gevşemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak bu çalışmanın klinisyenler açısından belki de en ilgi çekici tarafı, ileri yaş erkeklerde farklı iki hastalığın tek bir ilaçla tedavi edilebileceğine dair bulgular sunuyor olmasıdır.

Çeviri:

Dr. Tanju Ketten, Prof. Dr. Ali Atan

**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği**

Alfa 1 adrenoseptor antagonizması ve I-tip kalsiyum kanal blokajının ejakulasyon ile in-vitro veziküla seminalis ve vaz deferens kasılması üzerine etkisi

Kiguti L.R.A., Pupo A.S.
J Sex Med 2012;9:159-168

Prematür ejakülasyon en sık rastlanan erkek cinsel fonksiyon bozuklarından birisidir ve cinsel olarak aktif erkeklerin %5-40'ını etkilemektedir. Prematür ejakülasyon, her zaman ve ya hemen hemen her zaman vajinal penetrasyondan önce ve ya penetrasyondan 1 dakika içinde boşalma olarak tanımlanmaktadır. Güncel farmakolojik tedavi penil sensitiviteyi azaltan lokal anestetikler ve ya ejakülasyon eşliğini artıran SSRI inhibitörlerini içermektedir. Sempatik aktivasyonla prostat, veziküla seminalisler, vaz deferens ve epididim kuyruğu kasılarak emisyonu oluşturmada, daha sonra ritmik kasılmalarla prostatik uretrada depolanan semen ekspulsiyon fazında dışarı etilmektedir. $\alpha 1$ adrenoseptörler ($\alpha 1$ -AR) ve L-tip kalsiyum kanalları erkek üreme organları düz kaslarında mevcuttur ve aktivasyonları emisyon ve ejakülasyonda önemli role sahiptir.

Bu çalışmada $\alpha 1$ -AR ve L-tip kalsiyum kanallarının bloke edilmesi ve vaz deferens ve seminal veziküler üzerindeki inhibide edici etkisi, olası gecikmiş ejakulasyonun incelenmesi istenmiştir. Bu olası mekanizma ile prematür ejakülasyonda kullanılabilecek yeni tedavi stratejileri mümkün olup olmadığı ortaya konulmak istenmektedir. $\alpha 1$ -AR blokajı yapan Tamsulosin, kalsiyum kanal blokajı yapan nifedipin ve (S)-(+)-niguldipin, in vitro olarak seminal vezikül ve vaz deferenste norepinefrinle oluşturulmuş kontraksiyon üzerindeki etkisi ve ejakülasyonun oluşum süresi çiftleşme testinde araştırılmıştır. Bu amaçla yetişkin erkek ve dişi Wistar sıçanlar (90-150 günlük, 380-450 gr) çalışmada kullanılmıştır. İn vitro çalışmada sıçanlar sakrifiye edilmiş ve vaz deferensleri ve seminal vezikülleri organ banyosuna alınmıştır. Norepinefrinle oluşturulan kontraksiyonlar tamsulosin, nifedipin ve (S)-(+)-niguldipin kullanı-

arak gevşemeleri kaydedilmiştir. Erkek sıçanlara juguler ven yoluyla tamsulosin (0.3,1.0,3.0 mg/kg, i.v.), nifedipine (10,50,100 mg/kg,i.v.), ve ya (S)-(+)-niguldipine (10,50,100 mg/kg,i.v.) verilmiş ve çiftleşme parametreleri kaydedilmiştir.

Norepinefrinle oluşturulan kasılma vaz deferenste daha fazla olmuştur. Vaz deferens relaksasyonu nifedipin ve (S)-(+)-niguldipin ile sağlanırken veziküla seminalisin %30 kontraksiyonu dirençli olarak saptanmıştır. Vaz deferens ve veziküla seminalislerde $\alpha 1$ -AR aktivasyonu ile oluşturulan kasılma tamsulosin ile anlamlı derecede inhibe edilmiştir. Dişi sıçanların vajinadaki semen plaklarına bakıldığında tamsulosin verilen erkek fareler ile çiftleşen dişi farelerin vajinal plak ağırlığının anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Sıçanlarda çiftleşme öncesi davranışlarda bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Sadece nifedipin post ejakülasyon refraktör zamanı doza bağımlı olmaksızın azaltmıştır. Ejakülasyon süresinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Sonuç olarak in vitro deneyde emisyon fazının alfa1 antagonisti ve L-tip kalsiyum kanal blokajı ile bozulduğu, in vivo deneyde tamsulosin ile azaldığı gösterilmiştir. Fakat ejakülasyonu geciktirmesi açısından bir fayda sağlamamıştır. Seminal emisyon veziküla seminalis ve vaz deferensin kontraktilitelerinin inhibisyonu ile ciddi manada bozulmakta fakat gecikmiş ejakülasyonu sağlamamaktadır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Kadir Önem¹,

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Çetinkaya²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

²Muğla Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Spermatogenezisi etkileyen çevresel faktörler

Ranan Gülhan Aktaş¹, Adviye Gözde Oktayer¹, Begüm Karahisarlı¹, Ece Meram¹, Arman Özdemir²

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sperm sayımlarında belirgin düşüş gözlenmektedir. Son 20 yıla bakıldığında fertil erkeklerin sperm sayısında %2.6, motilitesinde %0.3 ve morfolojisinde %0.7 azalma saptanmıştır (1). Spermatogenezisin, geçirilmiş enfeksiyonlar, genetik sebepler, hormonal bozukluklar, diyabet, böbrek yetmezliği gibi metabolik hastalıklar, çevreden, kişinin yaşam tarzından ve beslenmesinden belirgin şekilde etkilendiği gösterilmiştir (2). Bu derlemede; spermatogenezisi etkileyen, diğer bir deyişle fertilitede rol oynayan çevresel etmenler üzerinde durulmuştur, fakat hala erkek infertilisine neden olan bazı nedenler bilinmemektedir.

Çevrenin spermatogenezis üstünde yalnızca ergenlik ve sonraki dönemde değil, fetal dönemde de etkisi vardır. Anne vasıtasıyla doğum öncesi maruz kalınan bu etmenler kalıcı etki yaratarak ergenlik ve yetişkinlik dönemlerini etkileyebilir.

Doğum öncesi etkili çevresel faktörler

Embriyonel dönemde; testis gelişimi Sertoli hücrelerinin farklılaşmasıyla başlar. Bu hücrelerden gelen sinyaller testis gelişiminin yönlendirmektedir (3). Leydig hücrelerinin salgıladığı testosteron, androjen reseptörlerine sahip olmayan Sertoli hücrelerini etkilememektedir (4). Ancak; araştırmalar fetal testosteronun Sertoli hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı ve sayılarını etkilediği göstermiştir (5,6,7). Her Sertoli hücresi sınırlı sayıda germ hücresini destekler. Germ hücre sayısı türden türe değişiklik gösterse de; sonuç olarak Sertoli hücre sayısı tarafından belirlenir (8,9). Sertoli hücrelerinin fetal, neonatal ve ergenlik öncesi dönemdeki proliferasyonunda büyük oranda testosteron ve sonra da FSH etkili olmaktadır (10). Bu üç dönemden herhangi birinde Sertoli hücre proliferasyonu zarar görürse; bireyin üretilebilecek maksimum sperm sayısını azaltıcı etkiye neden olmaktadır.

Ayrıca yaş arttıkça, Leydig hücrelerinde azalma gözlenir, buna paralel olarak kandaki testosteron düzeyi azalır ve sperm üretimi ve de kalitesi olumsuz yönde etkilenir (11).

Çevresel faktörlerin sperm üretiminde ve kalitesinde rolü çok büyüktür. Bu dönemde etkili olan başlıca faktörler şöyle özetlenebilir:

Annede obezite: Yüksek vücut kütle indeksi, doğacak çocuğun yetişkinlikte sahip olacağı semen kalitesini negatif olarak etkilemekte ve Sertoli hücre sayısını azaltmaktadır (10).

Çevresel kimyasallar: Böcek ilaçları ve endüstriyel alanlarda çok kullanılan “PCB (poliklorbifenil)”ler özellikle yaşlı ve obes insanlarda hamilelik sırasında fetüse iletilmektedir (12).

Dioksinler: Sigara dumanı veya yemek dumanı içerisindeki “dioksin”e maruz kalan anne çocuklarında sperm sayısı azalabilmektedir.”1976 Seveso olayı” buna bir örnektir. Bu olayda hamile olup dumanı soluyan annelerin çocuklarında düşük sperm sayısı gözlenirken, olay sırasında dumanı soluyan yetişkin erkeklerde sperm sayısında değişiklik gözlenmemiştir (13).

Sigara Kullanımı: Hamilelikte sigara kullanan annelerin oğullarında sperm sayısında ortalama %40 düşüş gözlenmiştir (14).

Et tüketimi: Amerika’da yapılmış bir araştırmaya göre hamilelik döneminde yüksek et tüketimi, doğacak çocuğun yetişkinlik döneminde düşük sperm üretmesine neden olmaktadır (15). Bu araştırmaya göre; et içinde bulunan doymamış yağlar, et üretiminde hayvanlar üzerinde kullanılan steroidler ve büyüme hormonları, dietilstilbestrol fetüse geçebilmektedir.

Kozmetik/ilaçlar: Kozmetik eşyalar ve ilaçlar TDS (Testiküler Disgenезis Sendromu)’na sebebiyet vermektedirler (16).

Doğum sonrası etkili çevresel faktörler

Skrotal ısınma: Testisler vücut ısısının 3-4 °C altında tutulması için skrotuma iner. Normal vücut ısısı spermatogenez için çok yüksektir (17,18). Testislerin skrotuma inmesinde ortaya çıkan problemler spermatogenezisi olumsuz yönde etkilemektedir (19).

Dış kaynaklı ısı: Yeni yaşam tarzı nedeniyle gün boyu oturur pozisyonda kalmak hava dolaşımını engelleyip skrotal ısının artmasına sebep olur. Laptoplar, dar giysiler ve saunalar skrotal ısıyı etkilemektedir (20). Sperm kalitesi çevre, iklim hatta mevsimden mevsime farklılık gösterir. Sperm toplama gününde ısı farkının spermatogenez üzerinde etkisi mevcuttur. Isı arttıkça sperm üretimi ve sperm kalitesinin düştüğü gözlenmiştir.

Obezite: Sperm kalitesi üzerinde olumsuz etkileri vardır. Batı ülkelerinde erkeklerin %10-20'si obezite problemiyle karşılaşmaktadır. Bu durum kan dolaşımını ve testosteron seviyesini etkilemektedir. Ayrıca obez erkeklerde skrotal damarlarda yağ depolanması oluşmaktadır (20). Erkeklerde vücut kitle indeksi arttıkça, fertilitede azalma gözlenmektedir. Vücut kitle indeksi 25 kg/m² üzerinde olan erkeklerin kilo vermesi önerilmektedir (21).

Sigara, alkol ve ilaçlar: Nikotin, hücre membranında zayıflamaya sebep olabildiği gibi, sperm morfolojisini bozabilir ve DNA fragmentasyonunu arttırabilir (22). Sigaranın sperm kalitesini azaltmasının doza bağımlı olduğu saptanmıştır (23). Alkol alımı (24) ve pestisidler gibi toksik maddelerin (25) erkek reproduktif sistem ve sperm kalitesine zararlı etkileri saptanmıştır. İlaçlar, testislere oksijen ulaşımını azalttığı için spermatogenezisi etkilemektedir (26,27).

Çevresel kimyasallar: Farklı iş kollarında fabrikalarda kullanılan glikol eter; muz ve ananas gibi bitkilerin yetiştirilmesinde kullanılan DBCP (dibromokloropropan) ve diğer birçok kimyasalın spermatogenezisi olumsuz etkilediği gösterilmiştir (28,29,30).

Hava kirliliği: Sperm DNA harabiyetine yol açar, dolayısıyla fertilitayı etkiler (31). Karbondioksit, sperm anomalilerine sebep olur. Dibromokloropropan ise infertilite, azospermi ve oligospermiye neden olmaktadır (32).

Çevresel östrojenler: Sperm kalitesi ve üretimini olumsuz etkiler. Özellikle balıklarda bulunan ksenoöstrojenlerin sperm kalitesi üzerine negatif etkileri saptanmıştır. Ksenoöstrojeni çok alan erkeklerde, sperm kalitesinde bozulma saptanmıştır (33).

Beslenme ve vitamin katkıları: İyi beslenmeyle, spermatogenez ve de fertilitate arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Hayvan çalışmalarında gözlendiği üzere, A vitamini eksikliği testiste hücre dejenerasyonuna yol açmıştır (34). E ve C vitaminleriyse prooksidan-antioksidan dengesini koruyarak sperm DNA'sını dejenerasyondan korur. Selenyum ve E vitamini sperm motilite ve morfolojisini düzenler (35). C ve D vitamini sperm kalitesi ve reproduktif fertilitate üzerinde olumlu etkilere sahiptir (36).

Çinkonun spermatogenezde etkili olduğu saptanmıştır. Çinkonun ağırlıklı olarak prostattan salgılandığı ve Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron sentezinde rolü olduğu saptanmıştır (37). Organik veya inorganik formda verilen çinkonun sperm kalitesine de olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir (38).

Düşük folik asit bulunduran erkeklerde, sperm kalitesinde ve üretiminde bozulma gözlenmektedir. Hem folik asit hem çinko takviyesi olan erkeklerde, sperm üretiminde en fazla artış görülmüştür (39).

Özetlenecek olursa, spermatogenez dolayısıyla erkek fertilitatesini etkileyen doğum öncesi ve sonrası dönemlerde etkili çok sayıda faktör bulunmaktadır. Yeme alışkanlıklarımız, yaşam tarzımızdaki değişiklikler ve vücut aktivitelerimiz son 30 yılda çok değişmiş ve bu sperm üretimine de yansımıştır. Derlemede bahsedilmeyen genetik faktörler de erkek fertilitatesini ve spermatogenezini etkileyen faktörler arasındadır. Bunun dışında; hipogonadizm, varikozel ve enfeksiyonlar sperm üretimini etkileyen ve kolayca tedavi edilen nedenler arasındadır.

Son yıllarda; genç erkeklerde görülen düşük sperm sayısı tüm dünyada giderek daha yaygınlaşan bir problem haline dönüşmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda geç ilk gebeliklerin daha geç dönemde tercih edilme trendi göz önüne alındığında; spermatogenezisi etkileyen bu faktörlerin ortaya çıkarılıp önleyici tedbirlerin alınmasının her zamankinden daha önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar:

- Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years.; *N Engl J Med.* 1995;332:281-285.
- Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological Sciences.* 2010; 365: 1697-1712.
- Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat. Rev. Genet.* 2004; 7: 509-521.
- Sharpe RM. 2005. Sertoli cell endocrinology and signal transduction: androgen regulation. *In Sertoli cell biology* 2005; 199-216
- Johnston H, Baker PJ, Abel M, Charlton HM, Jackson G, Fleming L, Kumar TR, O'Shaughnessy PJ. Regulation of Sertoli cell number and activity by follicle-stimulating hormone and androgen during postnatal development in the mouse. *Endocrinology* 2004; 145: 318-329.
- Scott HM, Hutchison GR, Mahood IK, Hallmark N, Welsh M, De Gendt K, Verhoeven G, O'Shaughnessy PJ, Sharpe RM. Role of androgens in fetal testis development and dysgenesis. *Endocrinology* 2007; 148: 2027-2036.
- Scott HM, Hutchison GR, Jobling MS, McKinnell C, Drake AJ, Sharpe RM. Relationship between androgen action in the 'male programming window', fetal Sertoli cell number and adult testis size in the rat. *Endocrinology* 2008; 149: 5280-5287.
- Orth JM, Gonsalvus GL, Lamperti AA. Evidence from Sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of Sertoli cells produced during perinatal development. *Endocrinology* 1988; 122: 787-794.
- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 2003; 125: 769-784.
- Ramlau-Hansen CH, Nohr EA, Bonde JP, Storgaard L, Olsen J. Is maternal obesity related to semen quality in the male offspring? A pilot study. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 2758-2762.
- Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res.* 1995;43:25-28
- Chevrier J, Dewaillyt E, Ayotte P, Mauriege P, Despres JP, Tremblay A. Body weight loss increases plasma and adipose tissue concentrations of potentially toxic pollutants in obese individuals. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: 1272-127.
- Mocarelli P. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116: 70-77.
- Storgaard L, Bonde JP, Ernst E, Spanò M, Andersen CY, Frydenberg M, Olsen J. Does smoking during pregnancy affect sons' sperm counts? *Epidemiology* 2003; 14: 278-286.
- Swan SH, Liu F, Overstreet JW, Brazil C, Skakkebaek NE. Semen quality of fertile US males in relation to their mothers' beef consumption during pregnancy. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 1497-150.
- Sharpe RM. Male reproductive health disorders and the potential role of exposure to environmental chemicals. *Report for ChemTrust UK.* 2009.
- Mieusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int. J. Androl.* 1995; 18: 169-184.
- Setchell BP. Heat and the testis. *J. Reprod. Fertil.* 1998; 114: 179-184.
- Maddocks S, Hargreave TB, Reddie K, Fraser HM, Kerr JB, Sharpe RM. Intra-testicular hormone levels and the route of secretion of hormones from the testis of the rat, guinea pig, monkey and human. *Int. J. Androl.* 1993; 16: 272-278.
- Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum. Reprod.* 2005; 20: 452-455.
- Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roubush WE. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl.* 2006;27(3):450-452.
- Arabi M, Shareghi B. Anti-fertility effect of nicotine. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005;11(5):323-330.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod.* 2007;22:188-196.
- Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril.* 2005;84:919-924.
- Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality.; *Semin Reprod Med.* 2006;24:156-167.
- Nielsen TL, Hagen C, Wraae K, Brixen K, Petersen PH, Haug E, Larsen R, Andersen M. Visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in relation to circulating androgens, sex hormone-binding globulin, and luteinizing hormone in young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 2696-2705
- Shafik A, Olfat S. Scrotal lipomatosis. *Br. J. Urol.* 1981; 53: 50-54.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 188-196.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Storgaard L, Toft G, Olsen J, Bonde JP. Is prenatal exposure to tobacco smoking a cause of poor semen quality? *Am. J. Epidemiol.* 2007; 165: 1372-1379.
- Whorton MD, Foliart D. DBCP: eleven years later. *Reprod. Toxicol.* 1988; 2: 155-161.
- Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, Robbins WA, Perreault SD. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20:2776-2783.
- Danadevi K, Rozati R, Reddy PP, Grover P. Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium.; *Reprod Toxicol.* 2003;17:451-456.
- Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility.; *Fertil Steril.* 2002;78(6):1187-1194.
- Van Pelt AM, de Rooij DG. Retinoic acid is able to reinitiate spermatogenesis in vitamin A-deficient rats and high replicate doses support the full development of spermatogenic cells. *Endocrinology.* 1991;128:697-704.
- Wang Y, Kang L, Hou Y, Wu X, Chen J, Han X. Microelements in seminal plasma of infertile men infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Biol Trace Elem Res.* 2005;105:11-18.
- Akmal M, Qadri JQ, Al-Waili NS, Thangal S, Haq A, Saloom KY. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C.; *J Med Food.* 2006;9:440-442.
- Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:403-412.
- Kumar N, Verma RP, Singh LP, Varshney VP, Dass RS. Effect of different levels and sources of zinc supplementation on quantitative and qualitative semen attributes and serum testosterone level in crossbred cattle (*Bos indicus* x *Bos taurus*) bulls. *Reprod Nutr Dev.* 2006 Nov-Dec;46:663-675.
- Wallock LM, Tamura T, Mayr CA, Johnston KE, Ames BN, Jacob RA. Low seminal plasma folate concentrations are associated with low sperm density and count in male smokers and nonsmokers.; *Fertil Steril.* 2001;75(2):252-259

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Erkek İnfertilitesi" ve "Erkek Genital Sistemi Sorunları" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 15.11.2011-29.02.2012 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların Türk Androloji Derneği sekreterliğine yayını künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Albersen M, Kendirci M, Van der Aa F, Hellstrom WJ, Lue TF, Spees JL. Multipotent stromal cell therapy for cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012;9:385-403.
2. Aydoğan U, Eroglu A, Akbulut H, Yıldız Y, Gok DE, Sonmez A, Aydın T, Bolu E, Sağlam K. Evaluation of the isokinetic muscle strength, balance and anaerobic performance in patients with young male hypogonadism. *Endocr J* 2012 Jan 26. [Epub ahead of print]
3. Aydoğdu O, Burgu B, Gocun PU, Ozden E, Yaman O, Soygur T, Dursun A, Aydos K. Near infrared spectroscopy to diagnose experimental testicular torsion: comparison with Doppler ultrasound and immunohistochemical correlation of tissue oxygenation and viability. *J Urol* 2012;187:744-50.
4. Başpınar N, Cayan K, Bucak MN, Tuncer PB. Effects of dithioerythritol on ram semen after the freeze-thawing process. *Cryobiology* 2011;63:152-6.
5. Bayraktar Z, Atun AI. Despite Some Comprehension Problems the International Index of Erectile Function Is a Reliable Questionnaire in Erectile Dysfunction. *Urol Int* 2012 Jan 25. [Epub ahead of print]
6. Berker B, Kahraman K, Taskin S, Sukur YE, Sonmezer M, Atabekoglu CS. Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1561-6.
7. Beytur A, Ciftci O, Oguz F, Oguzturk H, Yilmaz F. Montelukast attenuates side effects of cisplatin including testicular, spermatological, and hormonal damage in male rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:207-13.
8. Bingol B, Abike F, Gedikbasi A, Tapisiz OL, Gunenc Z. Comparison of chromosomal abnormality rates in ICSI for non-male factor and spontaneous conception. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:25-30.
9. Celik-Ozenci C, Tasatargil A, Tekcan M, Sati L, Gungor E, Isbir M, Demir R. Effects of abamectin exposure on male fertility in rats: potential role of oxidative stress-mediated poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;61:310-7.
10. Ciftci O, Beytur A, Vardi N, Ozdemir I. Evaluation of reproductive toxicity in male rats treated with novel synthesized ruthenium(II) and gold(I)-NHC complexes. *Drug Dev Ind Pharm* 2012;38:40-6.
11. Demir SE, Rezvani A, Ok S. Assessment of sexual functions in female patients with ankylosing spondylitis compared with healthy controls. *Rheumatol Int* 2012 Jan 5. [Epub ahead of print]
12. Duydu Y, Başaran N, Ustündağ A, Aydın S, Undeğer U, Ataman OY, Aydos K, Düker Y, Ickstadt K, Waltrup BS, Golka K, Bolt HM. Assessment of DNA integrity (COMET assay) in sperm cells of boron-exposed workers. *Arch Toxicol* 2012;86:27-35.
13. Gokce MI, Gülpınar O, Öztürk E, Güleç S, Yaman O. Effect of atorvastatin on erectile functions in comparison with regular tadalafil use. A prospective single-blind study. *Int Urol Nephrol* 2012 Jan 18. [Epub ahead of print]
14. Gokkaya CS, Aktas BK, Toprak U, Yahsi S, Bulut S, Ozden C, Memis A. Is there a concordance between carotid and penile cavernosal artery intima-media thickness in patients with erectile dysfunction? *Int J Impot Res* 2012;24:44-8.
15. Göçmez SS, Utkan T, Gacar N, Sarioglu Y. Chronic administration of fluoxetine impairs neurogenic and endothelium-dependent relaxation of the rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 2011;670:224-8.
16. Gur S, Kadowitz PJ, Sikka SC, Bivalacqua TJ, Hellstrom WJ. Inhibition of sympathetic neuroeffector transmission in human corpus cavernosum. *BJU Int* 2012 Jan 19. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10822.x. [Epub ahead of print]
17. Gur S, Ozkan U, Onder H, Tekbas G, Oguzkurt L. The Effect of Endovascular Revascularization of Common Iliac Artery Occlusions on Erectile Function. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012 Feb 23. [Epub ahead of print]
18. Gurbuz N, Sagdic G, Sanli A, Ciftcioglu A, Bassorgun I, Baykal A, Usta MF. Therapeutic effect of combination of alagebrium (ALT-711) and sildenafil on erectile function in diabetic rats. *Int J Impot Res* 2011 Dec 29. doi: 10.1038/ijir.2011.54. [Epub ahead of print]
19. Halliloglu AH, Halliloglu N, Akpınar EE, Ataoglu O. Erectile dysfunction: initial symptom of a patient with lung cancer. *J Sex Med* 2011;8:3511-4.
20. Isik S, Berker D, Tutuncu YA, Ozguz U, Gokay F, Erden G, Ozcan HN, Kucukler FK, Aydın Y, Guler S. Clinical and radiological findings in macroprolactinemia. *Endocrine* 2011 Dec 21. [Epub ahead of print]
21. Işık M, Kılıç L, Doğan I. Recurrent uveitis due to sildenafil usage in a patient with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2011 Nov 18. [Epub ahead of print]
22. Kalkan Y, Tümkaya L, Bostan H, Tomak Y, Yılmaz A. Effects of sugammadex on immunoreactivity of calcineurin in rat testes cells after neuromuscular block: a pilot study. *J Mol Histol* 2011 Dec 29. [Epub ahead of print]
23. Kanter M, Aktas C, Erboğa M. Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food Chem Toxicol* 2011;50:719-725.
24. Kayıgil O, Okulu E, Aldemir M, Onen E. Penile revascularization in vasculogenic erectile dysfunction (ED): long-term follow-up. *BJU Int* 2012;109:109-15.
25. Kaynar M, Kilic O, Yurdakul T. On-demand tramadol hydrochloride use in premature ejaculation treatment. *Urology* 2012;79:145-9.
26. Kilicli F, Dokmetas HS, Dokmetas İ. Acute evaluation of pituitary function in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:241-5.
27. Kiran H, Arıkan DC, Coskun A, Kaplanoglu M, Kiran G, Ozdemir O, Cetin MT. Family Planning Choices in Couples Using Contraception without Knowing They Are Infertile: Should Newly-Wed Men Undergo a Routine Spermogram? *Urol Int* 2011 Nov 18. [Epub ahead of print]
28. Kocoglu H, Alan C, Soydan H, Ateş F, Adayener C, Eren AE, Ersay AR, Dayanc M. Association between the androgen levels and erectile function, cognitive functions and hypogonadism symptoms in aging males. *Aging Male* 2011;14:207-12.
29. Mammadov R, Simsir A, Tuğlu I, Evren V, Gurer E, Özyurt C. The effect of testosterone treatment on urodynamic findings and histopathomorphology of pelvic floor muscles in female rats with experimentally induced stress urinary incontinence. *Int Urol Nephrol* 2011;43:1003-8.
30. Muslumanoglu AY, Yuruk E, Binbay M, Akman T. Transurethral resection of prostate with plasmakinetic energy: 100 months results of a prospective randomized trial. *BJU Int* 2011 Nov 24. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10770.x. [Epub ahead of print]
31. Ocal P, Ersoylu B, Cepni I, Guralp O, Atakul N, Irez T, Idil M. The association between homocysteine in the follicular fluid with embryo quality and pregnancy rate in assisted reproductive techniques. *J Assist Reprod Genet* 2012 Jan 21. [Epub ahead of print]
32. Oguzturk H, Ciftci O, Aydın M, Timurkaan N, Beytur A, Yilmaz F. Ameliorative effects of curcumin against acute cadmium toxicity on male reproductive system in rats. *Andrologia* 2012 Jan 18. doi: 10.1111/j.1439-0272.2012.01273.x. [Epub ahead of print]
33. Ozlem Nisbet H, Nisbet C, Akar A, Cevik M, Onder Karayigit M. Effects of exposure to electromagnetic field (1.8/0.9GHz) on testicular function and structure in growing rats. *Andrologia*. 2011 Dec 23. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01268.x. [Epub ahead of print]
34. Penbegül N, Bez Y, Atar M, Bozkurt Y, Sancaktutar AA, Soylemez H, Ozen S. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. *Int J Impot Res* 2012;24:26-30.
35. Sertcelik MN, Bozkurt IH, Yalcinkaya F, Zengin K. Long-term results of permanent urethral stent Memotherm implantation in the management of recurrent bulbar urethral stenosis. *BJU Int* 2011;108:1839-42.
36. Tarhan F, Tarhan H, Karaoğullarından U, Can E, Divrik T, Zorlu F. Premature ejaculation in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Androl* 2012;35:74-8.
37. Tasdemir C, Firdolas F, Harputluoglu H, Altıntaş R, Gunes A. Erectile dysfunction in testicular cancer patients treated with chemotherapy. *Andrologia* 2012 Jan 16. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01271.x. [Epub ahead of print]
38. Tokgoz O, Tokgoz H, Unal I, Delibas U, Yıldız S, Voyvoda N, Erdem Z. Diagnostic values of detrusor wall thickness, postvoid residual urine, and prostate volume to evaluate lower urinary tract symptoms in men. *Diagn Interv Radiol* 2011 Dec 19. doi: 10.4261/1305-
39. Uzun H, Zorba OÜ. Metabolic syndrome in female patients with overactive bladder. *Urology* 2012;79:72-5.
40. Yıldız H, Durmuş AS, Simşek H, Yaman I. Effects of sildenafil citrate on torsion/detorsion-induced changes in red blood cell and plasma lipid peroxidation, antioxidants, and blood hematology of male rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:359-63.
41. Yılmaz N, Uygunur D, Dogan M, Ozgu E, Salman B, Mollamahmutoglu L. The effect of follicular antimüllerian hormone levels of non-obese, non-hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients on assisted reproduction outcome. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:162-5.
42. Yurci A, Yucesoy M, Unluhizarci K, Torun E, Gursoy S, Baskol M, Guven K, Ozbakir O. Effects of testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:845-54.

28-31 Mart 2012, Atina, Yunanistan	9 th European Congress on Menopause and Andropause	www2.kenes.com/emas/pages/home.aspx
30 Mart 2 Nisan 2012, Montreal, Kanada	37 th Annual Conference of the American Society of Andrology	www.andrologysociety.org
13-14 Nisanm 2012, Varşova, Polonya	2 nd International Congress "Woman and Man. Reproductive and Sexual Health"	www.kobietamezczyzna.info
18-22 Nisan 2012, Rancho Mirage, ABD	2012 Pacific Coast Reproductive Society Annual Meeting	www.pcrsonline.org
19-21 Nisan 2012, Buenos Aires, Arjantin	VI Congreso Argentino de Andrologia (SAA) V Congreso ANDRO - Asociacion Iberoamericana de Sociedades Andrologicas (ANDRO)	Email:andro-saacongreso2012[at]saa.org.ar
20-24 Nisan 2012, Stockholm, İsveç	17 th European Workshop on Molecular and Cellular Endocrinology of the Testis	www.etw17.com
20-21 Nisan 2012, Bükreş, Romanya	7. Avrasya Androloji Zirvesi	www.androloji.org.tr
21-24 Nisan 2012, Tuscon, ABD	ASA 37 th Annual Conference	andrologysociety.org/meetings/2012/
21-24 Nisan 2012, Yokohama, Japonya	100 th Annual Meeting of the Japanese Urological Association	www.urol.or.jp
21-24 Nisan 2012, Darwin, Avustralya	65 th Annual Scientific Meeting of the Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ)	www.urologymeeting.com.au
27-29 Nisan 2012, Londra, İngiltere	ALPHA Conference	www.alphaconference.org/
2-6 Mayıs 2012, Girne, KKTC	22. Ulusal Türk Üroloji Kongresi	www.uroturk.org.tr
17-19 Mayıs 2012, Stresa (Lago Maggiore), İtalya	18 th Congresso SIEUN - Società Italiana di Ecografia Urologica Andrologica Nefrologica	www.theoffice.it/SIEUN2012
19-24 Mayıs 2012, Atlanta, ABD	Annual Meeting of the American Urological Association	www.auanet.org
13-16 Haziran 2012, Vigo, İspanya	National Congress of the Spanish Association of Urology	www.aeu.es
24-26 Haziran 2012, Banff, Kanada	67 th Annual meeting of the Canadian Urological Association	www.cuaa.org/
1-4 Temmuz 2012, İstanbul, Türkiye	28 th Annual meeting ESHRE	www.eshre.eu
8-12 Temmuz 2012, Lizbon, Portekiz	38 th Annual meeting of the International Academy of Sex Research (IASR)	Mail. david.moskowitz@utsa.edu Web www.iasr.org
2-5 Ağustos 2012, Matsue, Japonya	12 th Asia-Oceania Federation of Sexology (AOFS) Meeting	Mail: 12aocs@c-linkage.co.jp www.12aocs.jp
22-26 Ağustos 2012, Pattaya, Tayland	11 th Asian Congress of Urology	Mail:secretariat@11thacu2012.org www.11thacu2012.org
26-30 Ağustos 2012, Chicago, ABD	15 th World Meeting on Sexual Medicine	www.issmsmsna2012.org
20-22 Eylül 2012, Madrid, İspanya	11 th Congress of the European Federation of Sexology (EFS)	Mail: efs2012@aimgroup.eu

Yaşamın iksiri

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Üreme Sağlığı Merkezi



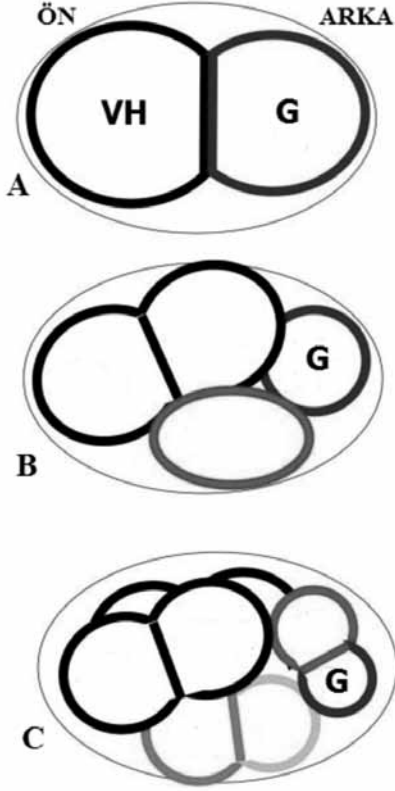
Hemen hemen tüm toplumlarda sosyal normlar aynıdır: “Erkek kıza evlenme teklif eder.” Soğukta ceketini veren, restoranda hesabı ödeyen ya da paketleri taşıyan da hep erkektir. Diğer türler için de aşağı yukarı benzer davranışlar konu edilebilir: Sürekli dişi kaçar, erkek onu kovalar. Aslında erkeğin bu “maço” alın yazısı, biyolojik kaderi ile özdeşleştirilir (Jolly 2004). Gerçekten de sperm, aktif, ileri doğru atılan, girişken, yumurtaya (oosit) doğru birbirleriyle zafer kazanmak için yarışan bir yapıya sahiptir. Sperm ordusu ilerler, kazanan ise tek başına kaleyi fetleden yakışıklı prenstir. Hatta bir dönem, yaşam gücünün, o ölümsüz ruhun yalnızca sperm tarafından geçtiğine inanılmıştı. Öyle ya, erkeğin gücü değil miydi, bebeği barındırmak üzere kadının genitelyasını canlandıran? Zaten yumurtalar da doğumdan beri oturup, erkeğini bekler! İşte, erkeğin “maço” damgası yemesinde dayandırılan tarihsel

biyolojik senaryo bu. Ama bir de madalyonun diğer yüzüne bakalım.

Cornell Üniversitesi Antropoloji Profesörü Emily Martin (1991), sperm alayının göz diktiği yumurtayı, önce üzerine atılıp arkasından da emerek spermi karşılaması özelliğine bakarak bir örümceğe, hatta “yutan dişi” ya da “yutan büyücü anneye” benzetir. Oysa sperm, oosit içine girmesini takiben organellerinin büyük kısmını süratle kaybederek, yavrusu için büyük bir fedakârlık örneği gösteriyor da olabilir. Her ne olursa olsun, biyolojik yapımız gereği sürekli bir mücadele içinde olduğumuz açık. Ama insan, “zekâsı” sayesinde bu savaşı da ört bas etmesini becermiş ve bir romantizm gösterisi şekline dönüştürmeyi başarmıştır. Oysa işin gerçeği; bu romantik duygularımızın altında, irademizin dışında işleyen son derece karmaşık biyokimyasal bir mekanizmanın bulunduğudır.

Aslında sperm oldukça romantik ama bir o kadar da mağrur yapıya sahiptir. Oositine kavuşur kavuşmaz, aşkının içinde erir. İki sevgilinin bedenleri birbirine karışır ve tek vücut olurlar. Ünlü Alman filozof Arthur Schopenhauer sözü hiç dolandırmadan “Evlilikte hedef, entelektüel bakımdan eğlenmek değil, çocuk meydana getirmektir.” diyerek, aşkın tutkusunun aslında meydana getirilecek olan bireyin ve onun özelliklerinin çevresinde dönüp dolaştığını, tutkunun çekirdeğinin de burada yattığını vurgulamıştır.

Şimdi spermin oosit içinde ne aradığına bakalım. Esas amaç; varlığını sürdürüebilmek. Neyin varlığını? Genetik materyalinin varlığını, yani DNA diye bildiğimiz nükleik asit zincirinin. İşte, spermatozoanın oosit içinde aradığı şey de, genetik hazinesinin varlığını sürdürmesini sağlayacak olan “yaşam iksirini” bulmaktır. Gametlerimiz bu sırrı atalarından öğrenmişti. Günümüz modern teknolojisi bu iksirin içeriğini açığa çıkarmış olup, başlıca; PAR proteinleri, P granülleri ve PIE1 molekülleri tarafından meydana geldiğini göstermiştir.



Şekil 1: A. Embriyo ilk kez iki hücreye bölündüğünde, arka kutbunda kalan hücreden ilerde çocuğun sperm ya da yumurtasını oluşturacak üreme hücreleri (G) gelişir. Bu hücrenin çevresi PAR1 ve PAR2 molekülleri ile çevrelenmiş olup, içinde P granülleri ile PIE1 molekülleri bulunur. **B ve C.** Hücreler peşisıra bölünerek çoğaldıkça, üreme hücreleri aynen kalır, diğerleri ise (VH) kas, kemik, bağırsaklar, sinirler, akciğerler gibi diğer vücut dokularını oluştururlar (Gönczy 2005).

Yaşam iksirini bulma yolculuğu 'puberte' ile başlar. Bir yandan testosteron diğer yandan östrojen, bu moleküllere kavuşmak için zamanın, "âşık olma zamanının" geldiğini haber verir. Ergenlik sivilceleriyle birlikte, sperm hücreleri içinde kendilerini gizlemiş olan nükleik asitlerimiz 'yaşam iksirlerini' tazelemek amacıyla, uygun bir yumurta bulma arayışına başlar.

Burada akla şu soru geliyor: Aşık olmayı tetikleyen nedir? Karşıdakinin neyine kapılıyoruz? Hiç uzatmadan kısaca söyleyelim: Görünüş ve Feromonlar. Özellikle feromonlar, eğer testosteron yapıdaysa kadında, östrojen yapıdaysa erkekte "arzu"yu uyandırır. Bunların sinyalleri doğrudan hipotalamusa iletilerek kan akımını artırır. İster pubertede salgılsın isterse feromonlar şeklinde koksunlar, östrojen ve testosteron doğrudan şu dürtüyü uyarır: "Dışarı çık ve birini bul!" (Özgüven, Çiçek,

2012). Aşıkların beyin MRG'leri çekilse, anterior singulat korteks, ventral tegmental alan ve bazal çekirdeklerinin harıl harıl çalıştıkları görülür. Beynin içi Endorfinle, Dopaminle tıka basa dolmuştur. Aklın gücü bunlarla başa çıkmaya yetmez. Gelgelelim, sırsıklam aşıkların akibeti hep aynıdır: Testosteronun düşmesiyle delicesine tutkunun tükenmesi ve yerine oksitosin ve vazopressinin gelmesiyle "Canım yavrumuz"un bakım dürtüsü. Delicesine romantizmin altında yatan gerçek ne kara kaş ne de kara göz; sadece ve sadece genlerimizin sadakat ve yavru bakımı dayatması...

Tekrar baş aktörlerimize dönelim. Zoraki romantizmin kaçınılmaz gecesi sperm, yaklaşık 5-6 metre süren yolculuğunu takiben ilk karşılaşmasında yumurtanın etrafını çevreleyen, zona pellusida adı verilen kalın duvarları görür. Sabırla beklediği mutluluğa ulaşabilmek ve sevgilisinin içine girip, aşkının ateşinde erimek için son bir gayretle sıçrar ve sevgilisini kuşatan duvarları geçip, içine girer. Artık hedefe ulaşılmış, PAR'lar ışıdamaya başlamıştır! (Gönczy 2005; Wu 2007).

Spermin dokunuşuyla ışıdamaya başlayan PAR'lar için en mutlu an, yumurtanın çeyiz sandığının açılması ve içinden "yaşam iksiri" yani "P granülleri ve PIE1 molekülleri"nin çıkmasıdır. Hücresel seviyede bunlar, zigot dediğimiz yeni ilk hücrenin arka kısmında toplanır. Böylelikle zigot iki hücreye bölündüğünde, bu faktörler de sadece bir hücrede kalmış olur, diğer hücre ise bunları içermez. Bu faktörler, içinde buldukları hücrenin hiç değişmeden, olduğu gibi beklemesini sağlar. Bir bakıma, hücrede genetik materyalin çoğalmasını ve değişime uğramasını baskılamaktadırlar. Neticede, sperm veya yumurta ne ise bu hücreler de aynen onlar gibi kalır; çünkü ilerde yeni nesil yavrunun sperm veya yumurtası olacaklardır. Oysa diğer hücreler hemen değişime uğrayarak hızla çoğalmaya başlar ve sonuçta kas, sinir, bağırsak gibi vücut dokularını, bunlar da bedeni oluşturur. Gametler ise 'yaşam iksiri' sayesinde geldikleri gibi gamet olarak yaşamlarına devam eder.

İşte "yaşam iksiri" adını verdiğimiz bu moleküllerin yaptığı iş; bir ömür boyu sperm ve oosite ait ortak nükleik asitlerin, başka hiçbir faaliyette bulunmaksızın, sadece varlıklarını sürdürecekleri şekilde hayatlarını idame ettirmelerini sağlamaktır. Bir bakıma, binbir güçlkle ayakta kalabilmeye uğraşan beden hücrelerinin kiskanç saldırılarından koruyarak, yaşamın tadını çıkarmalarını sağlamak. "Bencil gametlerimiz!"

Sözün kısası, gerek sperm gerekse yumurta, nesiller boyunca gamet özelliklerini muhafaza etmişlerdir. Hiçbir zaman ölümcül vücut hücrelerine dönüşmezler. Daima gamet olarak kalırlar. Geçmişte de gamet olarak bu sayede kalmışlardı, gelecekte de kalacaklar. Ama dikkat edilir-

se korunan şey sperm ya da yumurtanın kendisi değil, bunların içerdiği genetik materyal, yani nükleik asitlerdir. O halde, “geçici” varlığımızın meyveleri olan yavrularımıza bizi kavuşturan bu “ölümsüz” zincire ne kadar teşekkür etsek yeridir.

DNA: Deoksiribonükleik asit; PAR: protease-activated receptors; PIE1: Üreme hücrelerini belirleyen bir protein (C₂H₂ zinc finger protein).

Basılı Kaynaklar:

1. Gönczy P, Ros L.S. Asymmetric cell division and axis formation in the embryo <http://www.wormbook.org>.
2. Jolly A. Lucy'nin Mirası. Kitap Yayınevi, İstanbul, 2004.
3. Martin E. The Egg and the Sperm: How Science Has Constructed a Romance Based on Stereotypical Male-Female Roles. *Signs: Journal of Women in Culture and Society* 16;485, 1991
4. Özgüven HD, Çiçek M. *Bilim ve Ütopya*, 212, 2012.
5. Wu J, Rose L.S. PAR-3 and PAR-1 Inhibit LET-99 Localization to Generate a Cortical Band Important for Spindle Positioning in *Caenorhabditis elegans* Embryos. *Mol Biol Cell*, 18;4470, 2007.

Prepubertal hastalarda fertilitenin korunması: Louvain Katolik üniversitesi'nde 5 yıllık deneyim

Wyns C, Curaba M, Petit S, Vanabelle B, Laurent P, Wese J-FX, Donnez J.
Hum Reprod 2011;26:737-747.

Onkolojik tedavilerdeki başarının artması ve benign patolojilere uygulanan gonadotoksik tedavilerin yaygınlaşması, bu tedaviler sonrası fertilitenin korunmasına yönelik uygulama tetkiklerinin yaşam kalitesi açısından önemli bir noktaya gelmesine neden olmuştur. 2006 yılında yapılan bir çalışmada genç kanser hastalarında fertilitenin korunma metotlarının kullanımının artması için teşvik edilmesi gerekliliği belirtilmiştir. 2000 yılında yapılan bir çalışmada spermatozoa üretmeyen prepubertal erkeklerde immatür testiküler dokunun (İTD) dondurulması ile spermatogonyal kök hücrelerin gelecekte kullanılabilmesi ve bunun etik olarak kabul edilebilir olacağı öne sürülmüştür. Bu yaklaşım deneysel olmakla birlikte 2007 yılında dondurma sonrası insan spermatogonyumunun hayatta kaldığı invitro olarak gösterilmiş ve yine 2008 yılında bu spermatogonyumların proliferasyon ve differansiye olma yeteneklerinin transplante dokularda devam ettiği gösterilmiştir. Fertilitenin tehdit eden tedavilerin major psikolojik ve travmatik sonucu erişkin hayatta fertilitenin kaybıdır. Yardımcı üreme tekniklerindeki yeni gelişmeler ve invitro gamet maturasyonuna artmış olan ilgi, infertiliteye yol açabilecek tedaviler öncesi immatür gametlerin ve kök hücrelerin ileride kullanılmak üzere dondurulmasına yönelik çalışmalarda artışa neden olmuştur. Buradaki çalışmada ise prepubertal ve peripubertal erkek çocuklarda fertilitenin korunması için İTD'nin saklanması klinik olarak uygulanabilirliği, böyle bir yaklaşımın doğuracağı yararlar ve böylesine bir uygulamanın hasta ve ebeveynleri tarafından kabul edilebilirliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2005-2010 yılları arasında gonadotoksik tedavi başlanmadan önce pediatrik hematolog ve onkologlar tarafından referans edilen ve İTD kriyoprezervasyonu yapılan bütün erkek çocuklar çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara gonadotoksik tedavi başlanmadan önce cerrahi olarak doku örnekleme yapılmış ve her çocukta yalnızca bir testise

biyopsi yapılmış ve biyopside testis volümünün %5'inden az bir kısmı alınmıştır. Alınan biyopsi örnekleri parçalara ayrılıp, anatomopatolojik örnekleme ve dondurma işlemi için saklanmıştır. Biyopsi örneğinde seminifer tübüllerin %50'sinden fazlasında bir ya da daha fazla spermatogonia varsa yoğun, bu rakam %25'inden az ise fakir olarak sınıflandırılmıştır.

Altmış iki pre ve peripubertal hasta İTD'in kriyoprezervasyonu için uygun bulunmuş, 52 hasta 12 yaşın altında, 10 hasta 12-16 yaş arasındaymış. 12-16 yaş arası 10 hastanın altısına semen örneği veremediği, ikisine azospermik olduğu ve ikisine de semen kalitesinin yetersiz olması nedeni ile İTD kriyoprezervasyonu yapılmıştır. Hastalardan alınan ortalama doku hacmi prepubertal erkeklerde 20mm³ iken peripubertal erkeklerde 42.4 mm³ olarak saptanmış ve %94 hastada anatomopatolojik analiz yapılmıştır. Alınan örneklerde pre ve peripubertal hastaların hepsinde spermatogonia izlenirken zengin patern oranı prepubertallerde %18, peripubertallerde %66.7 olarak gözlenmiştir. Doku alımı ve sonrasında hiç komplikasyon izlenmezken, hasta ve ebeveynlerin onayı alındıktan sonra %93.5 hastada bankada saklanmak üzere İTD kriyoprezervasyonu uygulanmıştır.

İTD kriyoprezervasyonu için toksik olması nedeniyle düşük konsantrasyonda 0.7M dimetilsülfoksit(DMSO) kullanılmış ve işlem sırasında DMSO'ye sukroz eklenerek, yavaş kontrollü soğutma tekniği kullanılmıştır. Soğutma tekniği ile ilgili 2008'de yapılan bir çalışmada sükrözla desteklenmiş düşük DMSO konsantrasyonunda yavaş kontrollü dondurma tekniği kullandıktan 6 ay sonra analiz edilen örnekteki insan spermatogonyumlarının proliferasyon ve differansiye olabildiğini gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarında İTD ile yapılan fertilitenin restorasyonu gelecek için ümit vermektedir. Günümüzde hiçbir insan dokusunda bunun uygulanabilirliği kanıtlanmamıştır. Bu gibi çalışmalarda, çocuklar ve ebeveynlerine,

yapılan uygulamanın deneysel doğası ve fertilitenin restorasyonu için kesin garanti verilemeyeceği hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir. Beş yıllık deneyimi içeren bu çalışmada İTD örneklerinin sadece spermatogoniya varlığında üreme potansiyeli olmasına ve bu uygulamanın halen deneysel aşamada olmasına rağmen uygun açıklama sonrasında ebeveynlerin büyük kısmı tarafından depolanmanın kabul edildiği saptanmıştır.

Önümüzdeki yıllarda hayvan deneylerinde başarılı

olduğu izlenen bu çalışmaların insan modellerine uygulanabilirliği ile ilgili araştırmaların sayısı artmalı ve bunun için aday olan gonadotoksik tedavi hastaları ve aileleri bu konuda doğru kişilerce ayrıntılı bilgi verilip teşvik edilmelidirler.

Çeviri:

Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prenatal dönemde annenin sigara kullanımının ve erişkin dönemde sigara kullanımının reproduktif hormonlara, semen kalitesine, boya ve beden kitle indeksine(BKİ) olumsuz etkisi

Ravnborg T.L., Jensen T.K., Andersson A.M., Toppari J., Skakkebaek N.E. Jørgensen N.
Human Reproduction vol 26 no5. 2011, (1000-1011)

Annenin prenatal dönemde sigara kullandığı erkeklerde testis hacimlerinde ve sperm kalitesinde düşüş izlenmektedir. Düşük sperm konsantrasyonları, hareketlilik ve normal morfoloji değerleri; dozla ilişkili olarak prenatal maruz kalan erkeklerde izlenmiştir. Yapılan araştırmalarda bu ilişkiyi destekler nitelikte anne karnında sigaraya maruz kalan kişilerde gonadlarda germ ve somatik hücre sayılarında azalma görülmüştür

1996-2006 yılları arasında Kopenhagen'da semen analizi için başvuran 4862 erkekte annenin gebelikte sigara kullanımı, şu anki sigara kullanımı ve hormon seviyeleri bilinen 3486 erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılara sigara içicisi olup olmadıkları, günlük sigara tüketimleri, anne gebe iken anne yada babadan birinin sigara içip içmediği, çocukluk döneminde evde sigara kullanan olup olmadığı, doğum ağırlığı ve boyu, pubertal değişimlerle ilgili soruların bulunduğu bir anket yapılmıştır. Katılımcılara fizik muayene, boy-kilo ölçümü, skrotal usg yapılmıştır. Semen ve hormon analizleri (FSH, LH, SHBG, Testosteron, İnhibin-B) yapılmıştır.

Katılımcıların %40'ının (n=1385) annesi gebelikte sigara kullanmıştır ve bu grupta sigara kullanımı annesi sigara kullanmayan gruba göre yüksek izlenmiştir (%41-%37 p=0.02). Annesi sigara kullanan grupta düşük doğum ağırlığı ve boyu, düşük erişkin boyu, yüksek BKİ ve düşük testis hacimleri tespit edilmiştir. Yine aynı grupta kriptorşidizm, erken puberte işaretleri (ses kalınlaşması, penis büyümesi ve pubik kıllanma) ve çocukluk döneminde pasif içicilik daha fazla izlenmiştir. Sperm parametreleri incelendiğinde bu grupta sperm konsantrasyonunda ve total sperm sayısında anlamlı düşüş ve morfolojide anlamlı olmayan hafif düşüş izlenmiştir (%6.4-%6.7). Semen hacminde ve motil sperm sayısında fark izlenmemiştir. İnhibin-B ve İnhibin-B/FSH oranında düşüklük izlenirken erişkin FSH oranlarında fark izlenmemiştir. Prenatal dönemde annenin sigara kullandığı ve erişkin dönemde sigara kullanmayan grupta SHBG değerlerinde düşüklük izlenmiştir ancak bu durum total tes-

tosteron seviyelerini etkilememiştir.

Çalışmada gebelik süresince annenin sigara kullanımı testislerin hem ekzokrin hem de endokrin kapasitesinde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Ek olarak fetal sigara maruziyetinin erken puberte ve kısmen azalmış son boy ve artmış BKİ ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. İnhibin-B'nin sperm sayıları ve inhibin-B/FSH oranının düşüklüğünün primer testiküler spermatogenetik kapasitede azalma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. İnhibin-B'nin düşük değerlerde(inhibin-B<150pg/ml) azalmış sperm sayıları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada median inhibin-B değerler 150pg/ml üzerinde tespit edilmiştir. Bu durumun maruz kalan grupta sperm sayıları maruz kalmayan grubun %80'i iken inhibin-B değerlerinin %90'ı olarak tespit edilmesini açıklamaktadır. Gebelik süresince sigara maruziyeti olan yetişkinlerde serbest testosteron düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışmada gösterilen son boy kısalığının; serbest testosteron yüksekliğine bağlı olarak erken ve hızlı pubertal gelişim olduğu düşünülmüştür. Yine bu serbest testosteron yüksekliğinin total testosterondaki yükselmeye bağlı olmadığı; SHBG seviyelerindeki azalmaya bağlı olduğu görülmüştür. Gebelik süresince annenin sigara kullandığı kişilerde erişkin dönemde sigara kullanımının semen kalitesini, FSH ve inhibin-B seviyelerini etkilemediği görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların yaşlarının küçük olması ve kısa süreli sigara kullanımı olması uzun dönemde sigara kullanımının bu parametreleri etkilemeyeceğini göstermediği belirtilmiştir.

Gebelikte annenin sigara kullanımının bulunduğu erkeklerde pubertenin erken başladığı, son boyun kısa olduğu, BKİ fazla olduğu, serbest testosteronun fazla olduğu, ve semen kalitesinin azaldığı gösterilmiştir.

Çeviri:

Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Testiküler peritübüler hücreler tarafından üretilen glial hücre kaynaklı nörotropik faktör spermatogonial kök hücre oluşumunu destekleyebilir

Spinnler K, Kohn FM, Schwarzer U, Mayerhofer A
Human Reproduction 25; 2010: 2181–2187

İnsan testis dokusunun peritübüler duvarı, ince, iğsi ve myofibroblastik özellik gösteren çok katlı peritübüler hücrelerden oluşmuştur. Bu hücreleri daha iyi incelemek için obstruktif azospermili ve fibrotik testis dokularından (HTPC-Fs) elde edilen, insan testiküler peritübüler hücrelerden (HTPCS) oluşan uygun bir model geliştirilmiş. Önceki çalışmalarda bu hücrelerin sadece kontraktıl özelliği yanında sinir büyüme faktörü (NGF) isimli nörotropinde salgıladığı gösterilmişti.

Seminifer tübül membranında bulunan spermatogonial kök hücreleri (SKH), lokal ve sistematik faktörlerin etkisiyle spermatogenezin uzun dönemde devamını sağlarlar. İn vivo ve in vitro çalışmalarda TNF- α ve FSH'ın sertoli hücrelerini uyararak glial hücre kaynaklı nörotropik faktör (GDNF) salınımını uyardığı böylece SKH'leri kontrol ettiği gösterilmiştir. Ayrıca fare, sıçan, sığır, maymun ve insan dokularında GDNF reseptörü GFR-alfa 1' de saptanmıştır.

Bu çalışmada normal spermatogenezli, bozulmuş spermatogenezli ve testiküler fibrozisli erkeklerin izole peritübüler hücrelerinden GDNF üretimi incelenmiş. Testis biyopsileri ve peritübüler hücreler immünohistokimyasal, laser mikrolezyon (LMD), RNA izolasyon, RT-PCR, cAMP assay ve GDNF enzim bağımlı immünosorbent yöntemiyle değerlendirilmiş. Aynı zamanda GDNF üretiminin mast hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan TNF- α veya triptase tarafından nasıl etkilendiği test edilmiştir.

Çalışmada insan testisindeki peritübüler hücrelerin, GDNF kaynağı olduğunu gösterilmiş. GFR α -1 pozitif hücreler, peritübüler hücre duvarına yakın bulunmuş ve bu hücrelerin spermatogonial kök hücrelerin uygun yere yerleşmesine katkıda bulunduğu öngörülmüş. Testiküler GDNF'nin ana üreticisinin sertoli hücreleri olduğu daha önce gösterilmişti. Yazarlar farklı olarak insan tübüler kompartmanlarında da LMD/RT-PCR yöntemini kullanarak GDNF mRNA'sını saptamışlardır.

Primer insan peritübüler hücre kültürlerinin kullanımı ile bu hücrelerin interlökin 6, monosit kemoatraktan protein 1, prototip nörotrofin-NGF gibi önemli birkaç medyator için kaynak olduğunu tespit edilmiştir. Nitekim peritü-

büler hücreler bazal koşullar altında TNF- α etkisiyle büyük miktarda nörotrofik büyüme faktörü salgırlar. İn vivo-in vitro yaptığımız LMD/RT-PCR çalışmalarında normal peritübüler duvarı ve fibrotik seminifer tübüllerinden GDNF üretildiği ve salgılandığını ve bunun da normal veya bozuk spermatogenezden etkilenmediği bulunmuştur.

HTPCs ve HTPC-Fs, FSH ya da LH reseptörü eksprese etmez fakat triptaz ve TNF- α için reseptöre sahiptir. Bu nedenle, peritübüler hücrelerin bağışıklık hücrelerinden köken alan parakrin faktörler tarafından yönetilmesi muhtemeldir. Bu önemli nokta ilginçtir çünkü sinyal moleküllerinin kaynağı mast hücre ve makrofaj sayısı bozulmuş spermatogenezli hastalarda önemli ölçüde artmıştır. TNF- α 'nın HTPCs'de NGF'ün üretim ve sekresyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Buna karşılık çalışmada testislerdeki immün hücreler tarafından üretilen TNF- α ve triptazın GDNF'e yanıt olarak spermatogonial kök hücrelerin uygun yere yerleşmesi ve peritübüler duvar hücrelerine katkıları olmadığı gösterilmiştir.

GFR- α 1 kabul edilen bir spermatogonial kök hücre belirteçidir ve insan-insan dışı primatlar da dahil olmak üzere incelenen tüm örneklerde spermatogonial kök hücre için sinyal kompleksinin bir parçasıdır. İmmünoreaktif GFR- α 1 insan testisinde seminifer tübülün bazal membranında bulunan peritübüler duvara ve sertoli hücrelerine çok yakın bulunan spermatogonial hücrelere benzeyen hücrelerde de tespit edilmiştir.

Bu anatomik pozisyon insan testisinde ve peritübüler duvar hücrelerinde yeni tanımlanmış GDNF-GFR- α 1 kompleksi içerdiği sonucunu ortaya çıkarmıştır. GDNF sekresyonu en azından in vitro immün hücre kaynaklı TNF- α ve triptaz gibi faktörlerden etkilenmez. Testiküler peritübüler hücreler GDNF salgılayarak sertoli hücrelerinin işlevlerini destekleyerek spermatogonial kök hücrelerin uygun yerlerine yerleşmesini sağlarlar.

Çeviri:

Uzm. Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Arıdoğan
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Azoospermik hastada spermatogenezin güçlü belirteci ESX1 gen ekspresyonu

Bonaparte E., Moretti M., Colpi G.M., et al.
Human Reproduction 2010; 25: 1398–1403

Spermatogenez normal obstrüktif azoospermili (OA) hastaların tamamında sperm, testiküler ince iğne aspirasyonu (TeFNA) veya testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile elde edilir. Non-OA'li (NOA) olgularda ise germ hücre aplazisi, spermatogenezin farklı evrelerinde bozulma veya matürasyon arresti (MA) görülebilmektedir. Bu hastalardan TESE veya mikro-TESE teknikleri kullanarak sperm elde edilebilmektedir. Yeni, faz spesifik spermatogenetik belirteçlerin tanımlanması ile daha da başarılı şekilde sperm elde edilebilir.

Erkek infertilitesinin çok çeşitli genetik sebepleri vardır. Bunlar arasında en sık görülenler kistik fibrosis transmembran gen değişikliği (CFTR) ile birlikte vas-deferensin konjenital yokluğu, y koromozom mikrodelsiyonları ve sıklıkla seks kromozomlarından kaynaklanan anormal karyotiptir. Androjen, FSH reseptör ve Kallman I gen mutasyonları da spermatogenez bozan endokrin nedenlerdendir. Bununla birlikte bozuk spermatogenezli olguların % 40'ının genetik nedeni henüz bilinmemektedir.

“Ekstraembriyonik spermatogenez homebox1” geni (ESX1, Xq22.2) testis, plasenta, beyin ve akciğerde bulunur. İn vitro ortamda bu gen mitotik siklinlerin parçalanmasını önler, aşırı sentezlenmesi ise siklin A ve B1 birikimi yaparak M-faz arrestine neden olur. Sitoplazmik C-terminal ucu siklin stabilizasyonu yaparken, N-terminal uç çekirdektedir ve transkripsiyonu baskılar.

Bu çalışmada spermatogenez normal veya bozuk olan tüm azoospermik testislerden örnek alarak, ESX1 geninin dizilimi, ekspresyonu ve epigenetik durumu incelenmiştir. En az 2 sperm analizinde azoospermi saptanan, normal karyotipli ve konjenital defekti olmayan 48 NOA'li, 33 OA'li 81 infertil hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Testiküler doku örnekleri TESE ve mikro-TESE yöntemleriyle alınmış, cerrahi esnasında subalbugineal dokudan da parça alınmıştır. Alınan örneklerin büyük kısmı histolojik inceleme, ufak parçalar ise DNA ve RNA ekstraksiyonu için kullanılmıştır.

mıştır.

Örnekler uygun yöntemlerle hazırlandıktan sonra aynı operatör tarafından mikroskopla incelenmiş ve en az 1 sperm elde edildiğinde sonuç pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Histolojik analiz ise şu şekilde tanımlanmıştır;

1. Komplet (c)SCOS, tübüllerde sadece sertoli hücreleri varsa
2. İnkomplet (i)SCOS, sertoli hücreleri yanında biraz germ hücre varsa
3. Maturasyon arresti(MA)
 - a. Tüm tübüllerde primer spermatosit safhasında durmuşsa (c)MA
 - b. Bazı tübüllerde varsa (i)MA
4. Hipospermatogenez
- 5- Normal spermatogenez

5. gruptaki olgular OA, diğerleri ise NOA olarak sınıflandırılarak, tüm incelemeler aynı patolog tarafından yapılmıştır. DNA ve RNA uygun yöntemlerle saklanıp, işlenmiştir. ESX1 gen dizilimini belirlemede ise PCR kullanılmıştır.

Spermatogenez bulgusu olan 65 örneğin 62'sinde (%95.4), spermatogenez olmayan (cSCOS) hastaların ise sadece %18.7'sinde ESX1 transkripsiyon tespit edilmiş. iSCOS'li bir, cMA'li 2 hastada transkripsiyon saptanmıştır. Hipospermatogenez (18) ve OA (33) tanısı olan olguların tamamında cerrahi tekniklerle sperm elde edilmiş ve ESX1 gen ekspresyonu gözlenmiştir. Spermatogenezin ciddi şekilde bozulduğu 30 hastanın 19 tanesine TESE uygulanmış ve 14'ünde ESX1 ekspresyonu ve sperm elde edilmişken, mikro-TESE uygulanan 11 hastadan sadece 3'ünde saptanmıştır. ESX1 gen ekspresyonu negatif olan 16 hastanın gen dizilimi yapıldığında olgun mRNA'nın olmadığı görülmüştür. Testiküler spesimenlerin analizine

baktığımızda ESX1 geninin promotor bölgesinin metilasyonunu gen ekspresyonu yapanlar da (%4.14), yapmayanlara (%7.09) göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.

Histoloji, ESX1 ve sperm elde etme arası ilişki incelendiğinde ESX1 transkripsiyonunun spermatogenez için oldukça önemli olduğu saptanmıştır. Seminifer tübüllerde veya kısıtlı fokal alanlarda germ hücrelerinin kısmi veya

tam varlığında ESX1 mRNA tespit edilebilirken, transkripsiyon yokluğunda germinal hücreleri görülememiştir. Sonuç olarak ESX1 geninin spermatogenez ve sperm elde etmede umut verici, yeni bir belirteç olduğu söylenebilir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Volkan İzol, Doç. Dr. İ. Atilla Andoğan
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

İnsan sperm protaminleri, DNA hasarı ve yardımcı üreme teknikleri arası ilişki

Simon L, Castillo J, Oliva R, Lewis SEM
Reprod Biomed Online 2011; 23: 724-734

Sperm DNA'sı zayıf tamir yeteneğinde olduğu için hasarlara karşı koruma önemlidir. Spermiyogenezis olarak adlandırılan sperm farklılaşmasının son evresinde sperm DNA'sı, protaminler yolu ile histon bağlarının yaklaşık %85'inin yenilenmesi ile sağlanan önemli bir yapılanmaya uğrar. İnsanlarda her ikisi 1:1 oranında bulunan protamin 1 (P1) ve protamin 2 (P2) olarak adlandırılan iki protamin vardır. Bu proteinlerin yeniden yapılanması koruyucu rolüne ilave olarak fertilizasyondan önce erkek genomu etkiler. Protamin oranındaki anomaliler erkek infertilitesi ile birliktedir.

Sperm DNA kırıklarının erkek infertilitesinde rol oynadığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Anormal sperm kromatin protaminasyonu ve oksidatif DNA hasarı arasında yakın ilişki olduğu ve zayıf kromatin şekillenmesinin sperm DNA hasarının esas nedeni olduğu belirtilmiştir. Zayıf protamin paketlenmesi aynı zamanda fertilizasyon oranları ve erken embriyo gelişimini etkileyen kötü yardımcı üreme teknikleri sonucu ile de birliktedir.

Bu çalışmada, ilk defa direkt protamin ölçümü ve COMET assay ile gösterilmiş DNA fragmentasyonu arasındaki ilişkinin IVF ve ICSI sonuçlarına etkisi incelenmiştir.

IVF tedavisi uygulanan 73 erkek ve ICSI tedavisi uygulanan 24 erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuçlar IVF için kullanılan 606 oosit ve ICSI için kullanılan 218 oosit bazında değerlendirilmiştir. Comet assay ve protamin ölçümü tüm semende ve gradient yöntemi ile hazırlanmış semen de yapıldı. Fertilizasyon 12-16 saat sonra değerlendirildi ve 24-48 saat sonra 1-2 embriyo transferi (ET) yapıldı. İnteruterin gebelik ise ET'den 5 hafta sonra yapılan USG'de fetal kalp atışlarının izlenmesi ile konfirme edildi. DNA kırığı tek-hücre jel elektroforez (COMET) assay ile değerlendirildi. Protamin ekspresyonu Castillo ve arkadaşlarının tanımladığı yöntemle yapıldı. DNA fragmentasyonu, bazal ve hazırlık sonrası semen P1/P2 oranı ve protamin içeriği, fertilizasyon oranı ve embriyo kalitesi ile yardımcı

üreme tekniği sonuçları değerlendirildi.

Anormal morfoloji ile P1/P2 oranları pozitif korelasyon göstermekteydi ($r^2=329$, $p=0.004$). Sperm DNA fragmentasyonu anormal yüksek P1/P2 oranlarında daha fazla idi. Sperm DNA hasarı ile progresif motilite arasında negatif ilişki vardı ($r^2=-306$, $p=0.008$). DNA fragmentasyonu ve hasta yaşı arasında da pozitif ilişki saptandı ($r^2=266$, $p=0.023$). Yaş ve protamin arasında ise ilişki yoktu. Hazırlık sonrası spermelerde DNA fragmentasyonu, P1-DNA içeriği, P2-DNA içeriği ev total P1+P2 DNA içeriği doğal semen ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda azalmıştı; buna karşın P1/P2 oranında fark izlenmedi. Erkek infertilitesi olarak değerlendirilen olgular kadın faktör veya idiyopatik infertil olgulara göre daha yüksek DNA hasarı ve daha yüksek P2-DNA oranına sahiptiler. Anormal P1/P2 oranı idiyopatik infertil çiftlere %62 idi.

IVF sonrası fertilizasyon oranı gerek bazal gerekse gradient ile hazırlık sonrası sperm DNA fragmentasyonu ve P1/P2 oranı ile negatif ilişkili idi. Fertilizasyon hızı (%70'den fazla) düşük protamin oranı (P1/DNA, P2/DNA ve P1+p2/DNA) ve P1/P2 oranı ile birlikteydi. DNA fragmentasyonu %0-40 arasında spermatozoalarda fertilizasyon oranı %83,2±5,1; %41-60 arasında ise 64,4±3,9 ve %61-100 ise 44,1±7,7 idi.

İyi kaliteli embriyo gelişimi yine her iki semen grubunda düşük DNA fragmentasyonu olanlarda daha fazla idi. Embriyo kalitesi DNA fragmentasyonu, protamin içeriği, P1-DNA, P2-DNA ve P1+P2-DNA ile negatif ilişkili idi.

IVF siklusu sonrası sperm DNA fragmentasyonu gebe olmayan çiftlerde ($n=58$) gebe çiftlere ($n=15$) göre hem doğal semen hem de hazırlama sonrasında daha yüksek idi. Sperm DNA hasarı klinik prognostik olarak kullanıldığında IVF sonrası başarılı gebelik saptanmasında bazal semen için 4,5 sınır değerinde %52, hazırlık sonrası spermeler için 2.63 sınır değerinde %42 belirleyici olduğu gösterildi.

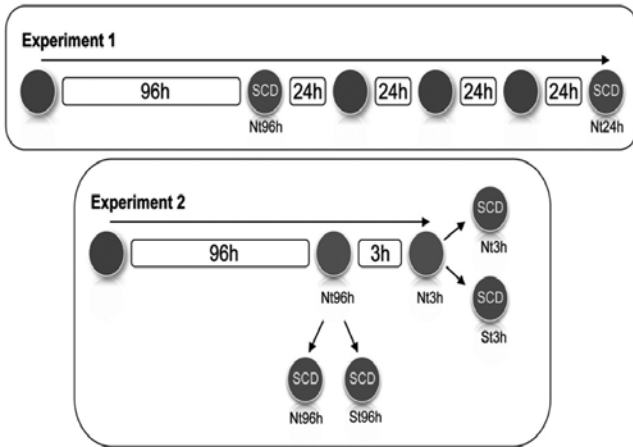
ICSI uygulamasında gebe olan ve olmayan çiftler arasında DNA fragmantasyonu bakımından fark belirlenmedi. Diğer taraftan DNA fragmantasyonu ICSI'de fertilizasyon oranı ve embriyo kalitesi ile ilişkili

^ b t e SNv
x A h bti n c ri

Cinsel perhiz süresinin kısalması ejakülattaki sperm DNA fragmentasyonunu azaltıyor

Gosalvez J, Gonzalez-Martinez M, Lopez-Fernandez C, Fernandez JL, Sanchez-Martin P.
Fertil Steril 2011; 96: 1083-6

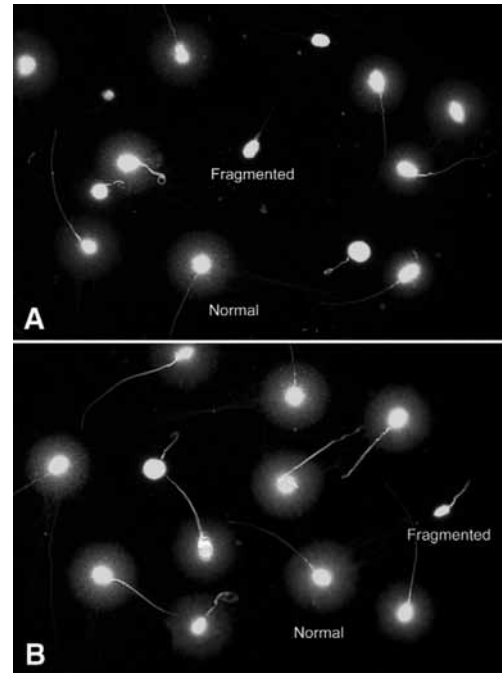
Sağlıklı gebelik için düşük sperm DNA hasarı önemli bir faktördür. İnseminasyon öncesi erkeğe 3-4 günlük cinsel perhiz önerilir. Bu uygulama, sperm parametrelerini değerlendirmede laboratuvarlar arasında homojenizasyonu sağlasa da üreyebilme başarısını arttırdığına dair bilimsel kanıt yoktur. Yapılan çalışmalar uzamış cinsel perhiz süresinin bazı semen parametrelerini olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmanın amacı tekrarlayan ejakülasyonların sperm DNA fragmentasyonu (SDF) üzerine olan etkilerini araştırmaktır. İki farklı deney yapılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: Deneylerin tasarımının gösterimi

Birinci deneyde 21 normozoospermik erkeğin 4 günlük cinsel perhiz sonrasında SDF düzeyleri (Nt96h) hesaplanmıştır. Sonra her birey, 24 saatte bir, 4 gün boyunca her gün ejakülata verdi ve son ejakülata SDF düzeyi (Nt24h) hesaplanmıştır. İkinci deneyde ise 12 gönüllünün, 96 saatlik cinsel perhiz sonrası bazal SDF düzeyleri (Nt96h) hesaplanmıştır. Ardından ilk ejakülasyondan 3 saat sonra tekrar semen örneği (Nt3h) alınmıştır. İkinci deneyde her örnek ikiye bölünerek biri direkt incelemeye alınırken (Nt96h/Nt3h), diğesinde sperm seçimi için standart yoğunluk gradiyent santrifüj uygulaması kullanılmıştır (St96h/St3h).

SDF, sperm kromatin dağılım paterninin kullanıldığı Halosperm tekniği ile analiz edilmiştir. Yapılan kontrollü DNA denatürasyonu sonucu, DNA hasarı olmayan spermatozoların oluşturduğu halolar floresan mikroskopi ile görüntülenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2: SDF halolarının floresan mikroskopik görünümü

Kısa perhiz süreli ve sperm seçimi tekniğinin uygulandığı kombinasyonun geniş ve homojen kromatin dağılım haloları oluşturma eğiliminde olduğu görülmüştür. İlk deneyde Nt96h ortalaması $26,9 \pm 11$ iken bu değer Nt24h'de $19,6 \pm 8,4$ 'e kadar düştü. SDF düzeyinde saptanan %25'e yakın bu azalma anlamlı bulunmuştur ($p=0.031$). İkinci deneyde ise Nt96h: $22,2 \pm 7,4$ ve St96h: $17,0 \pm 5,5$ olarak saptandı. Ayrıca Nt3h: $20,8 \pm 6,7$ ve St3h: $10,8 \pm 6,3$ değerlerindeki farklılık da anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$). 3 saatlik cinsel perhiz sonrası toplanan sperm örneklerinde sperm seçimi yapıldığında bu azalmanın daha da belirgin

olduğu görülmüştür. SDF üzerine olan etkiye bir bütün halinde bakılacak olursa, Nt96h ile St3h karşılaştırıldığında %48'e varan, etkin bir SDF azalması saptanmıştır (p=0.003).

Kısa aralıklarla tekrarlı ejakülasyonlar ve sperm seçimi ile SDF etkili olarak azaltılmaktadır. Erkek faktörlü infertilite olgularında benzer etkiyi görmeyi bekleyemeyiz. Yapılan çalışmalarda ılımlı oligozoospermik olgularda sperm motilite ve morfolojisinin 1-2 günlük cinsel perhizden sonra optimal olması nedeni ile en az bir günlük cinsel perhiz önerilmektedir. SDF oranı seminifer tübülde epididim geçiş sırasında muhtemel oksidatif strese bağlı olarak anlamlı derecede artar ve testiküler spermde ejakülat spermine göre daha düşüktür. Bu yüzden sperm hücre DNA'sının daha iyi olması için testis biyopsisi önerilir. Ancak testiküler hasarlı azoospermilerde, obstrüktif azoospermilere oranla daha yüksek SDF görüldüğünden bu uygulama azoospermik olgularda uygun değildir. Eğer epididimdeki oksidatif stres SDF'yi artırıyorsa, epididimde bekleme süresinin uzaması SDF'yi artıracaktır, kısalma-

sı ise testis dışı SDF artışını önleyecektir. Ancak bu konuda literatürde yeterli kanıt yoktur. Araştırmacıların üzerinde durduğu hipotezlerden biri, tekrarlı ejakülasyonlar sonrası immatür sperm üretiminin fragmente DNA içeren sperm oranını arttırdığı ve immatür spermelerin yoğunluk gradyent santrifüj ile tam olarak seçilemediği, bu yüzden sade ve seçilmiş sperm örnekleri arasında SDF açısından büyük fark olmasıdır. Bu uygulamanın SDF'yi azalttığı geçerli bir kanıt gibi görülse de tekrarlı ejakülasyonlar sonucu semende oluşumu kompanse edildiği düşünülen reaktif oksijen radikalleri ve diğer serbest radikallerin muhtemel oksidatif etkileri açısından daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır. ICSI'nin gerekli olduğu olgularda kullanılacak spermin DNA kalitesini arttırmak için, kısa aralıklı ejakülasyon ve sperm seçimi uygun strateji olabilir.

Çeviri:

**Dr. Muharrem Özkaya, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Demirtaş
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı**

Spermde oksidatif deoksiribonükleik asit hasarının klinik gebelik oranına negatif etkileri intrauterin inseminasyonda varken intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda yoktur

Thomson LK, Anne Zieschang J, Clark AM.
Fertil Steril 2011; 96: 843-7

Spermdeki deoksiribonükleik asit (DNA) kırılmalarının hem doğal hem de yardımla üreme tekniklerine (YÜT) etkisi değerli bir bilgi olarak tanınmaya başlamıştır. Sperm DNA kırıklarındaki artış in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonrası gebelik oranını azaltmakta, düşük oranını arttırmakta, ICSI ve intrauterin inseminasyon (IUI) sonrası gebelik oranını düşürmektedir. Sperm DNA hasarıyla ilgili diğer endişe de hasarlı spermatozoa kullanılarak gebelik elde etmektir. Bu durumda hasarlı genetik materyale sahip kuşaklar oluşacaktır. Spermde DNA hasarına sebep olan mekanizma tam olarak açıklanamasa da bu gibi etkiler laboratuvarda ısı, radyasyon, oksidatif stres ile oluşturulabilmektedir. Oksidatif stres bunlar içinde sperm DNA hasarından en çok sorumlu tutulan etkindir. Sperm DNA'sına oksidatif stresin hasarı için faydalı bir belirteç oksidatif maruziyet sonucu oluşan ve DNA kırıkları ile doğru orantılı olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)'dir. 8-OHdG'nin semen parametreleriyle de ters orantısı mevcuttur. Sağlıklı bireylerde gebelik için geçen süreyle de doğru orantısı gösterilmiştir. Son zamanlarda sperm DNA'sına oksidatif hasar embriyo kalitesini, ICSI ve IVF sonrası gebelik oranlarını etkileyeceği için YÜT'te DNA 8-OHdG miktarı çalışılmaktadır. Ancak günümüze dek IUI'da oksidatif DNA hasarı ve 8-OHdG miktarı çalışılmamıştır. Bu çalışma IUI ve ICSI'de kullanılan spermelerde hem DNA kırıkları hem de oksidasyona bağlı DNA hasarının ölçülmesi, bunun fertilizasyon ve gebelik oranlarına etkisinin ortaya konması amacıyla tasarlanmıştır. Çalışmaya 48 ICSI ve 53 IUI adayı alınmıştır. Spermdeki DNA kırıkları TUNEL yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Oksidatif DNA hasarı 8-OHdG yöntemi ile ölçülmüştür.

Sonuçlara göz atıldığında sperm DNA kırığı yüzdesi ve 8-OHdG seviyesi doğru orantılı olarak bulunmuştur ($p < 0.01$). Gebelik gerçekleşen ve gerçekleşmeyenlerde DNA kırık oranında anlamlı farklılık oluşmamıştır. Aynı durum IUI siklusla-

rı için de geçerlidir. 8-OHdG miktarı da gebe olan ve olmayanlarda anlamlı fark göstermemiştir. IUI ile gebe kalanlarda 8-OHdG anlamlı düşük gözlenmişken ($p < 0.001$); ICSI grubunda aynı sonuç elde edilememiştir. IUI sikluslarında gebelik için 8-OHdG eşik değeri %11.5'tir (%69 duyarlılık ve %90 özgüllük). Sperm DNA kırığı yüzdesi veya 8-OHdG ile fertilizasyon arasında ilişki bulunamamıştır.

Bu çalışma IUI sonrası gebelik başarısını öngörmek için spermde 8-OHdG seviyesini ilk kez gündeme getirmiştir. Aynı zamanda ne 8-OHdG'nin ne de DNA kırık oranının ICSI sonuçlarını etkisi olduğu görülmüştür. Çalışmada gebelikle sonuçlanan gruptaki sperm 8-OHdG seviyesi çarpıcı derecede düşüktür. Oksidatif stres ve reaktif oksijen radikalleri önce 8-OHdG oluşumuna ardından çift DNA ipliği kırığı oluşumuna yol açarlar. Yani 8-OHdG seviyesi yüksek spermatozoalar kadın üreme sisteminde ilerlerken daha çok DNA kırığı oluşması muhtemeldir. Yanısıra, 8-OHdG varlığının kendisi de paternal genomun yanlış aktivasyonuna neden olabilir ki DNA'da 8-OHdG artışının gen ekspresyonunu arttırması buna delil olarak gösterilebilir. DNA hasarının ICSI başarısından bağımsız olmasına sebep olarak doğal seçilimin atlanarak el ile sperm seçilmesi ve oosite transfer edilmesi gösterilebilir. Bu çalışma fertilitede sperm DNA hasarı konusuna YÜT başarısında 8-OHdG'nin rolünü kazandırması bakımından önemlidir. Ayrıca erkek infertilitesinde DNA kırık tespiti ve klasik semen analizinin yanı sıra, 8-OHdG seviyesinin ölçümünün de yapılabileceğinin altı çizilmelidir. Diğer tedavi yöntemlerinde ve diğer üreme hücrelerinde 8-OHdG'nin rolü ve mekanizmasının açıklığa kavuşması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. İbrahim Üntan, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Demirtaş
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Sperm motilitesinde aminopeptidaz N/CD13 ve nötral endopeptidaz/CD10'un kontrolü

Subirán N, Pinto FM, Agirregoitia E, Candenás L, Irazusta J.
Asian J Androl. 2010;12(6):899-902.

Sperm motilitesi doğal yolla üreme için gerekli olup, şu anda erkek faktörlü infertilitenin en önemli prediktörüdür. Sperm hücreleri kadın genital sisteminde transportu sırasında birtakım değişikliklere uğrar. Sperm fallop tüplerine vardığında ileri derecede motilite kazanmalıdır. Aminopeptidaz N (APN)/CD13 ve nötral endopeptidaz (NEP)/CD10 insan sperm hücrelerinde bulunan yüzeyel membran enzimleridir ve kapasitasyon yeteneği kazanmamış spermelerin sperm hareketinin düzenlenmesiyle ilişkilidir. Çalışmanın amacı kapasitasyon yeteneği kazanan spermatozoada APN ve NEP ilişkisini araştırmaktır. Çalışma için Basque şehir üniversitesi ve Cruces hastanesi etik komitesinden onay alınmıştır.

Çalışmada, Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre normozoospermik hastalardan, 2-3 günlük cinsel perhiz sonrasında masturbasyon ile alınan sperm örnekleri kullanılmıştır. Örnekler steril kaplara alınmış ve işlem öncesinde 30 dakika boyunca 37°C'de likefiye edilmişlerdir. Spermatozoa swim up prosedürünü takiben sürekli Percoll gradienti (%40-%80) kullanılarak izole edilmiş ve G-IVF (Vitrolife, Göteborg, Sweden)'de %5 CO₂'de 37°C'de 5 saatte kapasitasyon kazanmışlardır. İzole edilen sperm 50x10⁶ hücre/ml olacak şekilde tekrar süspanse edilmiş ve APN'nin spesifik inhibitörü olan leuhistin (Calbiochem, La Jolla, CA, USA) (100 µmol L⁻¹), NEP'in spesifik inhibitörü olan thiorphan (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA). (1 µmol L⁻¹), ya da ilgili kontrol alikotlar (solüsyon veya süspanسیونun bir kısmı) ile inkübe edilmişlerdir. Bu konsantrasyonda her iki enzim de tamamen inhibe olmuştur. Ölçülen parametreler motil sperm yüzdeleri, WHO önerilerine göre hareket parametreleri; **ileri hızlı hareketli sperm (grade A), ileri yavaş hareketli sperm (grade B), yerinde hareketli (grade C), hareketsiz sperm (grade D), ileri hareketli sperm (grade A+B) ve diğer parametreler;**

Curvilinear velocity (VCL): Spermelerin normal olarak yaptığı hareket sırasındaki hızıdır.

Straight Line Velocity (VSL): Sperm doğrusal hızıdır.

Average velocity (VAP): Sperm ortalama gittiği yörünge hızıdır.

Linearity indeks (LİN=VAP/VCL): Sperm hareketinin doğrusallığıdır.

Straightness index (STR = VSL/VAP)

Oscillation index (WOB = VAP/VCL)

Sperm başının lateral hareketinin amplitüdü (ALH): Sperm normal hareketi (VCL) esnasında ortalama yörüngeyi sağa sola yaptığı sapmaların ortalama yörüngeye olan uzaklığıdır.

Beat-cross frequency (BCF): Aktif yörüngeyi (VCL), ortalama yörüngeyi (VAP) kestiği an sayısıdır.

Çalışma sonunda; APN/CD13 ve NEP/CD10'un leuhistin ve thiorphan ile inhibisyonu sperm motilitesinde düzelmeye sebep olmuştur fakat leuhistin ve thiorphan inhibisyonu sonrasında spermatozoa belirgin bir şekilde farklı bir yörünge çizmişlerdir. Leuhistin tedavisinin ardından, inhibitörün VCL, ALH ve BCF'yi artırmasına bağlı olarak, sperm hücreleri daha asimetric yönde hiperaktivasyon karakteri göstermiştir. Bu parametrelerin yüksek seyretmesi önemlidir çünkü fallop tüp istmusuna sadece hiperaktivasyona sahip sperm ulaşabilir ve bu sperm zona pellucidaya penetre olabilir.

Thiorphan inkübasyonundan sonra, sperm hücrelerinin tüm velocity değerleri (VCL, VSL, VAP), LİN ve BCF artmış; ALH değişmeden kalmıştır. Buna bağlı olarak kontrol alikotlardaki ileri hareket karakterlerinden daha düzenli yörüngeler göstermişlerdir.

Sonuçta sadece düzenli ve ileri iyi hareketli sperm kadın üreme sistemi boyunca iyi hareket edip yüzebilir. Çalışmaya göre APN/CD13 ve NEP/CD10 ile sperm hareketinin farklı yönleri kontrol edilebilir ve hem leuhistin hem thiorphan spermatozoanın farklı fonksiyonel evrelerinde sperm hareketliliğine faydalı olabilir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Ali Akkoç

Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

In vitro likopen ilavesi insan sperm DNA'sını oksidatif hasardan koruyabilir

Zini A, Gabriel MS, Libman J
Fertil Steril 2010; 94:1033-1036.

Yardımcı üreme için gerekli olan sperm hazırlama işlemleri potansiyel sperm hasarına neden olan reaktif oksijen radikallerinin fazla miktarda açığa çıkmasına neden olabilir. Reaktif oksijen radikallerinin sperm motilitesi ve canlılığını azaltan sperm membran lipid peroksidasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda sperm DNA ve kromatin hasarına da yol açmaktadırlar. Anti-oksidanların sperm hazırlanmasında kullanılması iatrojenik sperm hasarını önlediği gösterilmiştir.

Likopen pro-oksidan etkili ve anti-oksidan özellikleri olan lipofilik bir karotenoiddir. Karotenoidlerin anti-oksidan aktivitesi genellikle katalitiktir ve bu anti-oksidanlar serbest oksijenleri etkili bir şekilde doyurabilir ve peroksil radikallerine engel olabilirler. Yapılan in vitro çalışmalar likopenin lipidleri önleyebildiğini ve DNA'yı oksidatif hasardan koruyabildiğini göstermiştir.

Erkek üremesinde likopenin fizyolojik rolü hakkında bilinenlerin çok az olmasına rağmen rölatif olarak testislerde likopenin yüksek konsantrasyonlarda olduğu ve spermatogenezde anti-oksidan olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada erkek üremesinde, likopenin potansiyel rolüne bakış ve likopenin anti-oksidan özelliklerini gözden geçirilmesi ve oksidatif stresin aracılık ettiği sperm disfonksiyonu ve DNA hasarında likopenin etkisi araştırılmıştır.

On iki fertil donörden 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası alınan ejakülat örneği dansite gradient santrifüj yöntemine göre hazırlandı. Yüksek dansiteli gradient fraksiyonundan elde edilen 1×10^7 spermatozoa 25°C 'de, 30 dakika likopenli (0, 2, 5 $\mu\text{mol/L}$) ortamda inkübe edildi. Daha sonra aynı numuneler 25°C 'de 2 saat 50 $\mu\text{mol/L}$ hidrojen peroksitli (H_2O_2) ve hidrojen peroksitsiz ortamlarda inkübe edildi. Her bir deneyden önce ve sonra sperm motilitesi değerlendirilerek kaydedildi. 2×10^6 spermatozoa sperm DNA hasarını değerlendirmek için toplandı ve dondurul-

du. Sperm DNA hasarı sperm chromatin structure assay ile yapıldı ve Sperm DNA fragmentasyon indeksi olarak sonuçlar verildi.

Sperm motilitesinin H_2O_2 inkübasyonu sonucu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaldığı izlendi (% 29 ± 15 vs. % 73 ± 4). Likopen ile yapılan muamelelerin H_2O_2 ile muameleden sonra sperm motilitesindeki azalmayı engelleyemediği izlendi. .

Sperm DNA hasarı kontrol grubunda 2 saatlik inkübasyondan sonra anlamlı artış göstermedi. H_2O_2 ile inkübasyon DFI'inde anlamlı derecede artışa neden oldu (% 30 ± 39 vs % 11 ± 15). Likopen 5 $\mu\text{mol/L}$ ile yapılan tedavi öncesi işlem H_2O_2 'nin neden olduğu DFI'ini azaltırken (% 8 ± 8 vs % 30 ± 39), 2 $\mu\text{mol/L}$ likopen ile azalma anlamlı izlenmedi.

Bu çalışmaya ait bulgular klinik pratik ile ilişkilidir. Özellikle yardımcı üreme için sperm hazırlanması kontaminasyon, lökositlerden temizleme, anormal spermatozoa ve seminal plazma açısından etkili olmak zorundadır. Aynı zamanda oldukça motil sperm sayısına olanak vermelidir. Bununla beraber, bu işlem iatrojenik sperm hasarına da neden olmamalıdır. Sperm DNA hasarının minimum olması yardımcı üreme teknikleri sonuçlarını olumsuz etkilediği için son derece önemlidir. Çalışmalar göstermektedir ki; DNA hasarının ICSI ve IVF sonrası gebelik oranlarına etkisi anlamlı değildir. Bununla beraber son değerlendirmeler ICSI ve IVF sonrası düşük gebelik oranlarının DNA hasarındaki artışla ilgili olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın sonuçları insan spermatozoasının in vitro oksidatif strese karşı duyarlılığını göstermekte ve aynı zamanda likopenin sperm motilitesi ve sperm DNA bütünlüğüne olan etkilerini öne çıkarmaktadır.

Çeviri:

Dr. Erdal Alkan, Prof. Dr. M. Murad Başar

Memorial Şişli Hastanesi, Üroloji & Androloji Bölümü

Varikoselde endotelin 1 ve reseptörlerinin artmış ekspresyonu: İmmunohistokimyasal bir çalışma

Gyftopoulos K, Chondrogianni C, Papadaki H.
Fertil Steril 2011;95: 2554-6

Varikosellerin %85'inden daha fazlasının bilateral olduğunu ortaya koyan çalışmalar, önceki teorilerin (nutcracker fenomeni, sol spermatik ven uzunluğundaki artış gibi) bilateral varikozel prevalansındaki yüksekliği açıklamada yetersizliğini ortaya koymuştur. Alt ekstremitenin kronik venöz yetmezliğinde primer etiolojinin, doğuştan venöz duvar zayıflığı ve endotel disfonksiyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Varikoz spermatik ven gelişiminin, dilate venlerin duvarlarındaki endotelin 1 (ET-1) üretiminde ve ET reseptör düzeyinde (ETA ve ETB) doğuştan endotelial eksen malfonksiyonu nedeniyle olduğu varsayımı mevcuttur.

Varikoselli 55 hastanın varikoz spermatik ven örnekleri alınmıştır. Subinguinal insizyon hattındaki subkutan venler de kontrol grubu olarak alınmıştır. Örnekler, ET1, ETA ve ETB ile boyanmıştır. İmmunoreaktivite, boyanmanın yoğunluğu ve dağılımına göre semikantitatif bir metot ile (Histoskor/ H-skor) değerlendirilmiş (0: immunoreaktivite hücrelerin <%10, 1: hücrelerin %10-35'i, 2: hücrelerin %35-70'i, 3: >%70'de). Boyanma yoğunluğu ise; 0: negatif, 1: zayıf, 2: orta, 3: güçlü boyama olarak kaydedilmiş. Varikoz venlerin lümeni, birkaç kesitte lümenin daralması ile sonuçlanan, tunika intima'nın kalınlaşması ile genellikle dilate olarak saptanmış. ET-1, çoğunlukla hem varikoz venlerin hem de kontrol venlerinin tunika media'sında lokalize bulunmuştur. H skoru, varikoz spermatik ven ve kontrol venleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış. Endotelin ETA ve ETB reseptörleri hem kontrol hem de varikoz venlerin tunika media'sında benzer şekilde eksprese edilmiş. Kontrollere göre, varikoz venlerde her iki reseptörün yoğunluğu ve dağılımı anlamlı olarak daha yüksekmış. Farklı derecelerdeki varikosellerde ise ET-1, ETA ve ETB reseptörlerinin ekspresyonları açısından anlamlı fark bulunmamış. ET-1, ETA ve ETB, varikoz venlerde kontrol grubuna göre, beklenildiği gibi azalmayıp, aksine anlamlı olarak artmış. Varikoz sper-

matik venlerde ET-1, ETA ve ETB'nin aşırı ekspresyonunun olası açıklaması, endotelial fonksiyon üzerine kayma gerilimi (shear stres) etkisi nedeniyle olabileceği ifade edilmiştir. Mekanik olarak gerilme ve kayma gerilimine yanıt olarak, ET-1 ve reseptörlerinin artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Yüksek intraluminal basınca sekonder yanıt olarak, endotel tarafından ET-1 ve reseptörlerinin artmış üretiminin bu sonuçları açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Yıldız ve arkadaşları, spermatik vendeki artmış venöz basıncın özellikle sol tarafta varikozel gelişiminden önce olduğunu ileri sürmüştür. Sunulan çalışmada, bilateral varikosellerle karşılaştırıldığında her iki taraftaki venlerin ET-1 ve reseptörlerinin ekspresyonunda fark olmadığı saptanmış. Primer nedenlerden bağımsız olarak, spermatik venlerdeki artmış intraluminal basınç ve kayma geriliminin sekonder olarak ET-1 reseptör ekseninde aktivasyona yol açan ilk travma olabileceği vurgulanmış.

Takahashi, kronik hipoksinin pulmoner venlerde ET-1 ve ETA/ ETB reseptörlerinin ortak ekspresyonunun artışı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. İmmunohistokimyasal olarak ET-1 ve reseptörlerinin lokalizasyonu, hipoksiye cevap olarak media tabakasında kalınlaşmanın olduğu yere karşılık gelmektedir. Varikoz spermatik ven endoteliumunun çoğunlukla venöz stazdan dolayı hipoksik şartlara maruz kalması olasıdır ve bu da sekonder olarak, endotelin ekstenli aktivasyon ile sonuçlanmaktadır. İntima ve media tabakalarının her ikisinde ET-1 overekspresyonu, neointima oluşumu ve duvar kalınlaşması ile sonuçlanan ETA reseptör bağlanmasıyla, düz kas hücrelerinin proliferatif yanıtını stimüle etmektedir. Sunulan çalışmada; varikoz ven morfolojisinin normal vene göre, media ve intima kalınlaşması, fokal hipertrofi ve neointimal oluşumu gibi belirgin değişiklikler gözlenmiş. Alt ekstremitte, pulmoner, veya interpozisyon ven greft çalışmalarından çıkarılan tahminler olan mevcut hipotezlerin gözden geçirilmesi gerektiği ileri sürülmüştür.

Variköz ven duvarında ET-1'in intrinsek under ekspresyonunun, varikösel gelişiminde bir rol oynayabileceği hipotezinin aksine, variköz venlerde ET-1, ETA ve ETB reseptörlerinde bir artış olduğu, bunun da olasılıkla sekonder bir durum olduğu belirtilmiştir.

Çeviri:

Dr. Mustafa Eren, Prof. Dr. Sefa Resim

**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı**

Mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu sonrası doku sindirimi ve kapsamlı sperm aramanın rolü

Ramasamy R., Reifsnnyder J.E., Bryson C., Zaninovic N., Liotta D., Cook C.A.
Fertil Steril 2011; 96: 299–302)

Mikro-TESE esnasında operasyon odasında (OR) sperm her zaman saptanamamaktadır. Bu nedenle, sperm bulma şansını arttırmak için enzimatik tedavi ile mekanik olarak işlenmiş testis dokusunun taraması yapılabilir. Amaç, OR'de sperm saptanamadığında laboratuvar da sperm bulma olasılığını bildirmektir.

Nonobstruktif azospermi nedeniyle mikro-TESE yapılan 1054 hasta retrospektif olarak analiz edilmiş. Mikro-TESE, kadın partnerin oositinin toplanmasından bir gün önce yapılmış. Testis dokusunun mekanik olarak doğrama işlemi, ince uçlu makasla N-2-hydroxyethylpiperazine- N'-2-ethanesulfonic asid eklenmiş sperm kültür ortamında yapılmıştır. Sperm sayısı, faz kontrast mikroskopta x200 büyütmede ölçülmüş. Eğer OR'de sperme rastlandıysa, işlem başarılı sayılmış ve sonlandırılmıştır. Eğer sperm saptanamadıysa, işlem birkaç saat boyunca, birçok örnek toplanana kadar devam ettirilmiştir. Enzimatik sindirme, sadece intraoperatif olarak spermatozoa tespit edilmeyen olgularda gerçekleştirilmiştir. Bu olgularda, testiküler doku DNase 1 25µg/ml ile kombine edilmiş kollajenaz tip 4'e (1,000 IU/mL) maruz bırakıldı. Doku, kollajenazla 1 saat inkübe edilmiştir. Süspansiyon 500 x g de 5 dk iki kez santrifüj edilmiş. Pellet de spermatozoa tespit edilmediğinde, süpernatant 2 kez 1500 ila 3000 devirde 5 dakika daha santrifüj edilerek pellet incelenmiştir. Her iki pellet 20 ila 200 µl aralıktaki vasatta yeniden süspansiyon haline getirilmiş ve sperm gözlenmediğinde, tekrar süspansiyon edilen örnekler ayrı ayrı 8-µl damlacıkla mikroskop altında x400 büyütmeyle incelenmiştir.

Mikro-TESE yapılan 1054 erkeğin, 553 tanesinde (%52.4) intraoperatif olarak sperm saptanmıştır. Kalan 501 erkeğin 35'inde (%7), laboratuvar da sperm tespit edildi. Laboratuvar da sperm bulunan erkeklerde maturasyon arresti ve hipospermatogenez, sertoli cell only sendromu histolojisinden daha sıkı. İntraoperatif olarak sperm tespit edilemeyen ama testis dokusunda germ hücreleri bulunan erkeklerde, laboratuvar da sperm bulma şansı %16 idi (112 erkeğin 18i). Biyopside germ hücreleri görülmeyen ve OR'de sperm saptanamayan 346 erkeğin sade-

ce 15 tanesinde (%4.3) laboratuvar da sperm bulundu. Mekanik olarak parçalama ve kimyasal sindirimi takiben sperm elde etme arasında fertilizasyon, klinik gebelik ya da canlı doğum oranlarında bir fark görmedik. Kriptorşidizm öyküsü ve OR'de germ hücre varlığının, laboratuvar da sperm keşfetmeyi öngördüğünü bulduk. OR'de sperm tespit edilmediyse, intraoperatif germ hücre varlığı laboratuvar da sperm bulmanın tek belirleyicisiydi.

İntraoperatif olarak germ hücreleri görüldüğünde (hipospermatogenez ya da maturasyon arresti), laboratuvar da sperm bulma şansı %16 iken, germ hücreleri görülmendiğinde ise bu oran sadece %4.3'tür (sertoli cell only sendromu). Mikro-TESE sırasında sperm tespit edilemezse, çiftler ile postoperatif dönemde konuşurken bu sonuçların farkında olmak önemlidir. FSH<20 IU/L iken laboratuvar da sperm bulma şansı %5.1; FSH≥ 20IU/L iken sperm bulma şansı %9 idi. Yüksek serum FSH değerleri tipik olarak daha küçük testisi yansıtmaktadır ve dolayısıyla bu grup erkeklerde en iyi tübüllerin seçimi kolaylaştırabilmektedir (heterojen ve/veya dilate olan). Aydos ve arkadaşları, mikro-TESE sonrası, mekanik işlemi takiben %36'lık sperm elde etme oranı bildirdiler. Kimyasal sindirim sonrası, intraoperatif sperm tespit edilemeyen 112 erkeğin 37'sinde (%33) sperm buldular. Embriyologun tecrübesi, OR'de sperm tespit etme yeteneği üzerine anlamlı bir etkiye sahip olabilmektedir. Testis doku örneği araştırması için tüketilen zaman laboratuvar da sperm tespit etmede önemli bir faktördür. Tüm örnekler en az 1 saat incelendi. Embriyologlar mekanik parçalamayı takiben testis doku örneklerini intraoperatif olarak araştırmada yaklaşık 30 dakika harcadılar. Sonuç olarak, bu çalışma OR'de sperm tespit edilmese dahi germ hücresinin intraoperatif tespiti, laboratuvar da sperm bulmanın artmış şansı ile ilişkili anahtar faktördür.

Çeviri:

Dr. Burak Beşir Bulut, Prof. Dr. Sefa Resim
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Sperm ve testis germ hücrelerinde aquaporinler: Tanınması ve potansiyel rolü

Ching-Hei Yeung

Asian J Andrology 2010;12(4):490-9.

Sperm, diğer memeli hücre tipleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek su geçirgenliğine sahip olduğu yaklaşık yirmi yıldır bilinmektedir. Osmolalite ekstrem aralıklara maruz kaldığında ($70-1500 \text{ mmol kg}^{-1}$) mükemmel ozmometreler gibi davranarak hızlı bir şekilde büzülür veya şişer. Bu özellik hipo-ozmotik şişme testinin sperm membran test bütünlüğü için basit klinik test olarak kullanılmasını sağlar ve böylece hücre canlılığını yansıtır. Plazma membranlarından seçici olmayan su geçirgenliği çok düşüktür; su molekülleri polardır ve polar bileşiklerin difüzyonu lipid tabakalar tarafından engellenir. Aquaporin'ler plazma membranlarından suyun taşınması için 10-100 kat daha yüksek kapasiteyi sağlayan su seçici kanallardır.

Memeli spermi nispeten yüksek su geçirgenliğine sahiptir ve androloji kliniklerinde kullanılan hipo-ozmotik şişme testindeki gibi kolayca şişer. Fizyolojik olarak, testisten yumurtaya doğru yolculuklarında erkek ve kadın yollarında çevredeki sıvıların osmolalitesi spermatozoa yapısını değiştirir. Benzer ozmotik zorluklara cevap olarak sperm hacminin regülasyonu sperm kuyruğunun normal şekil ve işlevi için kararlı bir hücre büyüklüğünü korumak için önemlidir. Osmolitlerin akışları için iyon kanallarının yanı sıra su kanalları sperm hacmi regülasyonu için oldukça önemlidir. Somatik hücre Aquaporinleri üzerine çok sayı-

daki çalışmaların aksine sperm Aquaporinleri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Memeli hücrelerinde şimdiye kadar Aquaporin ailesinin 13 üyesi tanımlanmıştır. Spermde bulunan Aquaporin ailesi üyeleri ise Aquaporin 7, Aquaporin 8 ve Aquaporin 11'dir. Genel olarak, mevcut bulgular, doğal dölleme için gerekli olan Aquaporin 8'in su giriş ve çıkışında sperm hacminin regülasyonu için önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Sperm gliserol metabolizmasında Aquaporin 7 için ön bilgilerin anlamlı olması için daha fazla kanıt gerekmektedir. Uzamış spermatidin rezidual sitoplazması ve spermin distal kuyruğundaki Aquaporin 11'in ilişkisi, sadece su geçirgenliğindeki rolü ile değil aynı zamanda rezidüel hücresel bileşenlerin geri dönüşümünü spermiyogenez ve spermiyasyon sırasında gereksiz kıldığı hipotezini desteklemektedir. Testis ve sperm Aquaporinleri için daha ileri çalışmalar spermatozoa üretimi ve doğal döllemede, sperm fizyolojisinde germinal epitel işleyişi bakımından verimliliğin ve devamlılığının aydınlatılmasında önemlidir.

Çeviri:

Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

İnfertil çiftlerdeki erkeklerde DNA fragmantasyon indeks analiziyle sperm kromatin yapılarındaki bireysel değişimin araştırılması

Oleszczuk K., Giwercman A., Bungum M.
Human Reproduction 2011; 26: 3244–3248

Dünya sağlık organizasyonuna (2010) göre geleneksel semen analizi sperm sayısı, morfoloji ve hareketliliği içermektedir. Ancak bu parametreler fertilité durumunu yorumlama ve gebelik şansı konusunda çiftlere yeterli bilgi vermemektedir. Fertilité durumunu daha iyi gösterebilmek için erkek gametlerinin genomu üzerine durulmuş ve son dekatta sperm DNA'sındaki hasarları saptamak için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bir akım sitometri tekniği olan sperm kromatin yapı analizi (SKYA), spermin fertilité kapasitesi hakkında ek bilgiler vermektedir. SKYA ile bozulmuş DNA bütünlüğüyle spermatozoa oranı ve sayısal olarak ifade edilen DNA parçalanma dizini (DPD) hesaplanmaktadır.

Evenson ve arkadaşları (1991) spermleri semen parametreleri ve SKYA yaparak araştırmışlar ve SKYA'nın sperm kalitesini hesaplamada objektif, teknik olarak sağlam, biyolojik olarak kararlı ve hassas bir test olduğunu saptamışlar. Klinik olarak faydalı cut-off değeri %30'luk DPD olarak düşünülmektedir. Ancak daha önceki çalışmalarda yaklaşık %10'luk DPD olan fertile erkeklerde tekrarlanabilirlik değerleri yüksek bulunmuş. Bu yüzden DPD'deki bireysel dalgalanma miktarında çelişkiler varmış. Bu çalışmanın amacı SKYA'nın klinik değerlendirmelerde daha çok kullanılabilmesi için DPD'nin bireysel değişkenliğini araştırmaktır.

Yaşları 18–66 (ortalama: 34,3 + SD 6,3) arasında değişen toplam 2409 infertilite araştırması yapılan erkeğin verileri kullanılmış. En az 2 (2–7) kere tekrarlanmış SKYA'sı

ve sperm konsantrasyonu en az 1×10^6 ml olan 616 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Akım sistometri yöntemiyle sperm DNA hasarının hesaplanma prensiplerinin ayrıntısı daha önce tanımlandığı gibiymiş (Evenson and Jost, 2000; Spano et al., 2000; Bungum et al., 2004). Çalışmada DPD için değişkenlik katsayısı hesaplanmış. Test 1 ve test 2'deki DPD değerinin kategoriyi $< \%30$ 'dan $> \%30$ 'a veya tam tersi değiştirip değiştirmediğini her hasta için araştırmışlardır.

Çalışma gruplarının bütün tekrarlanan SKYA'larda DPD için ortalama değişkenlik katsayısı %30,1 (SD: %21,5); ortanca %26,9 (aralık: %0–130) olarak ölçülmüş. Toplam 616 hastanın 521'inde DPD'de değişiklik olmamıştır. Bu erkeklerin %90'ında $DPD \leq \%30$ ve kalan %10'unda $> \%30$ olarak bulunmuştur. Birinci test ile karşılaştırıldığında erkeklerin %85'i (%95 güvenlik aralığı %82–87) %30'luk cut-off noktasının aynı tarafında kalmışlardır.

Sonuç olarak DPD için yüksek bireysel değişkenlik katsayısı göstermesine rağmen, infertil çiftlerdeki erkeklerin %85'i %30'luk cut-off seviyesine göre testler arasında kategori değiştirmemiş olduğu bu çalışmayla saptanmıştır. Bu yüzden, daha önceden belirlenen %30'luk DPD cut-off değeri kullanılarak, tek bir SKYA in vivo olarak fertilitéyi belirlemede yüksek öngörü sağlayacağı savunulmuştur.

Çeviri:

Dr. Ercan Malkoç, Doç. Dr. Kenan Karademir
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Servisi

İnsan sperm hücresi kapasitasyonu için doğru endojen reaktif oksijen ürünleri içeriğinin değerlendirilmesi ve NADPH oksidaz sisteminin katkısı

Dona G., Fiore C., Andrisani A., Ambrosini G., Brunati A.M.
Human Reproduction, Vol.26, No.12 pp. 3264–3273, 2011

Kapasitasyon sperm oositi dölleyebilmesi için hidrolitik enzimlerin salındığı akrozom reaksiyonuna neden olan bir grup değişikliklere denir. Sperm kapasitasyonu esnasında membran akışkanlığının değiştiği, hücre içi kalsiyumun arttığı, reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretiminin ve serin, treonin ve tirozin fosforilasyonunun (Tyr-P) dahil olduğu bir dizi değişiklik meydana gelir. Kontrollü miktarlarda ROS üretimi ve tirozin kalıntılarının fosforilasyonu sperm kapasitasyonu ile ilişkili iki yakın değişkendir. Bu çalışmada Tyr-P ile değişen endojen ROS üretimi, akrozom reaksiyonu (AR) ve hücre viabilitesinin sperm kapasitasyonu üzerine olan etkileri araştırıldı. Değişken ROS üretiminin olası nedeni apokinin (APO) ve oligomisin (Oligo) eklenerek değerlendirildi.

Beş sağlıklı, fertil oldukları bilinen (1-3 çocuk sahibi) erkek vericiden (yaş aralığı 30-35, ortalama yaş 32.5) alınan örnekler, 58 primer infertil (yaş aralığı 28-38, ortalama yaş 34.7) hastanın örnekleri ile karşılaştırıldı. İkinci grupta ki hastaların eşleri jinekolojik muayeneden geçirilmiş ve normal olarak değerlendirilmiş partnerlerdi. Üç günlük cinsel perhiz sonrası sperm örnekleri toplandı. Tüm örnekler aşağıda belirtilen özellikleri taşımakta idi: hacim > 2ml, sperm sayısı > 60x10⁶/ml, motilite >%60 ve normal morfoloji >%40. Toplam 63 pürifiye edilmiş sperm örneği geliştirilmiş kemiluminesans tekniği ile ROS üretimi açısından, immunosistokimya ile Tyr-P modeli açısından değerlendirildi. Sperm örnekleri aynı zamanda AR ile viabilite açısından değerlendirildi.

Örnekler kapasitasyon durumunda ROS üretimi açısından 4 ayrı kategoriye ayrıldı. ROS değeri 'Relative Lumi-

nescence Unit(RLU)' olarak belirtildi. Düşük ROS üretimi (LRP):0.0-0.05 RLU, normal (NRP):0.05-0.1 RLU, yüksek (HRP):0.1-0.4 RLU ve çok yüksek (VHRP):0.4-2.0 RLU olarak belirlendi. NRP grubunda, spermelerin baş kısmında kapasitasyonun indüklediği Tyr-P %87.9±4.3 olarak bulundu, NRP grubunda AR, hücrelerin %62.5±5.4'ünde gerçekleşti. LRP, HRP ve VHRP gruplarında Tyr-P'ü nadiren sperm baş kısmında meydana geldi, akrozom reaksiyonu gerçekleşmiş hücreler küçük bir grup spermde izlendi ve viabil olmayan hücrelerin(NVC) sayısında artış gözlemlendi. Değerlendirilen örneklere APO eklenmesi ROS üretiminde ciddi miktarda azalmaya neden olurken, aynı etki Oligo ile elde edilemedi.

İdiopatik infertilitede hem sperm hemde seminal sıvıda ROS içeriği hücrelerin dölleme gücünü öngörmeye uygun parametre olarak göze çarpmakta. İnsan sperm hücresinde ki ROS'un en büyük kaynağı APO-duyarlı, NADPH oksidaz enzim sisteminden elde edilen ürünlerdir. ROS, sperm doğru fonksiyon göstermesinde önemli role sahiptir.

Bu çalışma sperm viabilitesi ve fonksiyonu açısından endojen ROS üretimi için optimal bir değer önermektedir. Sperm ROS'la ilişkili sınıflaması doğru kapasitasyona gidecek hücre olasılığını öngörmekte hızlı ve ucuz bir teknik olarak kullanılabilir. Ayrıca ROS üretiminde APO duyarlı NADPH oksidaz enziminin direkt katkısını işaret etmektedir.

Çeviri:

Dr. Furkan Dursun, Doç. Dr. Kenan Karademir
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Servisi

IVF ve ICSI ile sağlanan çocukların 12 yaşına kadar olan büyümeleri

Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A.
Reprod Biomed Online. 2010;20:144-9.

İnsanlarda infertilite tedavisinde in vitro fertilizasyon (IVF) ve intra sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) olarak bilinen yardımcı üreme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde çocukların %1-3'ünün yardımcı üreme yöntemleri ile sağlandığı bildirilmektedir. Yardımcı üreme yöntemleri kullanılmasının artmış erken doğum riski, düşük doğum ağırlığı ve neonatal mortalite riski ile ilişkili olduğu oldukça iyi bir şekilde ortaya konulmuştur. Yakın zamanda yapılan çalışmaların çoğunda yardımcı üreme yöntemleri ile doğan çocuklar ile doğal yolla doğan çocukların büyümelerinde fark olmadığı bildirilmiştir. Buna karşın pek çok çalışmada yardımcı üreme yöntemleri kullanılarak elde edilen çocukların büyümesinin doğal yola elde edilen çocuklardan daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Sunulan bu prospektif çalışmada in IVF ve ICSI gibi yardımcı üreme yöntemleri ile doğan ve 12 yaşına kadar takipleri olan çocuklar doğal yolla gebelik elde edilip doğan çocuklar ile karşılaştırılmıştır. İngiltere'de IVF yapılan 5 ve ICSI yapılan 22 klinikteki sonuçlar değerlendirilmiştir. Bütün çocuklar en az 32 hafta ve üzerinde doğmuşlardır. Toplam 482 olgu IVF, ICSI ve doğal yolla doğanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Toplam 143 olgu IVF ve 166 olgu da ICSI ile doğmuşken normal yolla doğan ve kontrol grubunu oluşturan çocukların sayısı ise 173 olarak anlaşılmaktadır. IVF, ICSI ve kontrol kolundaki ortalama anne yaşları sırası ile 35.03, 34.46 ve 31.56 yıl olarak saptanmıştır. Buna göre kontrol kolundaki anne yaşlarının anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Baba yaşı ise aynı gruplar için sırası ile 36.04, 35.22 ve 32.51 yıl olarak saptanmıştır. Baba yaşı açısından da kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptanmıştır ($p<0.001$). Doğum sırasındaki ağırlık ve baş çevresi her üç grupta da anlamlı olacak şekilde farklı değildir. Buna karşın gestasyonel yaş anlamlı olacak şekilde ICSI grubunda

diğer gruplara göre anlamlı olacak şekilde daha düşük tespit edilmiştir. Büyüme açısından 59.61, 106.86 ve 131.86 aylık zamanlarda yapılan büyüme değerlendirmelerinde her üç grupta da anlamlı fark izlenmemiştir. Yine aynı tarihler için ağırlık açısından fark saptanmıştır.

Geçmiş yıllarda yapılan pek çok çalışmada IVF ve ICSI gibi yardımcı üreme teknikleri ile doğan çocukların normal yolla doğan çocuklarla karşılaştırılmasında büyüme açısından anlamlı farkların olmadığı belirtilmiştir. Buna karşın Ceelen ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada IVF yardımı ile doğan çocukların normal spontan yolla doğan çocuklar ile karşılaştırılmasında IVF ile doğan çocuklarda kan basıncı düzeylerinin daha yüksek ve glukoz konsantrasyonlarının daha hızlı olduğu görülmüştür. Yine yapılan bazı çalışmalarda normal yolla doğanlar ile kıyaslandığında IVF ve ICSI yardımı ile doğan çocukların boylarının daha uzun ve serum insülin benzeri büyüme faktörü düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bundan başka çeşitli meta analizlerde yardımcı üreme tekniği ile erken doğum oranları ile düşük doğum ağırlığı olasılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Söz konusu bu çalışmalarda yardımcı üreme tekniği ile doğan çocukların takipleri sırasında çelişkili sonuçların olduğu görülmektedir. Buradan hareketle İngiltere'de IVF ve ICSI gibi yardımcı üreme tekniği ile doğan çocukların 12 yaşlarına kadar olan takiplerinin incelenmesi ile normal yolla doğan çocuklara göre boy ve kilolarında anlamlı fark olmadığı ancak gelecekte bu sonuçları doğrulayacak çalışmaların yapılmasına gerek olduğu bildirilmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Özçetin¹, Doç. Dr. Fikret Erdemir²
¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Spinal kordon hasarlı hastada seksüel disfonksiyon ve infertilitesinin tedavisi

Dr. Jens Sonksen

9. Ulusal Androloji kongresindeki sunumu

Seksüel fonksiyon, samimiyet, seksüel gereksinim, kendine güven ve partneri koruma gibi nedenlerle spinal kordon hasarlı (SKH) hastalarda yaşam kalitesini etkileyen en önemli konulardandır. SKH sonrası, duyu ve orgazm hissi bozulabilir veya tamamen kaybedilebilir; erektil disfonksiyon, ejakülatuar disfonksiyon gelişebilir ve semen kalitesi bozulabilir. Yaşam kalitesini etkileyen tüm bu nedenler ürolojik değerlendirme ve tedavi gerektirir. SKH hastaların yaklaşık %40-60'ında orgazm patolojisi gözlenir. Bu hastaların bir kısmı lezyon seviyesinin daha üstünde bulunan vücut bölgelerinde yeni seksüel uyarı bölgeleri geliştirerek zamanla bu bölgelerin uyarılmasıyla genital uyarılmanın otonomik sürecini başlatmayı öğrenebilirler. S2-S4 arası etkilenen komplet alt motor nöron hasarı olan hastaların orgazm olması çok daha düşük olasılıklıdır.

Erektil fonksiyon açısından bakıldığında değişik çalışmalarda SKH hastaların %54-95'i ereksiyon sağlarken, başarılı cinsel birleşme oranı %4-75'te kalmaktadır. Bu hasta grubunda erektil disfonksiyon tedavisi seçenekleri 3 başlık altında incelenmektedir. İlk seçenek manipülasyon ve vibrasyon, en fazla 30 dk kullanılması önerilen venöz konstrüksiyon bantları ve vakum cihazlarını içeren fiziksel tedavi araçlarıdır. İkinci seçenek olan medikal tedavide ise oral PDE5 inhibitörleri, intraüretral ve intra kavernoza PGE1 tedavileri, cilde uygulanan nitroglicerinin, papaverin, PGE1 tedavileri yer alır. Cerrahi tedavi olarak ise çok parçalı veya bükülebilir penil protez uygulamaları kullanılmaktadır.

SKH hastalarda diğer önemli problem de ejakülasyon disfonksiyonudur. SKH hastaların sadece %15'inde seksüel stimülasyon ve mastürbasyon ile ejakülasyon sağlanabilmektedir.

Ejakülasyon disfonksiyonu tedavi seçenekleri ise penil vibrasyon stimülasyon (PVS), elektroejakülasyon (EE) ve cerrahi sperm elde etme yöntemlerini içerir. PVS uygulanabilmesi için bulbokavernoz refleksinin intakt olması yani hasar seviyesinin T10 ve üzerinde olması gerekmektedir. PVS'un yeterli olmadığı veya T10 altında lezyonu olan hastalarda başarı oranı %100 olan, tüm seviyelerde uygulanabilen elektroejakülasyon uygulanabilir. EE hastada duyu kusuru yoksa genel anestezi gerektirir ve anlamlı oranda retrograd ejakülasyon gerçekleşir. Ancak ejakülasyon ile sağlanan semen örneğinde sperm hücresine rastlanmaz ise cerrahi yolla sperm elde etme seçeneği devreye girer.

Kronik SKH hastalarda sperm sayısı çok değişkendir, sperm hareket ve canlılık oranları azalmıştır, PVS ile elde edilen sperm kalitesi EE ile elde edilenden daha iyidir.

PVS ile elde edilen semen örneğindeki sperm sayısı ml'de 10 milyon ve üzerinde ise hastaya evde inseminasyon önerilebilir. Ancak 10 milyon altında ise IUI, IVF, ICSI gibi yardımcı üreme teknikleri önerilmelidir.

Özetleyen:

Yrd. Doç. Dr. Esat Korğalı

Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Üroloji Anabilim Dalı

Spinal kord hasarı olan erkek hastalarda botulinum toksin enjeksiyonunun ejakülasyon ve fertilitte üzerine yan etkileri: Ön bulgular

Caremél R, Courtois F, Charvier K, Ruffion A, Journal NM.
BJU Int. 2011 Oct 7

Spinal kord hasarı (SKH) lezyon seviyesine bağlı olarak işeme fonksiyonunu etkiler, mesane ve üriner sfinkter aşırı aktif veya hipoaktif olabilir. Yüksek lezyonlar tipik olarak, idrar kaçırma riskinin artması, üriner enfeksiyon, vezikoüretreal reflü, hidronefroz, artmış spastisite ve bunun sonucunda oluşan otonom disrefleksi ile giden, aşırı aktif mesane ve mesane sfinkter dissinerjisi ile ilişkilidir. Antikolinergik ilaçlar ve augmentasyon enterosistoplasti prosedürleri nörojenik detrüsrör aşırı aktivitesi için uygulanan tedaviler arasında olmakla beraber özellikle SKH olan bireylerde botulinum nörotoksin A (BT) enjeksiyonu günümüzde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. SKH hastalarında BT enjeksiyonu sonrasında saptanan azalmış idrar kaçırma, detrüsrör basıncı azalması ve artan detrüsrör uyumu, artmış mesane kapasitesi gibi bulgular tedavinin etkinliğini kanıtlar. Bunların yanında BT enjeksiyonlarının özellikle ejakülasyon potansiyeli ve normal semen analizi olan hastalarda yan etki kaygıları gündeme getirilmiştir. BT ejakülasyon potansiyelinde azalma ve fertilitede bozulmaya yol açabilir. Bu çalışmada BT enjeksiyonunun SCI hastalarında ejakülasyon ve fertilitteye etkisi araştırılmaktadır.

Hasar seviyeleri C5 ve T6 arasında olan SKH tanılı, 21-40 yaşları arasında 11 hastadan BT enjeksiyonu öncesinde ve sonrasında penil vibratör stimülasyon ya da elektroejakülasyon ile semen elde edildi. Retrograd ejakülasyon olasılığı açısından işlem sonrasında idrar analizi de yapıldı. Semen parametreleri değerlendirildi.

BT öncesi %77 olan antegrad ejakülasyon BT enjeksiyonu sonrası %54 olarak, retrograd ejakülasyon veya anejakülasyon oranı BT tedavisi öncesi %23, BT tedavisi sonrası %46 olarak saptandı. BT tedavisi öncesi semen ortala-

ma hacmi 1.8 ml iken BT enjeksiyonu sonrası 1 ml olarak saptandı bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Sperm sayısında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sperm hareket, canlılığı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber iyileşme eğiliminde idi. BT enjeksiyonu öncesi semen kültürlerinin %72'si enfekte iken tedavi sonrası %29 semen enfekte idi.

BT enjeksiyon alanının geniş tutulması, iç sfinkter tonusunu ve ejakülasyon sırasında mesane boynunun kapanmasını önleyerek yüksek retrograd ejakülasyon oranına neden olabilir. Semen hacmine %40-%60 katkıda bulunan prostat ve seminal veziküller gibi mesaneye komşu yapılara ve bulbokavernöz, iskiokavernöz kaslar gibi pelvik taban kaslarına yayılan nörotoksin kontraksiyonları zayıflatarak semen volümünün azalmasına yol açabilir.

Ana bulgular BT tedavisinin retrograd ejakülasyon olasılığını artırdığı ve ejakülasyondaki semen volümünü azalttığını göstermektedir. Özellikle BT tedavisi öncesi hastalarda fertilitte tedavisi aranıyorsa, sperm dondurma önerilebilir.

Genel olarak bu ön çalışmanın sonuçları ilgi çekicidir ve doğrulamak ya da çürütmek için daha fazla araştırma gerekmektedir. Bazı yazarların tekrarlanan BT enjeksiyonlarının detrüsrör fonksiyonlarına etkisi hakkındaki endişeleri, ejakülasyon ve fertilitte üzerine olan olumsuz sonuçları benzer endişeleri artırmaktadır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Esat Korğalı, Dr. Mehmet Fatih Efe
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Distal hipospadias için prepisyum koruyucu ve geleneksel Mathieu üretroplastisinin karşılaştırılması

ElGanainy E.O., Hameed D.A., Abdelsalam Y.M., Abdelaziz M.A.
Journal of Pediatric Urology (2011)

Distal penil hipospadias günlük üroloji pratiğinde sık görülen bir anomalidir. Onarım için farklı teknikler tanımlanmıştır. Kordisi olmayan, subkoronal ile mid-shaft arasında yerleşim gösteren mealarda flip-flap (Mathieu) tekniği, mükemmel bir yöntemdir. Bu teknikte distal darlıklar nadir (%1) görülmektedir ve fistül oranları değişkendir (%2-21). Bu çalışmanın amacı distal hipospadiasın Mathieu tekniğiyle onarımında prepisyumun korunmasının ameliyat süresi ve üretroplasti sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesidir. Assiut Üniversitesi Hastanesinde, 2006-2009 yılları arasında yapılan prospektif randomize karşılaştırmalı çalışmaya, distal penil veya koronal hipospadiası olan 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 31'inde koronal, 169'unda distal penil hipopadias tespit edilmiştir. Yüz hastaya prepisyum koruyucu Mathieu üretroplastisi (Grup I, n=100), 100 hastaya ise geleneksel sirkümsizyonla birlikte Mathieu üretroplastisi (Grup II, n=100) yapılmıştır. Tüm hastalara 7 gün boyunca profilaktik antibiyotik verilmiştir. Tüm hastalara genel ve kaudal epidural anestezi birlikte uygulanmıştır. Hastalar ameliyat sonrası 2. haftada, 1. ve 3. ayda takip edilmişler ve 153 hasta takibi tamamlamıştır. İlk grupta ortalama ameliyat süresi 64,5 dakika olmuş, ikinci grupta ise 121,7 dakika olmuştur ($p<0,001$). İntraoperatif komplikasyon görülmemiştir. Silikon kateterler ameliyat sonrası 5. günde çıkarılmış ve hastalar ertesi gün taburcu edilmiştir. Grup I'deki tüm hastalarda ameliyat sonrasında prepisyumda ödem izlenmiştir. Ödem ameliyat sonrası 2. haftada çözülmüştür. Grup I'e dahil olan 78 hastada (%90,7), grup II'de ise 60 hastada (%89,5) komplikasyon izlenmiştir. Grup I'deki 7 hastada, grup II'deki 6 hastada üretroplastide fistül gelişmiştir ($p=0,967$). Fistüller operasyondan en az 3 ay sonra kapatılmış ve iki grup arasında başarı

açısından anlamlı fark görülmemiştir. Distal hipospadias için kullanılacak tamir tekniği basit, kolay ve tatminkar kozmetik ve fonksiyonel sonuçları olan, komplikasyonu az olan bir teknik olmalıdır. Bu çalışmada yazarlar, hipospadias onarımı sırasında prepisyumun korunması fikrini savunmaktadırlar. Gerekçe, iki yönlüdür. İlki, sürenin anlamlı derecede kısa olması ve işlemin daha basit olmasıdır. İkincisi ise teorik olarak daha güvenli bir sonuç elde edilmesi ve fistül ya da ayrılma durumunda elde kullanılabilecek doku kalmasıdır. Dartosun ikinci tabaka olarak kullanılmamasının getirdiği kısıtlamanın ise, fistül oranının artması olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bu çalışmada fistül açısından iki teknik arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tekniğin ikinci bir kısıtlaması da, hasta konforunu bir miktar bozan ve ebeveynlerde endişeye yol açan ameliyat sonrasında prepisyumda ödem görülmesidir. Ancak bu ödem 2 hafta içinde kaybolmaktadır. Mathieu prosedürü sırasında prepisyumun korunması, komplikasyon oranında artışa neden olmayan daha kısa ve basit bir işlemdir. Su sızdırmayan, iskemik olmayan, üst üste gelmeyen sütür hatları, ameliyat sonrasında fistül gelişimini önlemek için ikinci tabaka olarak dartos kullanılması gerekliliğini azaltabilir. Kullanılmamış olan prepisyum fistül ve ayrılma gibi komplikasyonlarda kullanılabilir. Daha değerli bilgilere ulaşmak için geniş hasta grupları ve dahil etme kriterleriyle farklı üretroplastide teknikleri kullanılarak daha uzun takip süresi olan daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Çeviri:

Dr. Murat Mermerkaya

**Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İbn-İ Sina Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı**

Doç. Dr. Önder Cangüven



Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Önder Cangüven, Mayıs 1966 tarihinde Adana'da dünyaya geldi. İlk ve orta öğretimini Adana kentinde tamamlayan Dr. Cangüven, 1984 yılında Adana Anadolu Lisesi'nden mezun oldu. Tıp eğitimini Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamlayan Dr. Cangüven, iki yıl süre ile Ordu ili Ünye ilçesinin değişik köy sağlık ocaklarında pratisyen hekim olarak görev yaptı. Köy sağlık ocaklarında özellikle yenidoğan çocukların aşılansması ve bir yaşına kadar gerekli olan beslenmelerine yönelik temel sağlık çalışmalarına ağırlık verdi.

Üroloji uzmanlık eğitimine 1994 yılında Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başladı. Asistanlığının üçüncü yılında Kanada Montreal'de bulunan Mc Gill Üniversitesi Üroloji departmanında 3 ay süreli observer olarak bulundu. Uzmanlığını aldıktan sonra, 1999-2000 yılları arasında Bursa Asker Hastanesinde Tabip Asteğmen olarak askerlik görevini tamamladı. Ardından 2000-2003 yılları arasında Siirt Devlet Hastanesinde Üroloji uzmanı olarak bulundu.

Ağustos 2003'den itibaren Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başasistan olarak akademik dünyaya giriş yaptı. Türk Androloji Derneği'nin burs desteği ile 2007-2008 yıllarında bir yıl süreli olarak ABD'deki Johns Hopkins Hastanesi'nde Üroloji departmanında bulundu. Bu süre içerisinde Dr. Arthur L. Burnett'in yönetimindeki

Nöro-androloji laboratuvarında çeşitli deneysel ve klinik çalışmalara katıldı. İlerleyen yıllarda Türkiye'de özellikle testosteron üzerine çeşitli araştırmalar yaparak yayınladı. Bu çalışmalar arasında "Astım hastalığı- Testosteron" ilişkisini öne süren hipotezi üroloji dışı bir yayın olarak Medical Hypothesis dergisinde kabul gördü.

Yeditepe Üniversitesi 5. Dönem öğrencilerinin 2005-2009 yılları arasında üroloji derslerine eğitmen olarak katkıda bulundu. Dr. Cangüven, Türk Üroloji Dergisi'nde 2009 yılından itibaren Editör Yardımcılığını görevini yürütmektedir. Aynı yılda Avrupa komisyonunun alt yapısında bulunan "Community Research and Development Information Service (CORDIS)" 'de eleştirmen/değerlendiren görevlerini alarak bu konudaki bilgi birikimini paylaşmaktadır.

Uluslararası 8 derginin hakemlik görevini de yürütmekte olan Dr. Cangüven, Haziran 2011 tarihinde Üroloji Doçenti ünvanını aldı.

Dr. Cangüven, Türk Üroloji, Türk Androloji, Endoüroloji, ESSM, EAU Demeklerine üye olup, uluslararası hakemli dergilerde yayınlanmış 23, ulusal dergilerde yayınlanmış 40 makalesi bulunmaktadır. Halen kariyerini Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde eğitim görevlisi olarak yürütmekte olup, evli ve bir çocuk babasıdır.

Doğum yönteminin doğum sonrası erken dönemde kadın ve erkek cinsel fonksiyonu üzerindeki etkisi

Dr. Reyhan Ayaz¹, Dr. Orhan Koca², Dr. Metin Öztürk³

¹Sağlık Bakanlığı Gediz Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

²Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

³Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Annelik ve doğum her kadın için eşsiz deneyimlerdir. Ancak hamilelik ve özellikle doğum süreci, kadın fizyonomisini ve fizyolojisini sınırlarına kadar zorlamaktadır. Doğum sürecinde pelvik taban kaslarına aşırı yük binmesi, doğum sonrasında her kadının karşılaştığı, fiziksel, psikolojik ve sosyokültürel güçlüklerle birleştiğinde birçok kadın cinsel disfonksiyon yaşamaktadır (1,2).

Kadınların %40-45'i hayatlarının herhangi bir döneminde cinsel disfonksiyon deneyimler ancak en sık görüldüğü dönemlerden biri postpartum süreçtir. Barret ve ark. kadınların %90'nının postpartum ilk 6 ayda cinsel aktiviteye başladığını fakat bunların %64'ünün cinsel disfonksiyonu olduğunu bildirmişlerdir (3). Doğum sonrası neden cinsel disfonksiyonun bu kadar sık görüldüğü incelendiğinde, etkili olan faktörlerin doğumun yarattığı fiziksel travma, vajinal kanama, stress ve yenidoğanın yol açtığı sorumluluk, memede gerilim hissi, enfeksiyon korkusu, yorgunluk, libido azalması, çekicilikte azalma duygusu, fiziksel görünüşteki değişim ve depresyon olduğu görülmektedir. Bunlara ek olarak postpartum dönemde östrojen seviyesinin düşmesi nedeniyle vajinal lubrikasyonda azalma ve buna bağlı ortaya çıkan disparoni de sık görülmektedir (4).

Hem erkek hem de kadın cinsel sağlığı son yılların ilgi çekici konularından biridir ve buna paralel olarak son yıllarda doğum sonrası cinsel sağlık üzerine yapılmış çalışmalarda da artış görülmektedir (5). Doğumun yarattığı fiziksel hasarı değerlendirebilmek amacıyla doğum birçok çalışmada, normal vajinal doğum, epizyotomili veya perineal yaralanmanın gerçekleştiği vajinal doğum, vakum ya da forsepsin kullanıldığı müdahaleli vajinal doğum ve sezaryan olarak sınıflandırılmaktadır.

Henüz doğum şekli ile cinsel disfonksiyon arasındaki ilişkinin bütünüyle ortaya konamamış olmasına olmasına rağmen, bazı yazarlar tarafından vajinal doğumun, major

pelvik travmaya yol açtığı kabul edilmektedir (6-8). Barret ve ark. normal doğum sonrası 3. ayda %83 olan cinsel disfonksiyon oranlarının 6. ayda %64'e düştüğünü tespit etmişler ancak yine de bu oranların gebelik öncesine göre artmış olduğunu bildirmişlerdir (9).

Abdominal ve pelvik organlara destek sağlayan pelvik taban kasları ve perineal membran, orgazm sırasında istemsiz ritmik kontraksiyonlardan sorumludur. Bu kaslardaki hipotonisite vajinal hipoestezi ve anorgazmiye yol açabilmektedir (6,10). Benzer şekilde, cinsel disfonksiyona yol açtığı düşünülen pudendal nörapatinin, normal vajinal doğum sonrasında daha sık görüldüğü öne sürülmüştür (11-16).

Birçok çalışmada normal vajinal doğum sonrası ilk 6 hafta ile 6 ay arasında cinsel doyumda azalma ve cinsel tatminde kötüleşme olduğu bildirilmiştir (17). Doğum sonrası 3-6 ayda, doğumda perineal yaralanma meydana gelen hastalarda, intakt perinesi olanlara göre daha fazla disparoni görüldüğü bildirilmiştir (18). Rathfisch ve ark postpartum 3. ayda epizyotomisi veya 2. derece perineal yırtığı olan grupta intakt perinesi olan gruba göre daha az libido, orgazm ve cinsel doyum ve ilişki sırasında daha fazla ağrı tespit ettiklerini bildirmişlerdir (19). Ayrıca üriner/fekal inkontinans ve paravulvar dokudaki laserasyonlar da cinsel disfonksiyona neden olmaktadır (18,20,21). Müdahaleli vajinal doğumlarda, spontan vajinal doğuma göre pelvik tabanda daha fazla travma oluşmakta, pudendal sinir ve anal sfinkterde yaralanma riski artmaktadır (22-24).

Sezaryen geçmişte anne sağlığı açısından riskli bir yöntem olarak düşünülürken, günümüzde hem anne hem de bebek için geçmişe göre çok daha güvenilir hale gelmiştir (11,25,26). Ayrıca birçok kadın doğumda yaşayacağı ağrıdan korktuğu ve sezaryanın bebek açısından daha güvenli olduğunu düşündüğü için elektif sezaryanı tercih etmek-

tedir. Bunun sonucu olarak gelişmiş ülkelerde sezaryen oranının arttığı görülmektedir (27). Ancak sezaryenin vajinal doğuma göre kadın cinsel fonksiyonunu koruyup korumadığı konusunda çelişkili raporlar mevcuttur. Baytur ve ark. 21 sezaryen olan, 32 medyolateral epizyotomili vajinal doğum yapan 15 nullipar kadını 2 yıl boyunca pelvik kasların gücünü ölçerek değerlendirmiş ve pelvik kas gücünün cinsel fonksiyona olan etkisini incelemişleridir. Cinsel arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, doyum ve ağrı Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (FSFI: Female Sexual Function Index) sorgulama formları aracılığıyla değerlendirilmiş ve pelvik kasların gücü perineometre ile ölçülmüştür. Gruplar arasında cinsel fonksiyonlar açısından fark saptanmamış ve pelvik kas gücü ile cinsel fonksiyonlar arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (28).

Klein ve ark. sezaryen ve normal doğum yapmış kadınların 12. ve 18. aydaki FSFI skorlarını karşılaştırmışlar ve doğum şeklinin cinsel fonksiyonlar üzerinde etkisinin olmadığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada, doğumda pelvik yapıları etkileyen epizyotomi uygulanmamış, derin perine yırtıkları oluşmamış, forseps ya da vakum gibi müdahaleli yaklaşım uygulanmamış hastalar çalışmaya alınmıştır. Fakat postpartum 3. ayda normal yolla doğum yapan kadınlarda sezaryen olan gruba göre disparonide artış izlenmiştir. Cinsel sağlık problemleri postpartum 3. ayda daha sıktır ve bu aylarda disparoni %41-67 oranında bildirilmiştir (18,29,30). Bir diğer çalışmada farklı olarak epizyotomiyle yapılan doğumlarda postpartum 12-18. aylarda disparoni ve yetersiz lubrikasyon daha sık bildirilmiştir (31).

Buhling ve ark. postpartum 6. ayda disparoni oranını normal vajinal doğumda %3.5, sezaryende %3.4, epizyotomi veya laserasyonu olanlarda %11 ve müdahaleli doğum yapılan grupta ise %14 olarak tespit etmişlerdir (32).

Bazı yazarlar pelvik travma açısından sezaryenin ne zaman yapıldığının da önemli olduğunu öne sürmektedir. Bu yazarlara göre, eğer sezaryen servikal dilatasyon 8 cm olmadan yapılırsa daha az pelvik travma oluşmakta ve daha az oranda kronik pelvik ağrıya yol açmaktadır (33,34). Bu durumda daha az cinsel disfonksiyon görülmesi de beklenebilir.

Doğum sonrası cinsel disfonksiyondan söz edildiğinde önemli noktalardan biri de doğum sonrası erkek cinsel dis-

fonksiyonudur. Saferinejad ve ark. FSFI, ve Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi (IIEF: International Index of Erectile Function), formlarını kullanarak postpartum kadın ve erkeklerdeki cinsel fonksiyonu değerlendirmişlerdir. Spontan vajinal doğum, epizyotomili ya da laserasyon gelişen vajinal doğum, müdahaleli doğum, planlı sezaryen uygulanan ve acil sezaryene alınan 912 hastadan oluşan 5 grup incelenmiştir. FSFI skorları en iyi planlı sezaryen grubunda çıkarken, en düşük skorlar ise müdahaleli doğumlarda elde edilmiştir. IIEF skorları incelendiğinde erektil disfonksiyon planlı sezaryenle doğum yapanların eşlerinde en düşük oranda izlenmiştir. Cinsel disfonksiyon hem kadın hem de erkek için en fazla müdahaleli doğumlarda görülmüştür (35). Ancak literatürde doğum şeklinin erkek cinsel disfonksiyon oranını etkilemediğini belirten yayınlar da vardır. Gungor ve ark. 107 erkeği içeren çalışmada doğum şeklinin erkeklerdeki cinsel fonksiyon ve cinsel ilişki kalitesini Golombok-Rust Cinsel Doyum Envanteri (GRISS: Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction) skalasını kullanarak incelenmiştir. Çalışmada yer alan erkeklerin eşleri medyolateral epizyotomili vajinal doğum yapan, sezaryen uygulanan ve hiç doğum yapmamış nullipar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Cinsel disfonksiyon oranı elektif sezaryenle doğum yapanların eşlerinde %28.6, vajinal doğum yapan kadınların eşlerinde %19.4 ve nulliparların eşlerinde ise %30 olarak bulunmuştur (36). Ancak bu çalışmada müdahaleli doğum olan grubun olmadığı dikkat çekmektedir.

Doğum sonrası geç dönemde doğum yönteminin kadın ve erkek cinsel disfonksiyonu üzerindeki etkisi hakkında literatürde son derece sınırlı bilgi vardır ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Sonuç olarak, doğum sırasında oluşan perineal travma hem erkek hem de kadında cinsel disfonksiyon sıklığını artırmaktadır. Doğumda perineal travma oluşan kadınlarda cinsel arzu, orgazm ve doyum azalırken, ilişki sırasında ağrı daha sık görülmektedir. Bu nedenle postpartum dönemde cinsel fonksiyonları bozmamak amacıyla rutin epizyotomi, fundal basınç uygulaması ve vakum/forseps kullanımından kaçınılmalı, perineal travma riski azaltılmaya çalışılmalıdır. Sezaryen yapılacaksa gecikmeden yapılmasının yararlı olacağı düşünülebilir ancak eldeki bilgiler, cinsel disfonksiyonu önlemek amacıyla hastalara sezaryen önermek için henüz yeterli değildir.

Kaynaklar:

1. Olsson A, Lundqvist M, Faxelid E, Nissen E. Women's thoughts about sexual life after childbirth: focus group discussions with women after childbirth. *Scand J Caring Sci* 2005;19: 381-7.
2. Botros SM, Abramov Y, Miller JJ, Sand PK, Gandhi S, Nickolov A, Goldberg RP. Effect of parity on sexual function: an identical twin study. *Obstet Gynecol* 2006;107: 765-70.
3. Barrett G, Pendry E, Peacock J, Victor C, Thakar R, Manyonda I. Women's sexual health after childbirth. *BJOG* 2000;107: 186-95.
4. Brauer M, ter Kuile MM, Janssen SA, Laan E. The effect of pain-related fear on sexual arousal in women with superficial dyspareunia. *Eur J Pain* 2007;11: 788-98.
5. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281: 537-44.
6. Baessler K, Schuessler B. Childbirth-induced trauma to the urethral continence mechanism: review and recommendations. *Urology* 2003;62(Suppl 1): 39-44.
7. Dietz HP, Steensma AB. Which women are most affected by delivery-related changes in pelvic organ mobility? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111:15-8.
8. Groutz A, Rimon E, Peled S, Gold R, Pauzner D, Lessing JB, Gordon D. Cesarean section: does it really prevent the development of postpartum stress urinary incontinence? A prospective study of 363 women one year after their first delivery. *Neurourol Urodyn* 2004;23: 2-6.
9. Barrett G, Peacock J, Victor CR, Manyonda I. Cesarean section and postnatal sexual health. *Birth* 2005;32: 306-11.
10. Berman JR, Berman LA, Werbin TJ, Goldstein I. Female sexual dysfunction: anatomy, physiology, evaluation and treatment options. *Curr Opin Urol* 1999;9: 563-8.
11. Paterson-Brown S. Should doctors perform an elective caesarean section on request? Yes, as long as the woman is fully informed. *BMJ* 1998;317: 462-3.
12. Clark MH, Scott M, Vogt V, Benson JT. Monitoring pudendal nerve function during labor. *Obstet Gynecol* 2001;97: 637-9.
13. Lee SJ, Park JW. Follow-up evaluation of the effect of vaginal delivery on the pelvic floor. *Dis Colon Rectum* 2000;43: 1550-5.
14. Snooks SJ, Swash M, Mathers SE, Henry MM. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: a 5-year follow-up. *Br J Surg* 1990;77: 1358-60.
15. Handa VL. Sexual function and childbirth. *Semin Perinatol* 2006;30: 253-6.
16. Hannah ME, Whyte H, Hannah WJ, Hewson S, Amankwah K, Cheng M, Gafni A, Guselle P, Helewa M, Hodnett ED, Hutton E, Kung R, McKay D, Ross S, Saigal S, Willan A. Maternal outcomes at 2 years after planned cesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 917-27.
17. Liebling RE, Swingler R, Patel RR, Verity L, Soothill PW, Murphy DJ. Pelvic floor morbidity up to one year after difficult instrumental delivery and cesarean section in the second stage of labor: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 4-10.
18. Signorello LB, Harlow BL, Chokos AK, Repke JT. Postpartum sexual functioning and its relationship to perineal trauma: a retrospective cohort study of primiparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184: 881-8.
19. Rathfisch G, Dikencik BK, Kizilkaya Beji N, Comert N, Tekirdag AI, Kadioglu A. Effects of perineal trauma on postpartum sexual function. *J Adv Nurs* 2010;66: 2640-9.
20. Rådestad I, Olsson A, Nissen E, Rubertsson C. Tears in the vagina, perineum, sphincter ani, and rectum and first sexual intercourse after childbirth: a nationwide follow-up. *Birth* 2008;35: 98-106.
21. Brubaker L, Handa VL, Bradley CS, Connolly A, Moalli P, Brown MB, Weber A. Sexual function 6 months after first delivery. *Pelvic Floor Disorders Network. Obstet Gynecol* 2008;111: 1040-4.
22. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med* 1993;329: 1905-11.
23. MacArthur C, Bick DE, Keighley MR. Faecal incontinence after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104: 46-50.
24. Glazener CM, Abdalla M, Stroud P, Naji S, Templeton A, Russell IT. Postnatal maternal morbidity: extent, causes, prevention and treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102: 282-7.
25. Wagner M. Choosing caesarean section. *Lancet* 2000;356: 1677-80.
26. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. *Term Breech Trial Collaborative Group. Lancet* 2000;356: 1375-83.
27. MacDorman MF, Menacker F, Declercq E. Cesarean birth in the United States: epidemiology, trends, and outcomes. *Clin Perinatol* 2008;35: 293-307.
28. Baytur YB, Devci A, Uyar Y, Ozcakir HT, Kizilkaya S, Caglar H. Mode of delivery and pelvic floor muscle strength and sexual function after childbirth. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88: 276-80.
29. Klein K, Worda C, Leipold H, Gruber C, Husslein P, Wenzl R. Does the mode of delivery influence sexual function after childbirth? *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18: 1227-31.
30. Clarkson J, Newton C, Bick D, Gyte G, Kettle C, Newburn M, Radford J, Johanson R. Achieving sustainable quality in maternity services - using audit of incontinence and dyspareunia to identify shortfalls in meeting standards. *BMC Pregnancy Childbirth* 2001;1: 4.
31. Ejegård H, Ryding EL, Sjogren B. Sexuality after delivery with episiotomy: a long-term follow-up. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66: 1-7.
32. Buhling KJ, Schmidt S, Robinson JN, Klapp C, Siebert G, Dudenhausen JW. Rate of dyspareunia after delivery in primiparae according to mode of delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124: 42-6.
33. Fynes M, Donnelly VS, O'Connell PR, O'Herlihy C. Cesarean delivery and anal sphincter injury. *Obstet Gynecol* 1998;92: 496-500.
34. Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Rosa e Silva JC. Cesarean section as a cause of chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79: 101-4.
35. Safarinejad MR, Kolahi AA, Hosseini L. The effect of the mode of delivery on the quality of life, sexual function, and sexual satisfaction in primiparous women and their husbands. *J Sex Med* 2009;6: 1645-67.
36. Gungor S, Baser I, Ceyhan T, Karasahin E, Kilic S. Does mode of delivery affect sexual functioning of the man partner? *J Sex Med* 2008;5: 155-63.

Topikal nitrit oksit jeli ile klitoris vasküler modifikasyonu-ilk çalışma

Souto S, Palma P, Seabra A.B., Fregonesi A, Palma T. and Reis L.O.
J Sex Med 2011;8:484-488

Dünya Sağlık Örgütüne göre seksüel disfonksiyon Amerika Birleşik Devletleri'nde %30-50 kadını olumsuz yönde etkileyen, hayat kalitesini düşüren büyük bir sağlık sorunudur. Seksüel arzu ve orgazmdaki vasküler fizyopatoloji nedeniyle bu arzunun ilk basamaklarını etkileyecek ilaçlar üzerinde çalışmalar artmıştır.

G. D'Amati ve ark. ilk kez fosfodiesteraz tip 5 (PDE5)'in vajina anterior duvarındaki anatomik dağılımını göstermişlerdir. Bu da bu dokunun PDE5 inhibitörleri için hedef doku olduğu anlamına gelmiştir.

Bu çalışma gönüllü sağlıklı bayanlarda Dopler USG ile NO'nun jel formunun ticari ismiyle Pluronic F-127'nin vajinanın vasküler modifikasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmeyi araştırmıştır.

Çalışmada haftada en az iki kere cinsel ilişkiye giren seksüel olarak aktif 40 bayan, çift kör olarak iki gruba ayrılmış ve bunların 20'sine NO jeli, 20'sine ise plasebo jel verilmiştir. Tüm olgular 18 yaşından büyük, seks hormon seviyeleri normal olan, cinsel herhangi bir yakınması olmayan, vücut kitle indeksi normal sınırlar dahilinde olan bayanlar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Vajinal prolapsus, üriner veya vajinal enfeksiyon, diyabet, hamilelik, sigara, alkol, psikiyatrik ilaç, ilaç kötüye kullanımı gibi durumların varlığı periferik dolaşımı olumsuz etkileyeceği için çalışma dışı bırakılma sebebi olarak kabul edilmişlerdir.

Toplam 40 hastanın ortalama akım değerlerini ölçmek için translabial dopler USG yapılmış, her çalışma için arka arkaya gelen 3 dalganın ortalaması alınmıştır. Hemodinamik analizde pik sistolik hız, diastolik hız ve rezistans oranları değerlendirilmiştir. Birinci grupta 100 µM GSNO içeren 1,1 ml jel klitorise uygulandıktan 15 dk sonra ölçüm yapılmış, 2. Grupta ise 1 ml plasebo jel uygulandıktan 15 dk sonra ölçüm yapılmıştır. Prosedür jel hakkında kör olan aynı araştırmacı tarafından 7,5 MHz Toshiba prob ile jelin uygulanmasından pik seviyeye ulaştığı 15. dakikaya kadar bütün hemodinamik parametreler değerlendirilerek yapılmıştır.

Klitoral bölgeye olan uyarı her iki grupta da prob ile

yapılmış, vulvaya olabilecek aşırı bir baskıdan kaçınılmıştır. Değerlendirme erken foliküler fazda ve ilişkiden 24 saat sonra yapılmıştır. Ortalama yaş 31(20-39), ortalama FSFI değeri 31,5 (26-34). Toplam 23 doğumdan 10 tanesi vajinal, 13 tanesi ise sezeryan iledir.

Birinci grupta başlangıç ve NO uygulandıktan sonraki sistolik akım değerleri sırasıyla 11,7±2,1cm/dk ve 15,9±2,4 cm/dk'dır. Diyastolik hızlar 2,7±0,3 cm/dk ve 4,2±0,4 cm/dk olarak anlamlı şekilde artmıştır (P1=0,002 ve P2=0,043). Rezistiv indeks değerlerinde de (0,71±0,004'ten 1,38±0,06'e) anlamlı derecede artış saptanmıştır (P=0,005).

İkinci grupta başlangıç ve plasebo jel uygulandıktan sonraki sistolik akım değerleri sırasıyla 10,6±1,5 cm/dk ve 11,5±2,0 cm/dk'dır. Diyastolik akım hızı 2,4±0,2 cm/dk ve 2,5±0,4 cm/dk olarak ölçülmüş olup arada anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (P1=7728 ve P2=0,8811). Rezistiv indeks değişimi ise istatistiksel olarak anlamlı değildir (0,68±0,05 ve 0,70±0,06) (P=0,5).

NO donorü olan GSNO Pluronic 127'ye katılarak klitoris üzerindeki vazodilatasyonu artırmaktadır. Hidrofilik bir molekül olan GSNO vajinal mukozada stratum korneum tabakası olmadığı için kolayca plazmaya ve intrasellüler matrikse geçerek guanilat siklazın salınmasına neden olur. Hidrojel kullanılarak sistemik yan etkilerinden kaçınılmıştır. Translabial doppler USG vasküler modifikasyonu değerlendirebilmek için kesin ve noninvaziv bir yöntem olarak görülmüş ve hemodinami sonuçları ilk kez sistolik ve diyastolik hızlarda anlamlı artma ve venöz konjesyona bağlı RI'de ikiye katlanma göstermiştir.

Kadınlarda vulva, vagina ve klitoristeki akım değişikliklerine bağlı vasküler disfonksiyon, kadın seksüel disfonksiyonu ile sonuçlanacaktır. Bu olguların tedavisinde NO jel kullanılabilir.

Çeviri:

Dr. Sezgin Okçelik, Doç. Dr. Cüneyt Adayener

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği

Meme kanseri sonrası cinsel işlev

Panjari M., Bell R.J., Davis S.R.
J Sex Med 2011;8:294-302

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılında 194.280 yeni meme kanseri vakası olacağı tahmin edilmektedir. Avustralya'da ise 2006 yılı verilerine göre kadınlarda bildirilen tüm kanser vakalarının %28'ini meme kanseri oluşturmaktadır ve cilt kanserinden sonra en yaygın kanser türüdür. Kadınlarda ortaya çıkabilecek cinsel problem prevalansını araştıran nüfus tabanlı çalışmalar; kadınların %9 ila %43'ünde cinsel işlev bozukluğu ortaya çıktığını göstermektedir.

Bu çalışma invaziv meme kanseri tanısının konulması ve ilk tedavinin uygulanmasının ardından oluşan fiziksel, psikolojik ve sosyo-ekonomik sonuçları belgelemek ve meme kanserinin aynı süreçte Avustralyalı bayan topluluğunda da göstereceği değişiklikleri incelemek üzere tasarlanmıştır. Meme kanserinin cinsel mutluluk üzerinde bir etkisi olup olmadığını araştıran sorular içermektedir. Ayrıca bu çalışmada; meme kanseri ve tedavisi ile menopozal semptomlar ve beden imajının, cinsel işlev üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma Haziran 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında, meme kanseri tanısı konulmasının ardından geçen ilk 12 ay boyunca incelemeye alınan 1,684 kadın ile yapılan prospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmada demografik bilgileri, meme kanseri tedavisi ve ayrıntıları ile menopoz belirtilerini içeren kayıt anketlerini her katılımcı; tanı konulmasının ardından %5'i 8 hafta içinde ve %95'i de tanıdan sonraki 58 hafta içinde tamamlamıştır. Genel sağlık durumu, eş durumu ve dış görünüşe ilişkin soruları içeren diğer anket ise ilk anketten 12 ay sonra ortalama 92 haftada tamamlanmıştır. MENQOL (menopoz özgü yaşam kalitesi anketi); menopozal ve vazomotor semptomlar ile cinsel işlev durumunu ölçen ve 29 öğeden oluşan, geçerliliği onaylanmış ölçek de doldurulmuştur.

Mevcut hastalığı bulunan 46 kadın, 70 yaşına gelmiş veya 70'ini aşmış 531 kadın ve/veya dullar da dahil olmak üzere partneri olmayan kadınlar çalışmanın dışında tutul-

muşlardır, son olarak kalan 1,011 kadın çalışma kapsamına alınmıştır. 70 yaşına gelmiş veya 70'ini aşmış kadınların %46'sı (147/316) ile 70 yaşından genç kadınların %17'sinin (251/1,227) partneri bulunmamaktaydı. Kadınların %82.7'sinin tanı öncesinde cinsel işlevlerinin yolunda ve tatmin edici olduğu rapor edilmişti. İlk aşama anket sonuçlarında; kadınların çok büyük bir bölümünün, cinsel konuda problem belirtmeyenlere kıyasla cinsel işlev problemlerinin olduğu, önemli oranda tatminsizlik yaşadıkları (%71.7 - %29.7, $P < 0.001$), cinsel aktivite yoksunluğu ile karşılaştıkları (%72.5 - %21.1, $P < 0.001$), mevcut zevk seviyeleri konusunda endişeli oldukları (72.5 vs. 21.1%, $P < 0.001$), ve bu seviyeyi artırmak istedikleri (%64.1 - %19.9, $P < 0.001$) tespit edildi. Vazomotor semptomları olan kadınlarda yaklaşık iki kat cinsel işlev sorunları rapor edildi. ([OR] 1.93, %95 [CI] 1.41, 2.63; $p < 0.001$).

Aromataz inhibitörleri kullanan kadınlarla, vazomotor semptomları olan kadınların cinsel işlev sorunlarının 3.5 kat arttığı görüldü. Tamoksifen kullanan kadınlarla vazomotor semptomları olan kadınların, cinsel işlev sorunlarının yaklaşık iki kat daha fazla olduğu rapor edildi. Endokrin tedavisi almayan kadınlarda da cinsel işlev ve vazomotor semptomlar arasındaki ilişkinin istatistiksel açıdan önemli olmadığı görüldü.

Endokrin tedavisi, dış görünüş ve kemoterapinin cinsel işlev üzerindeki etkisini incelemek yapılan regresyon analizlerinde; ilk modelde, (tamoksifen kullanan kadınlar hariç) aromataz inhibitörleri kullanan kadınların 1.5 kat daha fazla cinsel işlev sorunları yaşadığı (OR 1.50, 1.0% 95 CI, 2.2, $P = 0.04$) ve dış görünüş problemi olan kadınların ise 2.5 kat daha fazla cinsel işlev sorunu rapor ettikleri (OR 2.5% 95 CI 1.6, 3.7, $p < 0.001$) görüldü. İkinci modelde (aromataz inhibitörleri kullanan kadınlar hariç), tamoksifen kullanan kadınların cinsel işlev problemi (OR 1.1, 0.8, 1.5 CI% 95, $P = 0.6$) yaşama olasılıklarının yüksek olmadığı ancak dış görünüş problemi olan kadınların iki kat daha fazla cinsel

işlev sorunları olduğu görüldü. (OR 2.1, 1.5 CI deneyimi olasılığı 3.0, $p < 0,001$). Her iki regresyon modelinde de; daha önce uygulanan kemoterapi tedavisinin kadınların cinsel problem yaşıyıp yaşamama konularında herhangi bir katkısı olmadığı görüldü. Mastektomi geçiren kadınların; lumpektomi geçiren kadınlara oranla dış görünüşleri konusunda farklı hislere kapılma olasılığı daha yüksekti.

Sonuç olarak; meme kanserini yenen ve 70 yaşından

küçük olan partnerli hastaların büyük bir bölümünün (%70) cinsel işlev bozukluğu yaşadığı görülmüştür. Cinsel problemlerin; menopozal semptomları artırabilen yardımcı aromataz inhibitörleri ile alakalı olduğu ortaya çıkmıştır.

Çeviri:

Hande Cengiz, Yrd. Doç. Dr. Dilek Aygin

Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu

Dişi ratlarda genital dokuların vasküler yapısının özellikleri

Hannan J.L., Cheung G.L., Blaser M.C., Pang J.J., Pang S.C., Webb C., Adams M.A.
J Sex Med 2012;9:136-147

Kadın cinsel disfonksiyonu 18-60 yaş arası kadınların üçte birinden fazlasının yaşam kalitesini ciddi olarak etkileyen, fizyolojik ve psikolojik komponentleri olan komplike bir durumdur. İlginç olarak, erkeklere oranla daha çok sayıda kadın cinsel disfonksiyona sahip olmasına rağmen kadın cinsel disfonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar erektil disfonksiyon ile ilgili çalışmalardan daha azdır.

Kadın cinsel disfonksiyonu, istek, uyarılma, orgazm ve ağrı tanı kategorileri ile farklı alt gruplarda değerlendirilebilir. Vajinal lubrikasyonda azalma, uyarılma zamanında artma, vajinal ve klitoral uyarılmada veya vazokonjestif genişlemede azalma ve orgazm güçlüğü görülmektedir.

Kronik hastalıkların genital dokuların kan akımını bozarak cinsel disfonksiyonun insidans ve şiddetini arttırdığı bilinmektedir. Her iki cinstede genital dokuların primer kanlanmasını sağlayan arter internal pudental arterdir. Dişi ratlarda pudental arterin anatomik yapısı kadınlardakine çok benzemektedir. Bu yüzden kadın cinsel disfonksiyonunda vasküler yapıların özelliklerini araştırmada dişi rat modeli çok uygundur.

Yazarlar yakın zaman önce erkek ratlarda internal pudental arterin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini ve aynı zamanda yaşlanma ve hipertansiyonun erkek pudental arter yapısı üzerine etkisi ile erektil disfonksiyon ilişkisini göstermişlerdir.

Bu çalışmada Sprague-Dawley cinsi dişi ratlarda genel anestezi altında anatomik diseksiyon ile aortadan itibaren internal iliak arter, internal pudental arter ve dalları ilişkili organlar ayrıntılı olarak şematize edilmiş ve internal pudental arterin anatomik, morfolojik (lümen çapı, duvar kalınlığı, kesitsel alanı) ve fonksiyonel özellikleri (kontraksiyon kapasitesi) belirlenerek, yazarların daha önce yaptığı çalışmadaki erkek rat internal pudental arter verileri ile karşılaştırılmıştır. Kontraksiyon kapasiteleri alfa-adrenerjik agonist (adrenalin) kullanılarak myografi ile belirlenmiştir.

Sonuç olarak; dişi rat internal pudental arter anatomik

olarak erkek rat arteri ile benzer saptanmış olup, morfolojik açıdan ise dişi rat internal pudental arterin, daha küçük lümen çapı (169 ± 5.7 vs. 303 ± 13.8 mm), daha ince duvar kalınlığı (14 ± 0.7 vs. 47 ± 2.2 mm), daha küçük kesitsel alanı (8 ± 0.4 vs. 52 ± 3.4 mm²), daha düşük duvar-lümen çapı oranına (%8,3-%15,5) sahip olduğu saptanmıştır. Bu yapısal özelliklerin yanında dişi rat internal pudental arterin kontraksiyon kapasitesi erkek ratlardakine oranla anlamlı oranda daha az saptanmıştır. (8.1 ± 2.7 vs. 20 ± 1.4 mN $p < 0,01$).

Erkek ve dişi pudental arter yapıları ve özellikleri arasındaki farklılıklar genital organların hemodinamik değişiklikleri ile açıklanabilmektedir. Kadın cinsel disfonksiyonu ile ilişkili olarak çok sayıda çalışma son zamanlarda yapılmaktadır. Hipertansif ratlarda klitoral ve vajinal damarlarda artmış duvar-lümen oranı kollajen birikimine bağlı fibrozis ile ilişkili saptanmıştır. Klitoral kavernoöz dokuda fibrozis, internal iliak ve internal pudental arterlerde önemli tıkanma yapan ateroskleroz tavşan modellerinde gösterilmiştir.

Kadın cinsel fonksiyonu diyabet, hipertansiyon ve aterosklerozu gibi hastalıklardan ciddi olarak etkilenmektedir. Kadın cinsel disfonksiyonunun patofizyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması için rat modeli ileri araştırmalar için uygun olup, erektil disfonksiyon altta yatan kardiyovasküler hastalığın belirtisi olabildiği gibi, kadın cinsel disfonksiyonu da tanı konmamış kardiyovasküler hastalık belirtici olabilir.

Tedavide hormon replasman terapisi ve PDE-5 inhibitörleri kullanılmakla birlikte klinik çalışmalarla etkinlikleri kesin olarak belirlenmemiştir. Genital dokuların vaskülarizasyonunun iyileştirilmesi potansiyel terapötik bir yaklaşım olarak ele alınırsa kadın genel sağlığında ve cinsel fonksiyonlarda düzelme sağlanabileceği ümit edilmektedir.

Çeviri:

Uzm. Dr. Orçun Çelik

Kemalpaşa Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Tecavüz kurbanı kadınlarda cinsel yolla bulaşan hastalık (chlamydia, neisseria, cytomegalovirus) prevalansı ve ilişkili faktörler

Jo S, Shin J, Song KJ, Kim JJ, Hwang KR, and Bhally H.
J Sex Med 2011; 8: 2317-2326.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) büyük bir genel sağlık sorunudur. Hastalık Koruma ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından yapılan son surveyans raporunda 16 milyon yeni CYBH olgusu bildirilmiş olup bunun ABD sağlık sistemine maliyeti yıllık 15.9 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. ABD’de Klamidya (CT) ve Gonore (NG), CYBH arasında en yaygın ikisi olup 2008’de 1.5 milyon vaka bildirilmiştir. Klamidya vakalarında CDC tarafından 26 yaş ve altındaki tüm seksüel aktif kadınlarda yıllık tarama önerilmesine rağmen Ulusal Klamidya Birliği taramanın yaklaşık %40 civarında olduğunu varsaymaktadır. Günümüzde Neisseria ve Klamidya prevalans oranı 4:1’dir. Uzun bir süredir CYBH olduğu bilinen CMV’nin ise prevalansı bilinmemektedir. Cinsel istismar ise uğrayan kurbanın hayatını ileri derecede etkileyen bir olay olup tıbbi, duygusal, psikolojik ve hatta yasal destek verilmesi gerekmektedir. Tecavüze uğramış kadın kurbanlarda CYBH prevalansı çok iyi bilinmemektedir.

Bu çalışma “One Stop Service” adında cinsel istismar için kurulmuş bir koordinasyon merkezine sahip 3.basamak hastanesi olan Seul Ulusal Üniversitesi Hastanesinde Aralık 2008’den Şubat 2010’a kadar görülen kadın tecavüz kurbanlarında retrospektif olarak gerçekleştirildi. Yaşına, önceki cinsel yaşam öyküsüne, direk başvuru mu ya da medikal tedavi ve danışmanlık amaçlı sevk mi edildiğine bakılmaksızın tecavüze uğrayan tüm kadınlar dahil edildi. İstem dışı vulvaya penil penetrasyon olması tecavüz olarak kabul edildi. Kurbanlara medikal tedavi alıp almadığı, menstrüel siklus süresi, en son menstrüasyon tarihi, menstrüel siklus bozuklukları, önceki koitus zamanı, kontrasepsiyon yöntemi, tecavüzün nerede gerçekleştiği, istismarcının prezervatif kullanıp kullanmadığı soruldu. CYBH tanısı için servikal bez örneklerinden PCR’da içeren ilgili tanısal testler yapıldı. Belli başlı klinik özellik-

leri karşılaştırmak amaçlı bakire olan ve olmayanlar iki gruba ayrıldı. 2008 CDC raporundaki yaş aralığındaki gibi tüm tecavüz vakaları yaşa göre gruplandırıldı ve her yaş grubunun prevalansı ayrı hesaplandı. Toplam 316 kadın dahil edildi. Ortalama yaş 23.11±8.7 idi. 104 vakada pozitif PCR sonuçlu CYBH tespit edildi (%32.9). Ortalama CYBH prevalansı %32.91 idi; CT en yüksek oranda (28.85%) onu takiben NG (6.27%), CMV(1.37%) olduğu saptandı. 316 hastadan 2’si VDRL(+)'di fakat sadece biri TPHA(+) olarak Sifiliz tanısı aldı ve bu sifiliz hastasının CT ile ko-infekte olduğu görüldü. Tüm hastalarda Anti-HIV(-) bulundu. Bakire grupta CYBH prevalansı %; 26.67 idi. Bunun %20’si CT, %4.55’si GN, %2.33’ü CMV idi. Bakire ve bakire olmayan gruplar arasında CYBH açısından küçük ve anlamsız farklar tespit edildi sırasıyla %26.67 vs. %34.26). CYBH prevalansı 20-24 yaş genç kadınlarda ve 15-19 yaş genç kızlarda diğer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu. Yaş ve piyüri çoklu değişkenli regresyon analizi sonrası anlamlı ilişkili faktör olarak tespit edildi.

Sonuç olarak kadın tecavüz kurbanlarında CT ve GN prevalansı tespit edildi ve bakire olan grupta bile genel popülasyona oranla daha yüksek bulundu. Kadın genital sisteminde CMV prevalansının bildirildiği ilk çalışmadır. Örneklemin küçük olması önemli bir limitasyonu olmasına rağmen cinsel istismara uğramış kadınlarda CYBH prevalansının yüksekliği ile ilgili önemli bilgi sağlayabilmektedir. Cinsel istismara uğramış kadın kurbanlarda CYBH ve daha ayrıntılı ilişkili faktörlerin daha iyi anlaşılması için daha geniş örnekleme sahip çalışmalar gerekmektedir.

Çeviri:

Dr. Muammer Yolal, Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Hamileliğin üç trimesteri boyunca genel cinsel fonksiyon, cinsel ilişki / aktivite, cinsel tatmin ve cinsel isteğin karşılaştırılması ve bunların belirleyicilerinin değerlendirilmesi

Chang SR, Chen KH, Lin HH, Yu HJ.
J Sex Med 2011;8:2859-2867

Gebelik kadın cinsel fonksiyonlarını etkilemektedir. Ancak bu konuyla ilgili çok az sayıda veri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar gebeliğin, pelvik taban ve ürogenital anatomik değişiklikler dolayısıyla üriner inkontinansa neden olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada doğum sayısı ve inkontinansın cinsel fonksiyon üzerinde olumsuz etkisi olduğu belirtilmektedir. Ayrıca yaş, etnik grup, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi cinsel fonksiyonla ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmanın amacı, gebeliğin üç trimesteri boyunca, genel cinsel fonksiyonları, onların belirleyicilerini Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi formunun (FSFI) Tayvan versiyonuna göre değerlendirmektir. İdrar kaçırma, vücut görüntüsü, obstetrik hikaye, demografik bilgiler ve diğer faktörler potansiyel olarak gebelik esnasında, genel cinsel fonksiyonları, ilişki/ aktiviteyi, tatmin ve isteği etkiler. Üç trimester arasında genel cinsel fonksiyon, ilişki/ aktivite, tatmin için edinilen ortalama skorlar anlamlı farklılık göstermektedir, oysaki cinsel istek konusunda farklılık yoktur. Genel cinsel fonksiyon ve cinsel ilişki için ortalama skor üçüncü trimesterde birinci ve ikinci trimesterlerle karşılaştırıldığında belirgin olarak düşüktür. Tatmin durumunun ortalama skoru üçüncü trimesterde birinci trimestere göre daha yüksektir. Genel cinsel fonksiyon, cinsel ilişki/ aktivite hamileliğin son döneminde en düşük düzeydedir, fakat cinsel istek hamilelik boyunca değişmemiştir. Üriner inkontinansın yaşam kalitesi ve cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkiye sahip olduğu tesbit edildi. Orgazm ve tatmin ile vücut kitle indeksi arasında ters orantı olduğu belirlendi. Önceki çalışmalarda vücut görüntüsünün kadında cinsel tatmin konusunda öngörülebilir bulunulmasını sağladığı ve erken dönem gebelikte düşük cinsel fonksiyon ile

kötü vücut görüntüsü arasında ilişki olduğu tesbit edilmişti. Bu çalışmada ise vücut görüntüsünün, hastanın arka planına, obstetrik hikayesine ve durumsal değişkenlerine bağlı olarak farklı derecelerde cinsel fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir. İlginç biçimde, HoLou etnik yapısındaki kadınlar arasında yardımcı üreme tekniklerinden faydalanan bayanların total cinsel fonksiyonlarının çok olumsuz etkilendiği görülmüştür. İnfertilitenin cinsel fonksiyon üzerinde olumsuz etkileri açısından diğer birçok faktörlerle ilişkisi olduğu gösterildi. Ayrıca erken hamilelik döneminde rahatsızlık yaşayan bayanların, diğerlerine göre cinsel aktivite skorları anlamlı derecede düşüktür. Bu çalışmanın sınırlılığı, diğer potansiyel önemli faktörlerin (yorgunluk, depresyon, ilişki tatmini gibi) izlenmemiş olmasıdır. Ayrıca çalışmanın kesitsel olması bireylerin zamanla yaşayabilecekleri değişimlerin analiz edilmesini engellemektedir.

Bu çalışmanın sonuçları genel cinsel fonksiyonun ve cinsel ilişki / aktivitenin hamileliğin son döneminde en düşük seviyede olduğunu, ancak cinsel arzunun hamilelik boyunca aynı kalıp değişmediğini göstermiştir. Üriner inkontinans ve vücut görüntüsü onaylanmış enstrümanlarla ölçülebilen ve cinsel fonksiyonlar üzerinde belirgin etkisi olan faktörlerdir. Özellikle inkontinans parite ile birlikte ikinci trimesterde cinsel arzu üzerinde anlamlı etkinliğe sahiptir. Çalışmadan elde edilen bilgiler bu kritik geçiş döneminde hastaya uygun konsültasyonu sağlamak ve hastayı anlamak konusunda klinisyene fayda sağlayacaktır.

Çeviri:

Uzm. Dr. Muzaffer Akçay, Dr. M. Remzi Erdem
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji
Anabilim Dalı

Kadın stres üriner inkontinans, pelvik prolapsus ve seksüel disfonksiyon tedavisinde pelvik taban kas egzersizi

Kari Bo.

World J Urol. Oct 9, 2011.

Bu araştırma pelvik taban kas egzersizinin, pelvik organ prolapsusu ve seksüel disfonksiyon üzerine etkilerini açıklamak üzere kaleme alınmıştır. Araştırmada 4. Uluslararası İnkontinans Derneği NICE kılavuzları, Sağlık Teknoloji Değerlendirmesi ve 2008 ile 2011 arası Pubmed araştırmaları incelenmiştir.

Bir kadının hayatı boyunca üriner inkontinans ve pelvik organ prolapsusu gibi pelvik taban disfonksiyonuna bağlı cerrahi operasyon geçirme olasılığı %11'dir. Pelvik taban bozuklukları ya da disfonksiyonu, üriner ve fekal inkontinans, pelvik organ prolapsusu, duyuşal alt üriner trakt boşaltım anomalileri, defekasyon disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon ve kronik ağrı sendromu olarak tanımlanmaktadır. Değişik semptomlar tek başına bulunabileceği gibi çoğu olguda birden çok semptom bulunur. Bu semptomlar daha çok fasyaların, ligamentlerin ve pelvik taban kaslarının disfonksiyonuna bağlı gelişir. Pelvik taban fonksiyonu 3 temel faza ayrılmıştır. 1- Fonksiyonel rezerv gelişimi, 2- Vajinal doğum sırasında ve sonrasında meydana gelen hasarın ve iyileşmenin boyutu. 3- İlerleyen yaşa bağlı bozulma.

Normalde kadınlarda inkontinans ve genital organ prolapsus gelişimini engelleyici, sfinkterik ve destekleyici anatomik yapılar mevcuttur. Pelvik taban kası, ürogenital diyafram ve pelvisin bir çok farklı kas ve kas tabakalarından oluşan bir iskelet kasıdır. İlk olarak Kegel tarafından tanımlanan pelvik taban kas egzersizleri, üriner inkontinans etkili olduğu anlaşıldığından bu yana, kadınlarda ve erkeklerde, pelvik taban disfonksiyonunda fiziksel tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Bu fiziksel tedavi prosedürü ölçüm, tanı, planlama ve değerlendirmeyi içerir. Pelvik taban kas disfonksiyonu olan kadınların %30'u ilk muayenede pelvik taban kasını gerektiği gibi kontakte edememektedir. Pelvik taban terapisi mesane egzersizi, pelvik taban kas egzersizi ile beraber olan ya da olmayan biofe-

edback, koniler, elektrostimülasyon gibi tedavileri kapsar.

1948'de Kegel ilk olarak pelvik taban kası egzersizinin kadın üriner inkontinans tedavisinde etkili olduğunu rapor etti. Ancak 1980'lere kadar cerrahi ilk tercih olarak düşünülmekteydi. Birçok farklı randomize kontrollü çalışma, pelvik taban kas egzersizleri yapılmasının hiç tedavi edilmiş gruba göre daha faydalı olduğunu göstermiştir. Pelvik taban kas egzersizleri tam bir kürden çok, semptomların gerilemesine yardımcı olur. Stres üriner inkontinansda kısa vadeli kür oranları %35 ila %80 arasında olmakla beraber, değişik ped testlerinde 2gr'dan az idrar kaçırma görülmüştür. Tekrarlayan biofeedback uygulamalarının olumlu etkisi, biofeedback uygulanan grupta daha hızlı bir gelişim olduğu da gösterilmiştir. Bir Cochrane derleminde hiç tedavi almayan hastalara kıyasla, vajinal koni kulanan stres veya miks üriner inkontinanslı hastaların daha fazla fayda gördükleri belirtilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların tamamına yakını pelvik organ prolapsusunda pelvik taban kas egzersizlerinin faydalı olduğu yönündedir. Pelvik organ prolapsusunda mevcut çalışmalar kısa dönem etkilerden bahsetmiştir. Özellikle düşük dereceli POP'da olumlu sonuçlar alınmakta artmış kas gücü ve kitlesi sayesinde mesane boynunun ve rektal ampullanın yükselmesi sağlanmaktadır. Pelvik taban kas gücü ile seksüel disfonksiyon arasında tam bir korelasyon bulunamamıştır. Pelvik taban kas egzersizleri ciddi yan etkileri olmaması nedeniyle henüz yeterli sayıda çalışma yapılmamasına rağmen stres ve miks üriner inkontinansda pelvik organ prolapsusunda ve seksüel disfonksiyonda ilk tedavi olarak önerilebilir.

Çeviri:

Dr. Nursen Atasoy, Yrd. Doç. Dr. Esat Korğalı
Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı