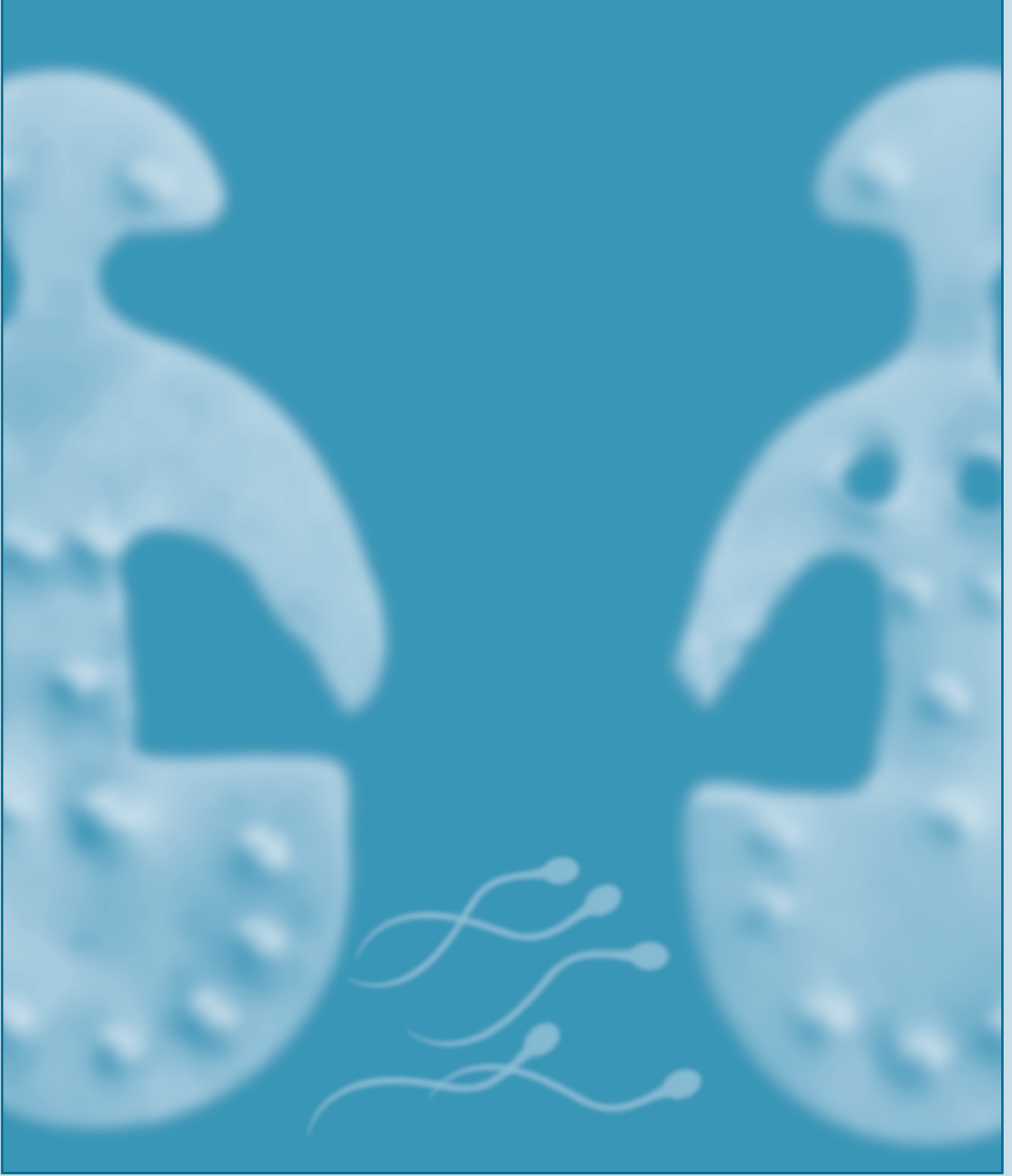


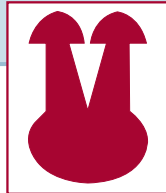
ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Nisan 2004

Sayı 17



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

ANDROLOJİ BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

Türk Androloji Derneği
Cemil Aslan Güder Sok. İdil Ap.
B Blok D.1 80280 Gayrettepe, İstanbul
Tel: 0212 288 50 99
Faks: 0212 288 50 98
E-posta: androloji@androloji.org.tr
Web: www.androloji.org.tr

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR

Uz. Dr. Ertan Sakallı

YÖNETİM KURULU

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

GENEL YAYIN YÖNETMENİ



Uz. Dr. Memduh Aydın

REDAKTÖR



Uz. Dr. Ertan Sakallı

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Yaşlılık ve Cinsellik



Doç. Dr. Ali Atan

Ejakülasyo Prekoks



Prof. Dr. Ahmet Metin

Rekonstrüktif Cerrahi



Prof. Dr. Erdal Apaydın

ED ve Farmakoterapisi



Uz. Dr. Ertan Sakallı



Uz. Dr. Melih Beysel

Temel Araştırma



Doç. Dr. Emin Özbek



Yrd. Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan



Yrd. Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta

Psikolojik ED



Doç. Dr. Doğan Şahin

INFERTİLİTE

Varikosel



Doç. Dr. Selahittin Çayan

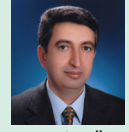


Uz. Dr. Necati Gürbüz



Doç. Dr. Turhan Çaşkurlu

Endokrinoloji



Doç. Dr. İsa Özbey

Yardımla Üreme Teknikleri



Prof. Dr. Kaan Aydos



Doç. Dr. Barış Altay



Uz. Dr. Lütfi Tunç



Uz. Dr. A. Arman Özdemir

Genetik



Yrd. Doç. Dr. Murat Şamlı

Obstrüktif Infertilite



Doç. Dr. Hamdi Özkara



Doç. Dr. İrfan Orhan

Kadın İnfertilitesi



Prof. Dr. Cihat Ünlü



Doç. Dr. Erkut Attar

Pediyatrik Androloji



Doç. Dr. Tarkan Soygur



Yrd. Doç. Dr. Kenan Karademir

Androloji Laboratuvarı



Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı



Kim. Gülşen Aktan

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI



Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel



Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni



Doç. Dr. Bülent Alıcı

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek Infertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Cerrahi Hastalıklar



MSc. Dilek Aygün

Kardiyolojik Hastalıklar



MSc. Hicran Yıldız

Psikiyatri



Doç. Dr. Sevim Buzlu



MSc. Leyla Küçük

Kadın Hastalıkları ve Doğum



Prof. Dr. Hediye Aslan



Doç. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

Diyabet



Doç. Dr. Rukiye Pınar



Yrd. Doç. Dr. Şeyda Özcan

Nöroloji



MSc. Zeynep Kurtuluş

Onkolojik Hastalıklar



Dr. Gülbeyaz Can



MSc. Birsan Küçük Dikencik

Ergen Cinselliği ve Cinsel Eğitim



MSc. Tülay Yılmaz

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ



Doç. Dr. Murad Başar

BİR PORTRE



Uz. Dr. Memduh Aydın

Yayıncı
Küre İletişim Grubu A.Ş.

Sıracevizler Cad. 43/3
Şişli 34381 İstanbul

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

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

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

Değerli Meslektaşlarım,

Androloji Bülteni, ISSN (1304-6861) numarasını almasını takiben bu sayı ile hakemli dergiler arasında yerini almıştır. Dergiye gönderilen yazılar, bilimsel kurulda yer alan iki hakem tarafından değerlendirilmekte ve nihai onayı takiben dergide yayınlanmaktadır.

Bu üretilen veya derlenen bilginin bültende yayınlanması belli oranda yazarın akademik dosyasına katkıda bulunacaktır.

Dernek, eğitim politikası çerçevesindeki etkinlikleriyle Haziran ayında en yoğun dönemini yaşayacaktır.

Androlojide (Kadın-Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi) Yenilikler ve Karmaşık Vakaların Çözümü Sempozyumu ve kurslar sayesinde Androloji ile ilgilenen yüzlerce ürologla ulusal ve uluslararası uzmanlar bilgi paylaşımında bulunacaktır.

Temmuz ve Ağustos aylarında dernek, 2004-2005 eğitim bilim ve teknoloji politikasını belirleyerek sizlere ulaştıracaktır. Her sayıda olduğu gibi bülten için çalışmak isteyenlerin katılımının bizleri onurlandıracağını yeniden vurgulamak isterim.

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

Bölüm Editörleri	..II	
Yazım Kuralları	..IV	
Başkandan Mesaj	..V	
ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI		
D e r l e m e		
Peyronie hastalığının medikal tedavisindeki yenilikler Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan, Yrd. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Dr. M. Burak Hoşcan	..93	
Korpus kavernozum elektromyografisinde tartışmalı noktalar ve yeni ufuklar Doç. Dr. Önder Kaygıl, Prof. Dr. Ahmet Metin	..99	
Erektile disfonksiyon tedavisinde PDE5 inhibitörleri ve alternatif moleküller Op. Dr. Ertan Sakallı, Op. Dr. Memduh Aydın, Dr. Tuncer Şenkul	..101	
Alt üriner sistem semptomları olan erkeklerde cinsel aktivitenin değerlendirilmesi Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr. Ali Atan	..106	
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i		
Peyronie hastalığının cerrahi tedavisinde yeni bir yöntem: Intrakavernöz plak eksizyonu Çeviri: Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kaygıl	..109	
İatrojenik penil yaralanmalar ile ilgili 20 yıllık deneyim Çeviri: Dr. Zafer Tokatlı, Doç. Dr. Tarkan Soygür	..110	
Enfekte penil implantlar için tedavi alternatifleri Çeviri: Doç. Dr. Bedrettin Seçkin	..111	
Önceki sildenafil tedavisi başarısız olmuş hastalarda tedavinin tekrar denemesi Çeviri: Op. Dr. Ergin Yücebaş	..113	
Sildenafil sitrat QT intervallerini ve QT dispersiyonunu etkilememektedir: İlaç güvenliği açısından önemli bir gözlem Çeviri: Dr. Mete Alpaslan, Dr. Ersel Onrat, Dr. Çetin Dinçel, Yrd. Doç. Dr. Murat Şamlı	..114	
Vardenafil'in proerektil etkisi: Tavşanlardaki in vitro çalışmalar ve sıçanlarda sildenafil ile in vivo karşılaştırılması Çeviri: Dr. Ahmet Özgür Güçtaş, Op. Dr. Memduh Aydın	..115	
Tadalafil ve sildenafil arasında hasta tercihini değerlendirmek üzerine, çok merkezli, çapraz, çift kör bir çalışma Çeviri: Dr. Tuncer Şenkul, Op. Dr. Ertan Sakallı	..116	
Erektile disfonksiyon tedavisinde tadalafil'in güvenilirlik ve toleransı Çeviri: Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kaygıl	..117	
Streptozotosin ile indüklenmiş diabetik ratlarda aminoguanidin'in erektil fonksiyon üzerindeki koruyucu etkisi Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Çetin Yeşilli	..118	
İskemik korpora dokusunda reperfüzyon: İskemik priapizmlı hayvan modelinde fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler Çeviri: Dr. Rahmi Onur	..119	
Kedilerde alprostadil ve SEPA (Topiglan) kombinasyonunun glans penise yüzeysel uygulanması ile penil ereksiyon oluşturulması Çeviri: Uz. Dr. Önder Cangüven, Doç. Dr. Selami Albayrak	..120	
İNFERTİLİTE		
D e r l e m e		
ICSI güvenilir bir uygulama mı? Dr. Murat Tezer, Dr. İlham Ahmedov, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu, Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı	..121	
Spermatogonial kök hücre nakli Androloji'nin yeni bir uğraş alanı Prof. Dr. Kaan Aydos	..126	
Erkek inferilitesinde spermatogenezi etkileyen genetik faktörler Tıbbi Biyolog Bilge Özsait	..130	
Yardımcı üreme tekniklerinin başarısında mitokondriyal ve nükleer sperm DNA incelemesinin önemi Doç. Dr. Barış Altay, Dr. Kaan Özdedeli	..134	
TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI		..138
KONGRE TAKVİMİ		..139

INFERTİLİTE'NİN DEVAMI

Ovulasyon indüksiyonunda güncel yaklaşımlar <i>Prof. Dr. Cihat Ünlü, Uz. Dr. Murat Sönmezer</i>	140
İnmemiş testis, herni ve hidrosel ile birlikte bulunan epididimal anomaliler <i>Dr. Ali Ersin Zümrübaşı, Doç. Dr. Tarkan Soygür</i>	145
Varikozel cerrahisi <i>Doç. Dr. Selami Albayrak, Op. Dr. Önder Cangüven</i>	148
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Sperm kriyoprezervasyonu: Endikasyonları, metod ve sonuçları <i>Çeviri: Prof. Dr. Bülent Alagöl</i>	150
Dondurulmuş immatür testis dokusunun transplantasyonu ve in vitro mikroinseminasyonu sonrası doğum <i>Çeviri: Dr. Ali Ayyıldız</i>	151
Modifiye bir ICSI yöntemi: Baş membranı zarar görmüş spermin 3-4 mm kalınlığında bir pipet ile injeksiyonu <i>Çeviri: Prof. Dr. Cihat Ünlü, Uz. Dr. Murat Sönmezer</i>	152
Metal şelatörler ile sperm motilitesi değiştirilebilir <i>Çeviri: Uz. Dr. Batuhan Özmen</i>	154
İdiyopatik astenozoospermisi olan infertil erkeklerde koenzim Q ₁₀ tedavisi <i>Çeviri: Dr. Işık Üstüner</i>	155
AZF _a , AZF _b ve AZF _c bölgelerinde Y kromozom mikrodelsyonu olan erkeklerde sperm tespit edilmesi <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. M. Murat Şamlı</i>	156
Sperm kromozom bozuklukları ve morfoloji ilişkisi <i>Çeviri: Biyolog Çiğdem Gündüzbey, PhD</i>	157
Konjenital vaz deferens yokluğu olan erkeklerde bozulmuş spermatogenezis <i>Çeviri: Dr. Ercan Yuvaç, Doç. Dr. M. Murat Başar</i>	158
Çocuklarda varikozel cerrahisini takiben hidrosel insidansı ve tedavisi <i>Çeviri: Dr. Ali Ersin Zümrübaşı, Doç. Dr. Tarkan Soygür</i>	160
Varikozelde perkütan embolizasyonun sonuçları: Semen parametreleri ve gebelik üzerine olan etkiler <i>Çeviri: Prof. Dr. Ahmet Metin, Doç. Dr. Önder Kaygıl</i>	161
BİR PORTRE	162
KADIN CİNSEL SAĞLIĞI	
D e r l e m e Testosteron ve kadın <i>Doç. Dr. İsa Özbey</i>	164
Meme kanseri tanısı ile radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi alan hastalarda cinsellik <i>Dr. Gülbeyaz Can</i>	169
Cinsel fonksiyon bozukluklarının psikolojik yönü <i>Msc. Leyla Küçük</i>	175
G ü n c e l M a k a l e Ö z e t i Türk kadınlarında cinsel disfonksiyon prevalansı ve cinsel fonksiyonları bozabilecek potansiyel risk faktörleri <i>Çeviri: Doç. Dr. Selahittin Çayan</i>	179
Postpartum depresyon ve doğum sonrası cinsel sağlık <i>Çeviri: Araş. Gör. İlkay Güngör</i>	180
Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda genital anatomisinin magnetik rezonans görüntülemesi <i>Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel, Dr. Serkan Deveci</i>	181
Anestesi altındaki ratlarda vajinal kan akımını selektif artıran yeni NO donörü linear Olyethylenimine-Nitric Oxide/Nucleophile adduct (DS1)'in topikal kullanımı <i>Çeviri: Dr. Mehmet Gülüm, Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni</i>	182
Hayvan modelinde dişi periferik genital (vajina ve klitoris) uyarılma fizyoloji ve farmakolojisine bir bakış <i>Çeviri: Dr. Murat Savaş, Dr. Mehmet Gülüm</i>	183

Peyronie hastalığının medikal tedavisindeki yenilikler

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan, Yrd. Doç. Dr. Sedat Soyupek, Dr. M. Burak Hoşcan
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Isparta

GİRİŞ

Yaklaşık 250 yıldır bilinen bir hastalık olmasına rağmen, etiyolojisi tam olarak açıklanamadığı için Peyronie hastalığının standart medikal tedavisi halen daha tanımlanamamıştır. Yıllardan beri uygulanmış olan tedavilerin çeşitliliği, sebebi tam olarak bilinmeyen bir hastalıkla ilgili karşılaşılan güçlükleri göstermektedir. Hastanın hekime ilk gelişindeki klinik tabloya bakarak hastalığın ilerideki muhtemel gelişimi hakkında yorum yapmak zordur. Ereksiyonda oluşan ağrı çoğunlukla hastalığın başlangıcından birkaç ay sonra spontan olarak ortadan kalkmakta, ancak plak boyutları ve kurvatur derecesinin nasıl bir gelişim göstereceği bilinmemektedir.

Tarihsel değerlendirme yapıldığında, Peyronie hastalığının tedavisinde kullanılan seçenekler de hastalığın geçmişine kadar eski ve çok sayıdadır. Tedavilerin çoğu diğer hastalıkların geçerli tedavilerini takiben yavaş bir şekilde gelişmiştir. Tarihte cıva ve mineral suyu, potasyum iodin, bromide ve hipertermi, sülfür, bakır sülfat, salisilat, östrojenler, tiyozinamin, disodyum fosfat asidifikasyonu, arsenik, fibrinolizin gibi maddeler oral ve topikal tedaviler olarak kullanılmıştır (1-3).

Peyronie hastalığı veya diğer bir ismi ile Induratio Penis Plastica, patofizyolojisi henüz aydınlatılamamakla birlikte mikrot travmalara karşı inflamatuvar yanıt sonucu gelişen tunika albugineanın fibrotik bir bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. İlerleyici, ancak iyi huylu bir hastalık olduğu için tedavinin amacı progresyonu engellemek, ağrının rezolüsyonunu hızlandırmak veya ağrıyı ortadan kaldırmak, daha fazla deformite oluşumunu engellemek, oluşmuş olan deformiteyi azaltmak ve nihai olarak da

erektil fonksiyonu korumak olmalıdır.

Hastalığın erken evresinin medikal tedaviye, yerleşmiş plaklardan daha iyi yanıt verdiği bilinmekte olup ucuz, güvenli ve iyi tolere edilen tedavilerin başlangıçta kullanımı önerilmektedir. Bu hastalarda kullanılabilecek medikal tedavi seçenekleri oral ilaçlar, topikal ilaçlar, intralezyoner enjeksiyonlar, ultraviyole, ESWT (extracorporeal shock wave therapy) veya kombinasyon tedavileri olabilir (3-5). Hastalığın erken dönemde olması, ilerleyici deformite ya da plak bulunması ve ağrılı ereksiyonların olması durumunda medikal tedavi önerilirken, penil kurvaturun 90 dereceden yukarı olduğu, plakta yoğun kalsifikasyonun bulunması gibi durumlarda ise mutlaka kronik safhada veya en az 18 ay beklendikten sonra cerrahi tedavi tercih edilmelidir (5,6).

1. Oral Tedaviler:

Vitamin-E: Prostatiklinlerin güçlü ve selektif inhibitörleri olan lipid peroksidlerin peroksidasyonunu engelleyen antioksidan bir ajandır. Antifibrotik etkisini NO/ROS (Nitrik Oksit/ Reaktif Oksijen Türleri) oranını NO lehine artırarak gösterdiği düşünülmektedir. ROS'u azaltarak NO'nin apoptozisini ve peroksinitrit oluşumunu indükler (7).

Peyronie hastalığında vitamin-E'nin kullanımıyla ilgili ilk çalışmalarda hastaların %78'inde kurvaturda azalma, %91'inde plak boyutunda küçülme bildirilmiştir (6,8,9). 1952-1982 yılları arasında yayınlanmış olan literatürlerin incelenmesi sonucunda %0-70 cevap oranları ile karşılaşılmaktadır (10). Vitamin-E kullanılarak yapılan çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Peyronie hastalığında vitamin-E tedavisi sonuçları

	n	Ağrıda iyileşme	Plak hacminde iyileşme	Kurvaturda iyileşme
Scardino (9)	23	%100	%91	%78
Chesney (8)	58	%82	%82	-
Pryor (11)	40	%35	Minimal	%10
Devine (12)	107	%99	%20	%33

Günlük 200-800 mg vitamin-E bölünmüş dozlarda kullanılmaktadır. Hastaların 2/3'ünde semptomlarda düzelme gözlenmesine rağmen, vitamin-E ile ilgili plasebo kontrollü çift-kör çalışmalar halen mevcut değildir. Ancak, ucuz olması ve yan etkisinin olmaması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır.

POTABA (Potasyum Para-Aminobenzoat): Skleroderma, dermatomyozit, morphea, pulmoner fibrozis gibi hastalıklarda etkili olduğu bilinen bu ilaç Peyronie hastalığında ilk kez 1959 yılında kullanılmıştır (13). Potaba; anormal fibroblast proliferasyonunu ve asit mukopolisakkarit ve glikozaminoglikan sekresyonunu inhibe eder. Potabanın antiinflamatuvar aktivitesi, miyeloperoksidaz yolunda aktive olmuş granülositler ile oluşturulan biyotransformasyona dayanmaktadır. Peyronie hastalığında Potaba tedavisi sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Peyronie hastalığında POTABA tedavisi sonuçları

	n	Ağrıda iyileşme	Plak hacminde iyileşme	Kurvaturda iyileşme
Zarafonetis (13)	21	%100	%76	%82
Hasche (14)	25	%100	%100	%71
Riley (15)	18	%100	%11	%75
Carson (16)	32	%44	%56	%58

Tablo 3. Peyronie hastalığında kolşisin tedavisi sonuçları (NR: Bildirilmemiş)

	n	Ağrıda iyileşme	Plak hacminde iyileşme	Kurvaturda iyileşme
Kadioğlu (20)	60	%95	NR	%30
Flores (21)	59	%71	%47	%55
Akkuş (22)	24	%78	%50	%37

Potaba günlük 12 gram 3 doza bölünerek 3-6 ay süreyle kullanılır. Gastrointestinal intoleransı, günlük alınması gereken tablet miktarının fazla olması ve pahalı olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Kolşisin: Kolşisin colchicum autumnale'den elde edilen bir alkaloiddir. Primer etkisini mitoz sırasında, mitotik iğsi cisimlerin oluşum ve fonksiyonunu inhibe eden tubulüne bağlanarak göstermektedir (17). Prokollajen fibroblastların granüllü endoplazmik retikulumunda sentezlendikten sonra hücre yüzeyine veziküler transportundan önce prokollajen peptid ile kollajene dönüştürülmek üzere Golgi cisimine taşınır. Bu hücrelerarası transport mikrotubüller aracılığı ile sağlanır. Kolşisin bu mikrotubuler yapıya ve fonksiyonuna etki eder. Mikrotubuler fonksiyon

aynı zamanda inflamatuvar yanıtta fagositik aktivite için de önemlidir. Kolşisin antiinflamatuvar etkisini inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu ve fosfolipaz A2'yi inhibe ederek göstermektedir. Ayrıca, kolşisin Peyronie plakları ve komşu normal tunika albugineadan yapılan kültürlerde fibroblast proliferasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (18). El-Sakka ve arkadaşları, Peyronie hastalık modeli oluşturulan hayvanlarda kolşisin etkilerini incelemişler ve kolşisin tedavisi alan hayvanların tunika albuginealarında daha az kollajen depozitleri olduğunu göstermişlerdir (19). Sonuç olarak, kolşisin Peyronie hastalığının hem inflamatuvar hem de kollajen üretimi (fibrotik) fazlarına etki eder. Peyronie hastalığında kolşisin tedavisi sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Kolşisin, Peyronie hastalığının tedavisinde günde 0.5-2 mg iki doza bölünerek 3-6 ay süreyle kullanılır. Vakaların

%33'ünde gastrointestinal yan etkiler görülür. Ayrıca; ateş, deri döküntüleri, agranülositoz, aplastik anemi, miyopati ve anjionörotik ödem gibi yan etkiler de bildirilmiştir (17).

Tamoksifen: Desmoid tümör tedavisinde etkinliği kanıtlanmış nonsteroidal bir antiöstrojendir. Tamoksifenin inflamatuvar yanıtta etkisinin fibroblastların Transforming Growth Factor-β1 (TGF-β1) sekresyonunun modülasyonu ile olduğu düşünülmektedir (17). Hastalığın erken döneminde subtunika tabakada, özellikle T-lenfositler ve makrofajların oluşturduğu ve sitokin ağının aktivasyonuna yol açıcı fibrojenezis ile sonuçlanan, bir inflamatuvar infiltrasyon mevcuttur. Trombositler ve aktive makrofajlardan salınan TGF-β1'in inflamasyon, immun yanıt ve doku tamirini düzenlemede önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Tamoksifenin in

vitro şartlarda insan fibroblastlarından TGF- β sekresyonunu artırdığı gösterildiği için in vivo şartlarda da inflamatuvar yanıtı inhibe edeceği düşünülmüştür. Peyronie hastalığında tamoksifen tedavisi sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Peyronie hastalığında tamoksifen tedavisi sonuçları

	n	Ağrıda iyileşme	Plak hacminde iyileşme	Kurvaturde iyileşme
Ralph (23)	36	%80	NR	%30
Teloken (24)	25	%66	%47	%55

Tamoksifen iki doza bölünmüş olarak günlük 20 mg ve 3-6 ay süreyle kullanılmaktadır. Sıcak basması, libido azalması ve ejakulat volümünde azalma gibi yan etkileri mevcuttur.

2. Topikal Tedaviler:

Kortikosteroidler: Antiinflamatuvar etkisinden ve kolajen sentezini inhibe etmesinden dolayı topikal kullanımı gündeme gelmiş ve ağrıda %80-90, kurvaturde %21-64 iyileşme bildirilmiştir (25). Ancak, yapılan çalışmalar kontROLSÜZDÜR ve lokal atrofi, cilt değişiklikleri, tunika albuginea-Buck fasyası arasında bozulma, cerrahiye zorlaştırma gibi yan etkileri nedeniyle kullanılması önerilmemektedir.

Verapamil topikal krem: Martin ve arkadaşları tarafından erektil disfonksiyonu olan ve penil protez uygulanması düşünülen Peyronie hastalarına tatbik edilmiştir (26). Cerrahi sırasında tunika albugineadan biyopsi ve aynı zamanda hastalardan idrar örnekleri alınarak verapamil düzeyine bakılmıştır. Ancak, tunikal dokuda verapamil tespit edilememiş ve sistemik absorpsiyonu da minimal olarak bulunmuştur. FDA onayı almamış ve kontrollü çalışmaları yapılmamıştır. Başarısı da tartışmalıdır.

3. İntralezyoner tedaviler:

Verapamil: Peyronie hastalığının etiyolojisinde fibroblast aktivitesinin önemli rolü olduğu ve fibroblast metabolizmasında da kalsiyum iyonunun gerekliliği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (27,28). Aggeler ve arkadaşları, fibroblast aktivitesinin kalsiyum antagonistleri ile değiştirilebileceğini ve bunun sonucunda ekstrasellüler kollajenaz aktivitesindeki artışla beraber kollajen ve fibronektin sentezi ve salgısının azaldığını göstermişlerdir (29). Daha sonraki in vitro çalışmalar, verapamilin fibroblast sekresyonunu inhibe ettiğini ve ekstrasellüler matriks moleküllerinin sen-

tez ve sekresyonunu azalttığını göstermiştir (29,30).

Peyronie hastalığında verapamil enjeksiyonu ilk olarak Levine tarafından 14 olguya uygulanmıştır (31). Hastaların tümünde plak yumuşaması, %42'sinde kurvaturde düzel-

me, %58'inde seksüel performansta iyileşme, %30'unda plak volümünde başlangıç volümünün %50'sinden daha fazla azalma ve toplam olarak vakaların %83'ünde hastalıkta duraklama veya iyileşme saptanmıştır. Levine daha sonra yayınladığı 38 hastalık serisinde ise standart doz olarak 10mg verapamili 2 haftada bir toplam 6 ay intralezyoner uygulamış ve 6. ayın sonunda olguların %97'sinde ağrının kaybolduğunu, %57'sinde plak hacminin azaldığını veya aynı kaldığını, %43'ünde ise plak volümünün arttığını saptamıştır (32). Bu serideki olguların %76'sında subjektif, %54'ünde de objektif olarak kurvaturde azalma tespit etmiştir.

Rehman ve arkadaşları, 14 olguyu içeren plasebo kontrollü çalışmalarında, her 1 cm³'lük plak volümü için 10 mg verapamili haftada bir 6 ay süre ile uygulamışlar ve plak hacminde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma ile tüm olgularda plak yumuşaması saptadıklarını bildirmişlerdir (33). Araştırmacılar bu çalışmada, intralezyoner verapamil enjeksiyonunun erken tanı konmuş, düşük hacimli non-kalsifiye plaklarda ve kurvaturu 30 dereceden az olan olgularda tercih edilebileceğini bildirmişlerdir.

Verapamil, her 1 cm³ plak volümü için 10 mg dozda, 6 hafta süreyle, haftada 1-2 defa uygulanabilir. Enjeksiyon yerinde ekimoz dışında ciddi yan etkisi yoktur. Ucuzluğu ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilebilir.

İnterferon: Peyronie plaklarından alınan hücreler, kültüre edildikleri zaman miyofibroblastlara benzemektedirler. Aktif fibroblastlar granülasyon dokusu içerisinde bulunurlar ve bu hücrelerin plak formasyonu ile sonuçlanacak olan kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks komponentlerinin yoğun depolanmasından sorumlu oldukları bildirilmektedir. Sklerodermalı ya da keloidli deriden elde edilen aktif fenotipli fibroblastların hem in vivo hem de in vitro şartlarda interferon (İNF) tedavisi ile normalize edilebileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (34). Peyronie plaklarının kültüre edildiği bir çalışmada, İNF-A ve

İNF-B'nin Peyronie fibroblast büyümesini ve kollajen üretimini inhibe ederken, aynı zamanda kollajenaz aktivitesini stimüle ederek daha önce sentezlenmiş kollajenin yıkımını arttırdığı gösterilmiştir (35).

Haftalık intralezyoner INF enjeksiyonu uygulanan değişik çalışmalarda %10-28 plak boyutunda küçülme, %60-100 ağrıda azalma yada kaybolma, %11-62 penil kurvaturde gerileme bildirilmektedir (36-39). INF tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler subfebril ateş, kas ve eklem ağrılarıdır.

4. Kombinasyon tedavileri:

Peyronie hastalığında tedavi alternatiflerinin çok olması ve kontrolsüz yapılan çalışmalarda yüksek başarı oranları bildirilmesine rağmen, plasebo ile yapılan karşılaştırmalarda beklenen başarının elde edilemediği görülmektedir. Bu durum kombinasyon tedavilerini gündeme getirmiştir.

Prieto ve arkadaşları, 45 hastanın 22'sine İbuprofen, 23'üne ise Kolşisin+Vitamin E tedavisi vermişlerdir. Bu çalışmanın sonucuna göre erektil disfonksiyonu olmayan, penil kurvaturü 30 derecenin altında ve hastalık başlangıcından itibaren 6 aydan daha az süre geçmiş hastalarda Kolşisin+vitamin E tedavisinin hastalığı stabilize etmede etkili ve iyi tolere edilebilen bir kombinasyon olduğu belirtilmiştir (40).

Mirone ve arkadaşları, 481 Peyronie hastasını 3 gruba ayırmışlar birinci gruptaki 56 hastaya sadece ESWT, ikinci gruptaki 324 olguya ESWT+intralezyoner verapamil ve üçüncü gruptaki 101 vakaya ise sadece intralezyoner verapamil tedavisi uygulamışlardır. Tüm hastaların %91.5'inde ağrının kaybolduğunu saptamışlardır. Tedaviye yanıt açısından ultrasonografi ile plak hacmi değerlendirilmiş ve ESWT grubunda ve ESWT+intralezyoner verapamil grubunda %49 gerileme tespit edilirken, sadece intralezyoner verapamil uygulanan hastalarda ise %40 azalma görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve ESWT+verapamil tedavisinin cerrahiye olan ihtiyacı azaltabileceği belirtilmiştir (41).

Cavallini ve arkadaşları, ilerlemiş ve kronik Peyronie hastalığı olan 60 olgunun bir bölümüne 10 hafta intralezyoner verapamil ve 3 ay boyunca 2 g/gün oral L-karnitin, diğer bölümüne ise 10 hafta süre ile intralezyoner verapamil ve 3 ay süre ile 40 mg/gün tamoksifen vermişlerdir (42). İkinci bir çalışmada ise, 15 olguya propionil L-karnitin ile verapamil vermişler ve çalışmanın sonucunda, verapamil-karnitin grubunda penil kurvaturde, plak hacminde ve kavernozal arter diyastol sonu akım hızında anlamlı düzelme

tespit etmişlerdir (42). Bu çalışmada, dikkati çeken en önemli nokta çalışmanın kronik Peyronie hastalarında yapılmış olmasıdır. Halbuki, medikal tedavilerin hemen hemen tümü hastalığın akut dönemine etkilidir. Kronik dönemde tedavinin başarısı cerrahiye gereksinimi azaltacaktır. Bu çalışmada da, propionil L-karnitin ile birlikte verapamil kullanımının cerrahi tedaviyi azaltabileceği bildirilmektedir.

5. Diğer Tedaviler:

Ekstrakorporeal şok dalgaları tedavisi (ESWT): Peyronie hastalığının tedavisinde ESWT ilk defa Butz ve Teichert tarafından uygulanmıştır (43). Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, plak üzerinde direkt hasara neden olmakta, vaskülarizasyon ve kavitasyon rezorbsiyonuna yol açmaktadır. Nonkalsifik hastalarla ilişkili olarak ağrı giderici etkisinin serbest radikal oranlarındaki değişime ve ağrı reseptörlerinin dağılımına bağlı olduğu düşünülmektedir.

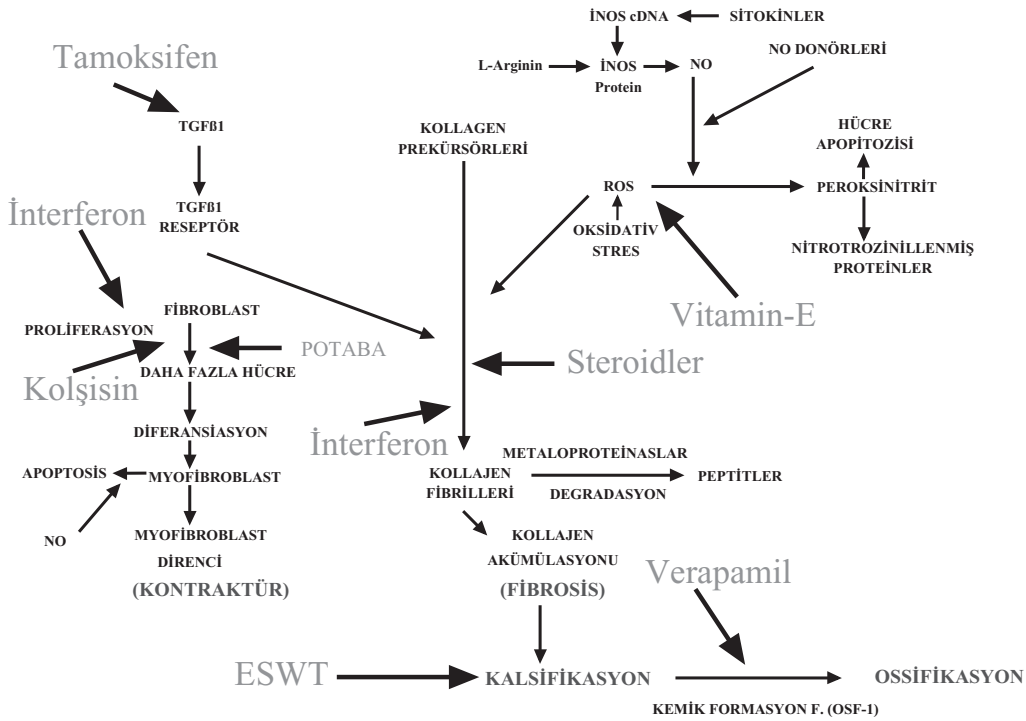
Thomas ve arkadaşları, 15 olguya intrakavernöz 10 µg PGE₁ vererek artifisyonel ereksiyon oluşturduktan sonra, ESWT uygulamışlar ve %47 plak hacminde azalma, %77 ağrının şiddetinde azalma ve %42 seksüel kalitede artış; yan etki olarak ise %90 ciltte hemoraji ve %50 uretral kanama tespit etmişlerdir (44).

Peyronie hastalığında ESWT'nin kullanılmasıyla ilgili en çarpıcı ve vaka-kontrollü çalışmayı Huck ve arkadaşları yapmıştır (45). Bu çalışmada, 22 Peyronie hastasına ESWT uygulanmış ve kontrol grubu olarak alınan 23 olgu ile sonuçları karşılaştırmıştır. Sonuçta, her iki grup arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

ESWT 1000-3000 şok dalgası ve 1-10 seans arasında yapılmaktadır. Ciltte hematoma, hemoraji ve uretral kanama en sık görülen yan etkilerdir. Ayrıca, kontrateral skar oluşumu da bildirilmiştir (43-46).

Medikal tedavide araştırılması gereken yeni terapötik ajanlar:

Peyronie hastalığında, %13-40 oranında spontan plak rezolüsyonunun görülmesi, ağrının kronik dönemde kaybolması ve kurvaturun spontan olarak gerileyebilmesinden dolayı mevcut medikal tedavilerin başarısı halen tartışılmaktadır. Hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması ve kronik döneme etkili medikal tedavi alternatiflerinin geliştirilmesi durumunda cerrahi tedaviye ihtiyaç azaltacaktır. Mevcut medikal tedavilerin etkinliğinin gösterilme-



Şekil 1. Peyronie hastalığının medikal tedavisindeki ajanların etki mekanizmaları

si için daha çok plasebo-kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Araştırılması gereken ümit verici terapötik ajanlar şunlardır (7):

a) NO/ROS (nitrözatif/oksidatif) oranı: ROS düzeylerini düşürecek antioksidan bileşiklerle (vitamin E, süperoksit dismutaz) ilgili çalışmalara devam edilmeli ve yeni antioksidan ajanlarla genişletilmelidir. Örneğin, karaciğer sirozunda glutatyon düzeylerini artıracak S-adenozil-L-metionin (SAME) ve lipid peroksidasyonunu azaltacak polienolfosfatidilkolinle (PPC) klinik çalışmalar sürmektedir. NO'un antifibrotik etkileriyle ilgili çalışmalar, ROS (iNOS indüksiyonu veya gen transferi, uzun-etkili NO donörleri, L-arjinin) yıkımı için NO sentezi stimülasyonu bu stratejinin tamamlanabileceğini düşündürmektedir.

b) TGFβ1 etkisi: Bu gen fibrozis ve kontraktürün primer efektörlerinden biri olduğundan, sentezini azaltmak için antisense gen transferi kullanımı, reseptörle etkileşimini bloke eden antagonistler (relaksin, sentetik peptidler), nötralizan antikörler veya TGFβ1 aktivasyonunun inhibitörleri (latency-associated peptid [LAP], doku transglutaminaz inhibitörleri) diğer fibrotik durumlarda olduğu gibi Peyronie hastalığında da araştırılmalıdır. İlginç bir anti-TGFβ1 stratejisi, hayvan modelinde faydalı etkileri bildirilmiş olan dekorin kullanımına dayanmaktadır.

c) Endotelin/AT2 sistemi: Endotelin reseptör blokerleri,

anjiyotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin (AT) reseptör antagonistleri, böbrek ve kardiyak fibrozis için bildirilenlere benzer şekilde etkilere sahip olabilir.

d) Miyofibroblast apoptozisi ve farklılaşması: NO bazlı tedavi miyofibroblast apoptozisini artırabilir ve hücrenin kaybının fibrozisi artırıp kontraktüre neden olduğunu inanılmaktadır. Bu nedenle, kolşisin gibi fibroblast hücre büyüme inhibitörleriyle INFα gibi miyofibroblast fonksiyonunu inhibe etme ve keloid skarlarının tedavisinde etkili olan farklılaşmanın potansiyel inhibitörleri test edilmelidir.

e) Kollajen katabolizması: Kollajenaz başarılı olmasa da açık bir hedeftir. Yeni yaklaşımlar, endojen kollajenaz ekspresyonunun promosyonu ve endojen metalloproteinaz inhibitörlerini içermelidir.

f) Kollajenin posttranslasyonel işlenmesinin inhibitörleri: Tedaviler prolin hidrosilasyonunun bloke edilmesi, spesifik proteinazlarla C- ve N-terminal uç peptidlerin ayrılması, lizil oksidaz katalize inter veya intra zincir çapraz bağlanmanın inhibisyonu, fibrozisteki kollajenaz rezistan liflerin ayrılmasının tüm basamaklarını içermelidir. Pek çok sayıda ajanla klinik ve hayvan çalışmaları sürmektedir.

g) Elastin yıkımı inhibitörleri: Özellikle elastin yıkımıyla oluşan peptidlerin kuvvetli ROS uyarıcıları olduğu göz önüne alındığında, henüz tam olarak ortaya konmamış olsa da elastaz inhibitörlerinin faydalı olabileceği

muhtemeldir. Tunika albuginea fonksiyonu için elastik liflerin bütünlüğü çok önemlidir.

h) Kalsifikasyon ve ossifikasyon: Verapamilden baş-ka kalsiyum kanal blokerleri, sadece kalsifikasyonu önlemekten daha kompleks bir mekanizma ile etkili olabilir. Ossifiye Peyronie plağında OSF-1'in önemli artışı, bu ve-ya ilişkili genlerin blokajı veya plaktaki kök hücrelerinin farklılaşmasının geç dönemlerde geriye dönüşümsüz sertleşmesini önleyebileceğini düşündürmektedir.

i) Yardımcı yollar: Konvansiyonel fibrinolitik girişimle

fibrin yıkımının teşviki persistan bir pro-fibrotik faktörü ortadan kaldırabilir. Peyronie hastalığında önemli MCP-1 ekspresyonu, şu anki antiinflamatuvar yaklaşımların (korti-kosteroidler, antihistaminikler) yeni NSAI ilaçları da içerecek şekilde genişletilmesi gerektiğini düşündürür. Ancak, bu eğer iNOS ekspresyonu ve NO sentezini bloke ederse ters etkili de olabilir. Şu an için yara iyileşmesini artırmak için kullanılan timosin β , Dupuytren nodüllerinde gözle-nen bu gendeki doğal up-regülasyona dayalı olarak Pey-ronie hastalığında umut vericidir.

Kaynaklar:

- Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, KKurland LT: The incidans of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol* 1991; 146: 1007-1009
- Poley HJ: Induratoi penis plastica. *Urol Cut Rev* 1928; 32: 287-308
- Dunsmuir WD, Kirby RS: Francois de la Peyronie (1678-1742). The man and the disease he described. *Br J Urol* 1996; 78: 613-622
- Myndersw LA, Monga M: Oral Therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14: 340-344
- Scott WW, Scardino PL: New concept in treatment of Peyronie's disease. *South Med J* 1947;41: 173-177.
- Hellstrom WJ, Bivalacqua TJ: Peyronie's disease: etiology, medical and surgical therapy. *J Androl* 2000;21:347-354.
- Gonzales NF, Magee TR, Ferini M, Qian A, Vened D, Rajfer J: Gene expres-sion in Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14: 361-374
- Chesney J: Peyronie's disease. *Br J Urol* 1975; 47: 209-218.
- Scardino PL, Scott WW: The use of tocopherols in the treatment of Peyroni's disease. *Ann NY Acad Sci* 1949; 52: 390-401
- Weissbach L, Widmann T: Zur Poplematik der induratio penis plastical (IPP). In: IPP Symposium. Aachen 1985;p9
- Pryor JP, Farrell CR: Controled clinical trial of vitamin-E in Peyronie's dis-ease. *Prog Reprod Biol Med* 1983; 9: 41-45
- Devine CJ, Horton CE: Bent penis. *Semin Urol* 1987; 5: 251-261
- Zarafonitis CJD, Horwar TM: Treatment of Peyronie's disease with potassium p-aminobenzoate (POTABA). *J Urol* 1959; 81: 770-772
- Hasche-Klunder R: Konservative treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate. *Prog Reprod Biol Med* 1983; 9: 57-64
- Riley AJ: Peyronie's disease: a report on a series of 18 patients treated with potassium para-aminobenzoate. *Br J Sex Med* 1979; 6:29-33
- Carson CC: Potassium para-aminobenzoate for the treatment of Peyronie's disease: is it effective? *Tech Urol* 1997; 3: 135-139
- Mynderse LA, Monga M: Oral therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14: 340-344
- Anderson MS, Shankey TV, Lubrano T, Mulhall JP: Inhibition of Peyronie's plaque fibroblast proliferation by biologic agents . *Int J Impot Res* 2000; 12 (Suppl-3): S25-31
- El-Sakka AI, Bakircioğlu ME, Bhatnagar RS, Yen TS, Dahiya R, Lue TF: The effects of colchicine on a Peyronie's-like condition in an animal model. *J Urol* 1999; 161: 1980-1983
- Kadioğlu A, Tefekli A, Köksal T, Usta M, Erol H: Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: longterm results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res* 2000, 12: 169-175
- Flores JJA, et al. Results of the use of colchicine in the treatment of the tunica albuginea fibrosis. *J Androl* 2001; 22 (Suppl):139
- Akkuş E, Carrier S, Rehman J, Kadioğlu A, Lue TF: Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology* 1994;44: 291-295.
- Ralph DJ, Brooks MD, Botazzi GF: The treatment of the Peyronie's dis-ease with tamoxifen. *Br J Urol* 1995;75: 370-374
- Teloken C, Rhoden EL, Graziotin TM, Ros CT, Sogari PR, Souto CA: Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1999; 162: 2003-2005.
- Williams G, Green NA: The non-surgical treatment of Peyronie's disease. *Br J Urol* 1980;52(5): 392-5
- Martin DJ, Badwan K, Parker M, Mulhall JP: Transdermal application of verapamil gel to the penis shaft fails to infiltrate the tunica albuginea. *J Urol* 2002; 168: 2483-2485
- Devine CJ, Sommers KD, Wrigth GL, Gilbert DA, Horton CE and Schlossberg SM: A working model for the genesis of Peyronie's disease derived from its pathobiology. *J Urol* 1998; 139: 286A abstract 495
- Kelly RB: Pathways protein secretion in eukaryotes. *Science* 1985; 230: 25-32
- Aggeler J, Frish SM and Werb Z: Chances in cell shape correlete with col-lagenase gene expression in rabbit synovial fibroblast. *J Cell Biol* 1984; 98: 1662
- Askey DB, Miller EA, Holguin MA, Lee RC: The Effect of weak electric feald and verapamil on exocytosis in human fibroblasts. *J Cell Biol* 1988; 107: 336A
- Levine LA, Merrick PF, Lee RC: Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1994; 151: 1522-1524
- Levine LA: Treatment of Peyronie's disease with intralesional verapamil injection. *J Urol* 1997; 158(4): 1395-9
- Rehman J, Benet A, Melman A: Use of intralesional verapamil to dis-solve Peyronie's disease plaque: A long-term single-blind study. *Urology* 1998; 51: 620-626
- Derya Keskin: Peyronie hastalığı-medikal tedavi. Editörler: Tellaloğlu S, Kadioğlu A. Erkek Seksüel Disfonksiyonu. İstanbul, Nobel Tıp 2000, 205-211
- Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol*. 1991;25(2):89-94
- Wegner HE, Andresen R, Knipsel HH, Miller K: Treatment of Peyronie's disease with local interferon-alpha2b. *Eur Urol* 1995; 28: 236-240
- Wegner HE, Andresen R, Knipsel HH, Miller K: Local interferon-alpha2b is not an effective treatment in early stege Peyronie's disease. *Eur Urol* 1997; 32: 190-193
- Judge JS, Wisniewski ZS: Intralesioner interferon in the treatment of Peyronie's disease: a pilot study. *Br J Urol* 1997; 79: 40-42
- Cal C, Keskin D, Avci V, et al. Treatment of Peyronie's disease with interferon alpha 2a: early result. 2nd ESSIR 1997; Madrit :abstract 165
- Prieto Castro RM, Leva Vallejo ME, Regueiro Lopez JC, Anglada Curado FJ, Alvarez Kindelan J, Requena Tapia MJ: Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease. *BJU Int*. 2003 Apr;91(6):522-4.
- Mirone V, Palmieri A, Granata AM, Piscopo A, Verze P, Ranavolo R: Ultrasound-guided ESWT in Peyronie's disease plaques. *Arch Ital Urol Androl*. 2000; 72: 384-387
- Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, Vitali G. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int*. 2002 Jun;89(9):895-900
- Butz M, Teichert EM: Treatment of Peyronie's disease (PD) by Extracorporeal Shock Waves (ESW). *J. Urol* 1998;159(supply):118
- Thomas S, Urs B, Tullio S, Dieter H: Extracorporeal shock wawe (ESW) as anew effective treatment in Peyronie's disease. *Eur Urol* 1999; 35 (Suppl-): 124
- Huck EV, et al. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2000; 38: 663-670
- Stephan M. et al: Germany (presented by Dr. Michel): Shock wave ther-apy for the treatment of Peyronie's disease : First clinical investigation for the objektive determination of deviation improvement by means of artificial erection. *J Urol* 1999; 124 (supply): 262

Korpus kavernozum elektromyografisinde tartışmalı noktalar ve yeni ufuklar

Doç. Dr. Önder Kayıgil
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ahmet Metin
AlBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bolu

Korpus kavernozum elektromyografisi (KK-EMG) ilk kez Wagner tarafından popularize edilmiştir (1). Penisin otonomik innervasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan tek yöntemdir. KK-EMG'si korpus kavernozumda simultane gelişen aktivitelerin toplamını yansıttığından artık SPACE terminolojisinin kullanılmasının bir anlamı yoktur (2). Son yıllarda moleküler biyolojik ve histomorfometrik çalışmaların ışığında ereksiyon fizyolojisi daha iyi anlaşılmış ve düz kas hücrelerinde gelişen temel iki fonksiyon olan kasılma ve gevşemenin hücresel incelikleri anlaşıl-maya başlanmıştır. Bu gelişmelerle erektil fizyoloji üzerindeki çalışmalar makro düzeyden mikro düzeye inmiş ve düz kas tonusu üzerinde odaklanmıştır Aktif olarak kontrakte flask penisi erekte duruma getirmek için kritik miktarda düz kas gevşemesi gereklidir. Bozulmuş gevşeme ve artmış kasılma organik erektil disfonksiyonla sonuçlanır. Bu temel noktalara dikkat çekildiğinde, klinik uygulamada sıklıkla kullanılan ve ayrıntılarıyla anlatılan klasik tanı yöntemlerinin yetersizliği açıkça ortaya çıkmaktadır. Diğer tanı yöntemleri kavernoza düz kas fonksiyonunun indirerek görünümünü (kan akım hızı, intrakavernoza basınç düşmesi gibi) ortaya çıkarırken, KK EMG'si ile elektriksel devrimlere paralel olarak kavernoza düz kasında oluşan kasılma ve gevşeme hareketlerini kaydetme olanağı ortaya çıkmıştır. Bütün bunlara rağmen düz kas elektrofizyolojisinin tam olarak anlaşılammış olması, standardizasyonun olmayışı, teknik ve pratik uygulama zorlukları, sonuçların yorumlanmasındaki zorluklar gibi nedenlerle KK-EMG'si rutin kullanım alanı bulamamıştır.

Kavernoza elektrik aktivitelerin temelini düz kas hücre-
sindeki iyon hareketlerine bağlı elektriksel devinimler oluşturmaktadır. Burada bu iyon hareketlerinin ve kasılma gevşeme fizyolojisinin ayrıntılarına girilmeyecektir. Fakat kaydedilen sinyallerin extraselüler alanı yansıttığı yeniden hatırlanarak, tek bir hücrenin kaydedilebilecek bir aktivas-

yon oluşturmayaacağı ve yalnızca belirli miktarda senkronize ve koordine çalışan hücrenin kavernoza elektrik potansiyellerin kaydedilmesini sağlayabileceği unutulmamalıdır. Bu noktada aslında aynı şeyi tanımlayan diskoordinasyon veya otonomik disfonksiyon terminolojilerine kısa bir bakış atılması yararlı olacaktır.

Diskoordinasyon ve otonomik disfonksiyon terimleri aslında aynı oluşumu belirtmektedir. Fakat literatürde terminolojiyle ilgili karışıklık mevcuttur. Sattar otonomik disfonksiyonu düşük amplitüdü potansiyeller olarak tanımlamaktadır (3). Gerstenberg ise (4) kavernoza düz kasında visual sexual stimülasyon (VSS) sonrası gevşeme yerine kasılma gözlenmesinin ve bunun KK-EMG'sinde artmış potansiyeller olarak kaydedilmesinin diskoordinasyon veya diğer bir deyişle otonomik disfonksiyon olarak değerlendirilmesinin uygun olacağını belirtmiştir. Bizim diskoordinasyon tanımımız Gerstenberg'in tanımı ile benzerdir. Tek fark potansiyel artışın VSS sonrası değil intrakavernoza enjeksiyon sonrası gözlenmesidir (5,6). Diskoordinasyonun gerçek nedeni tam olarak anlaşılammıştır fakat kavernoza düz kasındaki anarşik kasılmaların bu görünüme neden olacağı düşünülmüştür. Bozulmuş nitrik oksit aktivitesi ve artmış adrenerjik aktivite de bu amaca yönelik olmayan kasılmaların nedeni olabilir.

Yeni bir tanı yöntemi olan KK-EMG'si ile ilgili birçok tartışmalı konu vardır, fakat en önemlisi kayıtların gerçekten korpus kavernozumdan mı kaynaklandığı sorusudur. Fakat araştırmaların şu anda geldiği noktada bunun tartışma konusu olmadığı inancındayım. Kayıtların gerçekten korpus kavernozumdan kaynaklandığını gösteren kanıtları şöyle belirtebiliriz: İntrakavernoza verilen vazoaktif ajanlarla kaydedilen potansiyellerin karakterlerinde, verilen maddenin etki mekanizmasına paralel değişikliklerin gözlenmesi potansiyellerin kaynağının korpus kavernoza olduğunu göstermektedir (5). Arteriel atım en

önemli artefakt kaynaklarından biridir. Kardiak arrest oluşturularak bu kaynağın ortadan kaldırılmasına rağmen köpek korpus kavernozumundan alınan kayıtların sürdüğü gösterilmiştir (7). Bunun nedeni kavernoza düz kasının iskemiye daha dirençli olmasıdır ve 30 dk kadar kayıt alınabilmesi de yine potansiyellerin kaynağının korpus kavernoza olduğunu kanıtlamaktadır. Bu çalışmada kavernoza eterle muamelesinden sonra potansiyellerin kaybolduğu da gösterilmiştir.

Bu bilgilerin ışığı altında KK-EMG'sinin önemi daha da açıklık kazanmaktadır. Özetle KK-EMG'si otonomik disfonksiyonu teşhis eden tek yöntemdir. Dinamik bir süreç içinde gerçekleştirildiğinde (İntrakavernoza vazoaktif ajan enjeksiyonu öncesi ve sonrası) kavernoza düz kas fonksiyonu açısından, otonomik disfonksiyonu ve gevşemeyi gösteren bilgi verici tek yöntemdir. Yapılacak standardizasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır ve bizce intrakavernoza enjeksiyon sonrasında ölçülebilen olanağı olan amplitüd değişimleri kavernoza düz kas gevşeme veya kasılmasının direkt bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Korpus kavernoza elektromyografisi kavernoza düz kas tonusunu ve düz kasların gevşeme yeteneğini gösteren tek testtir. Gevşeme derecesi; intrakavernoza enjeksiyon sonrası korpus kavernoza'daki elektriksel aktivitenin amplitudundaki düşmenin % olarak gösterilmesidir. Gevşeme derecesi kavernoza'da disfonksiyon tanısında kavernozaometri ile karşılaştırıldığında düz kas gevşeme ka-

biliyetini gösteren non invaziv bir yöntem olarak görülmektedir (8).

Revaskülarizasyon yaptığımız ve patent anastomozu olup kür gösteren olgularda postoperatif 1. sene yapılan KK-EMG çalışmalarında belirtilen gevşeme derecesi ve yine kavernoza doku işlevsel kitlesini yansıtan amplitüd parametreleri preoperatif değerlerle karşılaştırılmış ve istatistiki anlamlı artımlar saptanmıştır (9). Bu çalışma ile ilk kez derin dorsal ven arterializasyonu sonrası kavernoza doku restorasyonu elektromyografik olarak ortaya konmuştur. Etik nedenlerle postoperatif kavernoza biyopsi yapılmadığından sonuçlar ultrastrüktürel çalışmalarla desteklenmemiştir. Hayvan deneylerini de içeren ileri çalışmaların gerekliliği açıktır.

Revaskülarizasyon için hasta seçim kriterlerinden hastanın yaşının 50'den az olması, sigara içmemesi, diabetli olmaması gibi kriterler ortaya konmuş ise de, preoperatif gerçekleştirilen KK-EMG'nin, hasta seçim kriteri olarak kullanılması ilk kez tarafımızdan bildirilmiş ve bu şekilde anormal EMG bulguları (otonomik disfonksiyon) olan hastalar ekarte edilerek pür kavernoza'da disfonksiyonlu hastalarda yapılacak derin dorsal ven arterializasyonu ile daha yüksek başarı oranları elde edilebileceği belirtilmiştir (10).

Sonuç olarak KK-EMG'si teknolojik gelişmeleri de kapsamına alarak, klinik, deneysel ve cerrahi çalışmalara konu oldukça daha geniş kullanım alanı bulabilecek ve standardize olabilecek gibi gözükmemektedir.

Kaynaklar:

1. Wagner G, Gerstenberg TC, Levin RJ. Electrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis a new diagnostic method? J. Urol. 1989; 142: 723.
2. Jünemann KP, Bührle C, Stief P. Current Trends in Corpus Cavernosum EMG-Conclusions of the first international workshop on smooth muscle EMG recordings/Leiomyogram. Int J Impot Res.1993; (5) 105.
3. Sattar AA, Merckx LA, Wespes E. Penile electromyography and its smooth muscle content. Interpretation of 25 impotent patients. J Urol. 1996; 155: 909.
4. Gerstenberg TC, Nordling J, Hald T, Wagner G. Standardized evaluation of erectile dysfunction in 95 consecutive patients. J Urol. 1989 Apr;141(4):857-62.
5. Kayigil Ö, Atahan Ö, Metin A. Electromyographic changes of corpus cavernosum due to papaverine and nitroprusside in veno-occlusive dysfunction. J Urol. 1996 ;156:1316
6. Kayigil Ö, Ergen A. Caverno-occlusive and autonomic dysfunction: A New Concept in young patients. Eur Urol. 1998;34:124.
7. Scheepe JR, Jünemann KP, Bührle CP, Schmidt P, Wipfler G, Berle B, Alken P. Recording of the corpus cavernosum electromyogram.Principles and problems. J Urol, 1996;155: 2074.
8. Kayigil Ö, Metin A. Relaxation degree.A new prognostic factor in erectile dysfunction.Int Urol Nephrol., 2001;33:391.
9. Kayigil Ö, Metin A. Electromyographic changes after deep dorsal vein arterialization. Int J Impot Res 2003;15 (supp 6): 46 (MP-9-9).
10. Kayigil Ö, Ahmed SI, Metin A: Deep dorsal vein arterialization in pure cavernoocclusive dysfunction. Eur Urol. 2000 Mar;37(3):345-9

Eretil disfonksiyon tedavisinde PDE5 inhibitörleri ve alternatif moleküller

Op. Dr. Ertan Sakallı, Op. Dr. Memduh Aydın, Dr. Tuncer Şenkul
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Tarihsel süreç incelendiğinde birçok toplum ve kültürde seksüel fonksiyon ve problemler nadiren açık olarak tartışılmıştır. Bunun sonucu olarak eretil disfonksiyon patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki araştırmalar diğer medikal tablolara göre daha yavaş ilerleme göstermiştir. Son 20 yıl içinde penil ereksiyonun periferik fizyolojisi ve santral nöral mekanizma daha iyi anlaşılmıştır. Bu ilerlemelerle birlikte moleküler biyoloji, farmakoloji ve cerrahi teknikteki gelişmeler eretil disfonksiyonun restorasyonunda kullanılabilir tedavi seçeneklerinin sayısını artırmıştır (1). 1998 yılında ilk oral fosfodiesteraz inhibitörü (PDE) olan sildenafil'in satışa sunulması ve medyada etkinliğine geniş yer ayrılması, toplumda eretil disfonksiyon yaşadığını belirten ve tedavi arayışına yönelen hastaların sayısında artışa neden olmuştur. Tüm dünyada yaşanan bu değişim ABD'de eretil disfonksiyon tanısı alan hasta sayısı ilacın piyasada olmadığı döneme kıyasla %250 artış göstermiştir (2).

Eretil disfonksiyonlu hastalarda efektif tedavi olanağı sağlayan oral farmakoterapi ajanları; PDE5 inhibitörleri, dopaminerjik ajanlar, antiseratonerjik ajanlar ve geliştirilmekte olan moleküller, eretil disfonksiyon tedavisinde yeni alternatifler sunmaktadır.

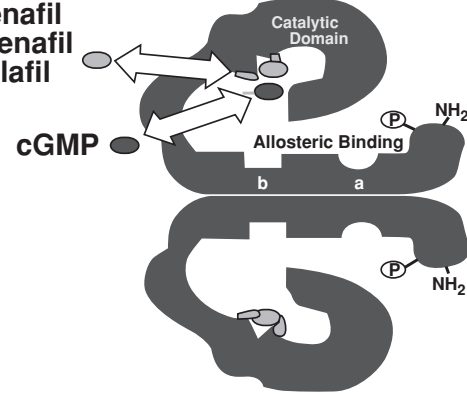
PDE5 inhibitörleri

PDE5 enziminin katalitik ve regülatuar olmak üzere 2 alt birimi mevcuttur. Katalitik bölge PDE5 inhibitörleri için hedef bölgedir ve cGMP için bağlantı birimi içermektedir. cGMP bu alanı doldurduğunda bu bağlantı alanının hemen yanında yer alan katalitik mekanizma en yakın pozisyona gelir ve cGMP'nin siklik fosfat bağının kırarak 5'-GMP'yi katalize eder. Sildenafil veya diğer PDE5 inhibitörleri de katalitik bölgeye bağlandığında cGMP girişi bloke olur. Katalitik bölgeye afinite gösteren bu inhibitörler yarışmalı (kompetitif) olarak cGMP'nin katalitik mekanizmaya ulaşması için bağlanmasını engellenmekte böylece

cGMP yıkımını inhibe etmektedirler. Bununla birlikte PDE5 inhibitörleri katalitik mekanizma ile yıkılamamaktadır (3). (Şekil 1)

PDE5 INHIBİTÖR

Sildenafil
Vardenafil
Tadalafil



Şekil 1. PDE 5 moleküler yapısı; fosfat (P), amino terminali (NH₂)

Katalitik bölge PDE5 inhibitörlerinin direkt hedefi olmasına rağmen, regülatuar bölgenin bazı özellikleri enzim üzerinde gelişen inhibisyona etkide bulunmaktadır. Bu bölge allosterik cGMP bağlantı alanları ve aynı zamanda enzim regülasyonu için fosforilasyon alanları da içermektedir. Allosterik alana cGMP bağlandığında katalitik bölgede olduğu gibi parçalanmaz ve enzim fonksiyonu bağlanma sonucu gelişen reaksiyonla aktive olur. Bu durumda cGMP'nin bağlanması katalitik bölgeye PDE5 inhibitörünün bağlanması için de stimulator etki yapmaktadır. Bu bağlamda hastanın sildenafil veya diğer PDE5 inhibitörleri alımından sonra düz kas hücrelerinde cGMP seviyesi arttığı zaman, bu durum katalitik bölgeye daha fazla inhibitörün bağlanmasını stimüle etmektedir. Bu şekilde PDE5 inhibitörleri kendi etkinliklerini stimüle etmektedirler. cGMP'nin allosterik bölgeye bağlanması yanında PDE5'in cGMP bağımlı protein kinaz ile fosforilasyonu da PDE5 inhibisyonunu etkilemektedir (4).

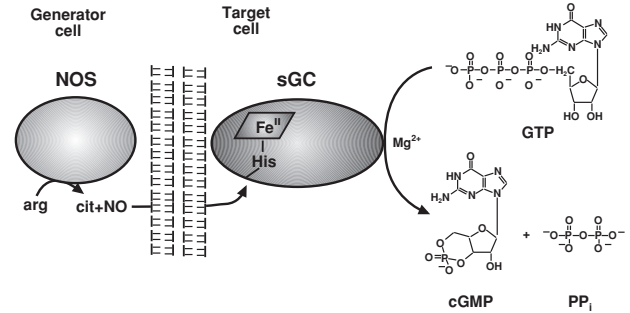
Morelli ve ark. RT-PCR ve Western blot analizlerinde,

PDE5 mRNA ve proteinlerinin erkek reproduktif sisteminde kadınlara kıyasla birkaç kat daha fazla bulunduğunu tesbit etmişlerdir. En yüksek mRNA seviyesi ($>1 \times 10^7$ molecules/ μ g total RNA) korpus kavernozumda musküler ve endotelial kompartımanda bulunmuştur. Hipogonadotropik hipogonadizm tablosundaki tavşanlarda androgen replasmanının PDE5 gen ve protein ekspresyonunu restore ettiği, cGMP'nin metabolitlere konversiyonunu güçlendirdiğini ve sildenafil IC50 değerinde değişim gerçekleşmediğini gözlemlemişlerdir. Diğer yandan sildenafil NO donorü olan NCX4040'ın etkisini hipogonadotropik olmayan ratlarda güçlendirmiştir. Kronik olarak östrojen ve siproteron asetat ile tedavi edilen transeksüel bireylerin korpus kavernozumlarındaki PDE5 gen ekspresyonu ve metabolik aktivitesinde anlamlı derecede azalma saptamışlardır. Bu sonuçlar androjenlerin PDE5'i pozitif regüle ettiğini göstermektedir (5). Varsayılan diğer faktörler eşit kabul edildiğinde yüksek potense sahip PDE5 inhibitörünün diğer PDE5 inhibitörlerine göre istenen etkinin oluşturulmasında daha düşük konsantrasyonunun yeterli olabileceği beklenebilir. Bu genel potens kavramı in vitro ortamda PDE5 aktivitesinin %50'sini inhibe eden ilaç konsantrasyonunun ölçülmesiyle değerlendirilebilir ve IC50 değeri olarak ifade edilmektedir. Yüksek potense sahip ilaçlarda bu değer nanomolar düzeyindedir. Ancak farmakokinetik ve diğer faktörler doz gereksinimini büyük ölçüde etkilemektedir. Yüksek potens PDE5 inhibitörünün daha büyük klinik etkiye sahip olduğu anlamına gelmeyip arzu edilen etkinin oluşması için daha düşük doz gereksinimi ifade etmektedir. Eşit derecede in vitro PDE5 inhibisyonu için sildenafil ve tadalafil'e göre daha az miktarda vardenafil yeterli olmaktadır. Ancak in vitro çalışmalara göre vardenafil, sildenafil ve tadalafil'e göre daha potent olmasına rağmen klinik etkinliğin karşılaştırılabilmesi için head to head çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (6).

Çözünebilir guanilat siklaz aktivitesini stimüle eden ajanlar

Nitrit oksit (NO) için temel reseptör sGC'dir. sGC α ve β subunitlerinden oluşan heterodimerik bir proteindir. β subunitindeki histidin kalıntısına bağlı hem grubu enzimin NO tarafından aktive edilmesinde rol alır ancak hem α hem de β subunitleri bazal ve NO'nin stimüle ettiği katalitik aktivite için gereklidir (7-8). (Şekil 2) Pek çok hastalığın te-

davisinde sGC'in aktivasyonunun büyük önem taşıdığının farkedilmesiyle birlikte bu enzimi stimüle eden birçok ajan keşfedilmiştir. Organik nitratlar gibi klasik NO inhibitörlerinin kullanımı ciddi sorunlara neden olabileceğinden NO'dan bağımsız sGC inhibitörlerinin geliştirilmesi üzerinde araştırmalar yapılmıştır (9). NO'dan bağımsız sGC aktivatörlerinin prototipi, başlangıçta potent platelet agregasyon inhibitörü etkisiyle tanınan. YC-1 'dir (10). Yapılan deneysel çalışmalarda YC-1'in rat korpus kavernozumunda transmural elektriksel alan stimülasyonu (EFS) oluşturulan relaksasyon fazını güçlendirdiği, izole tavşan korpus kavernozumunda noradrenalinin meydana getirdiği kontraksiyonu geriye çevirdiği ve bu etkinin doku cGMP seviyesiyle paralel olduğu gösterilmiş. Ayrıca ratlarda intrakavernöz uygulama ile ereksiyon gözlenmiştir (11-12).



Şekil 2. Çözünebilir guanilat siklaz etki mekanizması

Bayer firması tarafından YC-1'den daha potent olan NO'dan bağımsız sGC aktivatörleri geliştirilmiştir (BAY 41-2272, BAY 41 8543, BAY 58-2667). Bu üç molekülden BAY 41-2272 ve BAY 41 8543 sGC'in hem grubuna bağlı, BAY 58-2667 ise hem grubundan bağımsız olarak etkilerini gerçekleştirmektedir. Hem bağımlı sGC aktivatörleri etkilerini NO ile sinerjist olarak gösterirler. Bu nedenle quinoxaline derivativesi ODQ (1H- [1,2,4] oxadiazolo [4,3,-a] quinoxalin-1) gibi sGC inhibitörleri tarafından inhibisyona duyarlıdır. Bugüne kadar sadece BAY 41-2272'nin erektil dokudaki etkinliği araştırılmış ve fenilefrinle kontraksiyona uğratılmış insan ve fare corpus kavernozum örneklerinde relaksasyon meydana getirdiği gösterilmiştir. BAY 41-2272 YC-1'den 32 kat ve donör NO'nden 2 kat daha potent olduğu saptanmıştır. Bileşiğin intravenöz ve oral uygulanması tavşanlarda zayıf ereksiyon oluşturmuş ancak NO ile eşzamanlı uygulanmasında BAY 41-2272 etkinliğinin potansiyalize olduğu gözlenmiştir (13-14). Abbott laboratu-

arlarında geliştirilen A344905 ve A350619 diğer NO'dan bağımsız sGC aktivatörleridir. Bu bileşiklerin fenilefrinle kontrakte edilmiş izole tavşan korpus kavernozumları üzerindeki %50 maksimum relaksan etkiyi sağlayan konsantrasyonlar (EC50) 17 ve 14 µM olarak saptanmıştır. Her iki bileşik kavernoza kompartmana enjekte edildiğinde penil rijidite sağlanmış ve sistemik uygulandığında apomorfinin indüklediği ereksiyon güçlenmiştir (15). Güncel olarak araştırmacılar biyolojik ve medikal olarak öneminin kavrandığı yeni sınıf bileşimler üzerinde yoğunlaşmışlardır. Bu ajanlardan bir tanesi NixOx firması tarafından geliştirilen sildenafilin NO salınmasını sağlayan derivesi olan NCX 911'dir. NCX 911 spontan olarak NO salınımını gerçekleştirmekte, PDE5 inhibisyonu ve endojen NO yokluğunda gerçekleştirdiği sGC aktivasyonu yoluyla intraselüler cGMP düzeyini artırmaktadır. NCX 911 gerek EFS ile oluşturulmuş doku relaksasyonun artırılmasında gerekse izole insan korpus kavernoza striplerindeki kontraksiyonun geri çevrilmesinde sildenafilden daha potenttir. Sildenafil endojen NO yokluğunda doku cGMP seviyesinde artırmada minimal etkiye sahipken NCX 911 konsantrasyonuna bağımlı olarak cGMP seviyesini artırmaktadır (16). Anestezisi altındaki ratlarda kavernoza sinirin elektriksel stimülasyonu sonrası elde edilen intrakavernoza basınçlar NCX 911'in daha potent olduğu tesbit edilmesine rağmen sildenafil ve NCX 911 intravenöz uygulaması sonrasında artış gösterdiği saptanmıştır (17).

Melanokortin reseptör agonistleri

α melanosit stimulating hormon (α-MSH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi melanokortinler hipotalamusun kontrol ettiği önemli homeostatik mekanizmaların yanı sıra penil ereksiyon ve seksüel motivasyon gibi seksüel fonksiyonlarda da rol alırlar (18). Melanokortinler, hipotalamusun proerektil merkezlerinde yeralan dopaminergic nöronlar üzerinden etki ederek santral ve spinal oksitosin salınımını gerçekleştirirler. Etkilerini MC1-R'den MC5-R'ye kadar olan reseptörlere bağlanarak gösterirler. Bu reseptörler cilt, gastrointestinal sistem, erkek ve kadın reproduktif sistemi, adrenal korteks ve beyinde tanımlanmıştır (19). Özellikle periferik dokularda eksprese olan MC5-R seksüel davranışların santral ve periferik kontrolü arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır (20). Psikojenik erektil disfonksiyonlu hastalara ACTH 1-17 uygulanması sonra-

sında seksüel performansta ki belirgin düzelme melanokortinlerin erkek seksüel fonksiyonu üzerine olan etkisini desteklemiştir.

Melanotan II sentetik siklik heptapeptit yapısında olan non-selektif MC-R agonistidir (21). Wessells ve ark. tarafından yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada, organik ve psikojenik erektil disfonksiyonlu erkeklere subkutan melatonin II uygulaması ile görsel veya taktik cinsel uyarı olmaksızın penil ereksiyon meydana geldiği saptanmış. İlaç uygulaması ile eş zamanlı yapılan Rigiscan incelemesinde ise vajinal penetrasyon için yeterli ereksiyon oluşumuna kadar geçen sürenin 15 ile 270 dakika arasında olduğu gözlenmiştir. %15 oranında orta ve ağır derecede bulantı ve daha az orandaki esneme ensik gözlenen yan etkiler olarak saptanmış. Kardiyovasküler yan etkiler gözlenmemiş. Sonuç olarak ilaç kullanım yolunda yapılacak değişiklikler ve MC-R subtiplerinin tanımlanması ile yan etkilerin azaltılması klinik kullanımı daha mümkün kılabilir (22).

Büyüme faktör ve somatomedinler

İnsan growth hormonu (GH) klasik seks hormonu olarak kabul edilmemekle birlikte erkek reproduktif fonksiyonlarının regülasyonu ve seksüel maturasyonda rol aldığı gösterilmiştir. GH sadece LH ve FSH sekresyonunda değil aynı zamanda erken testosteron stimülasyonunda da fizyolojik öneme sahiptir. Growth hormonun gonad ve meme dokusunda ekstrapituit olarak üretimi bu hormonun reproduktif sistemde lokal otokrin veya parakrin etkisinin bir belirtisi olabilir. Bu hormonun yetersizliği oligozoospermi, ereksiyon ve cinsel istek kaybına ve yorgunluğa neden olabilir (23-24).

Büyüme hormonunun biyolojik etkisinin "insulin like growth factor (IGF-1)" aracılı endotelial NO oluşumunun stimülasyonu yoluyla olduğu varsayılmaktadır. Jung ve ark. unilateral kavernoza sinir nörotomisi sonrasında intrakavernoza ve dorsal sinirde NOS içeren liflerin rejenerasyonunun GH verilmesiyle arttığını göstermişler ve bu tablonun IGF-1 sentezinin stimülasyonu veya direkt anabolik etkiyle oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (25). Böger ve ark. GH yetersizliği olan hastaların rekombinant GH ile tedavisinde sistemik NO metabolitlerinin ve idrar cGMP atılımının arttığını, kardiyovasküler sistem üzerine yararlı etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (26). Becker ve ark. fizyolojik

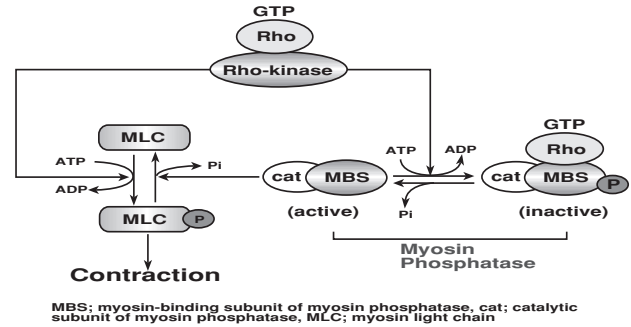
dozlardaki rekombinant GH uygulamasının insan erektil dokusu üzerinde doza bağımlı olarak relaksasyon oluşturduğu ve bu etkinin doku cGMP düzeyiyle paralellik taşıdığını göstermişlerdir (27). Son çalışmalarda GH'nun cGMP'yi stimüle edici etkisinin NO duyarlı sGC inhibitörü olan ODC ve NOS inhibitörü olan L-NOARG (L-NG-nitro arginin)'den daha potent olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı erkeklerin sistemik ve kavernoza kan örneklerinde GH düzeylerinin, seksüel uyarı ile flask periyottan tūmesans fazına ulaşıldığında belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Aksine organik erektil disfonksiyonlu hastalarda GH artışı ihmal edilebilecek düzeyde değişim göstermekte ve IGF-1 düzeyinin yaşa göre normal sınırların altında olduğu saptanmıştır. Bu veriler ereksiyon kapasitesinin sürdürülmesinde growth hormonun önemine işaret etmektedir (28).

Yaşlılığa bağılı vūcut fonksiyonlarında gözlenen değişimlerin önlenmesi ve geriye döndürülmesinde GH tedavisinin etkinliği halen tartışmalıdır. Rudman ve ark. sağlıklı genç erkeklerden daha düşük IGF-1 düzeyine sahip olan yaşlı erkeklerde uzun süreli GH tedavisinin genel iyilik halini, kemik dansitesini, vūcut yapısını ve fonksiyonlarını iyileştirdiğini ileri sürmüşler (29), Papadakis ve ark ise kas gerginliği, egzersize olan dayanıklılığı veya genel olarak yaşam kalitesini artırdığına dair herhangi bir veri elde edememişlerdir (30).

Rho A / Rho- kinaz inhibitörleri

Çoğu zaman erektil dokudaki düz kas hücreleri kontraksiyon halinde olup kavernoöz sinüsler içine kan akımı minimal düzeydedir. Birçok çalışmada penis düz kaslarının bu kontrakte durumu sürdürmesinde Rho A / Rho kinaz aracılı vazokonstriksiyonun primer sorumlu mekanizma olabileceği bildirilmiştir (31-32). Penil yapıdaki vasküler tonusun regülasyonunda intraselüler kalsiyumun önemini destekleyen yeterli kavramsal bilgi mevcut olmakla birlikte erektil cevapta Ca sensitizasyonu son zamanlarda araştırılmıştır. Diğer vasküler dokularda Ca sensitizasyonunun bir kısmı RhoA/Rho kinaz enzimine bağımlı olarak gerçekleşmektedir (33-34-35). RhoA, GTP'ye bağlanan küçük bir protein olup düz kas kontraksiyonu, hücre çatısında ve morfoloji ve sekresyon gibi çok sayıda hücresel olayda yer alır (14). RhoA GDP'ye bağlandığında inaktiftir fakat heterotrimerik G protein aktivasyonu ile GDP'nin

GTP'ye dönüşümü ile aktiflenir ve hücre membranına migrasyona uğrar. Rho A aktivasyon süreci 3 grup proteinle regüle edilir: 1-) GDI (guanin nükleotit dissociation inhibitörü), RhoA aktivasyonunu inhibe eder, 2-) GEF (guanin nükleotit exchange faktör), GDP'nin GTP'ye dönüşümünü düzenler, 3-) GAP (GTPaz associated protein), intrinsik GTPaz aktivitesiyle RhoA aktivitesini inhibe eder. Teorik olarak bu proteinlerin aktivitesini etkileyerek RhoA aktivasyonunu durduran faktörler düz kas kontraksiyonunu engelleyerek relaksasyona olanak sağlayacaktır. Aktiflenmiş RhoA penil düz kasında Rho-kinazı hedef alır. Rho-kinaz enzim aktivitesini inhibe eden MLC fosfataz enziminin fosforilasyonunu katalize eder. MLC(myosit light chain) fosfotaz aktivitesi zayıf olduğu durumda MLC predominant olarak fosforile formda kalır ve düz kas kontraksiyonu sürdürülür. RhoA'nın Rho- kinazı aktive ettiği bu sürecin kesintiye uğraması ise düz kontraksiyonunun geriye dönerek relaksasyonun oluşumuna neden olur (36). (Şekil 3)



Şekil 3. Rho A / Rho kinaz enzim sistemi

Selektif Rho-kinaz inhibitörü olan Y-27632 bir pyridine derivativesidir (37). Rho-kinaz üzerinde ATP'nin bağlanacağı alana yerleşerek MLC fosfatazın fosforilasyonunu önler. Nonfosforik durumdaki MLC fosfataz aktif durumda olup MLC'nin yüksek enerjili fosfat bağı parçalar ve düz kas relaksasyonuna neden olur. Chitaley K. ve ark. rat korpus kavernoza Y-27632 uygulandığında doza bağımlı olarak intrakavernoza basınç artışı gerçekleştiğini ve nitrik oksit sentaz (NOS) veya guanilat siklaz (sGC) inhibitörleri ile Y-27632'nin vazodilatör etkisinin değişmediğini göstermişlerdir (38).

Diğer yandan Sauzeau ve ark., NO'nin regüle ettiği vazodilatasyonun, RhoA'nın PKG – bağımlı fosforilasyonu ile RhoA'yı bağlayan membran destabilizasyonu sonucu olduğunu göstermişlerdir (39). Chitaley ve ark vasküler en-

dotel tabakasının bulunmadığı örneklerde Y-27632'nin vazodilatör etkisinin çok az olduğunu ve ortama NO donörü eklenmesiyle etkinin kuvvetlendiğini (40) Mills ise kısa etkili NO donörünün Y-27632 kombinasyonu ile erektil cevapta tek başına etkisinden daha fazla cevap

alındığını bildirmiştir (41). Tüm bu çalışmalar penisin flask durumunun korunmasında RhoA / Rho-kinaz yolunun aktif rol alığını ve NO/cGMP/PKG aracılı vazodilatasyonun gelişmesinde RhoA / Rho-kinazın regüle ettiği vazokonstriksiyonun inhibe olduğu hipotezini desteklemektedir.

Kaynaklar:

- Carson C, Kirby R, Goldstein I, Textbook of Erectile Dysfunction, Oxford: Isis Medical Media. 1999: 29-27
- Carson CC. Erectile dysfunction in the 21st century: whom we can treat, whom we cannot treat and patient education. *Int J Impot Res.* 2002;14(suppl 1):S29-S34. Abstract
- Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase 5: target for sildenafil. *J Biol Chem.* 1999;274:13729-13732
- Corbin JD, Turko IV, Beasley A, Francis SH. Phosphorylation of phosphodiesterase-5 by cyclic nucleotide-dependent protein kinase alters its catalytic and allosteric cGMP-binding activities. *Eur J Biochem.* 2000;267:2760-2767
- Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract.* 2002;56:453-459.
- A. Morelli, S. Filippi, R. Mancina et al, Androgens Regulate Phosphodiesterase Type 5 Expression and Functional Activity in Corpora Cavernosa *Endocrinology*, May 1, 2004; 145(5): 2253 - 2263.
- Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and the .NO/cGMP signaling pathway. *Biochim Biophys Acta.* 1999 May 5;1411(2-3):334-50
- Lee YC, Martin E, Murad F. Human recombinant soluble guanylyl cyclase: expression, purification, and regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Sep 26;97(20):10763-8.
- Hobbs AJ. Soluble guanylate cyclase: an old therapeutic target revisited. *Br J Pharmacol.* 2002 Jul;136(5):637-40.
- Friebe A, Mullershausen F, Smolenski A, Walter U, Schultz G, Koesling D. YC-1 potentiates nitric oxide- and carbon monoxide-induced cyclic GMP effects in human platelets. *Mol Pharmacol.* 1998 Dec;54(6):962-7.
- Mizusawa H, Hedlund P, Brioni JD, Sullivan JP, Andersson KE. Nitric oxide independent activation of guanylate cyclase by YC-1 causes erectile responses in the rat. *J Urol.* 2002 May;167(5):2276-81
- Nakane M, Hsieh G, Miller LN, et al. Activation of soluble guanylate cyclase causes relaxation of corpus cavernosum tissue: synergism of nitric oxide and YC-1. *Int J Impot Res.* 2002 Apr;14(2):121-7.
- Bischoff E, Schramm M, Straub A, Feurer A, Stasch JP. BAY 41-2272: a stimulator of soluble guanylyl cyclase induces nitric oxide-dependent penile erection in vivo. *Urology.* 2003 Feb;61(2):464-7.
- Stasch JP, Alonso-Alija C, Apeler H et al, Pharmacological actions of a novel NO-independent guanylyl cyclase stimulator, BAY 41-8543: in vitro studies. *Br J Pharmacol.* 2002 Jan;135(2):333-43.
- Miller LN, Nakane M, Hsieh GC, et al.: A-350619: a novel activator of soluble guanylyl cyclase. *Life Sci.* 2003 Jan 17;72(9):1015-25.
- Seidler M, Uckert S, Waldkirch E et al: In vitro effects of a novel class of nitric oxide (NO) donating compounds on isolated human erectile tissue. *Eur Urol.* 2002 Nov;42(5):523-8.
- Kalsi JS, Kell PD, Celtek S, Ralph DJ: NCX-911, a novel nitric oxide-releasing PDE5 inhibitor relaxes rabbit corpus cavernosum in the absence of endogenous nitric oxide. *Int J Impot Res.* 2004 Apr;16(2):195-200.
- Brotto LA, Gorzalka BB. Melatonin enhances sexual behavior in the male rat. *Physiol Behav.* 2000 Feb;68(4):483-6.
- Mountjoy KG, Kong PL, Taylor JA, et al.: Melanocortin receptor-mediated mobilization of intracellular free calcium in HEK293 cells. *Physiol Genomics.* 2001 Feb 7;5(1):11-9
- van der Kraan M, Adan RA, Entwistle ML, Gispen WH, Burbach JP, Tatro JB.: Expression of melanocortin-5 receptor in secretory epithelia supports a functional role in exocrine and endocrine glands. *Endocrinology.* 1998 May;139(5):2348-55.
- Wessells H, Fuciarelli K, Hansen J. et al.: Synthetic melanotropic peptide initiates erections in men with psychogenic erectile dysfunction: double-blind, placebo controlled crossover study.
- Wessells H, Levine N, Hadley ME, Dorr R, Hruby V. J: Melanocortin receptor agonists, penile erection, and sexual motivation: human studies with Melanotan II. *Int J Impot Res.* 2000 Oct;12 Suppl 4:S74-9..
- Hull KL, Harvey S.: Growth hormone: a reproductive endocrine-paracrine regulator? *Rev Reprod.* 2000 Sep;5(3):175-82. Review.
- Juul A, Andersson AM, Pedersen SA, et al: Effects of growth hormone replacement therapy on IGF-related parameters and on the pituitary-gonadal axis in GH-deficient males. A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Horm Res.* 1998;49(6):269-78.
- Jung GW, Spencer EM, Lue TF.: Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerves after cavernous nerve neurotomy in rats. *J Urol.* 1998 Nov;160(5):1899-904.
- Boger RH, Skamira C, Bode-Boger SM, Brabant G, von zur Muhlen A, Frolich JC.: Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Invest.* 1996 Dec 15;98(12):2706-13.
- Becker AJ, Uckert S, Stief CG, et al: Possible role of human growth hormone in penile erection. *J Urol.* 2000 Dec;164(6):2138-42.
- Becker AJ, Uckert S, Stief CG, et al: Growth hormone, somatomedins and men's health. *Aging Male.* 2002 Dec;5(4):258-62.
- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS et al: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med.* 1990 Nov 29;323(22):1561-3.
- Papadakis MA, Grady D, Black D et al: Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 15;124(8):708-16.
- Mills TM et al. Effect of Rho-kinase inhibition on vasoconstriction in the penile circulation. *J Appl Physiol* 2001; 91:1269-1273.
- Chitaley K, Webb RC, Miius TM. RhoA/Rho-kinase: a novel player in the regulation of penile erection. *Int J Impot Res* 2001; 13: 67-72.
- Somlyo AP, Wu X, Walker LA, Somlyo AV. Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1999; 134: 201-234.
- Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosins in II. *J Physiol* 2000; 522 (Part 2): 177-185
- Sauzeau V et al. Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca²⁺ sensitization of contraction in vascular smooth muscle. *J Biol Chem* 2000; 275: 21722-21729.
- Mills TM, Lewis RW, Wingard CJ, Linder AE, Jin L, Webb RC. Vasoconstriction, RhoA/Rho-kinase and the erectile response. *Int J Impot Res.* 2003 Oct;15 Suppl 5:S20-4.
- Mills TM et al. Effect of Rho-kinase inhibition on vasoconstriction in the penile circulation. *J Appl Physiol* 2001;91:1269-1273
- Chitaley K et al. Antagonism of Rho-kinase stimulates rat penile erection via a nitric oxide-independent pathway. *Nat Med* 2001;7:119-122
- Sauzeau V et al, Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca²⁺ sensitization of contraction in vascular smooth muscle. *J Biol Chem.* 2000 Jul 14;275(28):21722-9
- Chitaley K, Weber D, Webb RC. RhoA/Rho-kinase, vascular changes, and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2001 Apr;3(2):139-44. Review
- Mills TM, Chitaley K, Lewis RW, Webb RC; Nitric oxide inhibits RhoA/Rho-kinase signaling to cause penile erection. *Eur J Pharmacol.* 2002 Mar 29;439(1-3):173-4.

Alt üriner sistem semptomları olan erkeklerde cinsel aktivitenin değerlendirilmesi

Dr. Altuğ Tuncel, Doç. Dr. Ali Atan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği

Dünya nüfusu giderek artmaktadır. Bunun nedeni olarak genç nüfusa göre yaşlı nüfusun daha fazla artması gösterilmektedir. Bu artış, son yıllarda üroloji pratiğinde “yaşlanan erkek” teriminin gündeme girmesine neden olmuştur. Gerçekten toplumların yaş ortalamasındaki artış, bu dönemde daha sıklıkla görülen prostat kanseri, inkontinans, cinsel fonksiyon bozukluğu ve benign prostat hiperplazisi (BPH) gibi çeşitli sağlık sorunlarını daha çok tartışılır hale getirmiştir. Sonuçta geriatrik tıp başlığı altında yeni çalışma alanları ortaya çıkmıştır. Ürolojik yönden ileri yaş hasta grubunda karşımıza çıkan en önemli sağlık sorunlarından biri BPH'ne bağlı alt üriner sistem semptomlarıdır. BPH, 50 yaş üzerindeki erkek grubunda çok sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum 50-60 yaş arasındaki erkeklerin %65'inde, 80 yaş üzerindeki erkeklerin %88'inde histolojik olarak saptanmaktadır (1). Alt üriner sistem semptomlarının ortaya çıkması yaş ile ilişkilidir ve yaşlı erkeklerin hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (2). Çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre (1), orta-ileri derecedeki alt üriner sistem semptomları; 50-59 yaş grubu erkeklerde %8-29, 60-69 yaş grubunda %14-40, 70-79 yaş grubunda ise %27-56 arasında bulunmuştur. Bu semptomlar genellikle BPH nedeni ile ortaya çıkmaktadır ve ileri yaş grubu erkeklerde idrara çıkma sıklığında artış, artmış acil idrar yapma isteği, idrar yaparken tereddüt etme, idrar akım kalınlığında azalma ve gece çok sık idrara kalkma şeklinde kendini göstermektedir (3). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yaşlanma ile birlikte alt üriner sistem semptomları ve cinsel aktivitedeki başarısızlığın birbiri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (4,5,6,7).

Elli yaş üzerindeki erkeklerde cinsel aktivitenin ileri derecede azaldığına dair genel bir kanaat olmasına karşın günümüzde erkeklerin önemli bir kısmının en az 70 yaşına kadar aktif seks yaşantısını sürdürdüğünü bildiren ve yaşlı erkek grubunda cinsel aktivitenin devamının çok önemli olduğunu vurgulayan çalışmalar da vardır (4,6,8). Batılı toplumlar da erkek cinsel işlev bozukluğu yüksek oranda bulunmakta-

dır. Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması (MYEÇ)'nda (9), 40-70 yaş arasındaki erkeklerin en az yansında erektil disfonksiyon (ED) saptanmıştır. Bu çalışmada, orta-ileri derecede ED, erkeklerin %34.8'inde rapor edilmiştir. Yaşlanma ile birlikte cinsel birleşme sıklığında, ereksiyonu başlatabilme ve idame ettirilebilme yeteneğinde de azalma olmaktadır (10). Almanya'da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, 18-92 yaş arasındaki 1299 erkekte 60 yaşına kadar düzenli cinsel aktiviteye sahip olanların oranı %85, 60-92 yaş grubunda ise bu oranın %51 olduğu saptanmıştır (11). Köln Erkek İzleme Çalışmasında (8), yaşları 30-80 yıl arasında olan 4489 erkek çalışmaya dahil edilmiş ve erkeklerin %71.3'ü hala düzenli cinsel aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada, haftada en az bir defa cinsel aktivitede bulunanların oranı; 60-69 yaş grubunda %66.1, 70-80 yaş grubunda ise %41.5 olarak bulunmuştur. Tüm yaş grupları dikkate alındığında, erkeklerin yaklaşık 1/3'ü son zamanlardaki cinsel aktivitelerinin başarısız olduğunu belirtmiştir.

Birçok çalışmanın sonuçları, yaşlanan erkeklerde cinsel fonksiyonları sürdürme arzusunun güçlü olmasına karşın, cinsel aktivitenin idamesinde ve başarılmasında azalmanın olduğunu göstermektedir. Yaşlanan erkekte; cinsel aktivitenin düzenli ve başarılı olması hayat kalitesini önemli derecede etkilemektedir (12). Mesane çıkış tıkanıklıkları nedeniyle meydana gelen alt üriner sistem semptomları, orta-ileri yaş grubu erkeklerde yaşam kalitesini bozan önemli bir faktördür (13). BPH, 50 yaş üzerindeki erkeklerin %75'inde alt üriner sistem semptomlarına yol açmaktadır (14). Değişik çalışmalarda, BPH'nin neden olduğu alt üriner sistem semptomları ile cinsel aktivite bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (7,8,15). Schou ve arkadaşları (16), BPH ve alt üriner sistem semptomları olan hastaların 1/3'ünde çeşitli derecelerde ED yakınmaları olduğunu ve %54'ünün ejakülasyon bozukluğu tanımladıklarını belirtmişlerdir. İtalya'da yapılan büyük bir çalışmada ise (17), BPH'ne bağlı alt üriner sistem semptomları olan birçok erkekte ED ve ejakülasyon bozukluğu gözlenmiştir. Son olarak, yeni ve

geniş çaplı bir tarama olan MSAM-7 (Çok uluslu yaşlanan erkek taraması) (6), BPH nedeniyle meydana gelen alt üriner sistem semptomlarının şiddeti ile cinsel fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu doğrulamış ve alt üriner sistem semptomlarının; yaş, hipertansiyon ve diğer önemli risk faktörlerinden bağımsız olarak dikkate alınması gerektiğini belirtmiştir. Yine aynı taramada, BPH ve alt üriner sistem semptomları olan hastalarda önemli derecede ejakülasyon bozukluğu da saptanmıştır. Özellikle ejakülasyon problemlerinin (ejakülasyonun azalması ya da hiç olmaması) ED'a yol açtığı ve bu taramada yer alan 50-80 yaş arası erkeklerde %46 oranında ejakülasyon problemlerinin saptandığı belirtilmiştir. Alt üriner sistem semptomlarının şiddeti arttıkça, ED ile birlikte ejakülasyon bozukluğunun şiddetinin arttığı bulunmuştur. Bu taramanın klinik sonuçları anlamlıdır. Cinsel aktivite 50 yaş üzerindeki erkeklerin çoğunluğunda vardır ve iyi bir hayat kalitesi için çok önemlidir. Bu nedenle alt üriner sistem semptomları olan BPH hastaları cinsel fonksiyonlar yönünden mutlaka değerlendirilmelidir. Bu taramadan çıkan çok önemli diğer bir sonuç, ejakülasyon problemlerinin ereksiyon problemleri kadar yaygın ve rahatsızlık verici olduğudur.

Erkek seksüel fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan skalalar

• Uluslararası erektil disfonksiyon indeksi (IIEF)

IIEF; klinik çalışmalarda erkek cinsel işlev bozukluğunu ölçmek için kullanılmaktadır (18). Bu indeks, ED'un şiddetini kantitatif olarak güvenilir bir biçimde verebilmektedir (19). IIEF, ED'un değerlendirilmesinde altın standart olmasına rağmen ejakülasyon bozukluklarını değerlendirmede yetersizdir. Çünkü ejakülasyon bozukluğu sadece tek soru ile değerlendirilmektedir. Bu indeks'in diğer bir yetersizliği, hastanın son zamanlardaki cinsel fonksiyon bozukluğunu değerlendirmesi ve ED'un geçmişine yönelik bir değerlendirme yapmamasıdır. Ayrıca bu indeks, partnerler ile ilgili bir değerlendirme yapmamaktadır (20).

• Danimarka prostatik semptom skoru (DAN-PSS)

Oniki sorudan oluşan, mesane depolama özelliği ve işeme ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarını değerlendiren bir skordur. Bu skorun altı soru ilave edilerek kulla-

nılan ve cinsel fonksiyon bozukluğunu değerlendiren modifiye bir formuda vardır. Bunlardan iki soru ereksiyonun sıklığı ve sertliği, diğer dört tanesi ise ereksiyonun gücü, volümü, ağrı ve ejakülasyon ile ilgilidir (21). Hastaneye refere edilen BPH hastalarında bu skor kullanılarak yaşlanma ile birlikte ereksiyon bozukluğu ve ejakülasyon hacminde azalma saptanmıştır (16). Orgazmik fonksiyon, libido, cinsel arzu ve cinsel başarının ölçülememesi bu skurun olumsuz yanlarıdır.

• Urolife skalası

Bu skala, erkek cinsel fonksiyon bozukluğunun ölçümü için spesifik değildir. 20 sorudan oluşan ve BPH hastalarının fiziksel ve mental durumunu irdeleyen bir skaladır (21). Çok fazla kullanılmamaktadır.

• Uluslararası kontinans topluluğu seks skalası (ICSsex)

Uluslararası kontinans topluluğu seks skalası, BPH değerlendirmesi için kullanılan ve cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi için dört soru içeren bir skaladır. İki soru, ereksiyon fonksiyonunu, iki soru ejakülasyon ve ağrıyı irdelemektedir (22). Bir çalışmada (23), bu skala kullanılarak alt üriner sistem semptomları ile ED ve ejakülasyon bozukluğu arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır. Ancak, bu skala, erkek cinsel fonksiyonlarını geniş kapsamlı olarak değerlendirememektedir.

Cinsel arzu, BPH hastalarında alt üriner sistem semptomları olsun yada olmasın sebat eden bir duygudur. Bu nedenle BPH hastalarında, cinsel fonksiyon bozukluğu dikkatli bir şekilde incelenmeli ve tedavi edilmelidir. Yeni bir skala olan Ejakülasyon, Ereksiyon ve Başarı skalası (EES), erkek cinsel fonksiyonlarını değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu skala; ejakülasyon fonksiyonu, ereksiyon, karşı cinsi arzulama ve cinsel ilişki başarısını değerlendirmektedir. Bu skalanın BPH nedeniyle başvuran ve alt üriner sistem semptomları olan yada olmayan hastalarda farmakolojik ve cerrahi girişimlerin değerlendirilmesinde yapıcı katkıları olduğu bildirilmiştir (21).

SONUÇ

Alt üriner sistem semptomları ile başvuran erkekler cinsel fonksiyonlar açısından mutlaka değerlendirilmeli-

dirler. Alt üriner sistem semptomları sadece ereksiyon kalitesinde bozulmaya neden olmamakta aynı zamanda ejakülasyon üzerinde de olumsuz etkilere yol açmaktadır. Alt üriner sistem semptomlarının hafifletilmesi gerek yaşlı er-

kek gerekse partneri açısından cinsel yaşamını daha kaliteli hale getirecektir. BPH nedeniyle başvuran hastaların takip ve tedavilerinde bu önemli nokta mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar:

1. Oishi K, Denis D, et al. Epidemiology and natural history of benign prostate hyperplasia. 4th International Consultation on Benign Prostate Hyperplasia, WHO 1997; 25-59.
2. Moncada I. LUTS: a risk factor for sexual dysfunction in the BPH patient. *Eur Urol*. 2003;2(suppl): 3-8.
3. Walsh PC et al. Benign prostate hyperplasia ,Campbell's Urology,6th edition.Philadelphia,WB Saunders,1992;1002-1027
4. Kumamoto Y, Tsukamoto T, Satoh Y, Horita H. Epidemiological study on aging changes of sexual activity in Japanese men and women.; *Aging Male* 2000;3(Suppl 1) (Abstract 18).
5. Narayan P, Lepor H. Long term, open- label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia.; *Urology* 2001;57: 466-470.
6. Rosen RC, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Puppo P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multi-National Survey of the Aging Male (MSAM-7).; *Eur Urol* 2003;44: 637-649.
7. Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI, Abrams P, Dabhoiwala NF, Osawa D, Lin AT. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms.; *J Clin Epidemiology* 1998;51: 677-685.
8. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction:results of the 'Cologne Male Survey'.; *Int J Impot Res* 2000;12: 305-311.
9. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates:results of the Massachusetts Male Aging Study.; *J Urol* 1994;151: 54-61.
10. Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, Alf-one study group. Sexual dysfunction in 1274 european men suffering from urinary tract symptoms.; *J Urol* 2003;169: 2257-2261.
11. Beutel ME, Schumacher J, Weidner W, Braehler E. Sexual activity, sexual and partnership satisfaction in aging men: results from a German representative community study.; *Andrologia* 2002;34: 22-28.
12. Kunelius P, Hakkinen J, Lukkarinen O. Sexual functions in patients with benign prostatic hyperplasia before and after transurethral resection of the prostate.; *Urol Res* 1998;26: 7-9.
13. Garraway WM, Russel EB, Lee RJ, Collins GN, McKelvie GB, Heir M, Rogers AC, Simpson RJ. Impact of previously unrecognized benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle-aged and elderly men.; *Br J Gen Pract* 1993;43: 318.
14. Da Silva FC. Benign prostatic hyperplasia:natural evolution versus medical treatment.; *Eur Urol* 1997;32(suppl 2): 34-37.
15. Namasivayam S, Minhas S, Brooke J, Joyce AD, Prescott S, Eardley I. The evaluation of sexual function in men presenting with symptomatic benign prostatic hyperplasia.; *Br J Urol* 1998;82: 842-846.
16. Schou J, Holm NR, Methoff HH. Sexual function in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia.; *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1996;179: 119-122.
17. Tubaro A, Polito M, Giamboni L, Famulari C, Gange E, Ostardo E. Sexual function in patients with LUTS suggestive of BPH.; *Eur Urol* 2001;40(suppl 1): 19-22.
18. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF):a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. ; *Urology* 1997;49: 822-830.
19. Cappelleri JC, Siegel RL, Osterloh IH, Rosen RC. Relationship between patient self-assessment of erectile function and the erectile function domain of the International Index of Erectile Function (IIEF).; *Urology* 2000;56: 477-481.
20. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano 3rd N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review.; *Int J Impot Res* 2002;14: 226-244.
21. Rosen RC. Looking beyond erectile dysfunction: the need for multi-dimensional assessment of sexual dysfunction.; *Eur Urol* 2003;2(suppl): 9-12.
22. Donovan J, Abrams P, Kay H, Peters T, Reynard J, Kondo A. The ICS-BPH study group/ICS-BPH study:the psychometric validity and reliability of the ICS male questionnaire.; *Br J Urol* 1996;77: 554-562.
23. Abrams P, Donovan JL, de la Rosette JJ, Schafer W. International continence society "Benign prostatic hyperplasia"study:background, aims and methodology.; *Neurourol Urodyn* 1997;16: 79-91.

Peyronie hastalığının cerrahi tedavisinde yeni bir yöntem: Intrakavernoz plak eksizyonu

Darewicz JS, Darewicz BA, Galek LM, Kudelski J, Badri BMA
Eur Urol 2004 Dec; 45:77-81

Peyronie hastalığının cerrahi tedavisinde; kurvatürün tersi taraftan yapılan kısaltıcı yöntemler, kurvatürün bulunduğu taraftan yapılan uzatıcı yöntemler ve erektil disfonksiyonlu vakalarda penil protez implantasyonu yöntemleri bilinmektedir. Bu yöntemlere ait birçok dezavantaj bildirildiği için, bu çalışmada araştırmacılar, plağa paralel yapılan tunica albugenia insizyonundan girilerek fibröz plağın çıkartılması yöntemini tanımlamışlardır.

Ortalama 21 aylık (14-36 ay) başlangıç süresine sahip, ortalama hasta yaşı 50,2 (34-65) olan 16 olguya bu tanımlanan yöntem uygulanmıştır. Ultrasonografik plak boyutları 0,5x2 cm ile 1,5x4 cm arasında ölçülmüş olup tüm vakalarda plaklar dorsal yüzde tespit edilmiştir. Hastalara ameliyat öncesi 20 Mg PGE1 IC verilerek eğriliğin derecesi ve penis boyu ölçülmüştür. En az 12 aylık hastalık öyküsü olan ve en az 3 ay stabilizasyon gösteren, lokalize hastalığı olan, ereksiyon esnasında 30-60 derece kurvatür gösteren ve ilişkide zorluğa neden olan vakalar opere edilmiştir.

Operasyon esnasında sirkumsizyon insizyonu kullanılmış, plağın üst ve alt ucuna nörovasküler demeti bozmayacak şekilde tespit sütürleri konulmuştur. Plağın 5 mm lateralinden ortalama 3 cm.lik plağa paralel longitudinal tunica albugenia kesisi yapılmış ve plak tunica albugeniyanın iç tarafından, tunica albugeniyanın iç yüzü dışarıya doğru çevrilerek diseke edilmiştir. Plak çıkarıldıktan sonra tunica albugenia 3/0 vicryl sütür ile devamlı tarzda kapatılmıştır. İşlem sonrası artifisiyel ereksiyon yapılarak düzelenin tam olup olmadığı araştırılmıştır. İlişkiye 6 hafta sonra izin verilmiştir.

Yazarlar hastaların hiçbirinde ameliyat komplikasyonu gözlememiş ve tüm vakalarda tam düzleşme gözlemişlerdir. Kontrol ultrasonografilerinde hiçbir olguda rezidü plak, intrakanenozal injeksiyon testi ve ultrasonografi ile cinsel fonksiyon kaybı ve penis boyunda kısalma gözlenmemiştir. Yazarlara göre bu yöntem daha kolay ve daha az invazivdir ve temeli tunica albugenia ve korpus kavernosum arasında yerleşmiş bulunan plağın içten çıkartılmasıdır. Ayrıca ameliyat sonrası ağrı, peniste kısalma ve duyu kaybı, ereksiyonda azalma olmamaktadır. Tunica albugeniaya nörovasküler demeti bozmayacak şekilde plağın uygun tarafının lateralinden paralel insizyon yapılarak müdahale edilmekte ve nörovasküler demet ile temas olmamaktadır ve mobilizasyonu gerekmemektedir. Tunica albugenia kesisi devamlı sütür ile kapatıldığı için yama konulan vakalarda ortaya çıkan kan sızması ve hematom komplikasyonu olmamaktadır.

Bu yöntemle 6 aylık takipte %87,5 oranında başarılı cinsel ilişki sağlanmıştır. 2 olguda kurvatür 20 derecenin altında devam etmiş ve ilişkide düzelme olmamıştır (%12,5). Buna karşın %87,5 oranında alınan iyi sonuç, glansta duyu kaybının ve kısalmanın olmaması yöntemin avantajları olarak sıralanabilir.

Çeviri:

Prof. Dr. Ahmet Metin

AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Bolu

Doç. Dr. Önder Kayıgil

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

İatrojenik penil yaralanmalar ile ilgili 20 yıllık deneyim

Samuel A. Amukele, Gene W. Lee, Jeffrey A. Stock and Moneer K. Hanna
J Urol; Oct, 2003 (170)1691-1694.

Bu çalışmada pediatrik hasta popülasyonunda çeşitli cerrahi girişimlerin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan iatrojenik penil amputasyonların tedavisi ile ilgili deneyimler gözden geçirilmiştir. Yeni doğan döneminde eksternal genital bölge yaralanmaları daha çok iatrojenik kökenli olup daha ileri yaş gruplarında ve erişkinlerde genellikle penil travma ön plana çıkmaktadır. Nadir olmakla birlikte sirkümsizyon, hipospadias ve mesane ekstrofisi onarımı ya da priapizm için yapılan şant operasyonlarının bir komplikasyonu olarak glans, penil şaft ve/veya üretranın total yada parsiyel kaybı söz konusu olabilir.

Bu çalışmada 1980 ile 2000 yılları arasında iatrojenik penil amputasyon nedeniyle refere edilen 13 olgunun kayıtları retrospektif olarak analiz edilmiş ve yaralanma nedenleri ve seçilen tedavi yöntemleri incelenmiş ve 4 olguda sirkümsizyon, 6 olguda hipospadias onarımı, 1 olguda priapizm için yapılan şant operasyonu, 1 olguda mesane ekstrofi cerrahisi ve 1 olguda ise penil karsinoma nedeniyle yapılan subtotal penektomi penil yaralanma nedeni olarak tespit edilmiştir.

Penil rekostrüksiyon için birçok farklı teknik kullanılmıştır.

Genel olarak standart penil de-gloving, süspansör ligamentin ayrılması ve prepüsyal cilt flepleri çevrilmesi ile yeterli penil augmentasyon sağlanmış ve tüm olgularda makul bir kosmetik görünüm ve penil uzunluk elde edilmiştir. Endikasyon varlığında mikrocerrahi falloplastinin teknik olarak uygulanabileceği belirtilmiştir.

Yazarlar sonuç olarak penil yaralanma sonrası uygulanacak olan rekonstrüktif cerrahideki esas amacın normal fonksiyon ve görünüme sahip bir penis oluşturabilmek olduğunu, ve bunun oldukça çeşitli cerrahi teknikler gerektirebileceğini ve her hasta için farklı şekilde uygulanması gerektiğini vurgulamışlardır.

Özellikle, sirkümsizyon sırasında karşılaşılabilen, pediatrik glans amputasyonlar ile ilgili literatürdeki genel görüş ise çoğu olguda mikro cerrahinin gerekmediği, üretranın bir kateter üzerinden anostomozu ve glandüler yaklaştırmanın sağlanmasının yeterli olacağı şeklindedir.

Çeviri:

Dr. Zafer Tokatlı, Doç. Dr. Tarkan Soygür

Ankara Üniveristesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İnfekte penis implantları için tedavi alternatifleri

Mulcahy JJ

Int J Impot Res. 2003 Oct;15 Suppl 5:S147-9.

Penis Protez operasyonları sonrasında enfeksiyon, bu konudaki serilerde verilen %0,5-3 arasındaki oranlarda da görüleceği gibi oldukça nadirdir. Burada düşülebilecek not; olgunun sekonder olmasıyla oranın yükselebileceğidir. Organizmanın iyileşme sürecinde protez etrafında oluşan ve zayıf damarlanma nedeniyle antibiyotik ulaşımını engelleyen fibröz kapsül formasyonu, ayrıca mikroorganizmanın oluşturduğu biofilm tabakası, enfeksiyonun gelişiminde zemin oluşturan faktörler arasındadır.

Enfeksiyon geliştiğinde erken ve geç (2-6 ay sonra) olmak üzere 2 tedavi seçeneği vardır. Geç dönemin seçilmesi halinde peniste fibrosis gelişmesi ve boyunun kısalması nedeniyle hasta memnuniyeti olumsuz etkileneceğinden, %85 başarı oranıyla uygulanabilen erken müdahale tercih edilebilir. Hasta tercihi sorgulandığında da büyük bir kısmının erken dönemde seksüel aktiviteye dönüş olasılığı sağladığı ve penis boyunda kısalma riski taşımadığı için erken dönem müdahalesini tercih ettikleri gözlenmektedir.

Hasta protezin çıkarılıp alınmasını istiyorsa işlemi takiben 7 numara Jackson-Pratt dren konarak kavitenin irrigasyonu uygun yöntemdir. Gentamisin ve vankomisin içeren irrigasyon sıvısı 8 saatte bir 10 cm³ olarak drenenden verilir, dren 20 dk. klempe edilir ve süre sonunda suction aparatı yeniden takılır. 48 saat sonra kültür sonucu belli olduğundan gerekirse antibiyotik değiştirilerek 72 saat süreyle irrigasyona devam edilir ve süre sonunda dren çekilir. Bu uygulama ile aşırı skar formasyonunun ve morbiditenin azaltılarak; yaranın açık bırakılması ardından ıslak-kuru pansuman yapılması halinde ortaya çıkabilecek granülasyon dokusundan sakınılması gözetilmektedir.

11 yıldır tüm protez parçalarının ve yabancı materyalin çıkarıldığı kurtarma (salvage) protokolünün uygulandığı 101 hastada kullanılan 3 çeşit antiseptik solüsyonun sıralı olarak 7 aşamada uygulanması buradaki ana temadır. Protezin tüm parçalarıyla çıkarılmasını takiben ameliyat örtüleri, eldivenleri dahil tüm sistem yeniden steril olarak

değiştirilmekte ve sonrasında hasta bir aylık oral kinolon tedavisine alınmaktadır.

Kullanılan solüsyonlardan ilki, bir litreye 1 gram vankomisin ve 80 mg gentamisin'den oluşmaktadır. Sebep olan mikroorganizma biliniyorsa ya da daha uygun antibiyotik mevcutsa bu kombinasyonun yerini alabilir. İkinci ve 3. solüsyonlar, yarı yarıya sulandırılmış hidrojen peroksit (H₂O₂) ve betadindir. Yara, vankomisin-gentamisin kombinasyonu konmuş 5 litrelik solüsyonla basınçlı olarak yıkanır. Yıkama işlemi 3. solüsyondan başlayıp terse doğru gitmek üzere bir kez daha tekrarlanır. Betadininin %99 bakterisid ve H₂O₂'nin aneoroblara karşı etkili olduğu ve basınçlı irrigasyonun mikroorganizmaların yaptığı biofilmi uzaklaştıracağı hatırlandığında etkili temizliğin yapılmış olacağı açıktır. Yedinci aşamada ise 18 F bir kateterle yaranın prostatik kavite seviyesi dahil tüm kısımlarının yıkanması mutlaka sağlanmalıdır.

11 yıllık bir süreçte 101 hastaya yapılan kurtarma işlemi ile 84 olguda (%85) başarı elde edilmiştir. Reenfeksiyon nedeniyle başarısız olunan 8 olgunun 2 sinde Koagülaz negatif Stafilokok, 2 sinde Pseudomonas Aeruginosa, 2 sinde E. Coli, ve birer vakada beta hemolitik Streptokok ve Metisiline Dirençli Staf. Aureus (MRSA) izole edilmiştir. Başarısız kabul edilen ve implantın çıkarıldığı 8 olguda sebebin reenfeksiyon mu yoksa mekanik sorun mu olduğu sorgulamasında 3 olguda silindir erozyonu başta olmak üzere, üretral, ve korporal fistüller, rezervuar kaynaklı ince barsak fistülleri gibi olumsuzluklar gözlenmiştir. Başarısız 16 olguda simültane distal korporoplasti işlemi silindirin erozyona uğrattığı istikamette dıştan yana doğru gerçekleştirilmiştir. 5 olguda penis protezle simültane olarak artifisial sfinkter de "salvage" edilmiş ama 3 olguda başarı sağlanamamıştır. 6 olguda dakron yada gortex kullanılarak kavernoza rekonstrüksiyon uygulanmış ve 5 inde başarı sağlanmıştır. Kurtarma işleminin başarısızlığı protezin takılmasından sonraki 1-2 hafta gibi kısa inkübasyon süresi içerisinde kendini belli eder. Ek olarak mikroorga-

nizmanın sebep olduğu ileri derecede sellülit de vardır. Bu seride 2 olguda eşlik eden apsenin drenajı ve kurtarma işleminde 48 saat önce başlanan sistemik antibiyotik ile başarı sağlanmıştır. Amaç peroperatif olarak anbitibi-yotiğin dokuyu sterilize etmesidir, salvage işlemi ise kavitenin sterilliğine hizmet edecektir.

“Salvage” işleminin amacı ve avantajı penis boyunun kısılmasını önlemek ve hastayı mümkün olan en kısa süre içerisinde cinsel aktivasyonuna geri döndürmektir. Ayrıca aynı seansta kaviteye yeni silindir yerleştirilmesi teknik olarak daha kolay olacaktır. Kurtarma işleminin hemen yapılmasını teklif edemeyeceğimiz hasta gurupları olduğu da unutulmamalıdır. Diabetik ketoasidozis halinde protezin çıkarılması, enfeksiyon ve metabolik olayla mü-

cadeleyi daha kolay hale getireceğinden geç operasyon düşünülmelidir. Sepsisli hasta, doku nekrozu gelişmiş hasta, fossa navikülarisin dahil olduğu bilateral üretral erozyona uğramış hasta gurupları erken kurtarma işlemin-den uzak tutmakta yarar vardır.

Sonuç olarak penil protezin enfekte olması çok ta korutucu bir durum değildir. Uygun irrigasyon mayilerinin kullanımı ve özellikle doku tamiri yapılan durumlarda hid-rofilik ve antibiyotikle kaplanmış protezlerin kullanımı yeni enfeksiyon olasılığını azaltacaktır.

Çeviri:**Doç. Dr. Bedrettin Seçkin****Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji AD.**

Önceki sildenafil tedavisi başarısız olmuş hastalarda tedavinin tekrar denenmesi

Jiann BP, Yu CC, Su CC, Huang JK
Int J Impot Res. 2004 Feb;16(1):64-8

Sildenafil'in doğru kullanımının hastaya öğretilmesi tedavinin başarılı olması açısından önemlidir. Bu çalışma daha önce Sildenafil tedavisinden fayda görmemiş hastaların tedaviyi doğru uygulayıp uygulamadıklarını araştırmak ve gerekli eğitim verildikten sonra bir kez daha bu ilaçla tedaviyi denemelerinin yararını ortaya koymak için yapılmıştır.

Aralık 2001 - Mayıs 2002 arasında başvurmuş Sildenafil'den yarar görmediğini bildiren 60 hastanın medikal ve seksüel hikayeleri incelenmiş ve hastalara Uluslararası Erektile Fonksiyon Endeksi - 5 (IIEF-5) ile yazarların geliştirdiği 9 soruluk Sildenafil Kullanımı Formu (SUQ-9) doldurulmuştur. Bu formlar değerlendirildikten sonra hastalara tekrar Sildenafil tedavisi önerilmiştir. Tedaviyi kabul edenler SUQ-9 formundaki yanıtları da göz önüne alınarak tedavinin doğru uygulanması konusunda eğitilmişler. Çalışmada 4 kez 100 mg.'lık Sildenafil kullanımı sonrası 2. ve 4. haftalarda hastaların kontrolü planlanmış. 2. haftada yanıt alamayanlara doğru kullanım konusunda bir kez daha eğitim verilmiş. 4. hafta kontrolünde bir genel değerlendirme sorusu (GAQ): "Tedaviden sonra, başarılı bir cinsel ilişkide bulunabildiniz mi?" sorulmuş ve IIEF-5 formu tekrar doldurulmuş.

Sildenafilin tedavisinin uygulamasındaki majör hatalar; maximum doz olarak 100 mg.'ın altında doz kullanılması, tedavinin 4 kereden az denenmesi ve ilaç alındıktan sonra seksüel stimülasyon gerektiğinin bilinmemesi olarak belirlenmiştir. Değerlendirilenlerden 44 hastanın (%77.3) bu majör hatalardan en az birini yaptığı saptanmıştır. 60 hastadan 44'ü (%73.3) tekrar Sildenafil tedavisini uygulamayı kabul etmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması 65.5, ED süresi ortalama 3 yıl ve IIEF-5 skor ortalaması 6 olarak bulunmuştur. Bu hastalardan 34'ü (%77.3) 4 haftalık takibi

tamamlamış, 7'sine ancak telefonla ulaşılabilmiş ve GAQ sorulmuş, üçü ise takipten çıkmıştır. GAQ'ya verilen yanıta göre tedavi başarısı %58.5 (24/41)'tur. Tedavi başarısı önceki başarısız tedaviyi reçeteli (bir doktor kontrolünde) veya reçetesiz (eczaneden veya arkadaştan alarak) olarak kullananlarda aynı bulunmuştur. Yan etki nedeni ile tedaviyi bırakan olmamıştır. Tedaviye yanıt verenlerin daha genç, ED düzeyi daha hafif ve daha kısa hikayeli olan hastalar olduğu gözlenmiştir. IIEF-5 skorundaki ortalama iyileşme tedaviden yarar gören 22 hastada 8.4, görmeyen 12 hastada 1.4 olarak bulunmuştur.

Sildenafil ile tedavide başarı oranının her denemede yükseldiği ve sekizinci kullanımda en üst noktaya vardığı bilinmektedir. Bu çalışmada önceki başarısız denemelerden sonra hastalara tedavi bir kez daha uygulanarak %58.5 başarı sağlamıştır. Elde edilen bulgular hastaların ilaç kullanımı hakkında bilgilendirmeleri ve eğitilmelerinin ayrıca tedavi boyunca takip edilmelerinin önemini ortaya koymuştur. Takiplerine gelen hastalarda başarı %64.7 iken gelmeyenlerde %28.6 da kalmıştır. İlacı reçeteli ve reçetesiz kullanan hastalar arasında tedavi başarısı açısından anlamlı bir fark olmaması reçeteyi yazan doktorların hastaları yeterince bilgilendirmediğini düşündürmektedir.

Sildenafil tedavisinin başarısız olduğunu kabul edip diğer tedavilere geçmek için öncelikle bu tedavinin doğru olarak uygulandığından, eksik deneme, yetersiz doz, yetersiz seksüel uyarı gibi olumsuz koşulların bulunmadığından emin olunmalıdır.

Çeviri:

Op. Dr. Ergin Yücebaş

Haydarpaşa Numune Hastanesi 1. Üroloji Kliniği

Sildenafil sitrat, QT intervallerini ve QT dispersiyonunu etkilememektedir: İlaç güvenliği açısından önemli bir gözlem

Alpaslan M, Onrat E, Samli M, Dincel C.
Ann Noninvasive Electrocardiol. 2003 Jan;8(1):14-7

Vaskulojenik erektil disfonksiyonu olan hastaların çoğu hipertansiyon, sigara kullanılması, diyabet, yüksek total kolesterol, düşük HDL düzeyi gibi bir yada daha fazla kardiyovasküler risk faktörlerinden birini taşımaktadır ve bu nedenle asemptomatik koroner hastalığı riskini taşımaktadır. Massachusetts Male Aging Study göre 40 yaşındaki bir erkekte %39 iken, 70 yaşında bu oran %67'e çıkmaktadır.

Sildenafil erektil disfonksiyonda efektif ve yaygın bir şekilde kullanılan bir preparattır. Sildenafil kullanımı sırasındaki ölümler birlikte nitrat kullanılmasına bağlanmaktadır. Bu hastalarda hipotansiyonun en önemli ölüm sebeplerinden biri olduğu düşünülmektedir. Ancak sildenafilin kardiyak etkileri konusunda yapılmış çok az çalışma mevcuttur. Ventriküler aritmiler de sildenafil kullanımına bağlı ölümlere neden olmuş olabilir. Gerçekten erektil disfonksiyonlu hastalarda ventriküler aritmi riski, QT interval uzaması ve QT dispersiyon uzaması gibi ventriküler aritmi öncülerine sebep olma olasılığı vardır. Sildenafilin ventriküler aritmi riski açısından QT intervalleri ve QT dispersiyonu üzerindeki etkileri daha önce çalışılmamıştır.

Erektil fonksiyonu olan 36 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş ortalamaları 52 ± 12 yıldır. Hastaların hiç biri QT intervalini uzatan ilaçlardan kullanmamaktadır. Serum elektrolitlerini değiştirecek ilaçlar kullanmadıkları tespit edildi. 21 hastada koroner arter hastalığı, 4'ünde geçirilmiş myokard infarktüsü öyküsü bulunmaktaydı. Kalan 15 hastada koroner hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. 12 hastada diabetes mellitus da bulunmaktaydı.

Standart 12 derivasyon EKG 50mg sildenafil sitrat kullanımından önce, alındıktan 1 saat ve 4 saat sonra kaydedildi. Tüm QT parametreleri kalp hızı ile korekte edildi.

EKG kayıtları Hewlett Packard Pagewriter 300dpi HP M1770A Cardiograph ile kayıt edildi. QT intervalleri öl-

çüldü ve Bazett formülüne göre korekte edildi: $QT_c \text{ interval} = QT \text{ interval} / RR \text{ interval}^{1/2}$. QT dispersiyonu (QT_d) QT_{max} ile QT_{min} farkı olarak tanımlanmaktadır. Benzer şekilde QT_d kalp hızı ile korekte edilmiştir. Her 3 ECG ölçümünde de ortalama kalp hızı değişkenlik göstermedi. Korekte ve korekte edilmemiş maksimumu ve minimum QT intervalleri 3 ölçüm arasında farklılık göstermedi. QT dispersiyonu ve korekte QT dispersiyonu da her 3 ölçümde de farklılık göstermedi.

Uzamış QT dispersiyonu konjestif kalp yetmezliği, konjenital uzun QT sendromu, mitral valv prolapsusu, hipertansif kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomyopati ve hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında ventriküler aritmi ve buna bağlı ani ölüm nedeni olduğu düşünülmektedir. Antibakteriyel, psikotropik ilaçlar, antihistaminikler ve antiaritmik ilaçlar gibi bazı ilaçların QT uzamasına neden oldukları bilinmektedir. Kardiyak hastalıkları olması muhtemel erektil disfonksiyonlu hastaların bu ilaçları kullanıyor olma olasılıkları vardır. Sildenafilin de QT intervallerini ve QT dispersiyonunu uzatma olasılığı ilaç güvenliği açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada eksik kalan yön 100mg'lık ilaç dozunun kullanılmamış olmasıdır.

Bu çalışmada sildenafilin QT intervalinin uzatmadığı ve QT dispersiyonunu arttırmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar 50 mg sildenafilin ventriküler aritmi riskini arttırmadığını düşündürmektedir. Ancak QT uzamalarına neden olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında olabilecek etkileşimlerin araştırılmasına gerek vardır.

Çeviri:

Dr. Mete Alpaslan, Yrd. Doç. Dr. Murat Şamlı
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Vardenafil'in proerektıl etkisi: Tavşanlardaki in vitro çalışmalar ve sıçanlarda sildenafil ile in vivo karşılaştırılması

Giuliano F, Bernabe J, Alexandre L
Eur Urol. 2003 Dec;44(6):731-6.

Penil ereksiyon, düz kas relaksasyonu ve helisin arterlerin vazodilatasyonu ile korpus kavernoza da ki lakuner alanların kanla dolması sonucu oluşur. Bu, kavernoza da sinir uçlarından ve endotelyal hücrelerden nitrik oksit (NO) salınımı ile oluşur ve intraselüler guanilat siklaz aktivasyonu ile sonuçlanır. İntraselüler cGMP konsantrasyonundaki bu artış hem arteryel hem de kavernoza da düz kas relaksasyonu ile sonuçlanan intraselüler kaskadın merkezindedir. Erektıl doku içinde intraselüler cGMP konsantrasyonları, guanilat siklaz ve PDE5 arasındaki denge ile regüle edilir. PDE5 inhibisyonu ile cGMP düzeyleri artar ve bunun ED tedavisi için klinik olarak etkili olduğu ispatlanmıştır. Yeni bir PDE5 inhibitörü olan vardenafilin, sildenafil ile oranla PDE5'e daha selektif olduğu gösterilmiştir. (PDE1,2,3,4,6,7,8,9,10,11). Ayrıca sildenafil'e (IC50: 6.9nM) oranla vardenafil (IC50: 0.7nM) daha potent bir ilaçtır.

Bu çalışma, vardenafilin in vitro NO-bağımlı tavşan düz kas relaksasyonunu potansiyalize edip etmediğini göstermek için dizayn edilmiştir. Ayrıca bu in vitro bulguların, kavernoza da sinirler stimule edildiğinde anestezi altındaki sıçanlarda in vivo proerektıl aktiviteye çevrilebiliyor mu sorusu incelenmiştir ve vardenafil ile sildenafil karşılaştırılmıştır.

Tavşan kavernoza da şeritleri 10 uM fenilefrin ile prekontrakte edilmiştir. Doz-tepki relaksasyon eğrileri vardenafilin kumulatif dozları (1 nM-10 uM) için tek başına ve 10 mM L-NAME varlığında yapılandırılmıştır. Elektriksel alan stimülasyonlarına (EFS) (2 Hz, 2ms, 10 V) relaksasyon tepkileri kontrol preparasyonları ve vardenafil varlığında (1-10nM) karşılaştırılmış. Erkek Sprague-Dawley sıçanları uretan ile anestezi edilmişler ve kan basıncı ve intrakavernoza da basıncı ölçmek için hazırlanmışlardır. Kavernoza da sinir submaksimal stimülasyonu ile gelişen (10 Hz, 1 ms, 0.45-1.6 V) erektıl yanıtlar (ICPmax/dBP x 100) i.v. salın, vardenafil ve sildenafil (0.1, 1 mg/kg) sonrası 3, 10,

23'üncü dakikalarda ve öncesi ölçülmüştür.

Vardenafil prekontrakte tavşan kavernoza da şerit relaksasyonunda etki göstermiştir (IC50 54 +/- 18 nM). Bu gevşeme aktivitesi parsiyel olarak 10 mM L-NAME tarafından antagonize edilmiş ve IC50' yi 620 +/- 81 nM'a yükseltmiştir. (EFS 10nM). Anestezi altındaki sıçanlarda, erektıl yanıtlar 0,12 ve 1 mg/kg vardenafil verilmesinden 3 ve 13 dakika sonrasında ciddi ölçüde kolaylaşmış, tam tersine, 1 mg/kg sildenafil erektıl tepkileri sadece post-enjeksiyon 3. dakikada artırmıştır.

PDE5 inhibitörü olan vardenafilin tavşan kavernoza da dokusunda, NO donör varlığında cGMP seviyelerini artırmada sildenafilden daha etkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmişti. Bu çalışmada, vardenafilin alfa adrenoreseptör agonisti fenilefrin ile oluşan kontraksiyonu azaltma ile doza bağımlı relaksasyon sağladığı gösterilmiştir. Prekontrakte tavşan korpus kavernoza da şeritler elektriksel alan stimülasyonu ile de relakse edilebilir.

Sonuç olarak vardenafil, nöronal ve endotelyal NO salınımı ile oluşan relaksasyon yanıtını potansiyelize eder. Anestezi altındaki sıçanlarda, penil ereksiyon kavernoza da sinirin elektriksel stimülasyonu ile sağlanabilir ve intrakavernoza da basıncıdaki artış ile ölçülebilir. İntrakavernoza da basıncıdaki artışlar, ICP/ dBP oranı ile eksprese edilmiştir. Bu ilacın kan basıncına olan etkisinden bağımsız olarak, erektıl yanıtı tedavinin etkisini analiz etmemizi sağlar. Şu an ki çalışmalar göstermiştir ki, tavşan korpus kavernoza da dokusu üzerinde vardenafilin, in vitro potent relaksan aksiyonu ve anestezi altındaki sıçanlarda da kavernoza da sinir stimülasyonuna cevap olarak etkili ve uzun proerektıl aksiyonda etkisi vardır. Sildenafil ile karşılaştırıldığında vardenafil düşük dozlarda, anestezi altındaki sıçanlarda erektıl yanıtı artırır.

Çeviri:

Dr. Ahmet Özgür Güçtaş, Op. Dr. Memduh Aydın
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Tadalafil ve sildenafil arasında hasta tercihini değerlendirmek üzerine çok merkezli, çapraz, çift kör bir çalışma

von Keitz A, Rajfer J, Segal S, Murphy A, Denne J
Eur Urol. 2004 Apr;45(4):499-507

Çalışmada, farklı farmakokinetik ve kullanım özelliklerine sahip iki PDE-5 inhibitörü olan sildenafil ve tadalafil karşılaştıran bir tercih çalışmasının metodu ve sonuçları bildirilmektedir. Çalışmanın iki amacı; sildenafil ve tadalafil tedavisinde hastanın tercihinin değerlendirmek ve tadalafil tedavisi sırasında sildenafilin mi yoksa tadalafilin mi kullanma kılavuzunun tercih edildiğini araştırmak olarak belirlenmiştir.

18-65 yaş arası, bayan bir partnerle seksüel ilişkisi bulunan, en az 3 aylık ED hikayesine sahip erkekler çalışmaya alınmıştır. Çalışma 2002 Ocak-Kasım ayları içinde 15 merkezde yürütülmüştür. İlaç tercih değerlendirmesi için başlangıç dozları 20 mg tadalafil ve 50mg sildenafil olarak alınmıştır. Kullanma kılavuzu tercih değerlendirmesi için ise tüm hastalara 20 mg tadalafil verilmiştir ve tadalafil veya sildenafil kullanma talimatları tercihleri değerlendirilmiştir. Hastalar her iki çapraz tedavi periodu sırasında ilacı aldıkları zamanı ve seksüel girişim denemelerini kaydetmişler.

Hastalar randomize edilerek 20mg tadalafil (tadalafil veya sildenafil kullanım kılavuzu ile), 50mg sildenafil (sadece sildenafil kullanım kılavuzu ile) ve plasebo (tadalafil veya sildenafil kullanım kılavuzu ile) tedavileri almıştır. Aslında hiçbir hastaya plasebo verilmemiştir. Plasebo verildiği söylenen gruba da 20 mg tadalafil tedavisi uygulanmıştır. Sildenafil kullanan hastalarda 4 haftalık kullanım sonrası doz artırma hakkı tanınmıştır. Doz artışı isteyen sildenafil hastalarının sayısı %35'in üzerine çıktıktan sonra, geri kalan ve doz artışı isteyen sildenafil hastalarına plasebo verilmiştir. Bunun amacının ise klinik kullanıma uyarlanması olduğu belirtilmiştir. Çapraz tedavi periodu sonrası kabul eden hastalara 12 haftalık çift kör tedavi sürecine alınarak belirli tedavi kollarına ayrılmıştır. İsteyen hasta tercih ettiği tedavi koluna geçmiştir.

İlaç tercih değerlendirmesindeki 181 (%83), kullanma kılavuzu tercihi değerlendirmesindeki 36 (%78) hasta 12 haftalık çift kör uzatılmış tedaviyi tamamlamıştır. Hastaların temel karakterleri benzer bulunmuştur. Ortalama yaş 53 (21-65) olarak belirlenmiştir. Hastaların %82'sinde orta-şiddetli ED, %94'ünde 1 yıl veya daha uzun süren ED, %93'ünde organik veya mikst etyolojiye bağlı ED, %66'sında çalışma öncesi sildenafil kullanım hikayesi mevcuttu.

181 hastanın 132'si (%73) tadalafil, 49'u (27) sildenafil tercih etmiştir. ($p<0.001$) Organik (%73, $p<0.001$) ve mikst (%76, $p<0.001$) etyolojiye bağlı ED hastalarının çoğu tadalafil, sildenafil tercih etmiştir. Psikojenik ED'li hastaların sayısı düşükmüştür (10) ve tadalafil ve sildenafil eşit olarak tercih etmişler. Hangi ilaca önce başlandığı, çalışma öncesi sildenafil kullanımı ve çalışma sırasındaki doz değişiklikleri tadalafil tercihinin anlamlı ölçüde etkilememiştir. Sildenafilde doz artışı tercih eden hastaların büyük bir bölümü (%76, $p=0.002$) tadalafil tercih etmiştir. Doz artışına gitmeyen hastaların ise %74'ü tadalafil tercih etmiştir.

Kullanma kılavuzu tercih değerlendirmesindeki 36 hastanın 24'ü (%67) tadalafil kullanma kılavuzu ile, 12'si ise (%33) sildenafil kullanma kılavuzu ile tadalafil tercih etmiştir.

İlaç tercih değerlendirmesinde, tadalafil kullanan hastalar 5834, sildenafil kullanan hastalar ise 5461 kez cinsel ilişki girişiminde bulunmuş. İlaç kullanma zamanı ile cinsel ilişki girişi arasındaki ortalama zaman tadalafil için 5.6+3.9, sildenafil için ise 2.7+2.6 saat olarak bulunmuştur. ($p<0.001$) Tadalafil kullanan hastaların yaklaşık yarısında (%55), sildenafil kullananların ise %29'unda ilacı aldıktan 12 saat veya daha uzun süre içinde en az bir cinsel ilişki girişimi bildirmiş. ($p<0.001$) Ek olarak ilacı aldıktan sonraki tüm ilk cinsel girişim denemeleri, tadalafil kullananların %13'ünde, sildenafil kullananların ise %3'ünde 12 saat veya daha uzun sürede gerçekleşmiştir. Tadalafil alan grupta 4, sildenafil alan grupta ise 3 hasta tedaviyi yan etkiler nedeniyle bırakmıştır.

Sonuç olarak ilaç tercih değerlendirmesinde hastaların %73'ü tadalafil sildenafil tercih etmiştir. Hastaların %67'si, tadalafil kullanımı sırasında tadalafil kullanma kılavuzunu sildenafil kullanma kılavuzuna tercih etmiştir. Belirtilen sınırlamalara rağmen bu PDE-5 inhibitörleri için yapılan ilk tercih araştırmasıdır. İleride sildenafil, tadalafil ve diğer ED ilaçları için yapılan tercihlerin nedenine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çeviri:

Dr. Tuncer Şenkul, Op. Dr. Ertan Sakallı

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Eretil disfonksiyon tedavisinde tadalafil'in güvenilirlik ve toleransı

Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E
Eur Urol. 2004 Dec;45:339-45

Eretil disfonksiyonlu hastalar kronik olarak ilaç kullandıkları için bu amaçla kullanılan ilacın güvenilirlik ve toleransının bilinmesi gereklidir. Çok merkezli ve 24 ay süren bu çalışmaya eretil disfonksiyonlu (ED) 1173 hasta dahil edilmiştir. Ortalama hasta yaşı 57 olup, vakaların %74,8'i diabetes mellitus, hipertansiyon gibi patolojiler nedeniyle ek ilaç almaktaymış. Bu hastalar 8 veya 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü tadalafil gruplarına dahil edilmiş. Tadalafil başlangıç dozu 10 mg olup, ilişkiden yeterince iyi sonuç alınamayanlarda doz 20 mg yükseltilmiş. Yan etki, tolere edememe gibi olaylar oluştuğunda ise 10 mg'lık doz 5 mg'a indirildi. 3 aylık tedavi sonrasında vakaların %72'sinde tadalafil dozu 20 mg'a çıkmıştır. Ortalama tadalafil kullanım süresi 523 gündür (2-815).

Çeşitli etjolojiye bağlı ve en az 3 ay süreli ED'ü olan vakalardan 727'sine tadalafil verilmiş olup bunlardan 492'ı (%42) 24 haftalık tedaviyi tamamlamıştır. 234 vaka (%19,9) ise üretici firmanın süreyi kısaltma önerisiyle 18 haftalık süre sonunda değerlendirilmiştir. 335 olguya plasebo, 111 olguya ise sildenafil verilmiştir. Yan etki olarak %15,8 oranında baş ağrısı, %11,8 oranında dispepsi, %8,2 oranında sırt ağrısı gözlenmiş olup yan etkilerden dolayı ilacı bırakma oranı %6,3 dür. Uzun dönem tadalafil çalışmasında sadece bir hastada mavi görüş şikayeti gerçekleşmiş ve ardından tadalafil dozlarında tekrarlamamış. Tadalafilin görüş üzerine etkisinin değerlendirildiği önceki çalışmalarda mavi-yeşil renk ayırımında bir değişikliğe neden olmadığı ve diğer çalışmalarda ise %0,1 gibi çok düşük oranda renk görüş bozukluğuna yol açtığı bildirilmiştir.

tir.

İlaç bırakılmasına neden olan yan etkiler %0,8 baş ağrısı, %0,6 dispepsi, %0,6 myokart infarktüsü, %0,4 CVA, %0,3 angina pectoris. Ciddi yan etki oranı %8,6 dır. 9 vakada myokart infarktüsü, 5 vakada ise serebrovasküler rahatsızlık gelişmiş ancak uzun dönem tadalafil kullanımıyla anlamlı ilişki göstermediği bildirilmiş. Bu çalışma süresinde görülen 4 exitus vakası tadalafil ile ilgili olmayıp, 3'ü kardiyak 1'i suikast sonucu kaybedilmiştir. Tedavi süresince önemli biyokimyasal değişiklik ve EKG değişiklikleri gözlenmemiştir. Tadalafil kullanımı ilaç bağlantılı hepatotoksisite, nötropeni, trombositopeni veya renal disfonksiyonla nedensel olarak bağlantılı bulunmamıştır.

Bu uzun dönem güvenilirlik ve tolerans çalışmasında tadalafil güvenli ve iyi tolere edilmiştir. Hastaların çoğunluğu 20mg geri kalanı ise 10mg tadalafil dozunu aşmıştır. Tadalafil tedavisinin major güvenlik sorunlarıyla bağlantı taşımadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak koitus öncesi 5, 10 veya 20 mg dozlarda önceki çalışmada 12. hafta alınan sonuçlarla paralel olarak 18-24 aylık süreyle alınan tadalafil'in de güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği, ED'da uzun süreli kullanımının bir soruna yol açmayacağı gösterilmiştir.

Çeviri:

Prof. Dr. Ahmet Metin,

AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Bolu

Doç. Dr. Önder Kayıgil

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Streptozotosin ile indüklenmiş diabetik ratlarda aminoguanidin'in erektil fonksiyon üzerindeki koruyucu etkisi

Usta MF, Bivalacqua TJ, Yang DY, Hellstrom WJ
J Urol, 2003;170:1437-1442

Erektil disfonksiyonun (ED) ABD'de yaklaşık 30 milyon erkeği etkilediği tahmin edilmektedir. Geçmişte ED'nin nonspesifik fizyolojik nedenlerden kaynaklandığına inanılırken günümüzde %50-80 oranında organik etiyolojiler tanımlanmıştır. Organik ED sıklıkla diabetes mellitus (DM) ve vasküler risk faktörleri ile birliktedir. Nitrik oksid düz kas relaksasyonu için temel nöromediatördür ve nonadrenerjik nonkolinerjik sinirlerde ve sinüsoidal endotelde nöronal ve endotel NO sentaz (NOS) tarafından L-Arginin'den sentez edilir. DM, insanlarda ve hayvan modellerinde nörojenik ve endotel bağımlı kavernoza düz kas relaksasyonunu bozmaktadır. Diabetik korpus kavernoza ileri glikasyon son ürünlerinin (İGS) arttığı gösterilmiştir. İGS reseptörleri düz kas, monosit, makrofaj ve endotel gibi hücrelerde geniş oranda gösterilmiştir. Ayrıca diabetiklerde vazodilatör mekanizmalardaki bozukluğun ve NO azalmasının aminoguanidin (AG) tarafından İGS ve indüklenbilir NOS'ın (iNOS) inhibisyonu ile düzeldiği görülmüştür.

Bu çalışmada kontrol grubu ve Streptozotosin (STZ) ile indüklenmiş diabetik ratlarda glikasyon (furosine), İGS (pentosidine), galectin-3 (spesifik İGS reseptör) ve iNOS protein düzeyleri değerlendirilmiştir. Ayrıca STZ ile diabet oluşturulan ratlarda penis glikasyonda selektif İGS ve iNOS inhibitörü olan AG tedavisinin İGS, galectin-3, iNOS düzeyleri üzerindeki uzun süreli etkileri ve diabetik ED patogenezinde İGS'nin rolünü değerlendirmek amacıyla erektil fonksiyon değerlendirilmiştir.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diabetik grupta kavernoza doku furosine, pentosidine, galectin-3 ve iNOS protein düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0.05$). Diğer taraftan AG ile tedavi edilen diabetik ratlarda glisemi düzeyi değişmemekle birlikte kavernoza doku furosine, pentosidine, galectin-3 ve iNOS düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p<0.05$). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AG ile tedavi edilen diabetik ratlarda erektil fonksiyon benzer bulunurken diabetik ratlarda anlamlı derecede azalma tespit edilmiş ($p<0.05$).

Bu çalışma STZ ile indüklenmiş diabetik rat penislerin-

de glikasyon, İGS, galectin-3 ve iNOS protein düzeylerinde anlamlı artma olduğunu göstermiştir. Ayrıca AG tedavisi ile bu parametlerde azalma saptanmıştır. DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile birlikte olan ED'da vasküler endotelde endotel NO düzeyi azalmıştır. DM hayvan modellerinde birkaç haftalık İGS üretimi kollajen gibi yapısal proteinleri etkilemektedir. İGS oluşumu patolojik çapraz kollajen bağı oluşturarak elastisite kaybı, vasküler kalınlaşma, endotel disfonksiyon ve ateroskleroza neden olur. Ayrıca *invivo* ve *invitro* olarak İGS'nin endotel NO'ı azaltarak endotel düz kas relaksasyonunu azalttığı gösterilmiştir. İGS, diabetiklerde iNOS sentezini indükleyerek erektil fonksiyonu etkileyebilir. Bu çalışma, STZ ile indüklenmiş diabetik ratlarda İGS oluşumunun, spesifik reseptör galectin-3 ve iNOS'ı artırarak ED'na sebep olabileceğini göstermiştir. Başka bir çalışmada iNOS'ın AG ile inhibisyonu ratlarda kavernoza sinir sitümlasyonundan sonra erektil cevabın arttığı gösterilmiştir. Artmış glikolizasyon nedeniyle diabetik kavernoza dokunun endotel NO ile oluşan NO'e daha az sensitif olduğu gösterilmiştir. STZ ile indüklenmiş diabetik ratlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında total NOS aktivitesi ve endotel NO ekspresyonu düşük bulunmuştur.

Bu çalışmalara bakıldığında diabetik hayvanlarda insülin bağımlı diabetin endotel ve nöronal NOS'ı etkilediği ve erektil bozukluğa yol açtığı görülmektedir. Bu çalışmada diğer bir gözlem de glisemi düzeyinde değişiklik olmadan AG ile tedavi edilen ratlarda glikozile kollajen (Amadori) düzeyinde azalma olduğudur. Bu durum AG'nin peniste kollajen döngüsünün yeniden düzenlenmesini sağlayan alternatif bir etkidir. AG'in diabetik peniste etki mekanizmasının kesin olarak anlaşılması ile diabetik ED tedavisinde ve önlenmesinde yeni farmakolojik alternatifler ortaya çıkabilir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Çetin Yeşilli

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fak., Üroloji AD.

İskemik korpora dokusunda reperfüzyon: İskemik priapizmlı hayvan modelinde fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler

Munarriz R, Park K, Huang YH, Saenz de Tejada I, Moreland RB, Goldstein I, Traish AM.
Urology. 2003 Oct;62(4):760-4.

İlk priapizm olgusu 1824 yılında tanımlanmış olması- na rağmen, bu hastalığa ait insidans, etyoloji, patofizyoloji ve tedavi yeterli ilgiyi görmemiştir. Dolayısıyla, hastalarda kalıcı ya da geriye dönüşümü olmayan erektil disfonksiyon, birlikte gelişen pek çok psiko-sosyal hasar gibi istenmeyen sonuçlar ortaya çıkmıştır. İskemik priapizm, vazokonstriktif ve vazorelaksatif mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar ve 'penil kapalı boşluk sendromu' gelişimine yol açar. Penis'de biyokimyasal olarak hipoksi, hiperkapni ve asidoz mevcuttur. Sürekli düşük kan akımı, lokal erektil doku asidoz ve hipoksi tablosunu daha da ağırlastırır. Tedavide korporal kan akımının tekrar sağlanması sonucu iskemik dokularda reperfüzyon meydana gelir. Korporal oksijen basıncındaki bu ani ve büyük yükselme, doku hasarına yol açabilecek serbest oksijen radikallerini (SOR) oluşturmaz. İskemik erektil doku reperfüzyon hasarı ve SOR arasındaki ilişki ile iskemik priapizmin tedavisinde SOR gidericilerinin muhtemel rolü hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı; iskemi ve reperfüzyon sonrası oluşan fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikleri incelemektir.

Çalışmada, toplam 7 Yeni Zelanda tipi tavşan, anestezi sonrası kavernoöz cisimlerinde hipoksi oluşturmak amacıyla düşük oksijen basınçlı soluma gazına maruz bırakıldılar. Bu uygulama sonrası ortalama sistemik oksijen saturasyonu %60'a düşürüldü. Daha sonra, penil ereksiyon oluşturmak amacıyla pelvik sinir elektriksel olarak uyarıldı ve erekte penis tabanı klemple sıkıştırıldı. Değişen sürelerde iskemi uygulandıktan sonra, klemp açılarak reperfüzyon oluşturuldu. Çalışmada, intrakavernozal oksijen basıncı, histolojik değişiklikler, miyeloperoksidaz aktivite-

si ve lipid peroksidasyon ölçümleri gerçekleştirildi.

Anestezi sonrası düşük oksijen basıncına maruz bırakılan hayvanlarda sistemik oksijen basıncının %60'a, intrakorporal kan oksijen basıncının ise 33 mmHg'dan 20 mmHg'a düştüğü gözlemlendi. Penisin klemple sıkıştırılması sonrası intrakorporal basıncın 10 mmHg'a kadar gerilediği saptandı. Bu noktada, kan gazları ölçümü ağır hipoksi ve asidoz lehine idi (pH=7.01). Üç saatlik iskemi ve 5 – 60 dakika arasında değişen reperfüzyon süreleri sonrası miyeloperoksidaz aktivitesinde artış saptandı. Aynı zamanda lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak doku tiyobarbitürik asid reaktif maddelerinde de artış gözlemlendi. Korporal doku kesitlerinin histolojik incelemesinde korpora endoteline polimorfonükleer lökositlerin yapıştığı ve dokuyu infiltre ettikleri belirlendi. Ayrıca, periferik arterlerde, damar orta tabakasında lökosit adhezyonu ve infiltrasyonu da mevcuttu.

İskemik priapizm tedavisinde, reperfüzyon sonrası oluşan SOR nedeni ile erektil dokuda hasar meydana gelir. Korporal dokuların normal fonksiyonlarını kazanabilmeleri için reoksijenize edilmeleri gerekse de, bu durum tek başına iskemiden daha çok doku oksidatif hasarına yol açabilir. Korporal reoksijenizasyon sonrası oluşan kimyasal reaksiyonların daha iyi anlaşılması, iskemik priapizmin tedavisinde antioksidan tedavi modellerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Çeviri:

Dr. Rahmi Onur

**Wayne State Üniversitesi, Üroloji Kliniği
Detroit-Michigan, USA**

Kedilerde alprostadil ve SEPA (Topiglan) kombinasyonunun glans penise yüzeyel uygulanması ile penil ereksiyon oluşturulması

Usta MF, Sanabriav J, Bivalacqua TJ, Hellstrom WJG
Int J Impot Res. 2004 Feb;16(1):73-7

Bu çalışmada kedi ereksiyon modelinde glans penis üzerine yüzeyel olarak uygulanan prostaglandin E₁ (PGE₁) + %5 SEPA'nın (soft enhancement of percutaneous absorption) etkinliği değerlendirilmiştir. Kiloları 3.2-4.5 arasında olan sekiz erkek kedi ketamin hidroklorit (10-15 mg/kg i.m) ile sedatize edilmiş ve fenobarbital sodyum (30 mg/kg i.v.) ile anestezi sağlanmıştır. Sabit anestezi seviyesi ek olarak verilen fenobarbital ile sağlanmıştır. Kedilerin trakealarının kanülasyonu ile oda havası almaları sağlanmıştır. Femoral ven i.v. anestezi, karotid arter ise sistemik arteriyel basınç ölçümü için kullanılmıştır. Sirkümsizyon benzeri keşi ile iki ventral korpus kavernoza ve dorsal korpus spongiosuma ulaşılmıştır. Sol korpus kavernoza konulan 25 G iğne ile intrakavernoza basınç ölçülmüştür. PGE₁ + %5 SEPA kreminin (Topiglan, MacroChem Co., Lexington MA, USA) glans penis üzerine uygulanmasından sonraki erektile cevap intrakavernoza uygulanan üçlü ilaç kombinasyonuna (1.65mg papaverin, 25µg fentolamin, ve 0.5 µg PGE₁) olan erektile cevapla karşılaştırılmıştır. Plasebo krem ve yükselen konsantrasyonlardaki (%0.25, 2.5mg/ml; %0.5, 5mg/ml; ve %1, 10mg/ml) PGE₁ + %5 SEPA iğnesiz plastik şırınga ile toplam 0.1 ml hacminde sürülmüştür. Kontrol üçlü ilaç kombinasyonu kontrol referans olarak her deneyi tamamlamak için 30 G iğne ile intrakavernoza yoldan verilmiş. Plasebo, PGE₁ + %5 SEPA ve üçlü ilaç kombinasyonunun her uygulamasında intrakavernoza basınç ve sistemik kan basıncı sürekli izlenmiştir. PGE₁ + %5 SEPA'nın yüzeyel uygulanması doza bağımlı olarak, sistemik kan basıncında minimal değişiklik, intrakavernoza basınç artışına yol açmıştır. %1'lik PGE₁ Topiglan krem ile elde edilen artış standart üçlü ilaç kombinasyonu ile oluşan intrakavernoza basınca benzer bulunmuştur. Bu veriler PGE₁ + %5 SEPA'nın glans penise sürülerek kullanımının kedilerde minimal sistemik yan etkilerle erektile cevabın oluştuğunu göstermektedir. Erektile cevap süresi Topiglan %0.25 ve %0.5'de benzer (12±8 ve 22±10 dakika) bulunmuş iken, Topiglan %1'de (96±21 dak.) yüksek bulunmuştur. Üçlü ilaç kombinasyonu erektile cevap süresi (99±13 dak.) Topiglan %0.25 ve %0.5'e göre yüksek (P<0.05), Topiglan %1 ile benzer bulunmuştur. Topiglan uygulamasındaki sistemik kan basıncındaki düşüş ise üçlü ilaç kombinasyonuna göre anlamlı derecede azdır (P<0.05).

Topiglan, alprostadilin (PGE₁) SEPA (absorbsiyonu yükselten yardımcı madde) ile kombine edilmiş yüzeyel bir formülasyonudur. Yüzeyel vazodilatör ajanların korpus kavernoza ait düz kaslara ulaşabilmeleri için epidermi ve tunika albuginea'yı geçmeleri gerekir. SEPA amfibilik bir molekül olup stratum korneumun lipid yapısında geçici değişiklikler yapar. Bu değişiklikler dış ajanların ciltteki lipid engelini aşmalarını sağlar. PGE₁ + SEPA'nın glans penis derisine sürülmesi PGE₁'in intraüretral kullanımına benzer erektile cevap verir. Anatomi çalışmaları korpus spongiosumun glans penisin direkt uzantısı olduğunu göstermektedir. Son çalışmalarda PGE₁'in korpus spongiosumdan korpus kavernoza damarsal yapılarla geçiş yaptığı belirtilmektedir. Böylece intrakavernoza etkinin aynıının transdermal yoldan sağlanabileceği gösterilmiştir.

Oral farmakolojik ajanların (sildenafil, vardenafil ve tadalafil) erkek erektile disfonksiyon tedavisinde ilk basamak olduklarını ve genelde etkili olduklarını biliyoruz. Bununla birlikte yüzeyel tedavi gibi noninvaziv yöntemlerin etkinliğini araştırarak çalışmalar devam etmelidir. Çünkü bu ajanlarda oral tedavilerde gözlenen sistemik yan etkilerden kurtulma potansiyeli vardır. Buna ek olarak yüzeyel ajanlar, oral ajanlara yanıt vermeyen veya kontraendikasyonu olan hastalarda yarar sağlayabilir. Glans penis üzerine yüzeyel PGE₁ uygulaması erektile disfonksiyon şikayeti olan seçilmiş hastalarda önemli bir tedavi seçeneği haline gelebilir. McVary ve ark. spinal kord yaralanması olan hastalar üzerinde PGE₁ + SEPA'nın penis ve glansa yüzeyel uygulamasını yaparak sistemik etkilerini ve etkisini araştırmışlardır. Kontrol grubundaki %17'ye karşı %65-75'lik bir erektile cevap almışlardır.

Sonuç olarak ED'un ideal tedavisi kolay uygulanabilir, invaziv olmayan, yüksek başarıyla en az yan etkiye sahip olmalıdır. Topiglan'ın bu kriterlere sahip olduğunu söyleyebiliriz. Uzamış ereksiyon riski, priapizm veya korporal fibroz hakkında yeterli veri olmamasına rağmen, oral tip-5 fosfodiesteraz inhibitörlerinden yanıt alamayan veya alması kontrendike olan orta veya ileri ED'lu hastalarda ikinci basamak tedavi olarak görülmektedir.

Çeviri:

Uz. Dr. Önder Cangüven, Doç. Dr. Selami Albayrak
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

ICSI güvenilir bir uygulama mı?

Dr. Murat Tezer, Dr. İlham Ahmedov, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu, Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Androloji Bilim Dalı

İn vitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI)'nin gündeme gelmesi, erkek infertilitesi- nin bazı tedavi edilemeyen formları için bir devrim olmuştur. ICSI'de tek bir sperm, tek ovuma doğrudan injekte edilerek nonobstrüktif azospermi, teratospermi, bazı astenozoospermi formları ve düzeltilemeyen obstrüktif infertilite tedavisinde başarı sağlanmaktadır.

ICSI' de ilk başarılı sonuç 1992'de Jean-Pierro Palermo ve arkadaşlarının çalışmaları sonucu elde edilmiştir (1). Temel olarak bu yöntemde, ejakülatın veya epididimal ya da testiküler yoldan elde edilen tek bir spermin, kümulus hücrelerinden ayrılan MII oosite mikroiinjeksiyonu ile fertilizasyon sağlanır (2).

İnjeksiyon sırasında oositlerin yaklaşık %10'u bozulur. Normal fertilizasyon (iki pronükleus), enjekte oositlerin 2/3 ünde olurken, fertilizasyonun gerçekleştiği oositlerin 3/4'ünde embriyo transferine uygun morfolojik kalitede embriyo gelişir (2).

İnjeksiyon için kullanılan sperm, ejakülat, epididim ve testis olmak üzere üç kaynaktan elde edilebilir. Her üç kaynaktan elde edilen spermiler ile gerçekleştirilen ICSI sonuçları karşılaştırıldığında oosit ömrü, fertilizasyon ve embriyo bölünme oranları, benzer bulunmuştur (2).

Yöntem, uygulama açısından diğer yardımcı üreme tekniklerine göre daha invaziv olmasına karşılık fertilizasyon ve canlı doğum oranları daha yüksektir. IVF ile ICSI fertilizasyon oranları açısından karşılaştırıldığında sırası ile %60 ve %70, canlı doğum oranları ise %20 ve %35 olarak saptanmıştır (1).

ICSI, bu şekliyle avantajlı gibi görülürken, yapılan çalışmalarda ICSI sonrası düşük doğum ağırlığı, çeşitli kromozom anomalileri, major ve minör malformasyon insidanslarında artışlar saptanmış ve yöntemin güvenilirliği tartışma konusu olmuştur. Bu yöntemin güvenilirliğini etkileyen başlıca faktörler, infertil erkeklerde insidansı fazla olan genetik anomalilerin sperm tarafından taşınması, kullanılan spermin yapı ve fonksiyonundaki defektlerin fazlalığı

ve işlem sırasında oluşan genetik bozulmalardır.

ICSI ile ilk doğum 1992'de gerçekleştiğinden, tekniğin uzun dönem riskleri hakkındaki veriler henüz yeterince elde edilememiştir.

Bu derlemede sırasıyla, ICSI sonrası görülen kromozom anomalileri, konjenital malformasyon sıklıkları ve ICSI'nin mental gelişime etkisi tartışılacaktır.

Kromozom anomalileri

Çeşitli genetik araştırmalar sonucunda ICSI'yi takip eden doğumlarda mutasyon oranlarının normal doğumlara göre arttığı bulunmuştur. ICSI sonrası ortaya çıkan genetik defektlerin en çok bilinenleri seks kromozomlarının sayısal anomalileri ise de, dengeli ve dengesiz translokasyonlara da rastlanır. Bonduelle ve ark.'ları'nın ICSI'li bebekler üzerinde yaptığı prenatal karyotip çalışmasında kromozom anomalisi oranı %2.9 ile normale göre yaklaşık 3 kat artmış olarak bulunmuştur. (3)

ICSI ile doğan bebeklerdeki artan kromozom anomali insidansını açıklamak için bazı teoriler geliştirilmiştir. Bunlardan birisi infertil erkeklerde kromozom anomalilerinin daha sık olmasıdır. Özellikle erkek infertilitesine sebep olan kromozom anomalileri ve sendromlar bulunmakta ve bu bozukluklar ICSI ile gelecek nesillere aktarılmaktadır.

Bu defekt ve sendromların başlıcaları şunlardır (4):

SRY geni mutasyonları, AZF bölge mutasyonları, DAZ geni mutasyonları, Klinefelter Sendromu, mikst gonadal disgenezi, Y kromozom mutasyonları ve otozomal translokasyonlar.

Genetik defektlerin yanında infertil erkeklerde daha sık görülen bazı sendromlar da bulunmaktadır. Bunlar aşağıdaki gibidir (4):

İmmotil Silia Sendromu, Kallmann Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Bardet-Biedl Sendromu, Androjen sentez kusuru, 5-alfa redüktaz yetmezliği, İnaktif LH Sendromu, Testiküler Feminizasyon, Reifenstein Sendromu (par-

siyel testiküler feminizasyon), Kenedy Spinal ve Bulber Atrofi, Steinert Myotonik Distrofi, Persistan Müllerian Duktus Sendromu.

İnfertil erkeklerin taşıdığı genetik risklerin yanında, yapılan çalışmalarla yöntemin kendisinin de kromozomlara zarar verdiği göstermiştir. ICSI ile doğal fertilizasyon arasındaki en önemli fark spermin zona pellucida ve oolemma girerken normalde meydana gelen modifikasyonun gerçekleşmeyişidir. Bu yöntemde sperm, bir bütün halinde ovuma nakledilirken oositte meydana gelen destrüksiyon, akrozomdaki litik enzimlerin oolemmada serbestleşmesi ve oositin mekanik strese maruziyeti, çeşitli kromozom anomalilerine sebep olmaktadır (5).

Terada ve ark.'larının insan spermini hamster yumurtasına enjekte ederek yaptıkları çalışmada, akrozomal enzimlerin oolemmada dağılması sonucunda sperm nükleusunda atipik ayrışma, perinükleer teka retansiyonu, seks kromozomlarının sperm nükleusunun apikal bölgesinde lokalize olması ve erkek pronükleusunda replikasyon gecikmesi sonuçlarına varmışlardır (5).

Manning ve ark.'ları ICSI sonrası 15. kromozomda anormal metilasyon bildirirken (6), Maari ve ark.'ları 15. kromozomdaki metilasyon bozukluğunun ovulasyondan önce değil fertilizasyondan sonra olduğunu belirtmişlerdir (7) Young ve ark.'ları yaptıkları çalışmada DNA yazılımında metilasyonu kontrol eden elementin maternal Igf2r aleli olduğunu ve bunun dış etkilere kolayca zarar görebileceğini tespit etmişlerdir (8). Son zamanlardaki çalışmalarla yabancı DNA'ların plazmid aracılığı ile genomaya yerleşebileceği gösterilmiştir (9). Sonuç olarak yapılan araştırmalar, ICSI ile dünyaya gelen bebeklerdeki kromozom anomalilerinin yalnızca kalıtsal sebeplerden ortaya çıkmadığına işaret etmektedir.

Kromozom anomalilerini araştıran çalışmalar

Prenatal kromozom analizlerini araştıran çalışmalardan biri, 1586 ICSI ile dünyaya gelen infant üzerinde yapılmış ve anormal fetal karyotip (de novo ve kalıtsal anomaliler) oranının normale göre 3 kat artmış (%3) olduğu saptanmıştır (10) (Tablo 1).

Tablo 1. ICSI infantlarında prenatal kromozom analizi

1586 örnekteki teşhis anormal sonuçlar	n	%	%95 CI	%popülasyon ⁽¹⁾	%popülasyon ⁽²⁾	%prenatal teşhis
De Novo	25	1,58	1,02-2,32	0,45 ^a	-	0,87
Seks Kromozom	10	0,63	0,30-1,16	0,19 ^b	0,23	0,27 (3)
Otozomal	15	0,95	0,53-1,56	0,26	0,61	0,6 (3); 0,45 (5) ^(NS)
Nümerik	8	0,5	0,22-0,99	0,14	-	0,33 (5) ^(NS)
Yapısal	7	0,44	0,18-0,91	0,11	-	0,16-0,22 (4) ^e
Kalıtsal	22	1,39	0,87-2,09	0,47	-	0,29-0,37 (4) ^f
Dengeli	21	1,32	0,82-2,02	0,45	-	0,26-0,28 (4) ^f
Dengesiz	1	0,06	0,00-0,35	0,023	-	0,04-0,09 (4)
Toplam	47	2,96	2,19-3,92	0,92	0,84	-

1)Jakobs ve ark.'ları1992 (56952 yenidoğan)

2)Nilsen ve Wohlert, 1991 (34390 yenidoğan ve fetus)

3)Ferguson-Smith ve Yates, 1984 (52965 amniosentez)

4)Hook ve ark.'ları 1984 (24951 fetusda); Hook ve Cross, 1987 (61000 fetusda)

5)Hook ,1981 ve Schereinemachers ve ark.'ları 1982

aP<0,001; bP=0,002; cP=0,006; dP=0,007; eP=0,021-0,098; f P<0,001

NS=istatistiksel olarak anlamsız

ICSI yöntemi ile oosit aktivasyonu ve fertilizasyonun normal basamaklarından bazıları devre dışı kalır. Bunun sonucunda akrozom ooplazmada serbestleşir ve oosit, mekanik strese maruz kalır. Sperm kromozom ayrışmasında gecikme ve intrastoplazmik kalsiyum salınmasında dalgalanmalar oluşur ve maternal 15. kromozomun yazılımı için gerekli yapılar ve ürünler zarar görür.

Aynı çalışma ile ortaya çıkan bir sonuç da sperm parametreleri ile kromozom anomalileri arasındaki ilişkidir. Buna göre de novo kromozom anomalileri, sperm sayısı 20 milyon/cc'nin altında %2.1 iken, bu oran sperm sayısı 20milyon/cc'nin üzerinde olduğunda %0.24 olarak saptanmıştır (p =0.006) (10).

Konjenital malformasyonlar

ICSI' nun sebep olduğu bu kromozom anomalilerinin çeşitli konjenital malformasyonlara sebep olması muhtemeldir. ICSI sonrası gözlenen anomalilerden fonksiyonel yetersizlik veya cerrahi düzeltme gerektirenler major, diğerleri ise minör malformasyonlar olarak tanımlanmıştır. Konjenital malformasyonları araştıran çalışmalardan birinde 2889 ICSI ile doğan bebek ile 2995 IVF ile dünyaya gelen infant karşılaştırılmıştır (3) (Tablo 2). Verilere göre, ICSI ile dünyaya gelen bebeklerde %3, genel popülasyonda %1,5 olmak üzere doğumsal malformasyon oranlarında 2

kat artış vardır (3).

Yine major malformasyon oranlarının arttığı rapor edilen bir çalışmada ICSI yöntemi ile dünyaya gelen bebeklerde hipospadias insidansının normal doğumlara göre 3 kat arttığı rapor edilmiştir (11). Bir çalışmada hipospadias sıklığı ICSI'de %0,69 ile IVF'e göre %0,24 artmış olarak bulunurken ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (11).

Sonuç olarak yardımcı üreme tekniklerinde hipospadias daha sık görülmekle birlikte Harris ve ark.'ları bu sıklığı, luteal faz desteği için sık kullanılan progesteron veya progestinlere bağlamıştır (12).

Tablo 2. ICSI ve IVF sonrası doğumlarda majör ve minör malformasyonlar

	Çocuk Sayısı	Majör Malformasyon n (%)	Minör Malformasyon n (%)	Yalnız Minör Malformasyon	Majör + Minör Malformasyon
ICSI					
Tekil gebelik	1499	46 (3,06) ^b	97 (6,47)	84	13
Çoğul gebelik	1341	50 (3,65) ^b	83 (6,18)	76	7
İkizler	1288	45 (3,49)	75 (5,82)	68	7
Üçüzler	113	5 (4,42)	8 (7,07)	8	-
Toplam	2840	96 (3,38) ^a	180 (6,34) ^c	160	20
IVF					
Tekil gebelik	1556	50 (3,21) ^b	122 (7,84)	119	3
Çoğul gebelik	1399	63 (4,50) ^b	173 (12,36)	159	14
İkizler	1250	55 (4,40)	138 (11,04)	129	9
Üçüzler	145	8 (5,51)	35 (24,13)	30	5
Toplam	2955	112 (3,79) ^a	295 (9,98) ^c	278	17

a Cochran Mantel-Haenzsel Test P=anlamsız (0,402) ; ICSI veya IVF'de major malformasyon oranları daha fazla değil

b Cochran Mantel-Haenzsel Test P=0,046 ; ICSI veya IVF'de çoğul gebeliklerde tekillere göre daha fazla major malformasyon

c Fisher's exact test P <0,001 ; IVF'de ICSI'den daha fazla minör malformasyon

Tablo 3. İlk doğum yılında majör doğumsal defekt prevalansı (13)

	Yenidoğan Sayısı	Prevalans Sayı	%
Bütün Yenidoğanlar			
Normal doğum	4000	168	4,2
ICSI	301	26	8,6
Bütün Tekil Doğumlar			
Normal Doğum	3906	164	4,2
ICSI	186	18	9,7
Term Tekil Doğumlar			
Normal Doğum	3681	149	4,0
ICSI	170	15	8,8

Başka bir çalışmada, 301 ICSI ile doğan bebek ile, 837 IVF ve 4000 doğal yöntemle doğan çocuklar karşılaştırılmış ve ICSI için major doğumsal defekt riskinin normale göre 2 kat arttığı saptanmıştır (Tablo 3) (13).

Bu çalışmada malformasyon oranları tekli doğumlar için ICSI'de %9,7, IVF'de %9,5 normalde %4,2 olarak bulunmuştur (13).

Aynı çalışmada, ICSI ile IVF doğumlarını karşılaştırmak için başka parametreler de kullanılmıştır. Bunlar ölü doğum, preterm doğum, multipl doğumlar, düşük doğum ağırlığı ve ileri derecede düşük doğum ağırlığı görülme

sıklıklarıdır (Tablo 4) (13).

Tablo 4. ICSI ve IVF için Mortalite ve Morbidite Oranları

	Normal %	ICSI %	IVF %
Ölü Doğum	1	1	2
Preterm Doğum	7	31	32
Multipl Gebelik	2	38	37
Düşük Doğum Ağırlığı	5	25	22
Çok Düşük Doğum Ağırlığı	1	6	8

Bu sonuçlar, ICSI sonrası doğumlarda malformasyonların yanında mortalite ve morbiditenin de arttığını göstermektedir.

ICSI sonrası görülen malformasyonların organ sistemlerine göre sınıflandırılması Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. ICSI sonrası gözlenen malformasyonların organ sistemlerine göre değerlendirilmesi (13):

Majör Defekt	Tüm Doğumlar			Tekil Doğumlar		
	ICSI (n=301)	P Değeri	Normal (n=4000)	ICSI (n=186)	P değeri	Normal (n=3906)
Toplam	26 (%8,6)	0,001	168 (%4,2)	18 (%9,7)	0,001	164 (%4,2)
Kardiyovasküler	4 (%1,3)		24 (%0,6)	3 (%1,6)		24 (%0,6)
Ürogenital	7 (%2,3)		54 (%1,4)	5 (%2,7)		52 (%1,3)
Kas-İskelet	10 (%3,3)	0,004	45 (%1,1)	5 (%2,7)		44 (%1,1)
Gastrointestinal	3 (%1)		25 (%0,6)	2 (%1,1)		24 (%0,6)
MSS	0		6 (%0,2)	0		6 (%0,2)
Kromozomal	3 (%1,0)	0,05	9 (%0,2)	3 (%1,6)	0,02	9 (%0,2)
Metabolik	1 (%0,3)		4 (%0,1)	0		4 (%0,1)
Diğer	2 (%0,7)		25 (%0,6)	2 (%1,1)		25 (%0,6)

*Diğer major doğumsal defektler:solunum sistemi, Klippel-Trenaunay-Weber send., Holt-Oram send., İnfanitil Marfan send., Nonimmün hidrops fetalis.

Mental gelişim

ICSI ile konjenital anomali oranı yaklaşık 2 kat artmış olarak bulunurken ICSI ile doğan bebeklerin mental durumlarını değerlendiren çalışmalar da yapılmıştır. Bowen ve ark.’larının çalışmasında 89 ICSI sonrası, 84 IVF sonrası ve 80 normal doğumlu çocukların ilk yaş değerlendirmesinde ICSI grubunda mental ve psikomotor gelişimin değerlendirildiği Bayley mental gelişim skalasına göre anlamlı düşük skor bulunmuştur (14). Bu çalışmadaki bazı çocukların da dahil olduğu (ICSI ile doğanların %82’si, IVF ile doğanların %95’i, normal doğumların %75’i) ICSI sonrası 5. yaş değerlendirmesinde, Wechsler Preschool ve Primer zeka skalalarını kullanılmış ve her 3 gruptaki çocukların IQ’ları benzer bulunmuş, yöntemler ile normal doğuma göre zeka geriliği

insidansında artış saptanmamıştır (15). Çocukların ilk yaştan sonra normale döndüğü gibi görülürken aradaki fark değerlendirme kriterlerindeki farklılıktan kaynaklanmış olabilir. Bu arada çocukların zeka gelişiminde en önemli faktörün anne eğitim seviyesi olduğu ortaya çıkmıştır (15).

Bonduelle ve ark.’ları 2 yaşındaki 221 ICSI ile 131 IVF sonrası doğan çocukları karşılaştırmış ve Bayley skalasına göre anlamlı bir fark bulamamıştır (16).

Aynı şekilde Sutcliffe ve ark.’ları 208 ICSI ile doğan bebek ile 221 doğal yolla doğan bebekleri Grifit mental gelişim skalası ile takip etmiş ortalama 17 aylık çocuklarda mental gelişim açısından anlamlı bir fark bulamamışlar, bunun yanında 2 çocukta Angelman Sendromu saptamışlardır. Bu sendrom, mental retardasyon, motor gelişim bozukluğu, konuşmanın gelişmemesi, dengesizlik ve

mutlu görünümle karakterizedir (17).

Çalışmalar şu ana kadar ICSI ile doğan çocukların zeka gelişiminin normalden farklı olmadığını gösterirken bu konudaki çalışmalar henüz yeterli görülmemektedir.

ICSI, erkek infertilitesinin çözümünde yeni ve heyecan verici bir yöntem olmasına karşılık kısa dönem takiplerinde doğan çocuklarda bazı anomali insidanslarında artışlar saptanmıştır. Bunun yanında ICSI ile doğan çocukların uzun dönem takiplerine ait veriler henüz toplanmamış ve bilgiler yeterli değildir. Sonuçta bu yöntemin güvenilirliği açısından henüz cevaplanmamış sorular bulunduğu için infertil erkeğin tedavisinde patofizyolojiye spesifik tedavi denenmeli, başarı sağlanamadığı takdirde aileler ICSI’ye yönlendirilmelidir. ICSI uygulamasından önce aileler yeterince bilgilendirilmeli ve risklerinden haberdar edilmelidirler.

Kaynaklar:

1. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem A C. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340: 17,199
2. Steirteghem, V., Devroey, P., Liebaers, I.: Intracytoplasmic sperm injection. *Mol cell endocrinol* 186: 199, 2002
3. Bonduelle, M., Liebaers, I., Deketeleare, V., Derde, M. P., Camus, M., Devroey, P. And Van Steirteghem, A.: Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod*, 17: 671, 2002
4. Thielemans, B.F.J., Spiessens, C., D'Hooghe, T., Vanderschueren, D., Legius, E.: Genetic abnormalities and male infertility. A comprehensive review. *Eur Obstet Gyn Rep Biol* 81: 217, 1998
5. Terada, Y., Luetjens, C.M., Sutovsky, P., Schatten, G.: Atypical decondensation of the sperm nucleus, delayed replication of the male genome, and sex chromosome positioning following intracytoplasmic human sperm injection (ICSI) into golden hamster eggs: Does ICSI itself introduce chromosomal anomalies?.. *Fertil Steril* 74: 454, 2000
6. Manning M, Lissens W, Bonduelle M, Camus M, De Rijcke M, Liebaers I, Van Steirteghem A: Study of DNA methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol Hum Reprod* 6: 1049, 2000
7. El-Maari O, Buiting K, Peery EG, Kroisel PM, Balaban B, Wagner K, Urman B, Brannan CI, Walter J, Horsthemke B : Maternal methylation imprints on human chromosome 15 are established around or after fertilisation. *Nat Genet* 27: 341, 2001
8. Young LE, Fernandes K, McEvoy TG, Butterwith SC, Gutierrez CG, Carolan C, Broadbent PJ, Robinson JJ, Wilmut I, Sinclair KD: Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep culture. *Nat Genet* 27: 153, 2001
9. Chan, A. W., Luetjens, C.M., Dominko, T., Ramalho-Santos, J., Simerly, C. R., Hewitson, L. And Schatten, G.: Foreign DNA transmission by ICSI: injection of spermatozoa bound with exogenous DNA results in embryonic GFP expression and live rhesus monkey births. *Mol Hum Reprod*, 6: 26, 2000
10. Bonduelle, M., Assche, V., Joris, H., Keymollen, K., Devroey, P., Steirteghem, V., Liebaers, I.: Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 17(10): 2600, 2002
11. Wennerholm, U. B., Bergh, C., Hamberger, L., Lundin, K., Nilsson, L., Wikland, M. And Kallen, B.: Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod*, 15: 944, 2000
12. Haris, E.: Genetic epidemiology of hipospadias. *Epidemiol Rev* 12: 29, 1990
13. Hansen, M., Kurinczuk, J., Bower, C., Webb, S.: The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med*, 346: 10, 2002
14. Bowen, J.R., Gibson, F., Leslie, G.I. and Saunders, D.M.: Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet*, 351:1529,1998
15. Leslie, G. I., Gibson, F.L., McMahon, C., Cohen, J., Saunders, D.M., Tennant, C.: Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age: *Hum Reprod* 18(10): 2067, 2003
16. Bonduelle, M., Ponjaert, I., Steirteghem, A. V., Derde, M. P., Devroey, P. and Liebaers, I.: Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod*, 18: 342, 2003
17. Sutcliffe AG, Saunders K, Thomson S, Lieberman BA ,Grudzinskas JG Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet* 357: 2080, 2001

Spermatogonial kök hücre nakli: Androlojinin yeni bir uğraş alanı

Prof. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Infertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi

Kök hücreler (Stem cell) hayat boyunca kendi kendilerini yenileyerek, farklılaşma kapasitesine sahip yeni hücre serileri (progenitor hücreler) üreten hücrelerdir. Bu hücre serileri de daha ileri farklılaşmaya uğrayarak, dokuya özgü fonksiyonları olan özgül hücreleri meydana getirirler. Özellikle kemik iliği, epidermis, barsak epiteli ve spermatogenez gibi sistemler, kök hücreler sayesinde kendilerini sürekli olarak yenilerler.

Testislerde spermatozoanın oluşumunda kullanılan kök hücre ise “spermatogonium”dur. Spermatogonial kök hücreler vücutta bölünerek ileri jenerasyonlara gen nakledebilen tek hücre grubu olması nedeniyle özellik gösterir. Seminifer tubüller içerisinde yer alan spermatogonial kök hücreler primordial germ hücrelerinden morfolojik olarak farklı bir görünüme sahiptirler ve “prospermatogonium” adını alırlar. Kök hücresinin daha ileri hücrelere farklılaşmasının ilk göstergesi, meydana gelen iki yeni hücrenin birbirlerine hücreler-arası sitoplazmik köprü ile bağlanmış olmasıdır (1).

İşte spermatogonial kök hücreler testislerden elde edilip in vitro ortamda saklanabilirlerse, daha sonra tekrar testise nakledildiklerinde bir çok amaçla kullanılabilirler. Spermatogonium transplantasyonu günümüzde eksperimental temelde geniş olarak araştırılmaktadır (2). Bu teknikten beklenen yararlar 1) spermatogenezin daha iyi anlaşılabilmesi; 2) transgenic hayvanların elde edilmesi; ve 3) erkek infertilitesinin tedavisidir. Aslında erkek infertilitesinde spermatogonium transplantasyonunun esas kullanım amacı, kemoterapi ve radyoterapi öncesi kök hücrelerin saklanarak, daha sonra tekrar testislere nakledilmesi ve böylece üremesinin devam ettirilebilmesi beklentisidir.

Testislerde kök hücre transplantasyonu teknik olarak bazı basamakları gerektirir. Bunlar spermatogonial kök hücrelerin izolasyonu, saklanması, içine farklı genlerin transfeksiyonu, alıcı testisin hazırlanması ve nihayet hücrelerin transplante edilmesi yöntemleridir.

Spermatogonial kök hücrelerin izolasyonu ve saflaştırılması

Germ hücrelerini izole etmek için, testisten alınan küçük doku parçaları önce mekanik işlemlerle parçalara ayrılır ve arkasından enzimlerle muamele edilerek ayrıştırılır. Rat testislerinde yapılan çalışmalarda tripsin / kollajenaz / hyalüronidaz kombinasyonu ile dijesyon, arkasından ise kollajenaz ve hyalüronidaz içerisinde inkübasyon yapılarak %25-35 oranında tip A spermatogonium süspansiyonu elde edilmesi başarılmıştır. Başka eksperimental çalışmalarda da inkübasyon süresi bir miktar uzatılarak %30 civarında saf spermatogoniumların elde edilmesi sağlanmıştır.

Testis dokusu yukarıda anlatıldığı şekilde parçalandıktan sonra elde edilen hücre süspansiyonu içerisinde spermatogoniumların saf olarak ayrıştırılması da ayrı bir teknik gerektirir. Bu amaçla sedimentasyon velositi (3), Percoll içerisinde dansiteye bağlı santrifüj (4) ve santrifüj ile ayırıştırma (5) yöntemleri kullanılmıştır.

Rutin uygulamalarda genelde saf spermatogonium tip A elde oranı %30 civarındadır. Eğer “differential adhesion” tekniği kullanılırsa bu oran %45, Percoll dansite santrifüj tekniği kullanılırsa %80 olabilmektedir (6).

Spermatogonial kök hücrelerinin dondurulması

Kanser hastalarında fertilizasyon sorununu çözmek için kök hücre transplantasyonu uygulanacaksa, spermatogonial kök hücrelerin dondurularak saklanması gerekir. Bu güne kadar fare ve hamsterleri de içeren bir çok hayvan türünde dondurulmalarını takiben spermatogoniumların spermatogenezi başlatabildikleri gösterilmiştir (7).

Dondurma işleminde kullanılan yöntem diğer somatik hücreler için kullanılan ile benzerdir. Hücrelerin üzerine çok yavaş olarak besi yeri, DMSO ve serum eklenir, -70°C’da dondurulur ve sıvı nitrojen içerisinde daldırılarak saklanır (8). Çözüldüğünde hücrelerin yaklaşık %60’ı canlı kalmaktadır.

Kaybolanlarda çıkarıldığında, yaklaşık olarak hücrelerin %30'unun elde edilebileceği söylenilebilir. Örneğin hamsterlerde germ hücrelerinin çözünmesini takiben orijinal hücrelerin %43'ü canlı olarak elde edilebilmiştir (7). Ama saf kök hücre sağlanması düşünüldüğünde bu oranın bir miktar düşeceği akılda tutulmalıdır.

Spermatogoniumların hücre kültürü

Spermatogoniumların içinde gelişmelerinin sağlanacağı çok sayıda kültür ortamı tanımlanmıştır. Sertoli hücreleri ile germ hücrelerinin bir arada kültürünün yapıldığı yeni doğan farelerde 3 gün süresince canlılıklarında bir azalma olmadığı ortaya konmuştur. Erişkin farelerde ise içerisine serum eklenmiş ortamda germ hücrelerinin 4 aydan fazla saklanabileceği gösterilmiştir (9). Ancak önemli olan husus, kök hücrelerinin idamesi için bir besleyici (feeder) tabakanın gerekli olduğudur. Çünkü sadece bir feeder tabakası üzerinde bekletilmiş germ hücrelerinin, busulfan ile içi boşaltılmış testise nakledilmeleri durumunda yaşayabildikleri ortaya konmuştur (9). Besleyici, feeder tabakaları, kök hücrelerin yaşayabilmeleri için gerekli olan bazı önemli growth faktörleri salgılamaktadırlar. Bu amaçla Vero hücre kültürü ve STO sıklıkla önerilmektedir. STO; embriyonik fibroblastlardan hazırlanmış bir feeder tabakasıdır (1).

Kültür ortamı için bir diğer önemli faktör de içerisine serum eklenmesidir. Eğer serum eklenirse 2 hafta süresince spermatogoniumların %80'i canlı kalırken, serum konmamış ortamda ancak %20-60 hücre yaşamını devam ettirebilmektedir. Ayrıca, KSOM adı verilen ve potasyumdan zengin bir besi yerinde kültüre edilme durumunda spermatogoniumların %50'si 3 gün süresince canlı kalmakta, serum eklenmediğinde ise bu oran %20'ye düşmektedir. Yüzeyi Matrigel ile kaplanmış kültür tabakalarında, içerisine PDGF, LIF, bFGF ve forskolin eklenmiş haliyle bu besiyeri, VAD hayvanlardan farklılaşmamış spermatogoniumların kültürlerinin yapılmasında da başarıyla kullanılmaktadır.

Spermatogoniumların transfeksiyonu

Transplante edilmelerinden önce germ hücreleri içerisine bazı genlerin katılması (transfeksiyon), gen naklinde önemli bir aşama olacaktır. Bu konuda henüz az sayıda çalışma mevcuttur.

Primordial germ hücreleri içerisine gen nakli için çeşitli

metodlar tanımlanmıştır. Bu amaçla elektroporasyon yapılmış ama, germ hücrelerinde ciddi hasar meydana getirdiği gözlenmiştir (10). Lipozom aracılığıyla transfeksiyonun ise etkinliği düşük bulunmuştur. Bir diğer gen nakil yöntemi olan CaPO_4 kopresipitasyon metodu %18'lik transfeksiyon etkinliği ile en iyi sonuç veren yöntem özelliğindedir. Bu yöntemle tip B spermatogonium, spermatosit ve spermatidlere başarılı gen aşlamaları yapılmıştır (11).

Alıcı testisin hazırlanması

Bir testisten alınan spermatogonial kök hücrelerin diğer testise aktarılması rodentlerde, sığırlarda, maymunlarda ve insanda başarıyla gösterilmiştir. Burada önemli olan, alıcı testiste üreyen yeni germ hücrelerinin acaba nakli yapılan hücreler mi yoksa testiste işlemiden önce kalan endojen hücreler mi olduğunun ortaya konabilmesidir. Bu amaçla 3 yöntem önerilmektedir: 1) alıcı hayvana busulfan verilerek; veya 2) testislere radyasyon uygulanarak içinin boşaltılması; ya da 3) homozigot dominant W/W hayvanların kullanılması (2,12,13).

Bir diğer ilginç faktör ise, spermatogonium nakillerinde alıcı hayvanın GnRH analogu ile tedavi edilmesinin faydasıdır. Gerçekten de, GnRH analogları intratestiküler testosteronu düşürerek endojen spermatogenezin kök hücreleri tarafından idare edilmesine olanak sağlamaktadır (14). Aynı zamanda, nakledilen spermatogonium sayısını da anlamlı derecede artırır (15).

Transplantasyon tekniği

Donör kök hücreler testislere seminifer tubüller, efferent kanallar ya da rete testislerden nakledilebilir (16). Farelerde mikroenjeksiyon yöntemiyle 50-100 µl volüm enjekte edilmesi gerekirken, daha büyük hayvanlarda bu miktar yeterli olmayıp testisi doldurabilmek için 2-5 ml süspansiyonun enjeksiyonu gerekmektedir. Bu nedenle, büyük hayvanlarda ve insanda efferent kanalların ya da seminifer tubüllerin mikroenjeksiyon ile doldurulması pratik olmayıp, bunlarda ultrason eşliğinde rete testis içerisine direk enjeksiyon tercih edilmelidir. Kök hücrelerin alıcı testis içerisine başarıyla enjekte edilip edilmediklerini anlamak için, sıklıkla ya tek başına ya da hücre süspansiyonu ile birlikte triptan mavisi de testise enjekte edilir.

Spermatogonium transplantasyonu konusunda çok sa-

yıda eksperimental çalışma bildirilmiştir. Bunlar arasında yakın tarihli bir uygulama, farelerin testis dokularını STO feeder içeren DMEM (Dulbecco's minimal essential medium) solüsyonunda 3 ay süreyle inkübe etmişlerdir. İlk hücre kolonisinin 8-21 gün sonra oluştuğu bildirilmekte. Daha sonra 7µl solüsyon (10^7 hücre/ml) alıcı farenin testisinin rete testis bölgesinden seminifer tubüller içerisine ince cam iğne ile enjekte edilmiş. 2 ay sonra testis çıkarılarak incelenildiğinde, spermatogenezin başladığı açıkça gözlenmiştir.

Sadece aynı türde değil, farklı türler arasında da kök hücre nakillerinin yapılabileceği gösterilmiştir. Örneğin rat kök hücreleri fare testislerinde seminifer tubüller içerisine transplante edildiklerinde germ hücre çoğalması başarılmıştır (17). Benzer şekilde, hamster kök hücreleri de fare testisine başarıyla nakledilmiştir (7). Bu çalışmalar, değişik türlere ait spermatogonial kök hücrelerinin transplantasyonlarının mümkün olabileceğini ortaya koymaktadır (xenogeneic spermatogenez).

Yakın tarihte insan spermatogonial kök hücreleri de fare testislerine nakledilmiş ve uzun süre çoğalarak canlılıklarını devam ettirdikleri izlenmiştir (18). Bu çalışmada hem obstrüktif hem de maturasyon duraklaması olan erkeklerin kök germ hücreleri izole edilerek kullanılmış ve alıcı testislerin %73'ünde bu erkeğe ait spermatogoniumların sağlıklı biçimde çoğalabildikleri ve 6 ay canlı kalabildikleri ortaya konmuştur. Ne yazık ki, burada farklılaşmamış spermatogonial kök hücreler 1 ay sonra farklılaşmış spermatogoniumlara dönüşmüşlerse de, daha ileri basamaklara geçememişler, mayozu oluşturamamışlar ve neticede olasılıkla apoptoza uğramışlardır. Ancak bu çalışmadan bazı önemli sonuçlar da elde edilmiştir: 1) nakledilen insan spermatogoniumları fare Sertoli hücreleri tarafından tanınmışlardır; 2) nakledilen hücreler doğru yere göç ederek seminifer tubüller içerisinde bazal membran üzerinde yerlerini almışlardır; 3) kısa süreli de olsa çoğalabilmişlerdir; ve 4) bir kısım kök hücre 6 ay süreyle yaşayabilmıştır. Belki insan kaynaklı bazı büyüme faktörlerinin

de ya da insan Sertoli hücrelerinin de alıcı testis içerisine verilmeleri, sonucu daha başarılı hale getirebilecektir.

Bu çalışmada her ne kadar tüm spermatogenetik hücre serisinin gelişimi başlanamamış olsa da, insan germ hücrelerinin fare testisleri içerisine nakledilmeleri mümkün görülmektedir. Burada iki yarar söz konusu olabilir. Birincisi; sitotoksik tedavi alacak erkeklerin spermatogonial kök hücreleri dondurularak saklanabilir; ikincisi ise alıcı testise nakledilen erkeklerin germ hücreleri belki daha uygun bir ortama geçmiş oldukları için, daha sağlıklı çoğalarak mayoza girebilir ve burada olgunlaştıktan sonra alınarak ICSI ile erkeğin kendi çocuğu doğurtulabilir.

Birinci şık günümüzde gerçekleştirilmiştir. İnsanda kanser tedavisi öncesi alınan testis dokularının daha sonra otolog transplantasyonu başarıyla yapılmıştır (19). İkinci şık için ise, belki fazla abartılı gibi görülebilir, ama Nagano ve ark. (18) da yorumlarında benzer sonuçlara işaret etmektedirler. Aynı tür hayvanlarda yapılan çalışmalarda, infertilitenin bu yöntemle tedavi edilebileceği ortaya konmuştur. Örneğin 1999'da Nagano ve ark., (20) infertil fare testisinden aldıkları kök germ hücrelerini diğer infertil fareye nakletmişler ve 4 ay sonra bu hücrelerin farklılaştıklarını ve çoğalarak 19 koloni halinde spermatogenezi başlatabildiklerini ortaya koymuşlardır. Daha sonra, infertil farelerden alınan spermatogonium kök hücreleri, diğer infertil mutant fare testisine aktarıldığında spermatogenez başarılmış, mayoz olmuş ve bunun üstüne fertilizasyon da sağlanabilmiştir (21). Burada infertil hayvanda infertilite nedeni germ hücrelerine destek sağlayan çevre dokularındaki bir problem olabilir ve bu nedenle germ hücreleri testiküler ortamı sağlıklı hayvana nakledildiğinde fertilizasyon kapasitelerini tekrar kazanmış olabilirler.

Sonuç olarak, spermatogonial kök hücre transplantasyonu infertil erkeklerin tedavisinde yeni bir ufuk açacak şekilde hızla gelişim göstermektedir. Androloji'nin bu yeni alanı, üzerinde yoğun araştırmaların yapılmasını beklemektedir.

Kaynaklar:

1. Jeong D, McLean DJ, Griswold MD. Long-term culture and transplantation of murine testicular germ cells. *J Androl.* 2003; 24: 661-9.
2. Brinster RL, Avarbock MR. Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91: 11303-7.
3. Bellve AR, Cavigchia JC, Millette CF, O'Brien DA, Bhatnagar YM, Dym M. Spermatogenic cells of the prepubertal mouse. Isolation and morphological characterization. *J Cell Biol.* 1977; 74: 68-85.
4. Meistrich ML, Trostle PK. Separation of mouse testis cells by equilibrium density centrifugation in renografin gradients. *Exp Cell Res.* 1975; 92: 231-44.
5. Grabske RJ, Lake S, Gledhill BL, Meistrich ML. Centrifugal elutriation: separation of spermatogenic cells on the basis of sedimentation velocity. *J Cell Physiol.* 1975; 86: 177-89.
6. Izadyar F, Creemers LB, van Dissel-Emiliani FM, van Pelt AM, de Rooij DG. Spermatogonial stem cell transplantation. *Mol Cell Endocrinol.* 2000; 169: 21-6.

7. Ogawa T, Dobrinski I, Avarbock MR, Brinster RL. Xenogeneic spermatogenesis following transplantation of hamster germ cells to mouse testes. *Biol Reprod.* 1999; 60: 515-21.
8. Avarbock MR, Brinster CJ, Brinster RL. Reconstitution of spermatogenesis from frozen spermatogonial stem cells. *Nat Med.* 1996; 2:693-6.
9. Nagano M, Avarbock MR, Leonida EB, Brinster CJ, Brinster RL. Culture of mouse spermatogonial stem cells. *Tissue Cell.* 1998; 30: 389-97.
10. Watanabe M, Shirayoshi Y, Koshimizu U, Hashimoto S, Yonehara S, Eguchi Y, Tsujimoto Y, Nakatsuji N. Gene transfection of mouse primordial germ cells in vitro and analysis of their survival and growth control. *Exp Cell Res.* 1997; 230: 76-83.
11. Hofmann MC, Hess RA, Goldberg E, Millan JL. Immortalized germ cells undergo meiosis in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91: 5533-7.
12. Brinster RL, Zimmermann JW. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91: 11298-302.
13. van der Meer Y, Huiskamp R, Davids JA, de Rooij DG. Differential effects of fractionated X irradiation on mouse spermatogonial stem cells. *Radiat Res.* 1993; 135: 222-8.
14. Matsumiya K, Meistrich ML, Shetty G, Dohmae K, Tohda A, Okuyama A, Nishimune Y. Stimulation of spermatogonial differentiation in juvenile spermatogonial depletion (jsd) mutant mice by gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment. *Endocrinology.* 1999;140: 4912-5.
15. Dobrinski I, Ogawa T, Avarbock MR, Brinster RL. Effect of the GnRH-agonist leuprolide on colonization of recipient testes by donor spermatogonial stem cells after transplantation in mice. *Tissue Cell.* 2001; 33:200-7.
16. Ogawa T, Arechaga JM, Avarbock MR, Brinster RL. Transplantation of testis germinal cells into mouse seminiferous tubules. *Int J Dev Biol.* 1997; 41: 111-22.
17. Clouthier DE, Avarbock MR, Maika SD, Hammer RE, Brinster RL. Rat spermatogenesis in mouse testis. *Nature.* 1996; 381: 418-21.
18. Nagano M, Patrizio P, Brinster RL. Long-term survival of human spermatogonial stem cells in mouse testes. *Fertil Steril.* 2002; 78: 1225-33.
19. Brook PF, Radford JA, Shalet SM, Joyce AD, Gosden RG. Isolation of germ cells from human testicular tissue for low temperature storage and autotransplantation. *Fertil Steril.* 2001; 75: 269-74.
20. Nagano M, Avarbock MR, Brinster RL. Pattern and kinetics of mouse donor spermatogonial stem cell colonization in recipient testes. *Biol Reprod.* 1999; 60: 1429-36.
21. Ogawa T, Dobrinski I, Avarbock MR, Brinster RL. Transplantation of male germ line stem cells restores fertility in infertile mice. *Nat Med.* 2000; 6: 29-34.

Erkek infertilitesinde spermatogenezi etkileyen genetik faktörler

Tıbbi Biyolog Bilge Özseit

İÜ. İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Reprodüktif Endokrinoloji ve Infertilite Bilim Dalı, IVF Ünitesi

Üremeye yardımcı tedavi yönteminde kullanılan tekniklerin gelişmesi ile ağır erkek infertilitesi nedeniyle tedavi gören çiftlerin çocuk sahibi olma şansı da artmaktadır. Testis biyopsisi ve oosit sitoplazmasına sperm enjeksiyonunun birlikte uygulanması normal şartlarda fertilizasyonu engelleyen sorunların aşılmasını sağlamakta ve takip eden süreçlerde embriyo gelişimi, implantasyon ve gebelik oluşumu ile sonuçlanabilmektedir. Spermatozoa seviyesinde hücre bulunmaması durumunda, çeşitli gelişim evrelerindeki spermatidlerin kullanılması ile yapılan enjeksiyonlarda daha düşük oranlarda olmakla beraber fertilizasyon gerçekleşmekte ve embriyo transferi yapılabilmektedir. Ancak, gebelik oranları daha düşük olarak gözlenmektedir. Kültür ortamına çeşitli faktörlerin eklenmesi ile sperm maturasyonunun sağlanması ve yardımcı üreme tekniklerinde kullanılması (1) infertil hastaların tedavisinde güncel araştırma konuları arasındadır. Gamet gelişimi ve temel düzenleme mekanizmaları hakkında henüz kesin bilgi bulunmamaktadır. İlgili genlerde meydana gelebilecek düzensizlikler sonucunda bu biyolojik süreçlerin ve matür ve fonksiyonel sperm oluşumunun etkilenebileceği düşünülmektedir.

Erkek infertilitesinde rolü olan birçok etyolojik faktör tanımlanmış ve bunların bir kısmının genetik kökenli olduğu belirtilmiştir. Spermatogenez ve sperm maturasyonunu otozom ve cinsiyet kromozomları üzerinde bulunan genlerin birbirleri ile etkileşimi sonucu düzenlenmektedir. İnfertil erkeklerin Y kromozomu üzerindeki kırık noktaların incelenmesi sonucunda bu kromozom üzerinde bulunan genlerin özellikle önem taşıdığı anlaşılmıştır.

Bu derleme kapsamında erkek infertilitesi ile ilişki olan otozomal ve cinsiyet kromozom anomalileri, Y kromozomu mikrodelsiyonları, spermatogenez ve testiküler fonksiyonu etkileyen bazı genler ve sendromlara değinilmektedir. Ayrıca mitokondriyal DNA mutasyonlarının sperm üzerine etkisinden de bahsedilmektedir.

Sayısal kromozom anomalileri

İnfertil erkeklerde mayotik düzensizlikler sık gözlenmektedir. Bu düzensizliklerin oranı ağır oligoastenoospermi varlığında ve FSH düzeyinin yüksek olduğu bazı durumlarda artmaktadır. Bu hastalarda otozom ve cinsiyet kromozomlarında sayısal anomali olan spermiler üretilmekte ve bu spermilerle fertilize olan embriyolarda trizomi, monozomi ve de triploidi gözlenebilmektedir. Kromozom anomalilerinin tekrarlayan düşüklüklerle ilişkisinin bu mekanizma sonucunda olduğu öne sürülmektedir (2).

Erkek infertilitesinde kromozom anomalileri %5,1 oranında gözlenmektedir. Bu oranın büyük bir bölümünü %3,8 ile cinsiyet kromozomları, geriye kalan bölümünü ise otozom anomalileri oluşturmaktadır (3). Genomda fazladan bir X kromozomunun varlığı ile gelişen Klinefelter sendromu %3 oranında gözlenmektedir (3). Bu sendromda hastalar mozaik (46,XY ve 47,XXY) veya mozaik olmayan (47,XXY) genetik yapıda olabilirler. 47,XXY genotipine sahip bireylerde sık olarak azoospermi ve primer testiküler yetersizlik gözlenmektedir. Bazı durumlarda testis biyopsisi ile sperm elde edilebilmekte ve ICSI için kullanılmaktadır (4). Ancak, XXY ve XYY genotipli hastalarda XY, XX ve YY içeren spermatozoa oranlarının artması sonucunda XXY, XYY ve XXX taşıyan embriyolar gelişebilmektedir. Bu durum, ICSI sonrasında hafif olarak arttığı gözlenen cinsiyet kromozom anomalileri için bir açıklama olabilir (2).

Translokasyonlar

Cinsiyet kromozomları ve otozomları içeren ve infertilite ile ilişkili olduğu belirlilen pek çok translokasyon bildirilmiştir. Y kromozomu ve bir otozom arasındaki translokasyon insidansı çok düşük olarak gözlenmektedir. Bununla beraber, akrosentrik olmayan kromozomların translokasyona dahil olması genellikle infertiliteye neden ol-

maktadır (5). Akrosentrik kromozom translokasyonlarının tespit edildiği olgularda, genellikle aile hikayesinin olduğu ve kromozomal değişimin fertilité üzerine az yada hiç etkisinin olmadığı gözlenmiştir (5). Bildirilen olgularda translokasyonlar spermatogenezde sıklıkla mayozu etkileyerek infertiliteye yol açmaktadır.

Y kromozomu mikrolelesyonları

Y kromozomu üzerinde spermatogenezde önem taşıyan pek çok gen mevcuttur. AZF (azoospermi faktörü) bölgesi Y kromozomunun uzun kolunda bulunmaktadır (Yq11). Bu bölgede büyük oranda yeni mutasyon olarak gözlenen mikrolelesyonların spermatogenezde kusura neden olduğu düşünülmektedir (6). Azoospermi ve ağır oligozoospermili infertil erkeklerin %10-15'inde AZF bölgesinde mikrolelesyon tespit edilmiştir (7). Mikrolelesyonların yığılmasına göre AZF bölgesi AZFa, AZFb, AZFc (8) ve AZFd (9) alt bölgelerine ayrılmıştır. Yq11.21 bölgesindeki AZFa delesyonlarında 'sertoli cell only' sendromunun (SCOS) sık gözlemlendiği tespit edilmiştir. Yq11.23'deki AZFb ve AZFc mikrolelesyonları azoospermi ile ilişkilendirilmiştir. Mikrolelesyonların bu klinik bulgularla genelleştirilmesine karşın mutasyonun boyutu ve yerleşimi ile spermatogenik bozukluk arasında tam olarak bağlantı bulunamamıştır. Pozisyonel klonlama stratejisi ile AZFb ve AZFc bölgelerinde spermatogenezde düzenleyici rolü olduğu düşünülen RBM ve DAZ aday genleri izole edilmiştir ve henüz tespit edilememiş başka aday genlerin de olduğu düşünülmektedir. AZFc delesyonları infertil erkeklerin %10-20'sinde gözlenmektedir ve çoğu "de novo" mutasyonlardır (10). AZFc delesyonlarının babadan oğula aktarıldığı da tespit edilmiştir (11).

AZFb ve AZFc mikrolelesyonları testiste spesifik patoloji bulguları ile beraber gözlenmekte ancak, AZFc delesyonlarında testis patolojisinin çeşitlilik gösterdiği bildirilmiştir (12).

Kistik fibroz transmembran regülatör geni

Erkek infertilitesinde genetik olarak tespit edilebilen nedenlerden birisi, bilateral vas deferenslerin konjenital yokluğudur (CBAVD). Tüm erkek infertilitesi olgularının %1-2'sinde ve obstrüktif azoospermi olgularının yaklaşık %6'sında temel infertilite nedenidir (13). İzole CBAVD'li

bireylerde yüksek sıklıkta kistik fibroz transmembran regülatör (CFTR) geninde mutasyon tespit edilmiştir. Bu gen üzerindeki mutasyonlar aynı zamanda beyaz ırkta en sık gözlenen (1/2500) otozomal resesif geçişli hastalık olan kistik fibroza da neden olmaktadır. Kistik fibrozlu erkeklerin %96-97'sinde CBAVD nedeniyle spermatozoa transportunda engel oluşmakta ve azoospermi gözlenmektedir. Kistik fibrozlu erkeklerin sperm parametrelerinde anomalilere rastlanmaktadır (14,15) ancak, bu bireylerdeki bulguların esas olarak nutrisyonel eksiklik veya testiküler obstrüksiyondan kaynaklanabileceği bildirilmiştir (16,17).

Androjen reseptör geni

Androjenler, erkek fenotipinin belirlenmesinde önem taşıyan steroid hormonlardır. Bu hormonlar androjen reseptörü (AR) aracılığı ile etki göstererek ilgili genlerin eksprese olmasını sağlarlar. Xq11-q12 üzerinde bulunan AR geninin mutasyonu 46,XY karyotipli bireylerin feminizan görünümüne ve androjen duyarsızlığı sendromuna yol açmaktadır. Reseptörün aktivitesini tamamen kaybetmediği durumlarda ise androjen duyarsızlığı sendromu daha hafif olarak gözlenmektedir. Buna bağlı olarak, AR mutasyonlarında fenotipik olarak kadın veya genital yapısı belirgin yapıda olmayan olan bireyler, tam veya tam olmayan testiküler feminizasyon, Reifenstein sendromlu bireyler veya infertil erkekler gözlenmektedir (3).

X'e bağlı kalıtımı olan spinal ve bulbar müsküler atrofi (SBMA) veya Kennedy hastalığı, yetişkin yaşlarda gözlenen bir motor nöron hastalığıdır. Etkilenmiş bireyler genel olarak fertil olmakla beraber erken yetişkinlik döneminde hafif androjen duyarsızlığı belirtileri göstermektedir. Beraberinde azoospermi ve testiküler atrofi de gelişebilmektedir. Bu hastalığın, AR geninin 1. eksonundaki polimorfik üçlü tekrarların (CAG) uzunluğunun artması sonucunda ortaya çıktığı tespit edilmiştir (18,19). Üçlü tekrarların uzunluğunun artması ile maskülinizasyonun azalması ve spermatogenezin defektif olması riski de beraberinde artmaktadır (20). Ancak bu etkinin toplumlar arasında fark gösterdiği belirtilmiştir (21,22).

Sendromlar

Bazı sendromlarda spermatogenezin primer olarak etkilendiği gösterilmemekle beraber fenotipik özellik olarak

gözlenen kriptorşidizm, hipogonadizm ve genital anomaliler nedeniyle azoospermi veya oligozoosperminin geliştiği belirtilmiştir. Bu sendromlardan bazıları Noonan Sendromu, Kallmann Sendromu, Bardet-Biedl Sendromu, GBBB sendromu, Denys-Drash ve Frasier sendromlarıdır. Miyotonik Distrofide de testiküler tubuler atrofi gözlenmektedir (3).

DNAI1 ve DNAH5 genlerinin mutasyonu sonucunda gelişen Kartagener Sendromu, aksonem disorganizasyonunun neden olduğu diğer fenotipik özelliklerin yanı sıra hareketsiz spermiler nedeniyle infertilite ile ilişkilidir (23).

Sperm mitokondriyal DNA'sı

Mitokondriler yaşlanma, kontrollü hücre ölümü, metabolizma ve birçok hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. Sperm mitokondriyal DNA (mtDNA) anomalilerinin infertiliteye yol açabileceğine dair artan bulgular bulunmaktadır. Mitokondri DNA'sındaki mutasyonlar ve mtDNA'ya özgü haplogruplar düşük sperm kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (24,25). Anormal sperm örneklerinde ise sperm mtDNA içeriğinde belirgin artış gözlenmiştir (26,27). mtDNA haplogrupları özellikle astenospermi ile ilişkili olarak gösterilmiştir (28,29). Mitokondriyal enerji metabolizmasında bozulma nedeni ile de sperm hareketinin etkilendiği düşünülmektedir (30).

Fertil ve infertil erkeklerde testiküler ve ejakülat spermilerinin karşılaştırılması sonucunda mtDNA mutasyonların ortak olduğu gözlenmiş ancak, obstrüktif azoospermi varlığında bu delesyonların testiküler spermelerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (31). Epididimal sperm ile

karşılaştırıldığında ise testis sperminde daha az oranda nükleer ve mitokondriyal DNA mutasyonu ve fragmantasyonunun olduğu belirtilmektedir (32).

Mitokondri DNA'sından kodlanan ve oksidatif fosforilasyonda rolü olan ATPaz 6 gen mutasyonlarına tek hücre analizi ile spermatozoa seviyesinde rastlanmazken spermatidlerde %7 oranında tespit edilmesi (33) bu genin spermatogenezde önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç

Yardımla üreme tekniklerinin hızla gelişmesi ve bilimsel araştırmaların verdiği bilgiler ışığında günümüzde erkek infertilitesi büyük oranda tedavi edilebilmektedir. Testis biyopsisi ile sperm eldesi, spermin değerlendirilmesi, mikroenjeksiyon ve kriyoprezervasyonun beraberce uygulanması hastaların şansını oldukça arttırmaktadır. Spermatogenez ile ilişkili genlerin tespiti ve bunların birbiri ile etkileşim mekanizmalarının belirlenmesi erkek infertilitesinin tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Spermatidlerin in vitro maturasyonu ve kök hücrelerin farklılaştırılarak testis içine transfer edilmeleri ile ilgili çalışmalar spermatozoa seviyesinde germ hücresi bulunmayan bireylerin kendi genetik özelliklerini aktararak çocuk sahibi olmasına imkan tanımak üzeredir.

Yardımla üreme tekniklerinde genetik anomalili spermilerin kullanılması ile erkek çocuklara genetik kusurun veya infertilitenin aktarılması söz konusudur. Bu nedenle ailelere genetik düzensizlik hakkında detaylı bilgi verilmeli ve gerektiği durumlarda preimplantasyon genetik tanı ve prenatal tanı önerilmelidir.

Kaynaklar:

1. Tesarik J, Greco E, Mendoza C. Assisted reproduction with in-vitro-cultured testicular spermatozoa in cases of severe germ cell apoptosis: a pilot study *Hum Reprod* 2001;16(12):2640-5.
2. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, Garcia F, Veiga A, Aran B, Barri PN, Vidal F, Egozcue J. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update*. 2000 Jan-Feb;6(1):93-105
3. Lissens W. Genetics of male reproductive dysfunction. In *Molecular Biology in Reproductive Medicine* Ed. Fauser BCJM New York, Parthenon Publishing, 1999; 479-504.
4. Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M, Schenker JG, Safran A, Lewin A. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 1998 Jul;13(7):1887-92.
5. Alves C, Carvalho F, Cremades N, Sousa M, Barros A. Unique (Y;13) translocation in a male with oligozoospermia: cytogenetic and molecular studies. *Eur J Hum Genet*. 2002 Aug;10(8):467-74.
6. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of Factors Controlling Spermatogenesis in The Nonfluorescent Portion of The Human Y-Chromosome Long Arm. *Hum Genet*. 1976;34:119-124.
7. Ferlin A, Moro E, Rossi A, Dallapiccola B, Foresta C. The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. *J Med Genet*. 2003 Jan;40(1):18-24.
8. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Grone HJ, Jung A, Engel W, Haidl G Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*. 1996 Jul;5(7):933-43.
9. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Nolt W, Meisner L, Chandley A, Gouchy G, Jorgensen L, Havighurst T, Grosch J. Defining Regions of The Y-Chromosome Responsible for Male Infertility and Identification of a Fourth AZF Region (AZFd) by Y-Chromosome Microdeletion Detection. *Mol Reprod Dev* 1999;53(1):27-41.

10. Vogt PH, Fernandes S. Polymorphic DAZ gene family in polymorphic structure of AZFc locus: Artwork or functional for human spermatogenesis? *APMIS*. 2003 Jan;111(1):115-26; discussion 126-7.
11. Luetjens CM, Gromoll J, Engelhardt M, Von Eckardstein S, Bergmann M, Nieschlag E, Simoni M Manifestation of Y-chromosomal deletions in the human testis: a morphometrical and immunohistochemical evaluation. *Hum Reprod*. 2002 Sep;17(9):2258-66.
12. Calogero AE, Garofalo MR, Barone N, Longo GA, De Palma A, Fichera M, Rappazzo G, D'Agata R, Vicari E Spontaneous transmission from a father to his son of a Y chromosome microdeletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) gene. *J Endocrinol Invest*. 2002 Jul-Aug;25(7):631-4
13. Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol Invest*. 2000 Nov;23(10):684-9
14. Lewis-Jones DL, Gazvani MR, Mountford R. Cystic fibrosis in infertility: screening before assisted reproduction: opinion. *Hum Reprod*. 2000 Nov;15(11):2415-7.
15. Stuhmann M, Dork T. CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia*. 2000 Mar;32(2):71-83.
16. Mak V, Zielenski J, Tsui LC, Durie P, Zini A, Martin S, Longley TB, Jarvi KA. Cystic fibrosis gene mutations and infertile men with primary testicular failure.: *Hum Reprod*. 2000 Feb;15(2):436-9.
17. Ravnik-Glavac M, Svetina N, Zorn B, Peterlin B, Glavac D. Involvement of CFTR gene alterations in obstructive and nonobstructive infertility in men. *Genet Test*. 2001 Fall;5(3):243-7.
18. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77-79
19. Trifiro MA, Kazemi-Esfarjani P, Pinsky L. X-linked muscular atrophy and the androgen receptor. *Trends Endocrinol Metab* 1994 5: 416-421
20. Mengual L, Oriola J, Ascaso C, Balleca JL, Oliva R An increased CAG repeat length in the androgen receptor gene in azoospermic ICSI candidates. *J Androl*. 2003 Mar-Apr;24(2):279-84.
21. Yong EL, Loy CJ, Sim KS. Androgen receptor gene and male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003 Jan-Feb;9(1):1-7
22. Erasmuson T, Sin IL, Sin FY. Absence of association of androgen receptor trinucleotide expansion and poor semen quality. *Int J Androl*. 2003 Feb;26(1):46-51.
23. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science*. 1976 Jul 23;193(4250):317-9.
24. Kao S, Chao HT, Wei YH. Mitochondrial deoxyribonucleic acid 4977-bp deletion is associated with diminished fertility and motility of human sperm. *Biol Reprod*. 1995 Apr;52(4):729-36.
25. Kao SH, Chao HT, Wei YH. Multiple deletions of mitochondrial DNA are associated with the decline of motility and fertility of human spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 1998 Jul;4(7):657-66.
26. May-Panloup P, Chretien M-F, Savagner F, Vasseur C, Jean M, Malthiery Y, Reynier P: Increased sperm mitochondrial DNA content in male infertility. 2003; 18: 550-556
27. Diez-Sanchez C, Ruiz-Pesini E, Lapena AC, Montoya J, Perez-Martos A, Enriquez JA, Lopez-Perez MJ. Mitochondrial DNA content of human spermatozoa. *Biol Reprod*. 2003 Jan;68(1):180-5
28. Ruiz-Pesini E, Lapena AC, Diez-Sanchez C, Perez-Martos A, Montoya J, Alvarez E, Diaz M, Urries A, Montoro L, Lopez-Perez MJ, Enriquez JA. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet*. 2000 Sep;67(3):682-96. Epub 2000 Aug 09.
29. Spiropoulos J, Turnbull DM, Chinnery PF. Can mitochondrial DNA mutations cause sperm dysfunction? *Mol Hum Reprod*. 2002 Aug;8(8):719-21.
30. Ruiz-Pesini E, Diez C, Lapena AC, Perez-Martos A, Montoya J, Alvarez E, Arenas J, Lopez-Perez MJ Correlation of sperm motility with mitochondrial enzymatic activities. *Clin Chem*. 1998 Aug;44(8 Pt 1):1616-20.
31. O'Connell M, McClure N, Lewis SE. A comparison of mitochondrial and nuclear DNA status in testicular sperm from fertile men and those with obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1571-7
32. O'Connell M, McClure N, Lewis SE. Mitochondrial DNA deletions and nuclear DNA fragmentation in testicular and epididymal human sperm. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1565-70.
33. Holyoake AJ, Sin IL, Benny PS, Sin FY. Association of a novel human mtDNA ATPase6 mutation with immature sperm cells. *Andrologia*. 1999 Dec;31(6):339-45.

Üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinin başarısında mitokondriyal ve nükleer sperm DNA incelemesinin önemi

Doç. Dr. Barış Altay, Dr. Kaan Özdedeli
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) günümüzde hemen her çeşit erkek infertilitesinin tedavisine olanak tanımaktadır. IVF'in aksine başarısı sperm konsantrasyonu, motilitesi veya hareketine bağımlı değildir (1). ICSI yöntemi ile fertilizasyonun önündeki hemen tüm doğal engellerin aşılması sonucunda anormal DNA yapısına sahip bir spermin injekte edilmesi ile konjenital anomalilerin insidansında artış riskini gündeme getirmiştir.

ICSI ile dünyaya gelen çocuklarda de novo kromozomal anomali insidansı bazı araştırmacılar tarafından normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur (2,3). Ayrıca ICSI ile doğan bebeklerin mental gelişiminin daha yavaş olduğu bile öne sürülmüştür (4). Bunun yanı sıra ICSI ile genel popülasyona göre artmış majör ve minör konjenital anomali prevalansı da rapor edilmiştir (5). Ancak bunlar sayıların yetersizliği veya farklı sosyoekonomik gruplarda uygulanması gibi faktörler nedeni ile bir netlik kazanmamıştır. Konjenital anomali sıklığında artmayı kromozomal anomaliden çok multipl doğum prevalansında artma nedeni ile olduğu bile öne sürülmüştür (6). ICSI'nin yaygın kullanımı nedeni ile günümüzde testiküler ve epididimal spermelerin rutin olarak kullanımının yanı sıra bazı ülkelerde immatür round spermatidler bile artık kullanılabilir (7,8).

ICSI metodu bize doğal süreçte asla kullanılamayacak sperm ile fertilizasyon sağlama olanağını tanımıştır. IVF döneminde bize sperm seçiminde klinik açıdan oldukça faydalı olan konsantrasyon, motilite ve morfoloji gibi parametreler ICSI söz konusu olduğunda pek anlam ifade etmemektedir. Günümüzde bu konudaki en acil yapılması gereken şeylerden birinin ICSI için uygun spermi seçmemizi sağlayacak kalıcı testler olduğu açık bir gerçektir. İyi kalitede sperm DNA'sı genetik materyalin gelecek kuşaklara sağlıklı olarak geçişini sağlaması açısından gereklidir. Özellikle bu testler ile subnormal kabul edilen semenin kromozomal anomalilere sahip olma oranı yüksek olması nedeni ile (Y delesyonları gibi) DNA incelemeleri ICSI de prognostik test olmaya iyi bir aday olarak görünmektedir.

ICSI yönteminde hasarlı DNA kullanımının etkileri

Bazı çalışmalarda embriyonun genomik aktivitesinin insan embriyolarında sekiz hücreli evreye kadar oluşmaması nedeni ile DNA hasarının fertilizasyon oranını etkilemeyeceği öne sürülmüştür (9,10). Ancak embriyo canlılığı üzerinde negatif paternal etkinin pronükleer evrede, fertilizasyon sonrası daha ilk hücre siklusunda gösterilebildiğini savunan araştırmacılar da mevcuttur (11). DNA fragmentasyonunun pronükleer evrede morfolojik anomalilere sebep olması pek beklenmese de DNA fragmentasyonuna yol açan patolojik sürecin erken paternal etkiye neden olabilecek sperm fonksiyonlarını da etkileyebileceği olasılığı söz konusudur. Bununla beraber sperm DNA anomalilerinin erken dönemde dekondensasyonu önleyebileceği de gösterilmiştir (12). DNA hasarı ile ilişkili ICSI fertilizasyon başarısızlığı bir çok çalışmacı tarafından bildirilmiştir (13,14,15,16). Bu çalışmacılar DNA hasarının insan embriyo preimplantasyon döneminde paternal yan etkinin tanınmasında belirleyici olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

ICSI embriyolarının in vitro olarak IVF embriyolarından daha yavaş büyüme kapasitesine sahip oldukları gösterilmiş olup bu büyüme kapasitesindeki azalmanın en önemli faktörlerinden biri olarak erkek infertilitesi gösterilmiştir. Bu nedenle ICSI de IVF'e oranla artmış gebelik kaybının sperm DNA hasarı ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (17). DNA hasarı ile ilgili diğer öne sürülen tezlerden bazıları ise ICSI sırasında intraselüler sinyal değişiklikleri (18) ve ilk mitotik bölünmelerin bozulması şeklindedir. Ayrıca zigot ve erken klivaj dönemlerinde herhangi bir anomali saptanmayan olgularda ICSI başarısızlığında yapılan DNA testlerinin yüksek oranda fragmente DNA'lı sperme işaret etmesi, sperm DNA hasarının embriyo gelişiminin değişik dönemlerinde de negatif etkilerinin olduğunu işaret etmiştir (19).

DNA testleri ve prediktif güçleri: Moleküler biyolojinin hızlı gelişimi DNA ve kromatin kalite analizinde birçok tekniğin gündeme gelmesini sağlamıştır.

Sperm chromatin structure assay (SCSA): SCSA ejakülatta bakılan bir testtir ve erkek infertilitesinde prognostik bir test olarak kullanılmaktadır. Bu testte anormal kromatin yapısı flow sitometri ile ölçülerek tek zincir (denatüre) DNA ile çift zincir (native) DNA oranı karşılaştırılmaktadır. (20). Denatüre DNA eşik oranı (>%30 denatüre sperm) üzerinde olduğunda fertil çiftlerin gebelik elde etmeleri daha uzun zaman almıştır. SCSA ayrıca bu grup içinde %39 düşüğün saptanmasını sağlamıştır. Ayrıca SCSA ile değerlendirilen semen örneklerinde >%27 değerinden fazla denatürasyon olması durumunda yardımcı üreme teknikleri ile hamilelik oluşmadığı gösterilmiştir (21).

Terminal uridine nick end labeling (TUNEL): 1997 yılında ejakülatta tek veya çift zincir kırıkları olan sperm DNA'sı saptanmasında kullanılan TUNEL testi (22) ile DNA fragmentasyonu ile fertilizasyon arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Günümüzde TUNEL DNA fragmentasyon analizinde yaygın kullanılan değerli bir test kabul edilmekle birlikte açıklanamayan ICSI başarısızlıklarında paternal faktörün iyi bir şekilde analiz edilmesini sağlamaktadır (19).

Comet (Tek hücre jel elektroforezi) testi: DNA hasarı ve onarımının saptanmasında tek hücre jel elektroforezi adıyla da bilinen Comet testi genelde yüksek pH değerlerinde uygulanan faydalı bir testtir. Comet testi tek hücrede DNA hasarı ölçümünü sağlayan ilk yöntemdir (23). Hücre başına 50 tek zincir hasarı gibi az hasar miktarlarını bile saptayabilmektedir. Comet testinin bir diğer önemli özelliği ise sperm gibi heterojen bir hücre popülasyonunda bile DNA hasarına yol açan yanıtları karakterize edebilmesidir. Bu yeteneğini tek tek hücrelerde hasarı değerlendirebilme kapasitesinden almaktadır. Test basit ve ucuz olmakla beraber analiz için birkaç hücre yetebilmektedir. Uygulamaları UV radyasyon etkileri, karsinojenler radyoterapi ve tümör supresyonuna kadar birçok değişik alanı kapsayan çok kullanışlı bir testtir (24). Comet testi in vitro ve in vivo olarak değişik bir çok faktör tarafından indüklenen DNA hasar ve onarımının değerlendirilmesinde çok çeşitli memeli hücrelerinde yapılan çalışmalarda kullanılmaktadır.

Tüm bu nükleer DNA fragmentasyonlarını ölçen teknikler erkek infertilitesinin başarısını değerlendirmede benzer güçlü prognostik etkiye sahiptir.

Mitokondriyal DNA (MtDNA) delesyonları: Hücre çekirdeği hücredeki tek DNA kaynağı değildir. Organel-

ler içinde yalnızca mitokondriler kendi genomlarına sahip olma lüksünü taşımaktadırlar. Mitokondri genomunda yalnızca ekzonlar bulunmaktadır ve genler arasında intronlar yer almamaktadır. Bu nedenle her nokta mutasyonu veya delesyon hücresel respiratuar zincirin mitokondriyal fonksiyonunu etkileyebilme kapasitesini taşımaktadır. MtDNA histonların veya DNA-bağlayıcı proteinlerin koruyuculuğundan da yoksundur (25) ve yalnızca çok ilkel bir tamir mekanizmasına sahip olduğu düşünülmektedir (26). Ayrıca MtDNA çok hızlı replike olabilmeye yeteneğine sahip olup mutasyon oranı nDNA'nın 10-100 katı yüksektir (27).

Çok sayıda MtDNA mutasyonu bir çok genetik hastalıkta etyolojik faktör olarak bildirilmiştir (28,29). Bunların bir çoğu özellikle nörodejeneratif ve nöromusküler hastalıklarla ilişkili olarak bildirilmiştir. Nükleer gen defektlerinin de hücreyi multipl mitokondriyal delesyonlara maruz kalmasını sağlayarak mitokondriyal bozukluklar ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir (30). Ancak ne somatik hücrelerde ne de spermde mtDNA-nükleer DNA (nDNA) ilişkisi belirgin olarak anlaşılmış değildir. Genellikle mtDNA hasarı uzun PCR yöntemi ile saptanmaktadır.

Sperm hücresinde spesifik mtDNA delesyonları yetersiz sperm fonksiyonları ile ilişkilidir. Kao ve ark. 7345 ve 7599 baz çiftlerindeki multipl delesyonların azalmış sperm motilitesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (31). Yine azoospermik ve şiddetli oligozoospermik hastaların testiküler biopsileri ve ejakülatlarında yüksek oranda multipl mtDNA delesyonu saptanmıştır (32). İlginç olarak normal sperm parametrelerine sahip kişilerde de anlamlı oranda mtDNA delesyonları gösterilmiştir (33). O'Connell ise fertil erkeklerin ejakülatlarında sperm örneklerinin sadece %50'sinde wild-type DNA varlığı ile birlikte diğer %50'sinde tek, çift veya multipl delesyonların varlığını göstermiştir (34). Bunun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte türlerin evrimi sırasında spermin paternal DNA'sının erken bir evrede embriyodan çıkarıldığı (35) veya oositin kendi mtDNA'sını koruyan bazı mekanizmaların erkekte sperm diferansiyasyonu sırasında kaybolduğu (36) gibi bazı teoriler ortaya atılmıştır. Bununla birlikte mtDNA'nın replikasyon ve transkripsiyonundan sorumlu bir faktör olan Tfam spermatogenezis sırasında down-regülasyona uğramaktadır (37). Tfam azalmasının fertil ve infertil erkeklerde mtDNA mutasyonu akümülyasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (36).

Testiküler - epididimal sperm ve nükleer DNA fragmentasyonları

Obstrükte azospermi hastalarında proksimal epididimden alınan spermelerin testiküler spermere göre daha fazla DNA fragmentasyonu içermesinin gösterilmesi ile IC-SI'de testiküler sperm kullanılması daha uygun olacağı bazı araştırmacılar tarafından önerilmiştir (34,38). Kazanılmış obstrüktif azospermi vakalarında testiküler sperm ile epididimal sperm kullanımına göre daha yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları da bildirilmiştir (39). Günümüzde halen perkütan epididimal sperm aspirasyonu yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Proksimal epididimin epididimal sperm elde etmek için en sağlıklı kaynak olmasına rağmen buradan alınan örneklerde yüksek oranda ölü veya ölmekte olan spermelerin varlığı (38) ve kronik obstrükte epididimlerde daha distalde ise tamamı ile immotil spermelerin göstermesi (40) büyük olasılıkla caput epididimisin distalinden salınan procathepsin-L gibi proteolitik enzimlerin aktivitesine dayanmaktadır (41). Bununla birlikte kronik obstrüksiyonda ölü sperm oranındaki belirgin artışın, epididimal sıvının dejenere olmakta olan spermelerin akrozomlarından salınan artan konsantrasyonlardaki enzimlerin etkisine karşı koruyucu etkisinin olmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (42). Obstrükte epididimal spermelerde testiküler spermere göre nükleer ve mtDNA hasarında belirgin oranda artış izlenmiş ve mtDNA hasarının da immotilite nedenlerinden biri olabileceği öne sürülmüştür (34).

Obstrüktif azospermi ve testiküler DNA hasarı: Günümüzde halen kesinlik kazanamamış sorulardan biri de obstrüktif azospermide spermatogenezin fertil hastalardan farklı olup olmadığıdır. Nükleer DNA fragmentasyonlarını değerlendiren araştırmacıların bu konu ile ilgili yanıtı obstrüktif azospermik hastalarda testiküler nükleer DNA fragmentasyonlarının fertil popülasyon ile karşılaştırılabilir olduğu ve infertilitenin klasik anlamda bildirildiği üzere basit bir obstrüksiyona dayandığı şeklindedir (34,38). Ancak mtDNA çalışmaları bu hastalarda spermatogenez defektini de göstermektedir. O'Connell obstrük-

tif azospermik erkeklerde testiküler spermde wild-type mtDNA'nın fertil erkeklere göre oldukça düşük insidansla bulunduğunu ve bu grupta fertil popülasyona göre mtDNA delesyonlarının multipl ve çok sayıda görüldüğünü bildirmiştir. Bunun nedenlerini belirtirken mitokondri-nin reaktif oksijen radikallerinin potent bir kaynağı olması nedeni ile bu durumun mutasyonların oluşumunu kolaylaştıran bir mikroçevre yarattığına dikkat çekmiştir. Diğer olası nedenlerden birisi de staz nedeni ile oksidatif stres altındaki testisin veya obstrüksiyona sekonder oluşan lokalize basınç artışının geniş bir dizi mutasyona neden olabileceği şeklindedir (43).

Sonuç:

ICSI tekniğin diğer yardımcı üreme tekniklerinin aksine bir tek hatta immatür spermatidler kullanılarak uygulanabilmesi, daha önce pronostik olarak değerlendirdiğimiz tüm parametreleri geçersiz kılmasının yanısıra araştırmacıları tedavi başarısını değerlendirebilecek ve uygun sperm seçimini sağlayabilecek yeni yöntemler bulmaya itmiştir. Günümüzde moleküler biyolojinin hızlı gelişiminin de etkisi ile ortaya çıkan nDNA ve mtDNA bütünlüğünü değerlendirebilen testler güçlü prognostik faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Artık nükleer DNA bütünlüğünün başarılı ICSI ve IVF sonuçlarını tahmin etmede güçlü prognostik etkisi açık bir şekilde kabul edilmektedir. Benzer şekilde mitonkondriyal DNA delesyonlarının varlığı ile yardımcı üreme tekniklerinin başarısı arasında güçlü bir ilişkinin varlığı da pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Ancak bu testlerin rutin kullanımı yetmişmiş eleman sayısının eksikliği veya özel ekipman gereksinimi gibi sebepler nedeni ile çoğu infertilité merkezinde yapılamamaktadır. Rutin kullanım ile ilgili bir diğer önemli nokta da bu testlerin henüz fertil ve infertil erkek popülasyonlarında klinik eşik değerlerinin henüz belirlenmemiş olmasıdır. Sperm DNA'sı ile ilgili bilgiler arttıkça bu yöntemlerin kullanımı ile ilgili standartlar belirlenebilecek ve bu da uzun vadede yardımcı üreme tekniklerinde artan başarı ve kaliteyi gündeme getirecektir.

Kaynaklar:

1. Nag, ZP, Liu J, Joris H. et al. The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod.* 1995 10: 1123-1129
2. Foresta C, Rossato M, Garolla A, Ferlin A. Male infertility and ICSI: are there limits? *Hum Reprod.* 1996 11: 2347-2348
3. te Velde ER, van Barr AL, van Kooij RJ. Concerns about assisted reproduction. *Lancet* 1998, 351: 1524-1525
4. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM (1998) Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998, 351: 1529-1534

5. Kurinczuk JJ, Bower C Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. *Br Med J* 1997; 315: 1260-1266
6. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod*. 2000;15: 944-948.
7. Shitara H, Kaned, H, Sato A. et al. Selective and continuous elimination of mitochondria microinjected into mouse eggs from spermatids, but not from liver cells, occurs throughout embryogenesis. *Genetics*, 2000;8: 1277-1284.
8. Silber SJ, Johnson L, Verheyen G, Van Steirteghem AC Round spermatid injection, *Fertil Steril.*, 2000;73: 897-900.
9. Twigg JP, Irvine DS, Aitken RJ. Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1998 Jul;13(7):1864-71.
10. Ahmadi A and Ng SC, Fertilizing ability of DNA damaged spermatozoa *Journal of Experimental Zoology* 1999, 248: 696-704
11. Tesarik J, Mendoza C, Greco E. Paternal effects acting during the first cell cycle of human preimplantation development after ICSI. *Hum Reprod*. 2002 Jan;17(1):184-9.
12. Sakkas D, Urner F, Bianchi PG, Bizzaro D, Wagner I, Jaquenoud N, Manicardi G, Campana A. Sperm chromatin anomalies can influence decondensation after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1996 Apr;11(4):837-43.
13. Lopes S, Sun JG, Jurisicova A, Meriano J, Casper RF. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 1998 Mar;69(3):528-32.
14. Host E, Lindenberg S, Smidt-Jensen S. The role of DNA strand breaks in human spermatozoa used for IVF and ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 79(7):559-63.
15. Sakkas D, Manicardi G, Bizzaro D, Bianchi PG. Possible consequences of performing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with sperm possessing nuclear DNA damage. *Hum Fertil (Camb)*. 2000;3(1):26-30.
16. Benchaib M, Braun V, Lornage J, Hadj S, Salle B, Lejeune H, Guerin JF. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod*. 2003 May;18(5):1023-8.
17. Bar-Hava I, Ashkenazi J, Shelef M, Schwartz A, Brengauz M, Feldberg D, Orvieto R, Ben-Rafael Z. Morphology and clinical outcomes of embryos after in vitro fertilization are superior to those after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 1997 Oct;68(4):653-7.
18. Tesarik J, Sousa M, Testart J. Human oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1994 Mar;9(3):511-8.
19. Tesarik J, Greco E, Mendoza C. Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. *Hum Reprod*. 2004 Mar;19(3):611-5. Epub 2004 Jan 29.
20. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, de Angelis P, Claussen OP. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod*. 1999 Apr;14(4):1039-49.
21. Larson KL, DeJonge CJ, Barnes AM, Jost LK, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2000 Aug;15(8):1717-22.
22. Sun JG, Jurisicova A and Casper RF Detection of DNA fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. *Biology of Reproduction* 1997 56: 602-607
23. McKelvey-Martin VJ, Green MH, Schmezer P, Pool-Zobel BL, De Meo MP, Collins A. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. *Mutat Res*. 1993 Jul;288(1):47-63.
24. Fairbairn DW, Olive PL, O'Neill KL. The comet assay: a comprehensive review. *Mutat Res*. 1995 Feb;339(1):37-59.
25. Shoffner JM, Brow, M., Torroni A, Lott MT, Cabell MR, Mirra SS, Beal MF, Yang C, Gearing M, Salvo R et al. MtDNA variants observed in Alzheimer's disease and Parkinson's disease patients. *Genomics*, 17: 171-184
26. Croteau DL, Stierum RH, Bohr VA () Mitochondrial DNA repair pathways. *Mut Res*. 1999, 434: 137-148
27. Pesole G, Gissi C, de Chirico A, Saccone C Nucleotide substitution rate of mammalian mitochondrial genomes. *J Mol Evol*. 1999;48:427-343.
28. Wallace DC Mitochondrial diseases: genotype versus phenotype. *Trends Genet*. 1993, 9: 128-133.
29. Kogelnik AM, Lott MT, Brown MD, Wallace DC MITOMAP: a human mitochondrial genome database-1998 update. *Nucleic Acids Res*. 1998 26: 112-115.
30. Bourgeron T, McElreavey K Mitochondrial Function and Male Infertility. *The Genetic Basis of Male Infertility*. 2000:56-59
31. Kao SH, Choa HT, Wei YH Multiple deletions of mitochondrial DNA are associated with the decline of motility and fertility of human sperms. *Mol Hum Reprod*. 1998, 4: 657-666.
32. St John JC, Cooke ID, Barratt LR () The use of Long PCR to detect multiple deletions in the mitochondrial DNA of human testicular tissue from azoospermic and severe oligospermic patients. *Genetics of Human Male Fertility*, 1997 :566-569.
33. Cummins, J.M., Jequier, A.M., Martin, R., Mehmet, D. and Goldblatt, J. (1998) Semen levels of mitochondrial DNA deletions in men attending an infertility clinic do not correlate with phenotype. *Int. J. And.*, 21, 47-52.
34. O'Connell M, McClure N, Lewis SEM, A comparison of mitochondrial and nuclear DNA status in testicular sperm from fertile men and those with obstructive azoospermia *Human Reproduction* June 2002, Vol. 17, (6),:1571-1577
35. Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, Simerly C, Schatten G. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Nature*, 1999 402: 371-372
36. Reynier P, Chretien M F, Fredrique S, Larcher G, Rohmer V, Barrientos A, Malthiery Y Long PCR analysis of human gamete mtDNA suggests defective mitochondrial maintenance in sperms and supports bottleneck theory for oocytes. *Biochem Biophys Res. Com* 1998. 252: 373-377.
37. Larsson NG, Wang JM, Wilhelmsson H, Oldfors A, Rustin P, Lewandoski M, Barsh GS, Clayton DA Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice. *Nature Genetics*, 1998,18: 231-236
38. Steele EK, McClure N, Maxwell RJ, Lewis SEM (A comparison of DNA damage in testicular and proximal epididymal sperms in obstructive azoospermia. *Mol Hum Reprod*, 1999, 5: 831-835
39. Palmero G, Schlegel P, Hariprashad JJ et al. Fertilisation and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod*. 1999,14: 741-748
40. Silber SJ, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC Fertilizing capacity of epididymal and testicular sperm using intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Reprod. Fertil. Dev.* 1995, 7: 281-293
41. Dacheux JL, Druart X, Fouchecourt S et al. Role of epididymal secretory proteins in sperm maturation with particular reference to the boar. *J Reprod Fertil*. 1998,53: 99-107.
42. Moore H. The influence of the epididymis on human and animal sperm maturation and storage. *Hum Reprod*, 1996,11: 103-110.
43. Hess RA. Effects of environmental toxicants on the efferent ducts, epididymis and fertility. *J Reprod Fertil*, 1998:137

1.3.2004-15.5.2004 ULUSLARARASI KAYITLI İNDEKSLERDE YER ALAN TÜRKİYE ADRESLİ ANDROLOJİ VE KADIN-ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI İLE İLGİLİ YAYINLAR LİSTESİ

PubMed ve Ulakbim veri tabanına dayanılarak hazırlanmıştır. Eseri yayınlanmış, ancak bu listede olmayan araştırmacıların yayın künyelerini mmbasar@hotmail.com adresine iletmeleri rica olunur.

1. Nane I, Tefekli A, Armağan A, Sanlı Ö, Kadioğlu A: Penile vascular abnormalities observed long-term after surgical repair of penile fractures. *Int J Urol* 2004; 11(5): 316-32.
2. Benkhalifa M, Kahraman S, Biricik A, Serteyl S, Domez E, Kumtepe Y, Qumsiyeh MB: Cytogenetic abnormalities and the failure of development after round spermatid injections. *Fertil Steril* 2004; 81(5): 1283-8.
3. Kadioğlu A, Oktar T, Kandıralı E, Kendirci M, Sanlı O, Özsoy C: Incidentally diagnosed Peyronie's disease in men presenting with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004; 29 [Epub ahead of print]
4. Altunrende F, Kim ED, Klein FA, Waters WB: Seminal vesicle cyst presenting as rectal obstruction. *Urology*. 2004 ; 63(3): 584-5.
5. Baksu A, Kabukcuoğlu F, Baksu B, Göker N: Bilateral sertoli cell adenoma and serous cyst in a patient with androgen insensitivity syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 10; 114(1): 104-7.
6. Özkürkçügil C, Yardımoğlu M, Dalçık H, Erdoğan S, Gökalp A: Effect of insulin-like growth factor-1 on apoptosis of rat testicular germ cells induced by testicular torsion. *BJU Int* 2004; 93(7): 1094-7.
7. Apaydın E, Kılı RM, Turna B, Semerci B, Nazlı O: Transrectal ultrasonography-guided echo-enhanced seminal vesiculography in combination with transurethral resection of the ejaculatory ducts. *BJU Int* 2004; 93(7): 1110-2.
8. Bozlu M, Coşkun B, Çayan S, Acar D, Aktaş S, Ulusoy E, Akbay E: Inhibition of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase decreases long-term histologic damage in testicular ischemia-reperfusion injury. *Urology* 2004; 63(4): 791-5.
9. Boran C, Özkan KU: The effect of zinc therapy on damaged testis in pre-pubertal rats. *Pediatr Surg Int* 2004 17 [Epub ahead of print]
10. Noyan V, Yücel A, Sağsöz N: The association of androgenic sex steroids with serum lipid levels in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(5): 487-90.
11. Yılmaz E, Batislam E, Bozdoğan Ö, Başar H, Başar MM: Torsion of an epididymal cyst. *Int J Urol* 2004; 11(3): 182-3.
12. Gökçe G, Bağcıvan I, Kılıcarslan H, Yıldırım S, Gültekin YE, Sarioğlu Y: Relaxation effects of adrenomedullin in isolated rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *BJU Int* 2004; 93(6): 859-62.
13. Bağcıvan I, Gökçe G, Yıldırım S, Sarioğlu Y: Investigation of the mechanism of nicotine induced relaxation in rabbit corpus cavernosum in vitro. *Urol Res* 2004; 6 [Epub ahead of print]
14. Gürsoy S, Başkol M, Özbakır O, Güven K, Keleştimur F, Yücesoy M: Hypothalamo-pituitary gonadal axis in men with chronic hepatitis. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51(57): 787-90.
15. Yeşilova Z, Özata M, Öktenli C, Sanisoğlu SY, Erbil MK, Dağalp K: Effect of supraphysiologic doses of testosterone on fasting plasma total homocysteine concentrations in men with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81(5): 1278-82.
16. Dayangac D, Erdem H, Yılmaz E, Sahin A, Sohn C, Ozguc M, Dork T: Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod*. 2004 May;19(5):1094-100. Epub 2004 Apr 07.
17. Gürdal M, Tekin A, Kireççi S, Şengör F: Intermediate-term functional and cosmetic results of the Snodgrass procedure in distal and mid-penile hypospadias. *Pediatr Surg Int* 2004; 20(3): 197-9 Epub 2004 Apr 03.
18. Yaman Ö, Tokatlı Z, Özdiler E, Anafarta K: Effect of aging on quality of nocturnal erections: evaluation with NPTR testing. *Int J Impot Res* 2004; 16(2): 150-3.

12-16. 5. 2004 Brighton, United Kingdom	7th Congress of the European Federation of Sexuology	EFS Tel: +44 1423 85 78 60 Fax: +44 1423 53 11 66 E-mail: EFS2004@hmc.co.uk Website: www.efs2004.com
24-26. 5. 2004 İstanbul Türkiye	Cinsellik Ve Cinsel Tedaviler V. Ulusal Kongresi "Farklı Yüzleriyle Cinsellik"	İnterium Organizasyon Sıraselviler Cad., Hrisovergi Apt., No: 48/7-8 Taksim-İstanbul Tel: +90 212 292 8808 Fax: +90 212 292 8807
27-31. 5. 2004 Santorin, Greece	3rd Mediterranean Meeting of Andrology	EURO RSCG Incentive/COMM Santé BP 33, 51 route du Port de l'Homme 33360 Latresne, Bourdeaux, France Tel: +33 5 57 97 19 19 Fax: +33 5 57 97 19 15 E-mail: info@comm-sante.com Website: www.ama-andrologie.com
10-12. 6. 2004 Hilton İstanbul Türkiye	Androloji (Kadın-Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi) Yenilikler ve Karmaşık Vakaların Çözümü Sempozyumu	Bros Tourism & Travel Halaskargazi Cad. Uzun Apt. 53/4 Harbiye-İstanbul Tel: +90 212 296 6670 - +90 212 296 7615 Fax: +90 212 296 6671 E-mail: info@brostourism.com
16-19. 6. 2004 Helsinki Finland	30th Annual Meeting of the International Academi of Sex Research (IASR)	Tel: +358 922 30 5123 Fax: +358 961 21 211 E-mail: osmo.kontula@vaes.toliito.fi Web: www.iasr.org
27-30. 6. 2004 Berlin Germany	20th Annual Meeting of the ESHRE	Tel: +49+30 300 66 90 Fax: +49+30 305 73 91 E-mail: eshre2004@cpo-hanser.de Website: www.eshre.com
27. 6- 1. 7. 2004 Whistler, BC Canada	59th Annual Meeting of the Canadian Urological Association	Tel: +1 604 689 3448 Fax: +1 604 633 5054 E-mail: sreid@pgi.com Web: www.cua.org/2004meeting/.
8-9. 7. 2004 London, UK	Sexual Disorders 2004	MA Healthcare Ltd, St Jude's Church Dulwich Road, London SE24 0BP, UK Tel: +44 (0)20 7501 6760 Fax: +44 (0)20 7978 8322 Email: annhaylock@markallengroup.com
28. 7- 1. 8. 2004 Sun City, Pilanesberg South Africa	XXV Biannual Congress of the Urological Association of South Africa	Toucan Communications, Mrs. Traci Mann Tel: +27 11 886 9895 Fax: +27 11 886 9897 Website: www.urosa.co.za
6-9. 10. 2004 Athens Greece	8th International Conference of the International Association for the treatment of Sexual Offenders (IATSO)	Tel: +30 210 89 17 100 E-mail: giotakos@tri.forthnet.gr Website: www.iatsoathens.gr
11-14. 9. 2004 Münster Germany	3rd Eorpean Congress of Andrology (ECA) 16th Congress of German Society of Andrology	Prof. Dr. E. Nieschlag Tel: +49 251 83 56096 Fax: +49 251 83 56093 E-mail: niescl@uni-muenster.de Website: www.3rd-eca.de
22-25. 9. 2004 Wiesbaden Germany	56th Annul Meeting of the German Urological Association	Uerdinger Str. 64, 40474 Düsseldorf, Germany Tel: +49 211 516096-0 Fax: +49 211 516096-6 E-mail: info@dgu.de
2-7. 10. 2004 Antalya Türkiye	18. Ulusal Üroloji Kongresi	Tel: +90 212 232 4689 Fax: +90 212 233 9804 E-mail: uroturk@uroturk.org.tr Website: www.uroturk.org.tr

Ovulasyon indüksiyonunda güncel yaklaşımlar

Prof. Dr. Cihat Ünlü, Uz. Dr. Murat Sönmezer
Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

GİRİŞ

Kronik anovulasyon ve oligoovulasyon, infertilite ve disfonksiyonel uterin kanama gibi kısa vadeli sorunlara neden olabileceği gibi, endometrial neoplazi, osteoporoz, artmış iskemik kardiovasküler risk gibi uzun vadeli sorunlarda da ortaya çıkmaktadır (1-3). İnfertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonu ile normal bir popülasyona yakın ve hatta bazı anovulasyon türlerinde normal popülasyondan fazla oranda gebelik oranları elde edilebilmektedir (4-7). Tedavinin başarısı, hasta seçimi, anovulasyon türü ve diğer infertilite faktörlerinin var olup olmamasıyla yakından ilişkilidir.

Lunenfeld ve Insler tarafından kullanılan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından da kabul edilen anovulatuvar bozuklukların klasifikasyonu; infertilite tedavisinde yararlı bir çerçeve oluşturmaktadır (8) (Tablo 1). Grup I'deki kadınlarda östrojen yokluğu ile beraber amenore bulunmaktadır (hipogonadotropik hipogonadizm). Bu grupta gonadotropin seviyeleri normal veya normalin altındadır. Ayrıca östrojen seviyeleri düşük olup, "progesteron challenge" testi (PCT) sonrasında çekilme kanaması izlenmez. Grup II'nin Grup I'den en önemli farkı endojen östrojenlerin varlığıdır. Bunlarda PCT testi pozitif olarak saptanırken, endojen östrojen sayesinde vajinal mukozada ve servikal mukozada östrojenik etkiler izlenmektedir. Bu grupta menstrül siklus oligomenore nedeni ile düzensiz olarak izlenmektedir. Bu belirtilerden farklı olarak ayrıca açıklanamayan (idiyopatik) infertilitede de ovulasyon indüksiyonu ve superovulasyon yöntemleri kullanılmaktadır.

- a. Grup I hipotalamo-hipofizier yetmezlik:** Bu kadınlarda endojen östrojen sekresyonu yoktur. Prolaktin seviyeleri ise normaldir. FSH normal veya düşük olabilir. Hipotalamo-hipofizier bölgede yer kaplayan lezyon yoktur.
- b. Grup II hipotalamo-hipofizier yetmezlik:** Bu gruptaki kadınlarda menstruel siklusa çeşitli bozukluklar var-

dır. Örneğin; luteal yetmezlik, anovulatuvar sikluslar veya normal endojen östrojen sekresyonu ile birlikte normal prolaktin seviyeleri ile giden amenoreler izlenebilir..

- c. Grup III ovarian yetmezlik:** Endojen östrojen sekresyonu olmayan ve gonadotropin seviyelerinin yüksek, ancak prolaktin seviyelerinin normal olduğu kadınlar bu gruba girerler.
- d. Grup IV konjenital veya akkiz genital yol bozuklukları:** Endometriumun mevcut olduğu ancak östrojen ve progesteron çekilme kanamasına cevap vermeyen kadınların olduğu gruptur.
- e. Grup V hiperprolaktinematik grup:** Hipotalamo-Hipofizier bölgede yer kaplayan lezyonun olduğu hiperprolaktinematik grup.
- f. Grup VI hiperprolaktinematik grup:** Hipotalamo-Hipofizier bölgede yer kaplayan lezyonun olmadığı hiperprolaktinematik grup.
- g. Grup VII normoprolaktinematik grup:** Hipotalamo-Hipofizier bölgede yer kaplayan lezyonun olan normoprolaktinematik grup

Açıklanan bu endikasyonlarda yaklaşık yarım yüzyıldır kullanılan ve reproduktif endokrinolojide büyük gelişmelere yol açan yöntemler temelde medikal ve cerrahi olarak incelenir. Bu yöntemlerden medikal yöntemler her geçen gün değişen uygulama protokolleri ve yardımcı üreme tekniklerinde kullanımıyla büyük öneme sahiptir

A. Östrojen antagonistleri (Klomifen sitrat)

1967'den bu yana Amerika'da kullanılan bir dietilstilbestrol benzeri olan klomifen sitrat (CC) oral yoldan kullanılan nonsteroidal bir trifenil etilen türevidir (9,10). İki izomeri enklomifen sitrat, zuklomifen (aktif) formu oluşmaktadır (11). Östrojene çok benzeyen bu madde östrojen reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Etkisi tam olarak bilin-

mese de, hipotalamik intrasellüler reseptörlere bağlanarak ve reseptörlerin yenilenmesini engelleyerek negatif “feed-back” etkisini azalttığına inanılmaktadır (12). Bozulan “negatif feed-back” sayesinde GnRH salgılanması aktive olur ve GnRH amplitüdları artar. Parsiyel östrojen agonisti olarak etki gösteren CC’ın deneysel olarak kanıtlanmış primer etki yeri hipotalamus olsa da, uterus, vajen veya serviks üzerindeki anti-estrogenik etkilere sahiptir. Hayvan deneylerinde direkt olarak hipofiz üzerindeki etki ile GnRH salınımının arttığı gösterilmiştir (13,14). Ayrıca overlerde de, östrojen olmayan durumlarda granüloza hücrelerinin LH reseptörlerinin FSH tarafından stimülasyonunu artırır. Etkisi kısa olmasına rağmen %5’i 15 gün içinde atılır, geri kalanı ise 6 hafta sonra dahi saptanabilmektedir.

Klomifen sitrata spontan veya progesteron ile indüklenmiş menstruel kanamanın 2-5. günlerinde başlanır (15). Başlama günü ve tedavinin başarısı arasında herhangi bir bağlantı bulunamamıştır. CC ile yapılan standart ovulasyon indüksiyonunda başlangıç dozu günde 50 mg, kullanım süresi ise 5 gündür. In vitro fertilizasyonda (IVF) daha erken başlama ile daha çok ovaryan yanıt beklense de, standart ovulasyon indüksiyonunda daha yüksek dozlarda başlamaya gerek yoktur. 50 ve 100 mg olarak kullanılan CC dozlarında gebelik oranları benzerdir. Ayrıca, 100 mg/gün olarak kullanıldığında daha ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Hastalarının yaklaşık %50’si 50 mg. ile gebe kalırken, %20’si 100 mg. ile gebe kalmaktadır. İlk siklusta ovulasyon sağlamaz ise doz 200 mg, eğer hala ovulasyon sağlamamış ise CC dozu 50 mg daha artırılarak 250 mg.’a kadar çıkılabilir (16). Yüksek dozda 3-4 siklus kullanıma rağmen sonuç alınmaz ise bırakılmalıdır. Çiftlere son kullanılan dozdan 3-5 gün sonra 1 hafta süre ile koitus önerilir. Tedavi monitorizasyonu pahalı olduğu için ultrason veya estradiol ile izlemeye gerek yoktur. Klomifen ile indüklenmiş sükluslarda bazal vücut ısı izlemi çok önemlidir. Luteal faz araştırması ve kısa luteal faz gibi durumlarda doz artırılması veya deksametazon eklenmesi düşünülebilir. Klomifen sikluslarında hCG uygulaması, son dozu takiben 7 gün sonra folikül maturasyonunun en yüksek olduğu noktada siklus ortasında LH pikini sağlamak amacıyla 5.000-10.000 IU intramusküler olarak uygulanabilir (17). Serum estradiol düzeylerinin veya folikül boyutlarının takibi optimum zamanlama ve normal ovulasyonun yakalanabilmesi için önemlidir. hCG en bü-

yük folikül çapı 18 mm’yi aştığı zaman yapılmalıdır. CC ile ovulasyon oranları %80, kümülatif gebelik oranları ise %40 dolaylarındadır (18,19). İndüklenmiş ovuluar bir siklusta gebelik oranı %20-25’tir. İnfertiliteye neden olabilecek başka bir problemi olmayan hastada kümülatif gebelik oranı ise %60-75’tir.

Klomifen’e yanıt vermeyen hastalarda tedavi seçenekleri

- a. Klomifene glikokortikoid ekleme
- b. Klomifen tedavisinin uzatılması
- c. Tedavi öncesi supresyon yapılması
- d. Klomifene bromokriptin ekleme
- e. Gonadotropinler
- f. Letrozole

B. Eksojen gonadotropinler

Son yıllarda eksojen gonadotropin tedavisinin uygulama şeklinde ve endikasyonlarında bazı değişiklikler olmuştur. Human menopozal gonadotropinler (hMG) postmenopozal kadınların idrarından purifiye edilmek sureti ile, veya son yıllarda genetik mühendisliği sayesinde rekombinant teknoloji ile üretilmektedir. Rekombinantlar preperatlar homojendir ve yabancı cisim içermezler. Ayrıca subkütan olarak da kullanılabilir.

Bu gün için kullanılan gonadotropinler şu şekilde sıralanabilir:

- a. Human menopozal gonadotropin HMG
- b. Saf FSH folikül stimule edici hormon (p-FSH)
- c. Rekombinant FSH (recFSH)
- d. Human koryonik gonadotropin (hCG)

B.1. Human menopozal gonadotropinler

Yaklaşık 20 yılı aşkın bir zamandır klinik kullanımda olan preperatlardır. Bir ampul içinde standart olarak 75 ünite FSH ve 75 ünite LH bulunmaktadır (20). hMG kullanım endikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

Pulsatil GnRH tedavisine yanıt vermeyen WHO Grup I anovulasyon olguları

- a. Klomifen sitrat + kortikosteroid tedavisine ovulasyon veya gebelikte yanıt vermeyen WHO Grup II olgular

- b. İdiyopatik infertilitede ampirik olarak
- c. IVF ve embriyo transferi uygulanacak kadınlarda kontrollü hiperstimulasyonda
- d. Erkek infertilitesinde intra uterin inseminasyonunda adjuvan olarak
- e. Minimal veya hafif endometriosisde ampirik olarak

hMG intramüsküler, intravenöz veya subkütan olarak uygulanabilmektedir. Bugün için yaygın kullanım şekli günlük intramüsküler olmakla birlikte, subkütan olarak kullanılan preparatlar da son zamanlarda yaygın bir kullanım alanı kazanmıştır. İntramüsküler uygulamada folliküler yanıtı göre günlük doz saptanması (kişiselleştirilmiş rejim) veya düşük doz yaygınlık kazanmıştır. Kişiselleştirilmiş rejimde tedaviye ortalama olarak kişinin kilosu ve yaşına bağlı olarak mensin 3-6 günlerinde 2-3 ampulle başlanır ve serum östrodiol düzeyi 500 pg/ml olana kadar doz azaltılır veya artırılır (20,21). Normal bir stimülasyonda östrodiol izlemi 7. gün, ultrason izlemi ise tedavinin 5. günlerinde başlanır. Dominant folikül 8-10. günlerde belirlenir. Serum estradiol düzeyi 500 pg/ml'nin üzerine çıkınca, ultrasonografik izleminde en büyük folikül çapı 18-20 mm'yi geçtiğinde veya folikül başına düşen estradiol düzeyi 200-300 pg/ml'ye ulaştığında I. mayoz bölünmenin tamamlanması amacı ile hCG yapılır. Hiperstimülasyon ve çoğul gebelik riski yönünden estradiol 500 pg/ml'in üzerinde veya 3-4 adetden fazla ≥ 14 mm'lik folikül saptanması durumunda siklus bırakılmalı ve IVF'e geçilmelidir.

Düşük doz hMG kullanımı ise özellikle son yıllarda yaygınlık kazanmıştır (22). Bu özellikle polikistik over sendromuna sahip (PCOS) hastalarda monofoliküler yanıt için avantajlıdır. Bu da çoğul gebelik ve hiperstimülasyon riskini azaltmaktadır. Burada kadının yaşı ve kilosuna bakılmaksızın 75 IU hMG ile başlanır, doz 1 hafta uygulandıktan sonra ultrason ile folliküler yanıtı bakılır, eğer 10 mm üzerinde follikül var ise aynı şekilde doza devam edilir. Foliküller 10 mm'nin altında ise doz 1,5 ampul (87.5 IU) veya 2 ampule (150 IU) çıkarılarak tedavi 1 hafta daha kullanılır ve tekrar değerlendirilir. hCG uygulama kriteri ise diğer uygulamalar ile aynıdır. Bu uygulama ile %80 monofoliküler yanıt alınmakta ve çoğul gebelik ile hiperstimülasyon riski anlamlı olarak azalırken, diğer rejimlerle gebelik şansı arasında belirgin bir farklılık olmadığı izlenmektedir.

HMG kullanımından farklı olarak, pürifiye FSH kullanımları da vardır. hCG uygulaması ise 10,000 veya 5000 IU intramüsküler tek doz, veya bölünmüş dozlarda 1500-2000 IU olarak uygulanmaktadır. Bu iki uygulama arasında gebelik oranları açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Luteal fazı desteklemek amacı ile tekrarlayan sikluslarda progesteron düzeyleri 10 ng/ml altında olanlara hCG bölünmüş dozlarda 10,000 IU, takiben 3,6,9. günlerde 1500-2000 IU olarak önerilmektedir. Ayrıca luteal faz desteği amacı ile oral, intramüsküler veya intravajinal progesteron da kullanılabilir (23,24).

Klomifen sitrat ile birlikte hMG uygulaması da söz konusudur. Öncelikle siklusun 3-7 günleri arasında klomifen başlanırken, siklusun 5. gününden itibaren 150 IU hMG başlanmaktadır. Bu uygulama ile kullanılan hMG dozu %50 oranında azalmaktadır. Yine pulsatil olarak 90 dakikada bir iv. 6-9 IU hMG uygulaması denenmişse de, bu uygulama günümüzde yaygın değildir.

WHO grup I olgularda 6 siklus hMG tedavisi ile %90'a varan kümülatif gebelik oranları bildirmiştir (20). Ancak Grup II klomifene dirençli vakalarda kümülatif ovulasyon oranları %85-90'lardadır. Yine grup II hastalarda 6 siklus- ta gebelik oranı %40-50'a inerken, çoğul gebelik ve hiperstimülasyon riski de artmaktadır. Grup II PCOS'lu vakalarda diğer gruplara göre hiperandrojenizme bağlı olarak yanıt değişkendir ve abortus riski de daha yüksektir.

B.2. Rekombinant FSH

Günümüzde 2 ayrı rekombinant gonadotropin preparatı kullanılmaktadır: follitropin- α (Gonal-F) ve follitropin- β (Puregon). Rekombinant gonadotropinlerin üriner preparatlara göre belirgin bazı üstünlükleri bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi, heterojen bir idrardan purifikasyon sonucu elde edilen preparatlardan farklı olarak daha homojen olmalarıdır (25). Rekombinant preparatlarda ilaçlar ve metabolitleri ile kontaminasyon riski yoktur ve antigonadotropin antikörlere karşı serokonversiyon izlenmez (26, 27)

Rekombinant preparatların daha saf olması nedeni ile ovulasyon indüksiyonunun daha belirgin bir şekilde kontrol edilmesi ve yanıtın önceden tahmini mümkün olmaktadır. Böylece de başarılı siklus sayısında bir artışa neden olmakta ve aşırı yanıt nedeni ile daha az sayıda siklus iptali olmaktadır. Gerçekten de bazı yazarlar CC dirençli

WHO grup II hastalarda recombinant FSH'in daha etkin olduğunu (daha az FSH dozu ve daha kısa tedavi süresi) öne sürmektedir (28,29)

Rekombinant FSH tedavisi sonrasında hCG uygulaması ile ilk başarılı gebelik 1993 yılında bildirilmiştir (30). Daha yakın bir zamanda CC reziztan PCOS'na sahip olan 11 hastaya 50 IU/gün rFSH (Puregon) uygulanmış ve bu hastalardan 6'sında ovulasyon izlenirken, 2 gebelik elde edilmiş 4 hastada ise aşırı yanıt nedeni ile iptal izlenmiştir (31). İki günde bir 100 IU rFSH'in (Puregon) kullanıldığı başka bir çalışmada ise aynı grup hastalarda unfoliküler gelişim elde edilmiştir (32).

C. Aromataz inhibitörleri

Son zamanlarda ovulasyon indüksiyonu amacı ile aromataz inhibitörleri kullanım alanına girmiştir. Aromataz P450, androjenik maddelerin östrojenik maddelere dönüşümünde görev alan bir enzimdir. Testosterondan estradiol, androstenediondan ise östron oluşumunda görev alır.

Letrozole 1990 yıllarında geliştirilmiş potent ve yüksek derecede selektif üçüncü kuşak bir aromataz inhibitörüdür. Letrozole kompetitif olarak aromataz enzim inhibisyonuna neden olur ve yaklaşık olarak 48 saatlik bir yarı ömrü vardır (33). Letrozole plazma estradiol, östron ve östron sülfat düzeylerinde anlamlı bir süpresyona neden olur. 0.1-5g/gün dozlarında ileri evre postmenopozal meme kanserinin tedavisinde tamoksifenden daha etkin olduğu öne sürülmüştür (34,35;36).

Siklik aktivite gösteren Bonnet maymunlarında letrozolün çok sayıda folikül oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (37). Klinik çalışmalarda ise letrozolün tek başına veya FSH ile kombine olarak ovulasyon indüksiyon amaçlı kullanılabileceği gösterilmiş ve kötü yanıt veren hastalarda yanıtı arttırılabileceği öne sürülmüştür (38). Letrozolün CC'den farklı olarak endometrial paternde olumsuz bir etkiye neden olmadığı öne sürülmektedir (39). Ayrıca gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunun yapıldığı intrauterine inseminasyon sikluslarında preovulatuvar folikül sayısını arttırdığı öne sürülmüştür (40).

Kaynaklar:

1. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003;24:302-12.
2. Elliott JL, Hosford SL, Demopoulos RI, Perloe M, Sills ES. Endometrial adenocarcinoma and polycystic ovary syndrome: risk factors, management, and prognosis. *South Med J.* 2001;94:529-31.
3. Zborowski JV, Talbott EO, Cauley JA. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the impact on bone. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28:135-51.
4. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2003;9:429-49.
5. van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2003;80:1086-93.
6. Ghosh C, Buck G, Priore R, Wackowski-Wende J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2003;80:328-35.
7. Branigan EF, Estes MA. A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1424-8.
8. Fluker MR, Urman B, Mackinnon M, Barrow SR, Pride SM, Yuen BH. Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization groups I and II ovulatory disorders. *Obstet Gynecol.* 1994;83:189-96.
9. Messinis IE, Milingos SD. Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 1997;3:235-53.
10. Schellen TM. Clomiphene treatment in male infertility. *Int J Fertil.* 1982;27:136-45.
11. Szutu M, Morgan DJ, McLeish M, Phillipou G, Blackman GL, Cox LW, Dollman W. Pharmacokinetics of intravenous clomiphene isomers. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27:639-40.
12. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1993;59:532-8.
13. Schuiling GA, Moes H, Koiter TR. Effect of clomiphene citrate on the in vitro release of LH and FSH by the pituitary gland of the long-term ovariectomized rat pretreated with LRH or with LRH and oestradiol benzoate. *Acta Endocrinol.* 1986;113:35-41.
14. Shimizu I, Terakawa N, Aono T, Tanizawa O, Matsumoto K. Clomiphene citrate induces pituitary GnRH receptors in ovariectomized rats: its possible role in induction of ovulation. *Acta Endocrinol.* 1986;111:179-84.
15. Marrs RP, Vargyas JM, Shangold GM, Yee B. The effect of time of initiation of clomiphene citrate on multiple follicle development for human in vitro fertilization and embryo replacement procedures. *Fertil Steril.* 1984;41:682-5.
16. Sovino H, Sir-Petermann T, Devoto L. Clomiphene citrate and ovulation induction. *Reprod Biomed Online.* 2002;4:303-10.
17. Schmidt-Sarosi C, Kaplan DR, Sarosi P, Essig MN, Licciardi FL, Keltz M, Levitz M. Ovulation triggering in clomiphene citrate-stimulated cycles: human chorionic gonadotropin versus a gonadotropin releasing hormone agonist. *J Assist Reprod Genet.* 1995;12:167-74.
18. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000057.
19. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update.* 1997;3:359-65.
20. Ecochard R, Mathieu C, Royere D, Blache G, Rabilloud M, Czyba JC. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2000;73:90-3.
21. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod.* 1999;14:698-703.
22. Ku SY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Kim JG, Moon SY. A pilot study of the use of low dose human menopausal gonadotropin in ovulation induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109:55-9.
23. Weissman A, Loumaye E, Shoham Z. Recovery of corpus luteum function after prolonged deprivation from gonadotrophin stimulation. *Hum Reprod.* 1996;11:943-9.

24. Golan A, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Caspi E, Ron-El R. Human chorionic gonadotrophin is a better luteal support than progesterone in ultrashort gonadotrophin-releasing hormone agonist/menotrophin in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod.* 1993;8:1372-5.
25. Hugues JN. Recombinant human follicle-stimulating hormone: a scientific step to clinical improvement. *Reprod Biomed Online.* 2001;2:54-64.
26. Recombinant Human FSH Study Group. Clinical assessment of recombinant human follicle-stimulating hormone in stimulating ovarian follicular development before in vitro fertilization. Recombinant Human FSH Study Group. *Fertil Steril.* 1995;63:77-86.
27. Out HJ, Mannaerts BM, Driessen SG, Coelingh Bennink HJ. Recombinant follicle stimulating hormone (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Hum Reprod Update.* 1996;2:162-71.
28. Mercan R, Mayer JF, Walker D, Jones S, Oehninger S, Toner JP, Muasher SJ. Improved oocyte quality is obtained with follicle stimulating hormone alone than with follicle stimulating hormone/human menopausal gonadotrophin combination. *Hum Reprod.* 1997;12:1886-9.
29. Coelingh Bennink HJ, Fauser BC, Out HJ. Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH; Puregon) is more efficient than urinary FSH (Metrodin) in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective, multicenter, assessor-blind, randomized, clinical trial. European Puregon Collaborative Anovulation Study Group. *Fertil Steril.* 1998;69(1):19-25.
30. Hornnes P, Giroud D, Howles C, Loumaye E. Recombinant human follicle-stimulating hormone treatment leads to normal follicular growth, estradiol secretion, and pregnancy in a World Health Organization group II anovulatory woman. *Fertil Steril.* 1993 Oct;60(4):724-6.
31. Hayden CJ, Rutherford AJ, Balen AH. Induction of ovulation with the use of a starting dose of 50 units of recombinant human follicle-stimulating hormone (Puregon). *Fertil Steril.* 1999;71:106-8.
32. Buckler HM, Robertson WR, Anderson A, Vickers M, Lambert A. Ovulation induction with low dose alternate day recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod.* 1999;14:2969-73.
33. Pfister CU, Martoni A, Zamagni C, Lelli G, De Braud F, Souppart C, Duval M, Hornberger U. Effect of age and single versus multiple dose pharmacokinetics of letrozole (Femara) in breast cancer patients. *Biopharm Drug Dispos* 2001;22:191-7.
34. Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, Porter L, Nabholz J, Xiang X, Brady C. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19: 3357-66.
35. Dowsett M, Jones A, Johnston SR, Jacobs S, Trunet P, Smith IE. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995;1:1511-5.
36. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-9.
37. Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN, Bhatnagar S, Moudgal RN. Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;61:157-66.
38. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002;77, 776-80.
39. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril.* 2002;78:280-5.
40. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2003;80:1325-9.

İnmemiş testis, herni ve hidrosel ile birlikte bulunan epididimal anomaliler

Dr. Ali Ersin Zümrütbaş, Doç. Dr. Tarkan Soygür
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Epididim, hassas ve kompleks yapısı ile spermelerin kritik matürasyon ve depolanma süreçlerinden geçtikleri bir organdır. Epididimin anatomik varyasyonları sayısızdır ve literatürde özellikle inmemiş testis, inguinal herni ve hidrosel başta olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili epididim anomalileri tarif edilmiştir (1). Özellikle inmemiş testisi olan hastalardaki infertilitenin, beraberinde bulunan epididim anomalileri ve dolayısıyla obstrüktif durumlar ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede, literatürde yer alan çalışmalar gözden geçirilerek, özellikle patent prosesus vajinalis ile ilişkili olarak hidrosel, herni ve inmemiş testisli hastalardaki epididim anomalileri ve olası sonuçları anlatılmaktadır.

İnmemiş testis ve epididim anomalileri

Epididimin, testislerin inmesindeki rolü her zaman tartışmalı bir konu olmuştur (2). Literatürde yer alan farklı çalışmalarda, inmemiş testislerde %36-79 oranında epididim anomalileri bildirilmektedir (Tablo-1) (2). Normalde, epididim, testisin skrotuma yerleşmesinde rol alan gubernakulumla tutunduğu için, bir epididim anomalisi durumunda testisin normal olarak inmesinin gerçekleşmesinde sorun olabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte, çeşitli serilerde vas deferens ve epididimi olmamasına rağmen, normal skrotal lokalizasyonlu testise sahip birçok hasta yer almak-

tadır. Yapılan hayvan deneylerinde epididimal agenezi sonrasında testiküler atrofi geliştiği gösterilmiştir. Her ne kadar bu bulgu, testisin gelişebilmesi için testis-epididim ilişkisinin gerekli olduğunu vurgulamakta ise de, aynı deneylerde, epididimal ageneziden etkilenmiş olan testislerin çoğunun normal lokalizasyonlarına indiği görülmüştür (3).

Orşiopeksi yapılan hastaların önemli bir kısmı sonunda infertilite sorunu ile karşı karşıya kalmaktadır ve bu konuda epididim anomalilerinin belirgin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Dahası, bu anomalilerin aynı zamanda testisin inmesine de engel olabileceği belirtilmektedir (4).

Testisin normal olarak inebilmesi için çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir; bunlar arasında normal bir gubernakulum, epididim, intra-abdominal basınç ve gubernakulumun genitofemoral sinir tarafından uyarılması sayılabilir (2). Patent prosesus vajinalis ile birlikte bulunan normal lokalizasyonlu testislerin %50'sinde epididimin testise anormal bir şekilde tutunduğu göz önünde bulundurulacak olursa, inmemiş testisle birlikte bulunan epididim anomalilerinin, bu olayın bir sebebi değil, yalnızca beraberlik gösteren bir durum olduğu düşünülebilir. Aslında bu tür epididim anomalilerin patogenezi tam olarak bilinmemektedir ancak embriyonik testislerde testosteron üretimindeki eksikliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, farklı tiplerde epididim anomalilerinin insidansının testisin pozisyonuna göre çeşitli farklar

Tablo 1. Farklı serilerde inmemiş testisle ilişkili olan epididim anomalileri ve oranları (2).

Referanslar	Epididim Anomalileri			
	Testis Sayısı	Patent Prosesus No./Toplam (%)	Kısmen Patent Prosesus No./Toplam (%)	Toplam No. (%)
Elder (2)	115	68/96 (71)	3/19 (16)	71 (62)
Minigberg ve Schlossberg (4)	70	38/49 (78)	8/21 (38)	46 (66)
Gill ve ark. (6)	187			81 (45)
Heath ve ark. (7)	132	21/28 (75)	21/104 (20)	42 (30)
Koff ve Scaletsckyc (9)	82			65 (79)
Marshall ve Shermata (11)	42			15 (36)

gösterdiği saptanmıştır. Varela-Cives ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (5), testisin daha kaudal pozisyonda olduğu durumlarda, anomali sıklığının daha az olduğu, ayrıca kriptorşid erkeklerde kontralateral tarafta da %19 oranında (6) epididim anomalisi olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, patent prosesus vajinalis durumunda, oblitere prosesus vajinalise oranla daha sık epididim anomalisi görüldüğü belirtilmiştir. Bu bulgu, daha önce yapılan benzer çalışmalarla (2,4,7) da uyumlu bulunmuştur.

Barthold ve Redman'ın yaptıkları çalışmada (8) ise, epididim anomalileri ve prosesus vajinalis ilişkisi incelenmiş ve epididim anomalisi insidansının prosesus vajinalisin kapanma derecesi ile doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür. Anomaliler, inmemiş testislerde (%72), normal lokalizasyonlu olanlara (%34) göre daha fazladır. Bununla birlikte, her iki grupta da epididim anomalilerinin insidansı, aynı tarafta patent prosesus vajinalisi olanlarda (%80 inmemiş, %50 normal lokalizasyonlu testis), tam ya da parsiyel kapalı olanlara (%42 inmemiş, %29 normal lokalizasyonlu testis) göre daha fazladır. En sık görülen anomali ise kaput ve/veya kauda epididimisin testise tam tutunmamış olmasıdır. Koff ve Scaletsky, ektopik ve kriptorşid testisi olan toplam 82 hastada yaptıkları çalışmada, en sık epididim anomalisinin uzun, loop-şeklinde (%79.3) olduğunu, bunu testis ve epididimin birbirinden ayrık olmasının (%45.1) izlediğini bulmuşlardır (9).

Aynı tarafta patent prosesus vajinalisi olan kriptorşidizmlı hastalarda, germ hücresi matürasyonunun bozulma insidansı daha yüksek rapor edilmiştir (8). Buna ek olarak, hormonal tedaviye cevap alınmış olan kriptorşid testislerde prosesus vajinalisin kapanma ve epididimin de normal olma oranlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Buradaki son iki veri iki şekilde değerlendirilebilir. Ya hormonal tedavi prosesus vajinalisin kapanmasını ve epididim matürasyonunun gerçekleşmesini sağlamaktadır, ya da normal bir epididim ve kapalı bir prosesus vajinalisle birlikte olan kriptorşid testisler hormonal tedaviye daha iyi yanıt vermektedir (8).

İnguinal herni, hidrosel ve epididim anomalileri:

Prosesus vajinalis, gubernakulum testisle birlikte hareket eden, testisin skrotuma inişi sırasında önderlik ederek, iniş için potansiyel bir boşluk yaratan, periton katlantısıdır. Testisin inişi tamamlandıktan sonra, sıklıkla doğum sonrası, normalde kapanır. Kapanmasının olmaması ya da ge-

cikmesi durumunda ise klinik olarak herni ya da hidrosel ortaya çıkmaktadır. Elder, yaptığı çalışmada, hidrosel ya da hernisi olan hastalarda, prosesus vajinalisi açık olanlarda epididim anomalilerinin daha sık görüldüğünü bildirmiştir (2). Kendine ait seride, hidroselle ilişkili epididim anomalisi oranını %31 olarak vermektedir. Bununla birlikte, prosesus vajinalisin açık olduğu vakalarda, epididim anomalisi oranı %50 iken, prosesus vajinalisin kısmen kapalı olduğu vakalarda bu oran % 10'a kadar düşmektedir.

Turek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, inmemiş testis dışındaki ameliyatlarda (inguinal ya da skrotal eksplorasyon), en sık görülen epididim konfigürasyonunun loop-şeklinde epididim (%84) olduğu belirtilmektedir (1). En sık görülen ikinci konfigürasyon ise epididimin testise tamamen tutunmuş olmasıdır (%12.5). Elder'in çalışmasında ise, hidrosel ve herni ile birlikte en sık görülen anomalinin kauda epididimisin testis alt polüne anormal şekilde tutunması olduğu ifade edilmektedir. Aynı çalışmada, inmemiş testisle karşılaştırıldığında, hidrosel ve hernide görülen epididim anomalilerinin daha dar bir spektrumda yer aldığı belirtilmiştir.

Burada dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, hidro-selektomi yaparken, patent prosesus vajinalis diseksiyonu sırasında olası epididim ve/veya vazal hasarın gerçekleşebilmesidir. Bu çocukların önemli bir kısmında epididimin, testise anormal şekilde tutunduğu ve eğer kese eksize edilmeye çalışılırsa, epididimin hasar görebileceği unutulmalıdır (2). Ross ve Flom, hidrosel operasyonu sonrası azoospermik hale gelmiş olan 3 vaka bildirmişlerdir (10). Dolayısıyla, hidrosel ya da hernisi olan çocuk hasta grubunda, intraskrotal cerrahi sırasında epididime iatrojenik hasar vermek için özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmaların ışığında, inmemiş testisli olgularda epididimal anomalilerin sıkça birlikte görülebildiği açıktır. Testis ne kadar proksimal yerleşimli ise ve patent prosesus vajinalis de olaya eşlik ediyorsa anomali insidansı artıyor gibi durmaktadır. İnmemiş testise neden olan faktörlerden birisi de bu tip epididimal anomaliler midir? Yoksa bu anomaliler de inmemiş testise yol açan patolojinin bir sonucu mudur? sorusunun cevabı net değildir. Diğer taraftan, testisi normal olarak inmiş çocuklarda da anomalik epididim-testis birleşmeleri ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Yani bazı olgularda bu hatalı birleşme normalin bir varyasyonu gibi durmaktadır. Ancak literatür verileri epididimal anomali varlığının spermatogenezdeki bozulmadaki artışla birlikte olduğunu destekler niteliktedir.

Kaynaklar:

1. Turek PJ, Ewalt DH, Snyder HM, Duckett JW: Normal Epididymal Anatomy In Boys. *J Urol* 1994;151: 726-727.
2. Elder JS: Epididymal Anomalies Associated With Hydrocele/Hernia And Cryptorchidism: Implications Regarding Testicular Descent. *J Urol* 1992;148: 624-626.
3. Marshall FF, Ewing LL, Zirkin BR and Cochran RC: Testicular Atrophy Associated With Agenesis Of the Epididymis in the ACI Rat. *J Urol* 1982;127: 155.
4. Miningberg DT, Schlossberg S: The Role Of Epididymis In Testicular Descent. *J Urol* 1983; 129: 1207-1208.
5. Varela-Cives R, Bautista-Casasnovas A, Gude F, Cimadevila-Garcia A, Tojo R, Pombo M: The Predictive Value Of Inguinal Herniography For The Diagnosis And Treatment Of Cryptorchidism. *J Urol* 2000;163: 964-967.
6. Gill B, Kogan S, Starr S, Reda E, Levitt S: Significance Of Epididymal And Ductal Anomalies Associated With Testicular Malescent. *J Urol* 1989;142: 556-558.
7. Heath AL, Man DW and Eckstein HB: Epididymal Anomalies Associated With Malescent Of Testis. *J Ped Surg* 1984;19: 47.
8. Barthold JS, Redman JF: Association Of Epididymal anomalies With Patent Processus Vaginalis In Hernia, Hydrocele and Cryptorchidism. *J Urol* 1996;156: 2054-2056.
9. Koff WJ and Scaletsky R: Malformations Of The Epididymis In Undescended Testis. *J Urol* 1990;143: 340-343.
10. Ross LS and Flom LS: Azoospermia: A Complication of Hydrocele Repair In a Fertile Population. *J Urol* 1991;146: 852.
11. Marshall FF, Shermata DW: Epididymal Abnormalities Associated With Undescended Testis. *J Urol* 1979;121: 341-342

Varikosek cerrahisi

Doç. Dr. Selami Albayrak, Op. Dr. Önder Cangüven
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Varikosek pampiniform pleksusun anormal dilatasyonu olup, erkek nüfusun %15'inde, primer infertil erkeklerin %35'inde, sekonder infertil erkeklerin %70'inde görülen ve üroloji pratiğinde önemli yeri bulunan bir durumdur (1). Erkek infertilite tedavisinde en çok uygulanan tedavi metodu varikoselektomidir. Varikoselektomi uzun süre ayakta durmağa bağlı varikosek kaynaklı skrotal ağırlık hissi veya ağrı nedeni ilede uygulama alanı bulmaktadır.

Testisin ve skrotal yapıların venöz drenajı internal spermatik, eksternal spermatik, gubernaküler, kremasterik, vaz deferens venleri ile sağlanmaktadır (2). Dilate eksternal spermatik ven görülme sıklığı %16-93 oranında bildirilmiş olup; nüks varikosek oluşumunda önemli olabileceği gözardı edilmemelidir (3-4). Varikoselektomi ameliyatı, yaklaşım seviyesine göre subinguinal, inguinal, suprainguinal; uygulanan tekniğe göre konvansiyonel, mikrocerrahi; yaklaşım şekline göre ise açık veya laparoskopik olarak sınıflandırılmaktadır.

Subinguinal (Marmar): Marmar ve arkadaşları tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır (5). Dış inguinal halkanın hemen altından yapılan kesi ile eksternal oblik aponevrozu açmadan pampiniform pleksusa ulaşılmaktadır. Postoperatif dönemde az ağrı olması, lokal anestezi ile rahatlıkla yapılabilmesi en önemli avantajıdır. Subinguinal bölgede daha fazla ven olması ve internal spermatik arterin iki veya daha fazla dala ayrılması en önemli dezavantajlarıdır. Yüksek inguinal yaklaşımlara göre daha zordur, ve tecrübe gerektirir. Daha önce inguinal yaklaşım ile opere edilen, zorunlu lokal anestezi endikasyonu olan hastalarda uygulanmasını önermek en doğrusudur.

Inguinal (Ivanissevich): Inguinal kanalın tam üzerinden yapılan kesi ile eksternal oblik aponevrozu açılarak kord elemanlarına ulaşılır. Kord askıya alınarak eksternal spermatik venler varsa bağlanarak kesilir. Kord açılarak vaz deferens ve ona ait damarlar, internal spermatik arter korunur. Lenfatik zincir korunmaya çalışılırken internal spermatik venler (ISV) bağlanarak kesilir. Bu aşamada üro-

log iki uç arasında bir denge kurabilmelidir. Bir taraftan, hidrosel oluşumundan korunmak için lenfatiklere çok nazik davranılmalıdır; diğer taraftan da, bu nazik davranış rezidüel ven bırakma zafiyetine düşürmemelidir.

Suprainguinal (Retroperitoneal, Palomo): Anterior superior ilyak spine' ın yaklaşık olarak 1 cm medial ve 1 cm kaudalinden yapılan kesi ile eksternal ve internal kas tabakaları ayrılarak iç inguinal halkanın kranyaline düşülür. Vaz deferens ayrıldıktan sonra kalan kısmın tamamının bağlanması standart Palomo'dur. Nüks %2-15, Hidrosel %0-25 olarak bildirilmektedir (6-7). Eksternal oblik fasyanın açılması nedeni ile postoperatif dönemde azda olsa ağrı hissedilir.

Subinguinal, inguinal ve suprainguinal yaklaşımlarda mikroskobik 4 - 15X büyütmelemler kullanılarak mikrocerrahi işlem gerçekleştirilebilir. %1'lik papaverin solüsyonunu ile operasyon bölgesinin irrigasyonu internal spermatik arterin daha iyi görülmesine yardımcı olur. Lenfatik zincirin korunmasına hidrosel oluşumunu azaltacağından dikkat edilmelidir.

Yukarıda anlatılan teknikler açık olarak yapılabilen iken, suprainguinal (Retroperitoneal, Palomo) teknik laparoskopik olarak da uygulanabilmektedir.

Laparoskopik varikoselektomi: Açık retroperitoneal yaklaşımdakine benzer avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Laparoskopik varikoselektominin potansiyel komplikasyonları açık tekniklere göre daha ciddidir, bunlar iç organ, barsak yaralanmaları, hava embolisi, peritonit gibi bulgulardır. Genel anestezi gerekliliği dezavantaj operasyon sonrası ağrının az olması avantaj olarak görülebilir. Ekstraperitoneal ve transperitoneal laparoskopik yaklaşımlar arasında operasyon süresi, arter-ven ayırımında ve morbidite yönünden fark bulunmamıştır (8).

Laparoskopik Palomo varikoselektominin operasyon süresi ise 25-56 dakika arasında değişmektedir (9). Yapılan bir ankette Birleşik Devletlerdeki laparoskopik kullanan 510 Ürolog'un bu uygulamada %12.1'lik yeri varikoselek-

tomi almaktadır (10).

Konvansiyonel yaklaşımlarda hidrosel oluşma sıklığı %3-20 arasında değişmektedir, mikrocerrahi ile bu oranın %5'in altına düştüğü gözlenmektedir (11).

Üroloji pratiğinin önemli bir bölümünü işgal eden varikosektomi, günümüze kadar çok çeşitli tekniklerle uygulanmıştır. Varikoselin nüks olması sebeplerini araştıran yazarlar, şant olabileceklerini düşündükleri bazı venleri de bağlayarak nüks insidansını araştırmışlardır. Bunlara en iyi örnek genişletilmiş ven ligasyonudur. Burada inguinal kesi ile girilerek internal ve eksternal spermatic venlere ilave olarak gubernaküler venlerde bağlanmıştır (12).

Optik büyütmenin daha yaygın kullanımıyla cerrahi tekniklerin giderek mükemmelleştiğini, nüks oranlarının azaldığını, hidrosel oluşumunun neredeyse hiç görülmediğini ve infertilite tedavisindeki etkinliğinin arttığını görmekteyiz. Hidrosel oluşumu, ameliyat sırasında lenfatik damarların zarar görmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Erken postoperatif dönemde venöz dönüşün sağlanması için yeni kollaterallerin oluşumu süresince bir miktar skrotal ödem ve künt vasıflı skrotal ağrı olabilmektedir. Ancak lenfatik damarların sağlam kaldığı olgularda bu süreç ya hiç yaşanmamaktadır ya da hafif atlatılmaktadır. Hidrosel oluşumu ise, doğrudan uygulanan cerrahi tekniğin kalite-

siyle orantılıdır. Zira varikosektomi cerrahisinde amaç sadece ven ligasyonudur. Eğer ameliyat optik büyütme kullanılmadan yapılmışsa, cerrah, rezidüel ven bırakmak endişesi ile seçici olmadan, spermatic venlerle birlikte lenfatikleri de bağlamış olabilir. Bu tarz davranış postoperatif hidrosel oluşumunu davet eder. Bunun tersi de problem üretebilir. Cerrah, hidrosel gelişebilir kaygısıyla rezidüel ven arama konusunda daha az ısrarlı olabilir. Bu da varikosektomi nüksünü kolaylaştırır. Bu problem optik büyütme enstrümanlarının kullanılmadığı yıllarda daha sık görülmekteydi. Postoperatif hidrosel oluşumu literatürde %0-33 arasında bildirilmektedir. Bu geniş aralık, hidrosel gelişiminin doğrudan cerrahi tekniğin inceliğine bağlı olduğunun delilidir. Nitekim, optik büyütmenin rutin kullanılmaya başladığı yıllardan sonra postoperatif hidrosel gelişimi neredeyse ortadan kalkmıştır.

Varikoseli bulunan infertil erkekte sperm parametrelerini düzeltmek ilk hedefimiz ise de, operasyon sırasında ve sonrasında oluşacak komplikasyonları önceden tahmin edebilmeli ve tekniğimizi bu açıdan da gözden geçirmeliyiz.

Sonuç olarak varikoselin cerrahi tedavisi ile hastaların çocuk sahibi olma şansını arttırmaktayız. Bizim açımızdan karar vermemiz gereken nokta hangi varikosektomi operasyonunda daha başarılı olduğumuzdur.

Kaynaklar:

1. Goldstein M. Campbell's Urology. Eighth edition. Philadelphia, Saunders Company, 2002; 1532-87.
2. Wishahi MM. Anatomy of the spermatic venous plexus (pampiniform plexus) in men with and without varicocele: Intraoperative venographic study. J Urol 1992; 147: 1285.
3. Goluboff ET, Chang DT, Kirsch AJ, Fisch H. Incidence of external spermatic veins in patients undergoing inguinal varicocelelectomy. Urology 1994; 44: 6.
4. Hopps CV, Lemer ML, Schlegel PN, Goldstein M. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. J Urol 2003; 170: 2366-70.
5. Marmar JL, Praiss D. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. Fert. Ster 1985; 43: 583.
6. Riccabona M, Oswald J, Koen M, Lusuadi L, Radmayr C, Bartsch G. Optimizing the operative treatment of boys with varicocele: sequential comparison of 4 techniques. J Urol 2003; 169(2): 666-8.
7. Oswald J, Korner I, Riccabona M. The use of isosulphan blue to identify lymphatic vessels in high retroperitoneal ligation of adolescent varicocele-avoiding postoperative hydrocele. BJU Int 2001; 87: 502.
8. Demirci D, Gulmez I, Hakan NA, Ekmekcioglu O, Karacagil M. Comparison of extraperitoneoscopic and transperitoneoscopic techniques for the treatment of bilateral varicocele. J Endourol 2003; 17: 89-92.
9. Itoh K, Suzuki Y, Yazawa H, Ichiyanagi O, Miura M, Sasagawa I. Results and complications of laparoscopic Palomo varicocelelectomy. Arch Androl 2003; 49: 107-10.
10. Kaynan AM, Lee KL, Winfield HN. Survey of urological laparoscopic practices in the state of California. J Urol 2002; 167(6): 2380-6.
11. Sanchez-de-Badajoz E, Diaz-Ramirez F, Vara-Thorbeck C. Endoscopic varicocelelectomy. J Endourol 1990; 4: 371-75.
12. Albayrak S, Can C, Sarica K. Extended vein ligation: A new aspect of the surgical treatment of varicocele. Urol Int 1993; 51: 220-24.

Sperm kriyoprezervasyonu: Endikasyonları, metod ve sonuçları

Anger JT, Gilbert BR, Goldstein M
J Urol. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1079-84.

1776 da İtalyan fizyolog Lazaro Spallanzani tarafından temelleri atılan spermin kriyoprezervasyonu son 30 yılda önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Likit nitrojen (-38°F/-196°C) içinde depolama standart teknik haline gelmiş ve ortama kriyoprotektan içeren genişleticiler eklenmiştir. Kriyoprezervasyonun spermatozoa üzerindeki en önemli etkisi motilitede yaptığı azalmadır. Bu etki, teknik anlamda kaydedilen tüm ilerlemelere rağmen oluşmaktadır. Kriyoprezervasyon esnasındaki selüler haraplanmanın en önemli nedeni intrasellüler buzlanma oluşumudur. Hücre yaşamı ortamdaki koruyucu maddelerin içeriğine bağlı olduğundan, bunu sağlamak için pek çok koruyucu madde geliştirilmesi yoluna gidilmiştir.

Gliserol ve propanediol gibi kriyoprotektan maddeler tuz konsantrasyonunu düşürerek ve donmamış su fraksiyonunu arttırarak donmaya bağlı hücre haraplanmasını önlerler. Sonuçta ozmotik stres düşürülmüş olur. Spermin yaşamı, yüksek gliserol konsantrasyonlarının sabit soğutma yüzdellerinde kullanımı sonucunda artmaktadır. Teknik olarak yapay stimulanlar; örneğin pentoksifilin ve 2-deoksiadenozin, önemli derecede kriyoprezerve edilmiş spermilerin hareket özelliklerini arttırır. Hipoosmotik swelling (şişme) testi, canlı spermeleri seçmek amacıyla güvenli bir biçimde kullanılabilir.

Kriyoprezervasyonda esas olan soğutma işlemlerinin uygun koşulda ve derecede yapılmasıdır. Yavaş hızda soğutma işlemi yaklaşık 1.5 saat kadar sürer. Ancak yeni geliştirilen ultra-hızlı dondurma yöntemleri ile bu süre 5 dakikaya kadar düşürülmüştür. Dondurma sonrasında sperm örnekleri HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından araştırılmak üzere en az 6 ay karantinaya alınır. Evli çift-

lerde erkekten alınan sperm örneği bankadaki diğer örneklerde kontaminasyon yaratmayacaksa karantinaya alınmaz.

Yapılan çalışmalar da göstermiştir ki, pentoksifilin ve 2-deoksiadenozin gibi stimulan maddelerin kullanılması na rağmen kriyoprezervasyon sperm kalitesini düşürmektedir, sperm hızını azaltmaktadır. Bunun yanında, düşük sperm kalitesine sahip erkeklerden alınan taze sperm ve kriyoprezerve edilmiş spermiler ile yapılan invitro fertilizasyon çalışmalarında gebe kalma oranları arasında belirgin fark saptanmamıştır. İntrauterin inseminasyonda kriyoprezerve spermilerle gebe kalma oranının taze spermilerle gebe kalma oranından düşük olduğu gösterilmiştir. Taze spermilerin hamileliği 3 kez daha fazla indüklediği anlaşılmıştır. Taze spermiler 676 siklusta 128 gebe kalma oranına sahip iken, kriyoprezerve spermiler 1200 siklusta 60 gebelik oranına sahiptir.

Kriyoprezervasyon yardımcı üreme tekniklerinin ilerlemesinde devrim niteliğinde bir uygulamadır. Bu teknikle spermilerin dış ortamda korunma koşulları optimize edilmiştir. İntra uterin inseminasyon tekniğinde taze sperm kullanmayla, donmuş sperm kullanma arasında negatif yönde belirgin bir fark varken; ICSI'de bu fark gözlenmemiştir. Kriyoprezervasyon tekniği ek cerrahi tekniklere olan gereksinimi azaltmış, tekrarlanan IVF/ICSI sikluslarında etkinliği arttırmıştır. Bunun yanında sistemik kemoterapi veya radyoterapi alan ve fertilité kaybı riski ile karşı karşıya olan hastalar için umut kaynağı olmuştur.

Çeviri:

Prof. Dr. Bülent Alagöl

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uroloji AD

Dondurulmuş immatür testis dokusunun transplantasyonu ve in vitro mikroiinseminasyonu sonrası doğum

Shinohara T, Inoue K, Ogonuki N, Kanatsu-Shinohara M
Hum Reprod. 2002 Dec;17(12):3039-45.

Kemoterapi ve radyoterapiye giden prepubertal erkek onkoloji hastaları için fertilitenin korunması acil bir problemdir. Bu hastaların dondurulacak olgun spermeleri olmadığı için fertilitelerinin korumasında henüz etkili bir yöntem yoktur. Bu çalışmada immatür fare ve tavşan testislerinden alınan birer parça doku donduruldu, çözündü ve fare testislerine nakledilmiştir. Spermatogenezin varlığı histolojik olarak incelendi. Hem fare hem de tavşan testis dokularının alıcı fare testisinde spermatogenezi yeniden başlatabildiği izlendi. Böylece gerek syngeneik gerekse xenogeneik transplantasyondan sonra olgun sperm üretiminin gelişebildiği ortaya konmuş oldu. Donmuş-çözünmüş transplantlardan elde edilen matür spermeler kullanılarak in vitro mikroiinseminasyon yapıldığında ise canlı doğum sağlandı. İlginç olarak, xenogeneik taşıyıcı bir fareye yapılan tavşan spermi transplantasyonu sonrası da, bu tavşan sperminden yavru doğurtulabildi.

Bu çalışmada, syngeneik ve xenogeneik alıcılarda kriyoprezervasyonu takiben alıcı testise nakledilen immatür testiküler dokularda spermatogenezin başlayabildiği ortaya konmuştur. Burada sperm kaynağı için donör transgenik fare olarak C57BL/6Tg14 (act-EGFP) hayvanlar kullanıldı. Alıcı olarakda C57BL/6(B6) fare kullanıldı. İmmünolojik rejeksiyondan kaçınmak için, ICR nude fare sağlandı. 6 haftalık alıcı fareye, onkoloji hastalarında oluşan spermatogenez hasarına benzetmek amacıyla, endojen spermatogenezi tahrip etmek amacıyla tek bir enjeksiyon Busulfan (44 mg/kg, i.p.) verildi. Transplantasyon için, alıcı fareler anestezi aldıktan sonra orta hat abdominal insizyon uygulanarak testisler dışarıya alındı. İnce forsepsler kullanılarak, tunika albugineada küçük bir kesi yapıldı ve tek bir greft, testiküler parankimin 2-3 mm içine yerleştirildi.

Tüm testiküler parçalarda transplantasyonu takiben spermatogenez gösterilebildi. Spermatogenez paterni ve yapısı morfolojik olarak normal görünümdeydi. Ortalama

olarak, donör seminifer tübüllerinin %54'ünde spermatogenez başladı, ve 100 seminifer tübülün 80'inde çoğu matür spermeleri içeriyordu. Bu sonuçlar, donör testiküler parçaların donmuş-çözünmüş prosedürlerle yaşadığını ve kimyasal olarak kastre edilmiş alıcı testislerin içinde transplantasyondan sonra sperm üretmek için farklılaştığını göstermektedir.

Donmuş-çözünmüş testis parçalarından yavru doğup doğamayacağını anlamak amacıyla yapılan in vitro mikroiinseminasyonda 123 embriyo (%53) uterus içine implante edildi ve 12 alıcıdan toplam 62 yavru (%25) doğdu.

Deneylerin 2. aşamasında, xenogeneik fare alıcılarına transfer edilmiş taze veya donmuş-çözünmüş tavşan testiküler parçalarındaki spermatogenezinin oluşturulması araştırıldı. Greftler sağlıklı ve vaskülarizeydi. Sonuçta, spermatogenez 27 taze transplantın 20'sinde (%74) ve 20 donmuş transplantın ise 18'inde (%90) meydana geldi. Her iki transplatda da matür tavşan spermi bulundu. Bu sonuçlar, hem taze hem de donmuş-çözünmüş tavşan testiküler parçaların immün yetmezlikli fare alıcılarına transplantasyondan sonra spermatogenezi başlatabileceğini göstermiştir.

Bu çalışma; (i) syngeneik ya da xenogeneik hastalara kriyoprezervasyon sonrası transplantasyon yapılan testis dokusunda spermatogonia/gonositlerden köken alan spermatogenez gelişebildiğini ve (ii) mikroiinseminasyon sonrası bu spermelerden yavru elde edilebileceğini göstermiştir. En göze çarpan sonuç ise, alıcı farelerde geliştirilmiş tavşan spermi kullanarak xenogeneik yavrunun oluşturulmasıydı.

Çeviri:

Dr. Ali Ayyıldız

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

Modifiye bir ICSI yöntemi: Baş membranı zarar görmüş spermin 3-4 mm kalınlığında bir pipet ile injeksiyonu

Yong HY, Pyo BS, Hong JY, Kang SK, Lee BC, Lee ES, Hwang WS
Hum Reprod. 2003 Nov;18(11):2390-6

Geleneksel ICSI'de sperm immobilizasyonu ve injeksiyon öncesinde plazma membranının hasarlanması, oosit aktivasyonunu tetikleyen çözünür sperm içeriklerini serbestleştirdiğinden, başarılı bir fertilizasyon için gereklidir. Geleneksel ICSI'de motil bir spermatozoon, sperm kuyruğunun farklı yönlerde manipülasyonu ile; örneğin skorlama sırasında, ezilme ile, şiddetli süpürme sırasında, çok sayıdaki piezo akımları ile veya injeksiyon pipetine çok sayıda aspirasyonlar ile mekanik olarak immobilize edilmektedir. Kimyasal bir ajan olan polivinil prolidin (PVP), injekte edilmiş oositlerin sağkalımı ve gelişimi üzerinde zararlı etkisi olsa da, bir çok laboratuvar tarafından sperm hareketlerini yavaşlatmak ve sperm kuyruğunun kırılmasını kolaylaştırmak için kullanılmaktadır. Ancak çözünür sperm faktörlerinin serbestleşmesi ancak sperm baş membranın hasarlanması ile mümkün olmaktadır. Şu an için sadece Triton X-100 ve DTT sperm baş membranına hasar verdiği bilinen kimyasal ajanlardır, ancak injeksiyon sonrasında oosit gelişimi üzerinde zararlı etkileri vardır. Konvansiyonel ICSI'de ise sperm başını hasara uğratan herhangi bir mekanik yöntem bilinmemektedir.

Bu çalışmada ağız ile ayarlanan açık uçlu bir aspirasyon tüpüne bağlı 3-4 µm'lik bir injeksiyon pipeti, bir injektör ve PVP tedavisi olmaksızın bir spermatozoonu almak için kullanılmış. Modifiye ICSI tekniğinin kullanılabilirliği ve etkinliği sperm baş dekonkonsasyonu, erkek pronükleus oluşumu ve blastokist aşamasına kadar embriyo oluşumu izlenerek değerlendirilmiş ve bu yöntemin etkinliği konvansiyonel IVF ve ICSI ile karşılaştırılmıştır.

Yeni elde edilmiş genç domuz overleri %0.9 NaCl içinde 3 kez yıkandıktan sonra immatür oositler 18 no. hipotermik iğne ile aspire edilmiş. Foliküler içerik 15 ml konikal bir tüp içine alındıktan sonra, süpernatant atılmış. Sedimentteki kumulus oosit kompleksleri (KOK) %0.01 polivinil alkol içeren tyrod laktat-HEPES mediumunda (TLH) 3 kez yıkandıktan sonra, >3 tabaka kompakt kumulus hücreleri tarafından çevrelenmiş ve ooplazması düzgün

granüler olarak izlenen oosit KOK'leri in viro maturasyon (IVM) için seçildi. IVM için Earle tuzları, L-Glutamine, NaHCO_3 , glukoz, Na piruvat, L-sistein, kanamisin, EGF, 5IU/mL PMSG ve %10 porkin foliküler sıvısı (pFF) içeren doku kültür mediumu (TCM-199) kullanılmış. 1600g'de 30dk. santrifüjü takiben süpernatant alınarak 1.2 ve 0.45 µm'lik filtreleden ardışık olarak geçirilmiş. pFF daha sonra 20°C'de saklanmak üzere depolanmış. 30-50 gruptuk KOK'ler 500 µm IVM mediumunda 39°C'de nemli atmosferde %5 CO_2 ve %95 hava ortamında kültüre edilmiş. 22 saat kültürü takiben KOK'ler PMSG ve hCG olmayan IVM ortamına transfer edilerek 20 saat daha kültür edilmiş.

IVF ve ICSI için donmuş-çözölmüş domuz spermleri kullanılmış. Modifiye ICSI yönteminde ince cidarlı bir borosilikat mirotüpü (dış çap: 1.0 mm, iç çap: 0.9 mm) bir mikroçekici kullanılarak çekildi. Kapiller tüpün keskin ucu bir mikroforjun platin-iridyum bir flamanının üzerinde 30° açı yapacak şekilde eğilendirilmiş. İnjesiyon pipetinin ucunda, tutucu pipetin açık ucundan içeri doğru iterek ve ucu hemen ICSI öncesi eğip kırarak bir çok düzensiz kısa çıkıntılar içeren bir açıklık oluşturulmuş. Bu şekilde iç çapı 3-4 µm olan bir injeksiyon pipeti oluşturulmuştur Motil spermatozoolar, bir mikroskop altında ve mikromanipulator kullanarak, ancak injektör olmadan, pipet ucunu sperm kuyruğu ya da başına yakın doğru hareket ettirerek açık uçlu bir tüp sistemine bağlı 3-4 µm'lik injeksiyon pipetine aspire edilmiştir. Spermatozoon ilk olarak kuyruk ya da baş tarafından aspire edildi ve spermin ekvatoryel bölgesi injeksiyon pipetinin ucunda takılı olarak kaldı. Sadece bir damlanın kenarında yakalanmış olan motil spermatozoalar oosit içeren damlalar içine taşındı, oosit stoplazması içine direkt olarak injekte edilerek, ağız ile düzenlenen tüp sistemini açarak stoplazmik içerik ile doğru bir şekilde karıştırıldı.

Spermatozoon aspire edildiği zaman ilk olarak kuyruk injekte edildi. Konvansiyonel ICSI (%55.7) ya da IVF (%63.5) ile karşılaştırıldığında modifiye ICSI tekniğinde

(%80) oosit stoplazmasında daha sık oranda dekondanse olmuş sperm başı izlendi ($p<0.001$). Sağkalım, bölünme ve blastokist aşamasına kadar ulaşan embriyo gelişim oranları modifiye ICSI yöntemde (sırası ile; %71.7, 60.6, 17.5), konvansiyonel ICSI (sırası ile; 48.1, 48.7, 10.5) ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Erkek pronükleus oluşumu ise, modifiye ICSI ve IVF'de konvansiyonel ICSI ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptandı (sırası ile; %50.7, 39.7, 27.9). İlk aspirasyonu baş ya da kuyruktan yapılmış olan spermelerde erkek pronükleus oluşumu ve blastokist aşamasına kadar ulaşan embriyo oranlarında herhangi bir farklılık izlenmedi.

Bu çalışmada modifiye ICSI tekniğinde, domuzlarda,

konvansiyonel ICSI işleminde gerçekleştirilen spermatozonun takip edilmesi, yakalanması ve immobilize edilmesi ile sperm kuyruk membranına hasar verilmesi işlemlerine gerek duyulmamıştır. Bu çalışmada konvansiyonel ICSI'de gerçekleştirilen gereksiz işlemleri içermeyen ve daha etkin olarak bulunan modifiye ICSI tekniğinin yeterli derecede güvenilir olduğu bildirilmekte ve konvansiyonel ICSI'ye alternatif bir teknolojik gelişme olarak sunulmaktadır.

Çeviri:

Prof Dr. Cihat Ünlü, Uz. Dr. Murat Sönmezer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Metal şelatörler ile sperm motilitesi değiştirilebilir

Wroblewski N, Schill WB, Henkel R
Fertil Steril. 2003 Jun;79 Suppl 3:1584-9.

Başarılı fertilizasyon için motilite, sperm fonksiyonları arasında en önemli ve gerekli fonksiyon olup, in vitro fertilizasyon için prediktif değeri vardır. Spermatozoa motiliteyi oluşturmak için yüksek yeterlikte mekanizmalar ve bunlara gerekli birkaç enerji kaynağı içeren oldukça ince bir sitoplazmaya sahiptir. Kinetik enerji ise aksonem ile oluşturulmaktadır. Spermatozoların içerdiği ek yapılar aksesuar fiberler ya da dış yoğun fiberler (DYF)'dir. DYF'ler medulla ve korteksi içeren, birkaç yapısal proteinden oluşan ve temel parçanın %60'ı boyunca uzanan, ekstrasellüler disülfid köprülerini oluşturarak epididimal maturasyonda yapısal stabilizasyonu ve kuvveti sağlayan yüksek miktarda sistein içeren yapılardır. Bu epididimal güçlenme spermatozoanın motiliteye özellikle de progresif motiliteye sahip olmasında temel bir işlem olarak kabul edilmektedir. Memelilerde sperm motilitesinin oluşmasında intraspermatozoal çinko elementinin eliminasyonu eşliğinde DYF'ler santral bir rol oynarlar. Flagellaların çinko içeriği ile motilite ve özellikle progresif motilite arasında negatif bir ilişki tarif edilmiş, malforme DYF ya da DYF kayıplarının immotil spermatozoları neden olduğu gösterilmiştir. Bu yayında memeli sperm motilitesi oluşumunda, DYF'ler ve çinko elementinin önemi gösterilmeye çalışılmış, bu elementin değişik metal şelasyon ajanları ile artifisyel olarak in vitro inkubasyonda elimine edilmesinin motilite üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

On sperm donörü ve 73 hastadan ejakulat örnekleri toplandı. Örnekler 37°C'de likafaksiyon sonrasında insan tübüler sıvı mediumu ile 1/5 oranında dilüe edilerek 10 dakika 400 x g'de santrifüje tabii tutulmuştur. Takiben swim-up protokolü sonrasında (1 saat, 1mL fresh HTF-HSA) 10 mil/mL sperm konsantrasyonunda yıkanmışlar. Şelatör olarak DL-penicillamin, 2,3-dimerkaptopropan-1-sulfonat-Na (DMPS) ve meso-2,3-dimerkaptosüksinik asit (DMSA) 1 mol/L, 10 mol/L ve 100 mol/L konsantrasyonlarda eklenmiştir. Kontrol çalışmalar paralel olarak şelatör eklenmeden sürdürülmüştür. Örneklerin

37°C'de 0, 1, 2, 4 ve 6 saat inkubasyonu sonrasında motilite analizi bilgisayar asiste semen analizi (CASA) ile yapılmıştır. Farklı şelatörlerin etkileri 2 saat 37°C'de inkubasyon sonrasında 100 mol/L konsantrasyon için değerlendirilmiştir.

Sonuçta; tüm şelatörlerde nonlinear motil spermatozoa ve progressif motil sperm yüzdesinde, ortalama düz sperm hızında anlamlı ve doz bağımlı değişiklikler tarif edilmiştir. Şelatörlerin etkisinde 1 saat inkubasyon sonrasında nonlinear motil spermatozoa yüzdesi azalmakta, buna karşılık progresif motilite ve ortalama düz sperm hızı ise artmaktadır. Bu değişiklikler uzayan periodlarda kuvvetlenmekte ve motilite paterni değişmekte, ancak immotil sperm yüzdesi değişmemektedir. Şelatör ajanlardan en kuvvetli etki DL-penisilamin ile 2 saat inkubasyon sonrasında gösterilmiş, DMSA ve DMPS ile etkiler istatistiksel olarak sınırdan anlamlı çıkmıştır. 2-4 saat inkubasyon sonunda sperm hızları ve progressif motiliteleri şelatör ajanların kullanılmadığı olgularda düşmektedir. Nonlinear motil sperm yüzdesi şelatörler ile inkubasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüştür (Kontrol: %55.09±%24.95; 100 mol/L DMSA: %48.24±%23.48; 100 mol/L DMPS: %49.24±%24.49; DL-penisilamin: %45.76±%24.48). Diğer yandan, düz sperm hızı ciddi oranda artmıştır (Kontrol: 33.38±13.94 m/s; 100 mol/L DMSA: 36.09±14.58 m/s; 100 mol/L DMPS: 36.90±14.83 m/s; DL-penisilamin: 38.66±15.09 m/s).

Bu çalışma metal şelatörler ile sperm motilitesi ve paterninin değiştirilebildiğini göstermiştir. İleri çalışmalarda intrauterin inseminasyon veya in vitro fertilizasyonda gebelik oranların artırılması mümkün olabilecektir.

Çeviri:

Uz. Dr. Batuhan Özmen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfertilite Araştırma Merkezi

İdiyopatik astenospermisi olan infertil erkeklerde koenzim Q₁₀ tedavisi

Balercia G, Mosca F, Mantero F, Bascaro M
Fertil Steril. 2004 Jan;81(1):93-8.

Hücre membranında bulunan lipidlerin peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen ürünlerinin sperm hücre fonksiyonlarını bozarak erkek fertilesini negatif olarak etkilediği bilinmektedir. Koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) mitokondriyal enzim zincirinin bir parçasıdır ve antioksidan özelliği bulunmaktadır. Testislerde aktif olarak üretildiği bilinmektedir.

Eksojen CoQ₁₀'un sperm hücre fonksiyonları üzerine olan etkisinin araştırılması amacı ile yaşları 25 ve 39 arasında değişen astenozoospermili, 3 yıllık primer infertilite öyküsü olan 22 erkek hastadan semen örnekleri alınmıştır. Kadın faktörü çiftlerde infertilite nedeni değildir. Hastalarda sistemik hastalık, enfeksiyon, ilaç ve sigara kullanımı, anatomik bozukluk, anti-spermatozoa antikor varlığı gibi diğer infertilite nedenleri bulunmamaktadır ve sperm sayısı her olguda $>20 \times 10^6/\text{ml}$ olup, motilite (sınıf a+b) ve morfoloji $< \%50$ 'dir (WHO 1999 kriterleri).

Olgular 6 ay boyunca günde iki kez 200 mg/gün oral yolla CoQ₁₀ almışlardır. Klinik muayene, semen analizleri, CoQ₁₀ ve fosfoditilkolin (PC) analizleri tedavi öncesinde ve 6 ay sonrasında yapılmıştır. Tedavinin bitiminden 6 ay sonra ise son bir kez semen analizi tekrarlanmıştır. CoQ₁₀ iyi tolere edilmiş, yan etkisi gözlenmemiştir. Tedavi sonrasında sperm hücrelerinde ve seminal plasmada CoQ₁₀ ve PC düzeyinde anlamlı bir artış saptanmış, spermlerin ileriye doğru motilitelerinde iyileşme gözlen-

miştir. Sperm konsantrasyon ve morfolojisinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Tedavinin bitiminden 6 ay sonra ise sperm ileri motilitesinde belirgin bir azalma saptanmış, konsantrasyon ve morfolojide ise anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. 22 hastanın 3'ünde tedavi bittikten sonra, 3 ay içerisinde spontan gebelik gözlenmiştir.

Azalmış motilitesi olan sperm hücrelerinde membran fosfolipid düzeyi, antioksidan kapasitedeki düşüşe paralel olarak azalmakta, idiyopatik veya varikosel kaynaklı astenozoospermili hastalarda da seminal plasmada ve sperm hücrelerinde CoQ₁₀ düzeyinde azalma izlenmektedir. Vitaminler, glutation, karnitin gibi antioksidan özelliğe sahip maddelerin erkek infertilitesinde kullanıldığı bilinmektedir. Epididimite seçilmiş bir grup hastada karnitin ile yapılan bir çalışmada, erkek faktörü infertilitesinde azalma gözlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada, CoQ₁₀ verilimi ile ileri doğru sperm motilitesinin arttığı ve gebelik oranlarında artış olduğu gözlenmiş ve CoQ₁₀'un mitokondrial oksidatif fosforilasyonu iyileştirerek ve fosfoditilkolindeki artışa paralel olarak antioksidan etkileri ile yarar sağladığı görülmüştür.

Çeviri:

Dr. Işık Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

AZF_a, AZF_b ve AZF_c bölgelerinde Y kromozom mikrolelesyonu olan erkeklerde sperm tespit edilmesi

Hopps CV, Mielnik A., Goldstein M., Palermo GD., Rosenwaks Z., Schlegel PN
Hum Reprod. 2003 Aug;18(8):1660-5.

Non-obstruktif azoospermi etyolojisinde genetik faktörler, %12 kadar hastada karyotip anomalileri ve %6-18 kadarında Y kromozom mikrolelesyonları şeklinde yer almaktadır. Çeşitli sitogenetik ve moleküler çalışmalar Y kromozomundaki multipl terminal ve interstisyel delesyonların abnormal spermatogenez ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Testiste sperm varlığı ile AZF delesyonları arasındaki korelasyonu araştıran çalışmalar olmakla birlikte, bunlar genellikle az sayıda hastayı kapsamaktadır. Bu çalışma AZF_a, b ve c delesyonu olan 78 erkekte testiküler sperm elde etme oranlarını araştırmaktadır.

Hastalar semen analizleri, diagnostik testis biyopsileri, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) işlem sonuçları, hormon parametreleri ve fizik muayene bulguları açısından değerlendirilmiştir. AZF delesyonları PCR tekniği ile Yq bölgesindeki AZF_a, b ve c bölgelerine ait 30 sekans bölgesi incelenerek yapılmıştır. Mikrodiseksiyon TESE işlemi ile testis dokusunda sperm hücreleri araştırılmıştır. Semen analizi ve tanısal testis biyopsisi veya TESE bulgularının spesifik AZF delesyon bölgeleri ile korelasyonu araştırılmıştır.

AZF_a delesyonu olan 3 hasta, AZF_b delesyonu olan 11 hasta, AZF_c delesyonu olan 42 hasta, AZF_b+c delesyonu olan 16 hasta ve AZF_a+b+c (Yq) delesyonu olan 6 hasta olmak üzere toplam toplam 78 hasta değerlendirilmiştir. AZF_a, AZF_b, AZF_b+c ve Yq delesyonu olan hastalar azoospermik bulunmuş ve TESE veya biyopside sperm elde edilememiştir. İzole AZF_c delesyonu olan hastalarda TESE ile %75, biyopsi ile %45 (toplam %56) sperm bulunabilmiştir. Bu hastaların %62'si azoospermik, %38'i şiddetli oligospermiktir. En yüksek sperm konsantrasyonu 5.3 milyon/ml (3 analizde 3, 5 ve 8 milyon/ml) olan 38 yaşında bir hastada bulunmuştur. Komplet AZF_a delesyonu olan

toplam 7 hastada ve komplet AZF_b delesyonu olan 23 hastada TESE veya biyopside sperm elde edilememiştir.

Y kromozom mikrolelesyon ve defektif spermatogenez ilişkisi bir çok çalışmada ortaya konulmuştur. AZF_c delesyonu olan hastalarda ejakulatta sperm bulunabildiği veya testiste biyopsi/TESE işlemi ile sperm bulunabildiği bilinmektedir. İzole AZF_a delesyonu ise oldukça nadir tespit edilebilmektedir. AZF_b delesyonları görece daha sık tespit edilmekte ve her ikisi de AZF_c delesyonları ile birlikte bulunmaktadır. Bu nedenle AZF_a ve AZF_b bölgelerinde delesyonu olan hastalara ait geniş seriler bulunmaktadır. Martinez 9 hastanın bulunduğu komplet AZF_a delesyonu olan serisinde, bu hastaların testislerinde Sertoli cell-only olduğu ve hiç sperm bulunamadığını bildirmiştir. Brandell de aynı şekilde 7 azoospermik ve komplet AZF_b delesyonu olan hastanın testislerinde sperm hücresi tespit edilememiştir. Şu ana kadar komplet AZF_a veya komplet AZF_b delesyonu olduğu halde spermatogenezini tamamlayan bir hasta tespit edilememiştir.

Bu çalışmada, tüm AZF_a veya AZF_b bölgelerinin komplet mikrolelesyonu sperm elde edilmesi açısından kötü prognostik değere sahip olduğu, öte yandan AZF_c delesyonu olan erkeklerin çoğunluğunda semenlerinde veya testislerinde IVF/ICSI için sperm bulmak mümkün olduğu savunulmaktadır. AZF_a veya AZF_b bölge delesyonları olan hastalarda TESE işleminden önce bu durumun konuşulması ve bu testlerin prognostik önemi konusunda ayrıntılı bilgi verilmesini gerektirmektedir.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. M. Murat Şamlı

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sperm kromozom bozuklukları ve morfoloji ilişkisi

Lewis-Jones I, Aziz N, Seshadri S, Douglas A, Howard P
Fertil Steril. 2003 Jan;79(1):212-5.

Tüm mikrocerrahi teknikleri içinde, erkek faktörü pek çok infertilite olgusu için en etkili tedavi yöntemi, intrasi-toplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)'dur. Yapılan ilk deneyimler, erkek faktörü infertilite bulunan hastalarda ICSI ile fertilizasyon oranının %76, standart IVF de ise %15 olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, ICSI ile fertilizasyon oranının oligoastenoteratozoospermik (OAT) hastalarda önemli ölçüde düşük olduğu belirtilmiştir. Bu fikir daha sonraki çalışmalarda şiddetli erkek faktörü infertilite olgularında (kriptozoospermi, total astenozoospermi ve total teratozoospermi-TZ gibi) desteklenmemiş ve ICSI ile yüksek fertilizasyon ve gebelik oranlarına ulaşılmıştır.

Bazı nadir globozoospermi ve şiddetli TZ olgularda ise ICSI yapılmasını takiben fertilizasyon ve gebelik elde edilmiş ve bu durum başarılı bir ICSI için tek kriterin, oosit başına en az bir canlı spermatozoanın (morfolojiden bağımsız olarak) bulunması olduğunun kanıtı olarak görülmüştür.

Üç olgunun irdelendiği bu çalışmada, semen analizlerinde total TZ ve çoklu kuyruk defekti bulunan OAT'li hastalarda ICSI uygulaması sonuçları tartışılmıştır. Her üç hastada da testiküler boyutlar, hormonal profil, scrotal USG ve karyotip normal gösterilmiş.

Sperm morfoloji analizi kesin kriterlere göre değerlendirilmiştir. Sperm deformite indeksi (SDI) ise spermatozoa başına düşen morfoloji bozukluğu sayısından hesaplanmıştır. Hastalarda yüksek oranda çift başlı sperm (1, 2 ve 3. hastalarda sırasıyla %24, %30 ve %31 oranlarında); amorf-geniş başlı sperm (%76, %60, %54); ve çoklu kuyruk defekti (%76, %49, %50) bulunduğu gösterilmiştir. Akrozomal morfoloji bozukluğu ise %77, %72, %80 oranlarında saptanmıştır. SDI skorları 1., 2. ve 3. hastalar için sırayla 3,63; 3,18 ve 3,08 olarak bulundu. Bu skorlar 1,6 X eşik-değerden anlamlı bir şekilde yüksekti.

Analiz sonuçları spermelerde kromozom 18 ve sex kromozomları için dizomi, trizomi ve tetrazomi oranlarının sırasıyla 1. hastada %100, 2. hastada %76 ve 3. hastada %82 olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda sperm morfolojileri de bozuk olup, SDI yüksek bulunmaktaydı.

Çift başlı sperm, sekonder spermatositlerin ayrılmasını sırasında aradaki intersellüler köprülerin tam kopmaması nedeniyle gelişmiş olabilir. Bu durumun, hiperprolaktinmik hastalarda görüldüğü bilinmektedir; böyle hastalarda-

ki sperm anormalliği uygun tedavi sonrası prolaktin seviyesinin normalize edilmesiyle ortadan kaldırılmıştır.

Geniş başlı sperm, immatür formlarda fazla sitoplazmanın atılamaması sonucu belirmiş olabilir ya da çoklu nukleusların varlığıyla gelişmiştir. Çok kuyruklu formların gelişmesi de spermatogenez sırasında hücrelerin ayrılma hatasından ya da sentriolar mikrotübüllerin disfonksiyonundan kaynaklanabilir.

Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) uygulanması öncesinde, spermin morfolojik değerlendirilmesi çok önemlidir. YÜT uygulamasında, ejakulat içinde normal spermatozoalar bulunsun bile, SDI <1.6 olması, fertilizasyonun gerçekleşmesinde çok yüksek bir belirleyici kriter oluşturmaktadır. Üç hastada da göze çarpan, yüksek sperm deformite indeksi ve artmış kromozomal anöploid insidansının bir arada bulunuşudur.

PGD (preimplantasyon genetik tanı), embriyo transferinden önce, embriyonik anöploidiyi ekarte etmek amacıyla uygulanır. Alternatif olarak, blastosist evresine ulaşabilen, yaşama şansı yüksek embriyolara blastosist kültürü yapılmasıdır. Çoğu anormal gebelikler erken evrede abortus ile sonuçlanmaktadır fakat böyle gebelikler devam ederse, kromozomal anöploidiyi ekarte edebilmek için ikinci trimester'da amniyosentez önerilmesi uygun olur.

Günümüzde anormal spermelerin tüm tiplerine ICSI uygulanması eğilimi vardır. Bununla beraber üç olguda da görülmektedir ki, şiddetli morfolojik anormallikler taşıyan spermelerde, kromozomal komponentlerde sayısal karışıklıklar da mevcuttur. Sperm nükleusunun morfolojik açıdan incelenmesi, olabilecek kromozomal dizomi ve nükleer diploidi varlığı için güçlü ipuçları sağlamaktadır.

Sonuç olarak; sperm morfolojik anormalliklerinin sıklığı YÜT sonuçlarıyla analiz edildiğinde, kromozomal sapmalar ve sperm morfolojisi arasında ilişki bulunduğu anlaşılmaktadır. Böyle hastalarda infertilitenin tedavisinde IVF/ICSI yaklaşımı önerilmeli ancak embriyoda oluşabilecek önemli kromozomal anormallik riski için de gerekli uyarılar yapılmalıdır.

Çeviri:

Biyolog Çiğdem Gündüzbey, PhD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi

Konjenital vaz deferens yokluğu olan erkeklerde bozulmuş spermatogenez

Meng MV, Black LD, Cha I, Ljung BM, Pera RA, Turek PJ
Hum Reprod. 2001 Mar;16(3):529-33

İnfertilesi olan erkeklerin %1’de konjenital vas deferens yokluğu (CBAVD) mevcuttur. Genetik araştırmalar 7. kromozomdaki Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (CFTR) gen mutasyonları ve varyantlarının CBAVD ile güçlü birlikteliğini kanıtlamıştır. Bu genlerden en iyi bilineni $\Delta F508$ ve 5T allelidir. CFTR gen mutasyonu ile vaz deferens gelişiminin sonunda regresyon ile nihayetleneceği düşünülür. Her ne kadar literatürde “CBAVD’li azoospermisi olan erkeklerde sperm üretiminin normal olduğu, sadece obstruksiyonun varolduğu kabul edilir” görüşü hakim olsada, bu değerlendirme sağlam temellere oturtulmuş değildir. Okada ve arkadaşları, CBAVD’si olan 10 erkek hastanın testis biyopsilerinde spermatogenez anlamlı derecede azalmadığını göstermiştir. Benzer şekilde Goldstein ve Schlossberd’de CBAVD’li hastalarda yapılan testis biyopsilerinin yedisinde normal spermatogenez, ikisinde ise önemsiz hipospermatogenez olduğunu belirtmişlerdir. Yardımcı üreme tekniklerinin yüksek maliyeti göz önüne alındığında, hastaların reproduktif potansiyellerinin doğru değerlendirilmesi daha ileri araştırmaları gerektirmektedir. Bu çalışmada, bu kanının doğruluğunu incelemek amacıyla CBAVD’si olan erkeklerdeki spermatogenez değerlendirilmiştir.

Çalışmaya, bir üniversite merkezinde 2 yıl içinde spermatogenezinin değerlendirilmesi veya sperm elde edilmesi amacıyla tanı veya tedavi prosedürüne alınan CBAVD’li 33 hasta dahil edilmiş. Detaylı anamnez ve fizik muayene ile birlikte hastaların testis hacimleri ölçülmüş, semen analizi, ejakulat santrifuj pelleti ve post-ejakulat idrarları incelenmiş. Hipofiz-gonad aksı hormonları rutin olarak değerlendirilmiş. 9 hastada CFTR gen mutasyonu ve varyantları araştırılmış. Fizik muayene ve biyopside düşük spermatogenez bulgusu olanlara karyotip ve Y kromozomu mikrolezyon analizi yapılmış. Testis biyopsisi, 18 hastada lokal anestezi altında açık pencere tekniği ile yapılmış. Levin’e uygun olarak: normal spermatogenez, germ hücre hipoplazisi veya hipospermatogenez, erken-

geç matürasyon duraksaması, germ hücre aplazisi (Sertoli cell only) ve tubuler sklerozis olarak sınıflandırılmış.

Yardımcı üreme yöntemi için sperm eldesi 10 ince iç-ne aspirasyonu (FNA); 27 MeSa ve 27 TeSe işlemi ile gerçekleştirilmiş. Yapılan çalışmada, CBAVD’si olan 25-49 yaşları arasında 33 erkek araştırılmıştır ve 6 erkekte Kistik Fibrozis klinik bulguları saptanmıştır. Abdominal ultrasonografi yapılan 18 hastanın 15’inde (%83) bilateral böbrekler normal iken, 3 hastada normal spermatogenez ve unilateral renal agenezis gözlenmiş. Hormonal değerlendirilmede, normal ve anormal spermatogenezli erkeklerin serum FSH düzeyleri ve testis hacimlerinde önemli farklılıklar saptanmış. Normal spermatogenezisi olup CFTR testi yapılan 25 hastadan 16’sında (%64) CFTR mutasyonu gösterilmiş. Anormal spermatogenezisi olan grupta ise sadece bir hastada mutasyon bulunmuş.

Yardımcı üreme yöntemi ile sperm elde edilme oranları değerlendirildiğinde: MeSa ile elde edilen ortalama total hareketli sperm sayısı 15.9 milyon; TeSe’de 2.3 milyon spermatozoa ve %12.5 motilite saptanmıştır. FNA ile normal spermatogenezisi olan hastalarda her alanda >20 spermatozoa elde edilmiştir. Anormal spermatogenezisi olan erkeklerde ise 1 hastada 20 FNA alanında >1 spermatozoa ve inkomplet geç maturasyon duraksaması ile uyumlu sitoloji; 1 hastada düşük spermatogenezis bulguları; 2 hastada Sertoli cell only saptanmış. Ayrıca, anormal sperm gelişimi olan 4 erkekte 2’sinde ve normal spermatogenezisi olan 24 erkek hastadan 11’de varikozel gözlenmiş.

CFTR gen mutasyonu ve varyantları vaz deferens yokluğu ile sonuçlanmaktadır. Bu obstruktif form CBAVD’li erkeklerdeki infertilitenin primer nedeni olduğu düşünülmektedir. Schlegel ve arkadaşları CBAVD’li erkeklerin epididiminden ortalama 79 milyon %10 oranında motil spermatozoa elde etmiş ve CFTR mutasyonu olsun veya olmasın fertilizasyon veya gebelik için aralarında fark olmadığını bildirmişlerdir. Bununla beraber, farklı araştırmalar CBAVD hastalarında potansiyel bir spermatogenez ano-

maliliğine işaret etmektedir. Bu çalışmada, 33 erkeğin %12'de anormal sperm üretimi saptanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, CBAVD'li erkeklerdeki düşük spermatogenezis CFTR mutasyonu veya varyasyonları ile ilişkisizdir. CBAVD'li erkeklerin azospermiye neden olabilen varikosel gibi testiküler nedenlerden oldukça kolay etkilenebileceği akılda tutulması ileri sürülmektedir. İnsan ve hayvanlarda-ki birçok çalışma vazektomi sonrası testiküler morfolojide-ki değişimleri (otoimmün reaksiyon, seminal tubül tunika propria kalınlaşması ve intertitisyel fibrozis gibi) incelemiştir. Jarow ve arkadaşları vazektomi sonrası insan testisindeki patolojik değişimleri değerlendirmiş ve benzer bulgular olduğunu; Sertoli hücre ve spermatid sayısının azaldığını vurgulamıştır. CBAVD'deki kronik obstruksiyon da vazektomi sonrası durumu taklit eder. Çalışmada düşük spermatogenezisi ve düşük testis hacmi olan CBAVD'li hastalarda serum FSH konsantrasyonunda

önemli artış saptanmıştır. Testiküler yetersizliğin klinik şüphesi, sperm elde etme önceliğinden dolayı spermatogenezisin daha ileri diagnostik değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

Çalışmada kistik fibrozis ve CBAVD hastalıklarının anormal sperm üretimi ile ilişkisiz olduklarını bulunmuştur. Ancak; CBAVD'ye sekonder obstruksiyonu olanlarda spermatogenezisin normal olduğunu düşünülmemelidir. Çünkü, CBAVD hastaları aynı non-obstruktif infertil erkekler gibi genetik ve testiküler durumlardan çok kolay etkilendirler. Dikkatli histolojik değerlendirme ile beraber yapılacak testis biyopsisi, tedavi olarak ICSI'nin seçiminde önemli bilgiler verir.

Çeviri:

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

Çocuklarda varikosel cerrahisini takiben hidrosel insidansı ve tedavisi

Esposito C, Valla JS, Najmaldin A
J Urol 2004; 171(3): 1271-1273

Bu çalışmada yazarlar varikosel nedeni ile opere olan çocuklarda en sık karşılaşılan komplikasyon olan hidroselin insidansını ve hidrosel gelişmesi durumunda nasıl yaklaşımları gerektiğini çok merkezli olarak araştırmışlardır.

Yaşları 7-17 arasında değişen 278 çocuk unilateral sol varikosel nedeni ile opere edilmiştir. Olguların 187'sinde video-cerrahi yöntemler kullanılırken, 91'inde açık cerrahi uygulanmıştır.

Ortalama 24 aylık takip süresinde olguların %12'sinde hidrosel geliştiği tespit edilmiştir. En erken saptanan olguda hidrosel 1. haftada görülürken, en geç 44 ay sonra karşılaşılmıştır. Olguların %47'sinde tedavi amaçlı ponksiyon yapılırken, %35 olguda ortalama 12 aylık takip süresinde spontan rezolüsyon geliştiği gözlenmiştir. Yaklaşık %17 kadar olguda ise cerrahi düzeltme gerekli olmuştur.

Bu çalışmanın sonucunda yazarlar ister açık, ister laparoskopik yöntem kullanılsın eğer lenfatikler ayrılmaz ise hidrosel oranının yaklaşık %18'lere çıktığını, tam tersi, lenfatikler korunursa, yöntemden bağımsız olarak %4'ler civarında kaldığını belirtmektedirler. Uzun dönem takip-

lerde olguların %82'sinde ponksiyon ya da sadece takip ile hidroselde regresyon sağlandığı gözlenmiştir.

Çalışmadan anlaşılabileceği üzere arter korunmadan yapılan girişimlerde hidrosel oranı yüksek olup post operatif 4. yılda dahi izlenebilmektedir. Bu nedenle bu olguların uygun takibi gerekli olmaktadır. Herhangi bir şekilde hidrosel ortaya çıkarsa çoğu olguda basit ponksiyon ile hatta bazen spontan olarak düzelme şansı vardır.

Her ne kadar bazı literatürlerde pediatrik varikosel tedavisinde arter koruyucu olmayan girişimler düşük rekürrens oranları nedeni ile tercih edilselerde, sanırım testiküller atrofi riskini azaltmak ve hidrosel gibi komplikasyonları minime indirebilmek amacı ile, çocuk yaş grubunda da mikro-cerrahi varikoselektomiye ön plana çekme gerekliliği söz konusudur. Çocuklarda, özellikle inguinal kanal açılarak yapılacak olan mikro-cerrahi onarım sonrası rekürrens açısından da bir sorun olmayacaktır.

Çeviri:

Dr. Ali Ersin Zümrütbaş, Doç. Dr. Tarkan Soygür
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Varikoselde perkütan embolizasyonun sonuçları: Semen parametreleri ve gebelik üzerine olan etkiler

Nabi G, Asterlings S, Grene DR, Marsh RL
Urology. 2004 Feb;63(2):359-63

Varikosel geleneksel olarak pleksus pampiniformisin herhangi bir seviyede bağlanmasıyla tedavi edilmekte olup bu durum yüksek oranda rekürrense sebep olmaktadır. Bunu önlemek amacıyla mikrocerrahi ile subinguinal bağlama önerilmektedir. Ameliyat sonrası rekürrens kollateral veya anomali venlerin gözden kaçması sonucu olmaktadır. Bu gözden kaçmayı engellemek için embolizasyon öncesi venografi yapılarak iyi bir anatomik bilgi elde edilebilmekte ve takiben yapılan embolizasyonla iyi sonuç alınması düşünülmektedir. Bu çalışmada varikoselde perkütan embolizasyonun teknik uygunluğu, embolizasyon sonrası gebelik olan ve olmayan vakalarda semen analizi parametrelerindeki değişimler araştırılmıştır.

1997-2002 yılları arasında 71 vakaya infertilite nedeniyle vena renalis yoluyla ve trombojenik koiller kullanılarak retrograd varikosel embolizasyonu yapılmıştır. Variköz venlerin boyutu, testis boyutları, embolizasyon öncesi semen analizi, venografide görülen anomali damarlar ve sonuç alınamayan vakalarda nedenler araştırılmıştır. 71 olguyu 68'inde (%95,7) işlem teknik olarak gerçekleştirebilmiştir. Başarısızlık nedeni olarak venöz spazm, fazla kollateral mevcudiyeti ve o tarafta testiküler venin tanım-

lanamaması sayılabilir. Embolizasyon öncesi sperm sayısı 10-30 milyon arasında olan vakalarda istatistiksel olarak önemli oranda motilite parametresinde düzelme gözlenmiştir.

51 vaka takip edilebilmiş (%75) ve 1 vakada varikosel rekürrensi görülmüştür. Başka ilave tedavi yapılmayan 45 olgudan 18'inin (%40) partnerlerinde ortalama 3,6 yıl (1-5) sonra gebelik gözlenmiştir. Bu olgularda başka hiçbir ilave yöntem denenmemiştir. Gebelik olan ve olmayan olguların ameliyat sonrası semen analizi parametreleri arasında hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

Sonuç olarak varikosel tedavisinde embolizasyon minimal invaziv bir işlem olup, embolizasyonla sperm sayısı 10-30 milyon arasında olan olgularda semen analizi parametreleri düzeltilmektedir ancak bu düzelme ile gebelik arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Çeviri:

Prof. Dr. Ahmet Metin

Doç. Dr. Önder Kayıgil

AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Bolu ve Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Sedat Tellaloğlu

İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Emekli Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

27 Mart 1935 yılında Kıbrıs'ta doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kıbrıs'ta tamamladıktan sonra tıp eğitimi için Türkiye'ye geldim. 1954-55 ders yılında tıp fakültesine öğrenci olarak girdim ve 1960 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Mezuniyetten kısa bir süre sonra İngiltere'de Birmingham kentinde bir süre çalıştım. Oradaki koşulların üroloji uzmanlık alanı için çok uzun bir süreyi gerektirdiğini öğrendikten sonra yeniden Türkiye'ye dönmek gerektiğini hissettim. O dönemde İngiltere'de üroloji uzmanlık eğitimi; genel cerrahi eğitiminden sonra bir yan dal şeklinde yapılabilen ve yaklaşık yaklaşık 8-10 yıllık bir süreyi kapsıyordu. Bu nedenle İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji kürsüsü (Cerrahpaşa) ile temas kurdum ve uzmanlık eğitimi için başvurumu yaptım. 1961 yılı başında o zaman tek tıp fakültesi olan İstanbul Tıp Fakültesi Cerrahpaşa Üroloji Kliniğinde uzmanlık eğitimime başladım. 1966 yılı sonunda uzmanlık sınavından sonra bir süre Cerrahpaşa'da uzman asistan olarak görev yaptım. Ocak 1968'de, bir süre önce İstanbul Üniversitesi Çapa Klinikleri bünyesinde kurulan Çapa Üroloji Kliniği'ne uzman asistan olarak atandım. Bu kürsüde, kurucusu olan saygıdeğer ve rahmetli hocam, Prof. Dr. Necati Güvenç ve yine o zaman öğretim üyesi olarak İstanbul Tıp Fakültesi Çapa Üroloji Kliniğine atanan Doç. Dr. Melih Özen ile birlikte üroloji kliniğindeki çalışmalarımıza başladık. Aralıksız olarak o tarihten bu yana emekli olduğum 2002 yılına kadar aynı departmanda değişik kademelerde görev yaptım. 1974 yılında doçent, 1981 yılında profesör oldum. 1979 yılında o zamanın hükümetleri tarafından çıkarılan fulltime yasası gereğince Prof. Necati Güvenç ile Prof. Melih Özen'in Çapa Üroloji departmanından ayrılmaları sonucunda erken bir dönemde ve doçent olduğum bir sırada kürsü başkanlığı görevine getirildim ve emekli olduğum 2002 yılına kadar bu görevi sürdürdüm.

Benim üroloji uzmanlık eğitimine başladığım dönemde ve öğrencilik yıllarımızda üroloji 3 yıllık bir eğitim sü-

reci sonunda uzmanlık diploması verilen bir branştı ve ürolojinin alanı da son derece sınırlıydı. Bu sürenin uzmanlık eğitimi için yeterli olmadığını daha o zamandan fark etmiştim. Nitekim daha sonra ürolojideki gelişmeler sonucunda uzmanlık süresi önce si 4 yıla; daha sonra ise 5 yıla çıkarıldı.

Başlangıçta böbrek taşları, prostat, üriner sistem tümörleri, üriner enfeksiyon ve cinsel temasla bulaşan hastalıkları içeren uzmanlık alanı baş döndürücü bir hızla gelişti. Onkoloji, çocuk ürolojisi, genel üroloji, endoüroloji ve bunun gibi bir çok yan dal, resmen olmasa bile devreye girdi. Bu gelişmeler sonucunda ve yan dalların oluşması 5 yıllık bir sürenin bile bugün üroloji uzmanlık eğitimi için yeterli olup olmadığı tartışmasını gündeme getirdi. Bu değişiklik sürecini bizzat yaşayan kişi olarak üroloji eğitiminde bazı değişikliklerin yapılması gereği doğdu. Nitekim 1979 yılı'nda kürsü başkanı olduğum dönemden itibaren seminer programları ve ders konuları yeniden düzenlendi. Androloji, çocuk ürolojisi, endoüroloji ve diğer yenilikler seminer listelerine alındı. Bu konuların eğitim programlarında kesin ve eksiksiz olarak uygulanmasında öncülük yaptım. Bu bir anlamda dünya koşullarına uyum sağlamak şeklinde yorumlanabilir.

1980'li yıllardan itibaren androloji parlayan bir yıldız olarak ürolojinin gündemine girdi. Androlojinin kurucularından ve öncülerinden olan yakın dostum ve kardeşim, Berlin Üniversitesi'nde üroloji hocaları Prof. Dr. Alpay Kelami'nin bize olan yakınlığı nedeniyle Androloji ile iç içe olduk. O yıllardan itibaren İstanbul Tıp Fakültesi'nde androloji ile ilgili çalışmalar çok yoğun bir şekilde başladı, gerek klinik yayınlarında ve gerekse uzmanlık tezi olarak androloji bir çok yönüyle ele alındı.

Tabii ki çalışmalarımız yalnız androloji ile sınırlı kalmadı. Cerrahi ürolojideki gelişmeler uygun olarak çocuk ürolojisinin de yan dal olarak kimliğini kazanması değişmez arzumuzdu. Bu yöndeki etkin çalışmalarım sonucunda

1990'lı yıllardan itibaren Türkiye'de ilk defa İstanbul Tıp Fakültesi'nde androloji ve çocuk ürolojisi bilim dalı olarak kurulmuş oldu. Her ne kadar kadrolarıyla halen üroloji içerisinde yer almakla birlikte bu iki bilim dalı bir parlayan yıldız gibi gelişti ve bu günkü çağdaş yerlerini aldılar.

Bu arada ürolojideki gelişmeler özellikle benim katkım ile olduğunu düşündüğüm konulardan bir başkası da "böbrek transplantasyonudur". Türkiye'de ve bir çok yabancı ülkede genel cerrahların uğraş alanına giren transplantasyon, bizim kliniğimizde 1983 yılından beri düzenli olarak ürolojinin alanı içerisinde ve gayet başarılı olarak yapılmaktadır.

Üroloji ile ilgili ve sahip çıkmamız gereken konulardan biriside "Aging male"dir. Yeni ve ürolojinin kapsamında olması gereken bu konuya sahip çıkılmalıdır. Ben emekli olmama rağmen bu konu üzerinde ısrarla durmaktayım. Androloji Derneği'ninde konuya dört elle sarılması en samimi dileğimdir.

Değınmek istediğim bir başka konu ise ülkemizde üniversite ile Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nın görev ve yetkileri konusudur. Üniversiteler tıp ve uzmanlık eğitimi ile Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı ise halk sağlığından sorumlu bir kurum olarak çalışmalıdır. Halbuki Türkiye'de bu iki konu içi içe girmiş durumdadır. Sağlık Bakanlığı gereksiz ve lüzumsuz olarak üroloji eğitiminin kaç yıl olması, yan dalların oluşması, uzmanlık eğitimi süresinde rotasyonların ne şekilde düzenlenmesi gibi kendi görevi olmayan konularda söz sahibi olma geleneğini sürdürmek istemektedir. Bazı politik görüşlerin de gündem e gelmesi kaçınılmaz olan bu durum üroloji ve diğer birçok bilim

dalını lüzumsuz olarak hırpalamakta ve yaralamaktadır. Eğitim üniversitelerimizin, halk sağlığı ise Sağlık Bakanlığı'nın görev kapsamında olmalıdır. Meslek örgütleri ve üniversite üroloji uzmanlık eğitimi konusunda belirleyici rol almalıdır. Tabii ki burada meslek örgütlerinin ve derneklerin politika dışı kalması şarttır. Aksi takdirde sorun karmaşık ve politik görüşlerin etkisi altına girmekte ve yanlış yönlendirmelere neden olmaktadır.

Üroloji uzmanlık eğitimi ve uzmanlık sınavları tamamen üniversite ve uzmanlık dernekleri tarafından düzenlenmelidir. Birçok Avrupa ülkesinde bu uygulama uzmanlık dernekleri tarafından yapılmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın veya politikacıların bu konu ile uzaktan veya yakından ilgisi yoktur. Ülkemizde de bu konuda olumlu adımlar atılmış ve Türk Üroloji derneği tarafından bir "üroloji board'u" oluşturulmuştur. Bu olumlu adım atılmışken aynı anda ve sanki çok gerekiymiş gibi Sağlık Bakanlığı'nda bir board oluşturma yoluna gitmiştir. Bu tutum doğrudan doğruya meslektaşları bölmek, gruplaşmalar yaratmak ve bu yoldan meslek sömürüsü yapmak demektir. Temennim meslektaşların tek vücut halinde hareket etmesi ve meslek onurunu her şeyin önünde tutmasıdır. Aksi takdirde bu yanlış tutum hem kişilere hem kurumlara ciddi zararlar verecektir. Tüm meslektaşların meslek örgütlerinin ve derneklerinin çalışmalarına katılmasını ve üroloji şemsiyesi altında birleşmelerini öneririm. Bu yöndeki gelişmeleri görmek beni ve tüm meslektaşları mutlu edecektir.

Sevgi ve saygılarımla

Testosteron ve kadın

Doç. Dr. İsa Özbeý
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Üroloji AD

Testosteron (T), bilinen en eski hormon olmasına rağmen, günümüzde en az anlaşılan, en çok korkulan ve en çok tartışılan hormon olmaktan kurtulamamıştır. T, erkeklik hormonu olarak kabul edildiğinden, kadındaki rolü hep geri planda kalmıştır. Moleküler biyolojide başdöndürücü ilerlemeler olmasına rağmen, T'nun erkekteki rolü birçok konuda henüz kanıta dayalı tıp adına tam olarak aydınlatılamamıştır. Örneğin T eksikliğinin erektil disfonksiyona yol açıp açmadığı, erektil disfonksiyona sadece libido eksikliği yoluyla mı, yoksa santral ve periferik mediatörlerde değişikliklere yol açarak mı neden olduğu konusu henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Yaşlılığa bağlı olarak ortaya çıkan hipogonadizmin T replasman tedavisi gerektirip, gerektirmedigi daha yeni yeni tartışılmaya başlanmıştır. Erkeklerde T'nun rolü tartışmaları devam ederken, son yıllarda kadın cinsel fonksiyon bozukluklarına ilginin artması, kadında hormonların ve özellikle de T'nun rolü konuşulmaya başlanmış ve araştırmalara konu olmuştur. Aslında 1943 yılında Salmon ve ark. (1). adrenaletomi ve/veya ooforektomi yapılan kadınlarda cinsel isteksizliğe yol açan hormonların androjen olduğunu, östrojen olmadığını bildirdiğinden beri, bu konu gündeme gelmiştir, ancak moleküler düzeydeki çalışmalar sınırlı kalmıştır. Günümüzdeki yoğun ilgi, önümüzdeki on yıl içerisinde bu konuda önemli detayların yakalanacağı izlenimini vermektedir. Bu derlemede kadında T'nun rolünü, sınırlı sayıdaki literatür ışığında irdelemeyi amaçladık.

Kadın seksüel davranışında endokrin sistemin rolü

Kadın seksüel davranışında üç steroid hormon grubu rol almaktadır. Birinci grup östradiol (E₂) ve östron gibi östrojenler, ikinci grup progesteron gibi progestinleri, üçüncü grup ise T, dihidrotestosteron (DHT), androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi androjenik hormonları içermektedir (2).

Kadın seksüel yanıtı ve serum E₂ düzeyleri arasındaki

ilişkiyi irdeleyen sınırsız sayıda çalışma yapılmış ve çoğunda E₂ düzeyleri ile cinsel tatmin ve cinsel ilişki sıklığı arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Bunun yanında Persky ve ark. (2) E₂'nin adrenal androjen üretimini artırarak cinsel yaşama katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. E₂ replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda pregnanolon, DHEA ve DHEA-sülfat düzeylerinde artış gözlenmiştir. Normal ve cerrahi olarak kastre edilen kadınlarda E₂ düzeylerindeki dalgalanmalar seksüel davranışı etkilemezken, postmenapozal kadınlarda E₂ tedavisi ile bir miktar düzelme saptanmıştır.

Progesteron düzeyleri ile seksüel fonksiyon arasında ilişki gösterilememiştir. Bu hormonun eksikliğinde ruhsal ve fiziksel kötüleşmeler saptanmıştır (3).

Androjenlerin kadın cinsel fonksiyonunda rol aldığını gösteren, ancak kontrollü, randomize, prospektif çalışmalarla desteklenmesi gereken üç kanıt bulunmaktadır. Birincisi yaşlanmayla birlikte androjen düzeyleri düşmektedir. İkincisi androjen düzeylerindeki eksiklik seksüel disfonksiyon ile birliktelik göstermekte ve E₂ replasman tedavisine yeterli yanıt vermemektedir. Üçüncüsü ise, androjen replasman tedavisi ile cinsel fonksiyonlarda bir miktar düzelme olmaktadır. Ancak androjen replasman tedavisinin santral sinir sistemi (SSS)'ndeki etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Kadında T, aromatisasyonla E₂'ye dönüştüğü için, yapılacak çalışmalarda T'nun E₂'ye dönüşümünü engelleyecek dizaynlar oluşturulduktan sonra T replasman tedavisi yapılmalıdır.

Kadın androjen fizyolojisi

Premenapozal kadınlarda günde 0.3 mg. T üretilir (Erkeklerde 4-7 mg/gün). Bu miktar %50 over, %50 adrenal korteks kaynaklıdır. Dolaşımdaki total T'nun % 25'i overlerden androstenedion'dan dönüşüm yoluyla, %25'i direkt olarak adrenal korteksten, geri kalan %50'si ise KC, deri ve beyin gibi periferik dokularda DHEA gibi adrenal ve

ovaryen prekürsörlerden üretilir. Dolaşımdaki T'nun %98'i proteine bağlı, %2'si ise serbest haldedir. Bağlı T'nun 1/3'ü zayıf olarak albumine, geri kalanı ise güçlü bir şekilde seks hormon bağlayan globülin (SHBG)'e bağlanmıştır (4,5). SHBG düzeyindeki dalgalanmalar etkili T olan serbest T (sT) düzeylerini etkilemektedir. Örneğin dışarıdan E₂ verilmesi durumunda, yaşlanma ve troid fonksiyon bozukluklarında SHBG düzeyi arttığı için sT düzeyi azalmaktadır. sT hedef dokularda DHT ve E₂ gibi iki farklı metabolite dönüşmektedir. Bu dönüşüm sitoplazmik enzimler olan 5 alfa-redüktaz ve aromataz enzimleri aracılığıyla olmaktadır. SSS'nde T ve DHT androjen reseptörlerine, E₂ ise östrojen reseptörlerine bağlanarak etkilerini göstermektedirler (6-8).

Androjen ve kadın cinsel fonksiyonu

Salmon ve ark (1) nın 1943 yılında yayınladıkları makalelerinde adrenalektomi ve/veya ooforektomi yapılan kadınlarda cinsel istek bozukluğunun östrojen eksikliğinden çok androjen yetersizliğine bağlı olduğunu speküle etmelerinden sonra, birçok araştırmacı adrenalektomi ve ooforektomiden sonra T replasman tedavisinin cinsel istek bozukluklarını düzelttiğini bildirmişlerdir (9-12). Ayrıca premenapozal kadınlarda yapılan çalışmalarda menstrüel siklus ortasındaki T artışı ile cinsel ilişki, genital yanıt ve mastürbasyon sıklığı da dahil birçok cinsel fonksiyonda artış olduğu bildirilmiştir (3,13-16). Ellidokuz postmenapozal sağlıklı kadını içeren bir çalışmada cinsel istek ile korelasyon gösteren tek hormonun sT olduğu saptanmıştır (17). Bu nedenle, T'na istek hormonu (desire hormone) denilmektedir. Literatürde hormon replasman tedavisi almayan postmenapozal kadınlarda cinsel aktivitenin androjen düzeyleri ile korelasyon gösterdiğini bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur (18-21). Hines ve ark.'nın (22) yaptığı longitudinal çalışma daha ilginç olup, gebelik süresince annelerinde T düzeyi yüksek olan kız çocuklarının okul öncesi dönemde erkek çocuklara benzer davranışlar sergiledikleri iddia edilmiştir.

Androjenlerin SSS'ndeki etki mekanizmaları

Androjenler metabolik etkileri (18) dışında, klitoris ve vagina gibi periferik dokularda, spinal kordda (23), ve beyinde (6,7) etki göstermektedir. Androjenler anabolik et-

ki ile otonom sinir sisteminin reaktivitesini artırır. SSS'nde androjen ve östrojen bağlayan bölgeler oldukça yaygındır. Beyinde 5 alfa-redüktaz aktivitesi yaygın olarak bulunmasına rağmen, aromataz aktivitesi hipotalamus, medial preoptik alan (MPOA) ve amigdal bölgesinde daha fazladır (24,25). Hipotalamustaki MPOA'daki androjen duyarlı nöronların seksüel davranışı regüle ettiği gösterilmiştir (7).

Kadında T replasman tedavisinin akut olarak seksüel fonksiyonu nöral yolla nasıl modüle ettiği konusunda henüz bir bilginiz yoktur. Pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak yapılan çalışmalarda vizüel uyarı ile oluşturulan cinsel uyarılma sırasında inferior temporal korteksin bilateral aktive olduğu gösterilmiştir. Daha sonra sağ insula ve sağ inferior frontal korteksin aktive olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca sözkonusu alanların bazı bölümlerinin aktivasyonu ile T düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (26,27).

Androjenlerin kadın genital sistemindeki etki mekanizmaları

Vaginal ve klitoral dokulardaki androjen reseptörlerinin tanımlanması, karakterize edilmesi ve lokalizasyonu üzerine sınırlı sayıda çalışma vardır. Genital dokularda seks steroid hormonlarının periferik dönüşümü, değişik androjenlerin klasik androjen reseptörleri üzerinden veya klitoral ve vaginal dokulara özgü bir androjen reseptör proteini üzerinden etkilerini gösterebileceğini düşündürmektedir. Nitekim son zamanlarda Goldstein grubunun yaptığı çalışmalarda tavşan vaginal dokularında androstenediol'e yüksek afinite gösteren bir proteinin tanımlanmış olması, kadın genital sisteminde değişik androjenlere ait farklı reseptörlerin olabileceği görüşünü doğurmuştur (28). Bu da kadın genital sisteminde hangi androjenin (T, sT, DHT, DHEA, androstenedion v.b) baskın olarak etkili olduğu sorusunu gündeme getirmektedir. İleride yapılacak çalışmalarla bu soruya yanıt aranacaktır.

Androjenlerin kadın genital kan akımına etkileri

Hayvan modellerindeki deneyler, ooforektomi yapılmış hayvanlarda östrojen kullanımının genital dokularda kan akımını artırdığını göstermiştir. Ancak yalnızca androjenlerle tedavi edilen gruplarda böyle bir etki gözlenme-

miştir. Yeni yapılan bir çalışmada yine Goltstein grubu ooforektomi yapılan tavşanlarda DHT ve Δ -5 androstenediol (Adiol) uygulaması ile vaginal dokuda azalmış olan NOS aktivitesinin tekrar normale döndüğünü, ancak E_2 verilmesi ile NOS aktivitesinin artmadığını göstermişlerdir (29). Bu da daha önceki bilgilerimiz olan östrojenin vaginal kan akımını artırdığı bilgisine ters düşmektedir. Görünen o ki bu konuda da daha çok çalışılması gerekmektedir.

Cinsel fonksiyon, testosteron ve yaşlanma

Kırk yaşından sonraki premenapozal kadınlardaki T düzeyi 20'li yaşlardakinin yarısına kadar düşmektedir (30,31). T düzeyindeki bu azalma postmenapozal dönemde de dereceli olarak devam etmekte ve buna paralel olarak cinsel fantazilerde, vaginal lubrikasyonda ve cinsel tatminde azalma görülmektedir (20,21,32-34). Postmenapozal dönemde hormon replasmanı yalnızca E_2 ile yapıldığında vaginal kuruluk ve vazomotor semptomlar düzelirken, cinsel istek artmamaktadır, bu da androjenlerin hormon replasman tedavisine eklenmesi gerektiğini doğrulamaktadır (35).

Testosteron ve kadın obezitesi

Bu konuda yapılan çalışma sayısı oldukça az olmasına rağmen, yapılan sınırlı sayıdaki çalışma önemli bilgiler sunmaktadır. Çalışmalar E_2 replasman tedavisi alan kadınlarda periferik yağ dokusunda artış ile birlikte, çizgili kas kitlesi ve IGF-1 düzeylerinde azalma olduğunu göstermektedir (36). Yapılan birçok çalışmada obez kadınlarda T düzeyleri yüksek bulunmuştur, bu da T'nun obeziteye yol açtığı şeklinde yanlış olarak yorumlanmıştır. Ancak bu çalışmalarda gözden kaçırılan nokta T'nun normal düzeylerde olmayıp oldukça yüksek düzeylerde olması ve beraberinde başka birçok hormonal dengesizliğin bulunmasıdır. Bu hastaların çoğunda insülin direnci artmış ve insülin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yani kilo artışına yol açan faktör normal düzeylerdeki T olmayıp, suprafizyolojik düzeylerdeki T'dur. Lovejoy ve ark. (37) postmenapozal obez kadınlarda androjen ve antiandrojen tedavileri karşılaştırmış ve androjen alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde zayıflamalar saptamıştır. Bu hastalarda total vücut ağırlığı azalırken, kas kitlesinde artış olmuş ve buna

bağlı olarak vücut yapıları daha estetik hale gelmiştir. Androjen alan grupta önemli bir yan etki görülmediği halde, yazarlar androjenleri zayıflama ilaçları olarak önermektedirler. Bu konuda etik yönler iyice tartışıldıktan ve konsensüs sağlandıktan sonra, düşük doz T patch veya kremler ile kontrollü, prospektif, randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Testosteron, enerji, ruhsal durum ve libido

Genel inancıya göre, T kadınları daha iritabl ve daha agresif yapmaktadır. Bu bilgi daha çok suprafizyolojik T düzeylerine sahip patolojik durumları olan kadınlardan elde edilmiştir. Halbuki tartışılması gereken konu, düşük T düzeyleri olan kadınların T replasman tedavisi ile fizyolojik sınırlar içerisinde T düzeylerine ulaştıktan sonra ne gibi değişiklikler sergiledikleri olmalıdır. Bu konuda Laumann ve ark.'nın (38) yaptığı çalışma oldukça önemlidir. Bu geniş seride postmenapozal kadınlarda T replasman tedavisinin kadınları daha enerjik hale getirdiği, ruhsal durumlarında iyileşme olduğu ve libidolarında artış sağladığı bildirilmiştir. Ancak bu konuda da net şeyler söyleyebilmek için çok çalışmaya gereksinim vardır.

Testosteron ve cilt

Derideki sebase glandlardan yağ üretimi T hormonunun kontrolünde olmaktadır. Puberte dönemindeki kızlarda yaygın olarak görülen aknelardan çoğunlukla T artışı sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle kadınlar için T genellikle kötü hormon olarak kabul edilmektedir. Yine burada gözden kaçırılan konu bu hastalığa neden olan fizyolojik sınırlardaki T olmayıp, suprafizyolojik düzeylerdeki T'dur, yani patolojik bir durum söz konusudur. Yapılan bir çalışmada T düzeyi düşük olan kadınların ciltlerinin kuru ve ince olduğu, introitus vaginalarında kuruluk, atrofi ve inflamasyon olduğu saptanmış ve düşük doz T krem veya jel kullanılarak, akne, saç dökülmesi, vücut kullanması gibi yan etkiler gözlenmeden, cilt turgor-tonusunda artış, nemlenme olmuş ve introitus vaginadaki değişiklikler düzelerek cinsel ilişkilerin daha tatminkar hale geldiği bildirilmiştir (39). Bu konuda yeterli çalışma olmamakla birlikte, bu spekülatif bilgiler teorik olarak mantıklı gelmekte ve sağlıklı bilimsel çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

YORUM:

Hormonlarla ilgili araştırmalarda çelişkili sonuçların sık olarak karşımıza çıkması alışılabilir bir durumdur. Moleküler biyolojideki önemli gelişmelere rağmen, bugün hala T erkekte ne yapar, kadında nerelerde etkilidir konularını konuşuyoruz. Bu durum büyük oranda çalışmaların yetersizliğinden değil, hormonların dinamik doğasından kaynaklanmaktadır. Özellikle seks hormonlarının salınımında ve sistemik dolaşıma verilmesinde mevsimsel, günlük (diüurnal salınım), saatlik ve hatta dakikalık (pulsatil salınım) değişimler gözlenmesi, yine aynı hormonların ısıdan, fiziksel ve psikolojik streslerden, beslenme ve ilaç alınımından etkilenmesi, örneğin GnRH'nın direkt olarak portal bir dolaşımla hipofize aktarılması ve yarılanma ömrünün çok kısa olması nedeniyle dolaşımdaki düzeylerinin ölçülemediği, hormonların periferik dokularda birbirine dönüşmesi hangi aşamadaki hormonun majör etkiye neden olduğunun tam olarak saptanamaması gibi sorunlar yapılan araştırmalarda ideal ve homojen gruplar oluşturulmasını zorlaştırmakta ve çelişkili sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bütün bu sorunların yanında ka-

dında durum daha da karmaşıktır. Kadınlarda seks hormonlarının menstrüel siklus ve gebelik boyunca dalgalanmalar göstermesi, sağlıklı toplum çalışmalarında değişik dönemler için değişik hormon değeri aralıklarının belirlenmesi gereğini zorunlu kılmaktadır. Kadında serum T düzeyinin erkeklere göre oldukça düşük düzeylerde olması ölçüm problemini de beraberinde getirmektedir. Ayrıca T içeren tüm ticari preparatların erkeklere göre yüksek dozlarda hazırlanmış olması, araştırma amaçlı olsa bile kadında kullanımını zorlaştırmaktadır. Genellikle kadınlarda kullanılan T replasman tedavisinde T düzeyi suprafizyolojik düzeylere yükselmekte ve T'nun olumlu etkilerinden çok olumsuz etkileri ortaya çıkmakta ve bu da T tedavisinin kadında zararlı olabileceği görüşünü doğurmaktadır.

İnsanlarla hayvanların hormonal ritm ve seksüel davranışları arasında önemli farklılıklar olması, yapılan hayvan çalışmalarında elde edilen bulguların insana bire bir uygulanamaması da diğer önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır.

Sonuç olarak tüm bu sorunlar aşılabılırsa, önümüzdeki yıllarda T'nun kadındaki rolü net olarak ortaya konabileceklerdir.

Kaynaklar:

1. Salmon UJ, Geist SH. Effect of androgens upon libido in women. *J Clin Endocrinol* 1943; 3: 235-238.
2. Persky H: Adulthood: The female. In Leif HI(ed): *Psychoendocrinology of human sexual behavior*, New York, 1987, pp 114-157.
3. Persky H, Dreisbach L, Miller WR, O'Brien CP, Khan MA, Lief HI, Charney N, Strauss D. The relation of plasma androgen levels to sexual behaviors and attitudes of women. *Psychosom Med*. 1982 Sep;44(4):305-19.
4. Laycock JF, Wise PH. Male reproductive endocrinology. In *Essential Endocrinology*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1996.
5. Weinbauer GF, Grommol J, Simoni M, Nieschlag E. Physiology of testicular function. In Nieschlag E, Behre H (eds): *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. Berlin. Springer-Verlag, 1997, pp 25-60.
6. Valenti G. Psychoneuroendocrinology of aging: the brain as target organ of hormones. *Psychoneuroendocrinology*. 1992 Aug;17(4):279-282.
7. McEwen BS. Multiple ovarian hormone effects on brain structure and function. *J Gend Specif Med*. 1998 Sep;1(1):33-41.
8. Seidman SN. Hormonal aspects of sexual dysfunction: the therapeutic use of exogenous androgens in men and women. *Curr Psychiatry Rep*. 2000 Jun;2(3):215-22.
9. Waxenberg SE, Drellich MG, Sutherland AM. The role of hormones in human behavior. I. Changes in female sexuality after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1959 Feb;19(2):193-202.
10. Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med*. 1987 Jul-Aug;49(4):397-409.
11. Warnock JK, Bundren JC, Morris DW. Female hypoactive sexual desire disorder due to androgen deficiency: clinical and psychometric issues. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33(4):761-6.
12. Gelfand MM. Role of androgens in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Mar;180(3 Pt 2):S325-7.
13. Morris NM, Udry JR, Khan-Dawood F, Dawood MY. Marital sex frequency and midcycle female testosterone. *Arch Sex Behav*. 1987 Feb;16(1):27-37.
14. Davis S. Androgen replacement in women: a commentary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun;84(6):1886-91.
15. Bancroft J, Sanders D, Davidson D, Warner P. Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle. III. Sexuality and the role of androgens. *Psychosom Med*. 1983 Dec;45(6):509-16.
16. Bachmann GA, Leiblum SR. Sexuality in sexagenarian women. *Maturitas*. 1991 Mar;13(1):43-50.
17. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colburn D, Swartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA*. 1983 Apr 22-29;249(16):2195-8.
18. Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, Rivier JE, Bremner WJ. Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Aug;79(2):561-7.
19. Bancroft J, Cawood EH. Androgens and the menopause; a study of 40-60-year-old women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Nov;45(5):577-87.
20. Davis SR. The clinical use of androgens in female sexual disorders. *J Sex Marital Ther*. 1998 Jul-Sep;24(3):153-63.
21. Davis SR. The role of androgens and the menopause in the female sexual response. *Int J Impot Res*. 1998 May;10 Suppl 2:S82-3; discussion S98-101.
22. Hines M, Golombok S, Rust J, Johnston KJ, Golding J and Avon Longitudinal Study of Parents and Children study Team. Testosterone during pregnancy and gender role behavior of preschool children: A longitudinal, population study. *Child Development*, 2002;73/6: 1678-1687.
23. Feder HH. Hormones and sexual behavior. *Annu Rev Psychol*. 1984;35:165-200.
24. Rees HD, Bonsall RW, Michael RP. Estrogen binding and the actions of testosterone in the brain of the male rhesus monkey. *Brain Res*. 1988 Jun 14;452(1-2):28-38.

25. Michael RP, Rees HD, Bonsall RW. Sites in the male primate brain at which testosterone acts as an androgen. *Brain Res.* 1989 Nov 13;502(1):11-20.
26. Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Orr SP, Lasko M, Macklin ML, Fischman AJ, Pitman RK. Neural activation during sexual and competitive arousal in healthy men. *Psychiatry Res.* 1999 Jul 30;91(1):1-10.
27. Stoleru S, Gregoire MC, Gerard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Vernet-Maury E, Rada H, Collet C, Mazoyer B, Forest MG, Magnin F, Spira A, Comar D. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav.* 1999 Feb;28(1):1-21.
28. Traish A, Goldstein I, Huang H-Y, Kim N, Min K, Munarriz R. Binding characteristics androstenediol to a nuclear protein in the rabbit vagina. 6th Congress of ESSM, Istanbul, Turkey, November 16-19, 2003, MP-8-2.
29. Traish A, Goldstein I, Huang H-Y, Kim N, Min K, Munarriz R. Sex steroid hormones differentially regulate nitric oxide synthase and arginase activities in the proximal and distal rabbit vagina. 6th Congress of ESSM, Istanbul, Turkey, November 16-19, 2003, MP-4-2.
30. Seidmann SN, Roose SP. The hypothalamic -pituitary-gonadal axis and affective illness in men. In Morrison M (ed): *Hormones, aging and mental disorders.* Cambridge, United Kingdom, Cambridge University press, 1999.
31. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Apr;80(4):1429-30.
32. McCoy NL, Davidson JM. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas.* 1985 Sep;7(3):203-10.
33. Seidman SN, Rieder RO. A review of sexual behavior in the United States. *Am J Psychiatry.* 1994 Mar;151(3):330-41.
34. Laan E, van Lunsen RH. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysiological study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1997 Jun;18(2):126-33.
35. Morrison MF, Tweedy K. Effects of estrogen on mood and cognition in aging women. *Psychiatry Ann* 2000; 30: 113-119.
36. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest.* 1998 Sep 1;102(5):1035-40.
37. Lovejoy JC, Bray GA, Bourgeois MO, Macchiavelli R, Rood JC, Greenson C, Partington C. Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jun;81(6):2198-203.
38. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999 Feb 10;281(6):537-44. Erratum in: *JAMA* 1999 Apr 7;281(13):1174.
39. Ullis K, Shackman J. *Contrarian Endocrinology Part I: Testosterone for Women.*

Meme kanseri tanısı ile radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi alan hastalarda cinsellik

Dr. Gülbeyaz Can

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu

Meme kanseri tanısını göz önüne almadan literatürde sağlıklı kadınlarda cinsel yaşamı değerlendirdiğimizde, aslında sağlıklı kadınlarda da cinsel sorunların önemli bir problem olduğunu görüyoruz. Örneğin; ABD’de 18-59 yaşları arasında sağlıklı kadınlarda gerçekleştirilen ulusal bir çalışmada cinsel problemlere ilişkin prevalansın %49 olduğu ve kadınların %33.4’ü cinselliği önemsemediğini, %24.1’i orgazma ulaşamadığını, %21.2’si cinsel açıdan haz almadığını, %18.8’i cinsel ilişki sırasında vajinal nemliliğinin sağlanmadığını ve %14.4’ü ağrı yaşadığını ifade etmişlerdir. Bununla birlikte literatürde cinselliği etkileyen faktörlerin genellikle demografik özellikler (yaş, cinsiyet, etnik), psikolojik durum (anksiyete, depresyon), kronik sağlık sorunları (diyabet, hipertansiyon), eş (iletişim, sağlık durumu), vücut imajı (cinsellik, öz-güven) ve menopoza durum olduğu da ileri sürülmüştür (1).

Sağlıklı kadınlarda durum böyleyse, meme kanseri tanısı ile radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi alan meme hastalarda cinsel yaşam nasıl veya nasıl etkilenmektedir? Meme kanseri tanısı ile tedavi gören hastalarında cinsel problemlere ilişkin prevalansın tam olarak tanımlanmamış olduğunu ifade ederek %40-100 arasında olduğunu ve tedavi sırasında sağlık personeli tarafından yeterince sorgulanmadığı için de literatürdeki sıklığının bildirilmenin altında olduğunu söyleyebiliriz. Buna ek olarak Barni ve Mondin, tedavi sonrası meme hastalarının %90’ının cinsel yaşamını sürdürdüğü fakat cinsel problemlerde artış ve cinsel yaşam kalitesinde azalma olduğunu belirleyerek kadınların %64’ünde cinsel ilişki isteğinin olmadığını, cinsel ilişki sırasında %38’inin disparoni, %44’ünün frijidite, ve %42’sinin kuruluk hissettiğini de saptamışlardır (2-5).

Radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi alan meme kanseri hastalarında cinsel disfonksiyonların etyolojisi tam olarak iyi tanımlanmamış olmasına rağmen, yaşanan cinsel sorunların ve buna etken olan faktörlerin diğer kadın kanser hastaları ile benzer olduğu ileri sürülmektedir.

Pek çok predispozan faktör söz konusudur: önceden var olan cinsel sorunlar, cinselliğe negatif tutum, yaşa-bağlı değişiklikler, psikolojik durum ve uygulanan tedavi yöntemlerinin (cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi) neden olduğu yan etkiler (vücut imajında değişiklik, yorgunluk, bulantı-kusma, menopoza semptomları vb) gibi. Radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi alan meme hastalarında cinselliği etkileyen faktörler farklı olduğundan her bir tedavi yaklaşımının cinselliğe etkisi aşağıda yer alan bölümlerde tek tek açıklanacaktır (1).

Radyoterapinin cinsel yaşama etkisi ve yönetimi

Radyoterapi, hem erken evre hem de lokal ileri evre meme kanserinde eksternal ve interstisyel radyoterapi olarak uygulanmaktadır. Ameliyat öncesi, büyük olan tümörleri ameliyat edilebilir duruma getirmek amacı ile kullanılırken; ameliyat sonrası, nüksleri engellemek amacı ile uygulanmaktadır. Metastatik meme kanserinde ise metastaza bağlı meydana gelen semptomların palyasyonunu sağlamak amacı ile kullanılmaktadır (6). Radyoterapiye bağlı gelişen yan etkiler genellikle hafif ve geri dönüşümlüdür. En sık görülen yan etkiler: cilt değişiklikleri, yorgunluk, sinir veya pektoral kas enflamasyonuna bağlı ağrı, meme dokusunda ödem, ağrı ve hassasiyettir (Tablo 1). Semptomlara bağlı etkilenme düzeyi bireyden bireye farklılık göstermekle birlikte bu semptomlara bağlı günlük ve cinsel yaşam bazı hastalarda hiç etkilenmez iken bazı hastalarda çok fazla etkilenmektedir (6).

Radyoterapinin cinselliğe etkisi direkt olmaktan çok indirekt yani hastaların cinselliği radyoterapiye bağlı semptomların neden olduğu vücut imajındaki değişikliğe, ağrıya, yorgunluğa ve eşlerin radyoterapi hakkındaki yanlış düşüncelerine bağlı etkilenmektedir. Radyoterapiye bağlı gelişen meme ödem, tedavi alanında kıl kaybı, kuru/yaş deskuamasyon, eritem ve hiperpigmentasyon hastaların vücut imajının değişmesine neden olmaktadır. Vücut ima-

Tablo 1. Radyoterapide Cinsel Disfonksiyonlar İle İlgili Yan Etkiler ve Yönetimi⁷

Yan Etki	Başlangıç	Süre	Belirti/Bulgular	Girişimler
Memede ağrı (ara sıra)	Radyoterapi başlangıcını takiben 1 hafta içinde meydana gelebilir	Şiddetinin azalması ile birlikte radyoterapi bitimini takiben aylar boyunca devam eder	Memede arada sırada bıçak saplar tarzda ağrı	Hastaya bunun normal olduğu ve nonsteroid antienflamatuar ilaçların (NSAID) kullanımı ile şiddetinin azalacağı söylenmelidir
Memede ödem	Radyoterapi başlangıcını takiben 1 hafta içinde meydana gelebilir	Radyoterapi bitimini takiben aylar boyunca devam eder	Radyoterapi uygulanan memede hafif-orta şiddete ödem. Memede dolgunluk veya ağırlık hissi.	Hastaya bunun normal olduğu ve NSAID kullanımı ile şiddetinin azalacağı söylenmeli, Destekleyici sütyen kullanımı önerilmelidir
Tedavi alanında kıl kaybı	30-35 Gy doz uygulamalarında genellikle 3-4. hafta başlar	Değişebilir. 1-6 ay sonra tekrar çıkmaya başlar	Folikülit ve kaşıntı yoksa genellikle rahatsız edici değildir	Uygun tedavi başlatılmalı Kokusuz su bazlı nemlendirici uygulanmalıdır
Kuru deskuamasyon	Radyoterapi başlangıcını takiben yaklaşık 3. hafta meydana gelir	Radyoterapi bitimini takiben 2 hafta içinde geçer	Eritem veya hiperpigmentasyona bağlı ciltte kuru pullanma veya dökülme olur	Çok rahatsız ediyorsa nemlendirici kullanılabilir
Yaş deskuamasyon	Radyoterapi başlangıcını takiben yaklaşık 4-5 hafta sonra meydana gelir	Radyoterapi bitimini takiben genellikle 2-3 hafta içinde tam olarak iyileşir	Eriteme bağlı ciltte yaş soyulmalar Bölge sulu veya akıntılıdır Reaksiyonun şiddetine göre hafif- orta düzeyde rahatsızlık verebilir. Eşzamanlı kemoterapi uygulanıyorsa reaksiyon daha da şiddetli olabilir	Bölgenin bakımında antibakterial solüsyonlar kullanılmalı ve gerekirse pansuman yapılmalıdır Mümkün olduğunda bölgenin havayla teması sağlanmalı Ağrıyı azaltmak için NSAID kullanılmalıdır
Eritem	Radyoterapi başlangıcını takiben yaklaşık 2. hafta ortaya çıkar	Radyoterapi bitimini takiben genellikle 10 gün 2 hafta içinde iyileşir	Değişebilir. Hafif veya parlak kızarıklık. Hafif-orta derecede rahatsızlık olabilir	Kokusuz su bazlı nemlendirici uygulanmalı Sıkı ve balenli sütyen kullanımı önlenmelidir
Hiperpigmentasyon	Radyoterapi başlangıcını takiben yaklaşık 2. hafta meydana gelir Koyu tenli kadınlarda daha fazla görülür	Tedavi bitimini takiben yavaşça çözülür. Hafif hiperpigmentasyon aylarca devam edebilir	Hafif veya yoğun bronzlaşma olur. Hafif rahatsızlık eşlik edebilir.	Kokusuz su bazlı nemlendirici uygulanmalı Sıkı ve balenli sütyen kullanımı önlenmeli
Kaşıntı/ folikülit (saç foliküllerinin irritasyonu)	Radyoterapi başlangıcını takiben yaklaşık 10 gün 2 hafta sonra meydana gelir	Değişebilir. Tedavi bitimini takiben iyileşmeye başlar	Kaşıntılı cilt, hafif kızarıklık ve kuruluk Genellikle sternal, intraklavikuler ve supraklavikular bölgede foliküller küçük kırmızı nokta görünümündedir Hafif rahatsızlık ve kaşıntı eşlik edebilir	Uygun tedavi başlatılmalı Kokusuz su bazlı nemlendiriciler uygulanmalı
Yorgunluk	Radyoterapi başlangıcını takiben yaklaşık 2-3 hafta sonra başlar. Önceden veya eşzamanlı kemoterapi uygulaması şiddeti artırabilir	Tedavi bitimini takiben 2-3 hafta boyunca yorgunluk devam edebilir. Hasta kemoterapi alıyorsa daha uzun süre devam edebilir	Akşam saatlerinde yorgunluk hissi artar. Çoğu kadın günlük yaşantısına devam edebilir	Erken yatmalı, öğleden sonra istirahat etmeli, Yeterli ve dengeli beslenmesi sağlanmalı, Günlük işlerde hastaya destek olunmalı, Hafif egzersiz programı önerilmelidir

Hamolsky D, Facione N: İnfiltrating Breast Cancer, in Miaskowski C., Buchsel P. (eds.) Oncology Nursing Assessment and Clinical Care. St. Louis, Mosby, 1999, pp. 444-445.

jındaki değişiklikler hastaların öz-güveninde azalmaya neden olarak hastaların cinsel yetersizlik duygusu yaşamasına neden olur (1,5,8). Radyoterapiye bağlı yorgunluğun artması ve memede ağrı olması cinsel isteği ve aktivite düzeyini azaltır. Yan etkilerin yoğun yaşanması hastalarda anksiyete ve depresyon gelişme riskinin artırır ve hastalarda cinsel ilgiyi, libidoyu ve aktivite düzeyini azaltır (1,5,8,9). Buna ek olarak hastanın eşi hastayı yormamak, hastanın radyoterapi dönemini rahat geçirmesini sağlamak ve hastanın radyoaktif olduğunu ve radyoaktivitenin onu da etkileyebileceğini düşünerek hastayla birlikte olmayı istemeyebilir. Hastanın eşi hastanın fiziksel görünümüne uyum sağlamakta zorlanabilir (1,5,9-11). Radyoterapi tedavisi alan meme hastaları ve eşleri radyoterapi süreci, yan etkileri ve yan etkilerin cinselliğe etkisi hakkında bilgilendirilmelidir. Özellikle eşlere tedavi sonrası hastanın radyoaktif olmadığı, eşine rahatça sarılabileceği söylenmeli. Rahat bir tartışma ortamı sağlanarak, eşler cinselliği tartışmaya açık ise tedavi öncesi cinsel yaşamı değerlendirilerek radyoterapinin cinsel yaşamlarında problem oluşturup oluşturmadığı belirlenmelidir. Sorunun kaynağının belirleyerek uygun girişimler planlanmalıdır. Radyoterapiye bağlı gelişen cilt reaksiyonlarının ve yorgunluğu geçici olduğu tedavinin tamamlanması ile belli bir süre içinde iyileşeceği açıklanarak yönetimine ilişkin bilgi verilmeli (Tablo 1). Hastanın ve eşinin hastanın vücut imajına uyumu sağlanmalı. Hastanın öz-güvenini artıracığı için eşin hastaya destek olması için teşvik edilmeli. Işınlama bölgesinde ağrıyı azaltmak için NSAID önerilebilir, cilt reaksiyonlarının etkisini hafifletmek için nemlendirici, yorgunluğu azaltmak için aktivite/istirahat programı oluşturulabilir. Yorgun olan hastalara cinsel ilişkiden önce ve sonra istirahat etmesi, cinsel ilişki sırasında da hastayı çok fazla yormayacak pozisyonları tercih etmesi önerilebilir. Hasta ve eşi arasındaki iletişim teşvik edilmelidir. Genç hastalara tedavi süresi içinde gebelikten korunma ile ilgili bilgi verilmeli, ancak tüm tedavi sürecinin tamamlanması ile gebe kalabileceği açıklanmalıdır (1,5,9,10,11,12,13).

Kemoterapinin cinsel yaşama etkisi ve yönetimi

Meme kanserinin kemoterapisinde bireysel özelliklere ve tümörün tipine bağlı genellikle FAC/FEC, CMF, AC/EC, AT, Taxotere gibi hastaların genel yaşam kalitesini ve cinselliğini etkileyen farklı yan etkilere neden olan pek çok

ajan kullanılmaktadır (Tablo 2) (6). Pek çok çalışma, meme kanseri tanısı ile kemoterapi alan hastaların cinsel fonksiyonlarında bozulmanın kemoterapinin direkt yada indirekt etkisine bağlı meydana geldiğini vurgulamaktadır (6,14,15). Özellikle 35 yaşın üstünde, tedavi protokolünde alkilleyici ajan (FAC, CMF gibi) olan meme hastalarında kemoterapötik ajanlar overleri etkileyerek over yetmezliğine ve vajinal epiteliyumu etkileyerek de vajinal kuruluğa neden olarak cinsel fonksiyonların bozulmasına doğrudan katkıda bulunur. Kemoterapi tedavisine bağlı gelişen yan etkiler (bulantı, kusma, yorgunluk ve mukozit gibi) ise hastaların iyilik durumunu kötüleştirerek hastaların cinsel yaşamının bozulmasına indirekt olarak katkıda bulunur (1,15,16,17). Over yetmezliği sonucunda serum FSH ve LH'nin yükselmesi ve estradiol düzeyinin düşmesi ile hasta erken menopoza girerek tipik menopoz semptomlarını (sıcak basması, vajinal kuruluk, disparoni) yaşamaya başlar. Kemoterapinin vajinal mukozaya etkilemesi cinsel ilişki sırasında hastaların ağrı hissetmesine neden olur. Sonuçta her iki durumda hastalarının cinsel yaşam kalitesi bozulur ve semptomlara bağlı cinselliğe ilgisi azalır (1,15,16). Kemoterapiye bağlı gelişen semptomlar hastaların aktivite düzeyini azaltarak (yorgunluk, bulantı-kusma, ağrı) ve vücut imajının değişmesine (alopesi, mukozit) neden olarak hastaların cinsel aktiviteye ilgisini azaltabilir ve cinsel fonksiyonları olumsuz etkiler (1,5,9,10,12).

Kemoterapiye bağlı gelişen yorgunluk, bulantı-kusma, diyare hastaların enerji düzeyini etkileyerek cinselliğe ilgisini, cinsel aktivite sıklığını azaltabilir. Bower ve ark. tarafından 2000 meme hastası ile yapılan bir çalışmada da yorgunluk ve kötü cinsel fonksiyonlar arasında oldukça güçlü ilişkiler olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$) (9,18). Kemoterapiye bağlı alopesi, hastalığa ve tedaviye bağlı kilo kaybı veya kortikosteroid kullanımına bağlı aşırı kilo artışı hastaların vücut imajının değişmesine neden olarak kadınlarda cinsel çekiciliğinin ve öz-saygısının azalmasına katkıda bulunabilir. Kilo artışı adjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında meydana gelen önemli bir sorundur (19,20). Goodwin ve ark. 535 meme kanseri tanısı ile adjuvan kemoterapi alan hastalarla yaptığı bir çalışmada 1 yıllık izlem süreci içinde hastaların %84.1'nin kilo aldığını ifade ederek kemoterapi alan hastaların ortalama 2.5 kg, kemoterapi almayan hastaların 0.6 kg aldığını saptamıştır. Buna ek olarak kemoterapi kullanımının ve menopoza başlangıcının kilo alımında önemli prediktörler olduğunu ifade etmiştir (19).

Tablo 2. Meme Kanserinin Kemoterapisinde Kullanılan Tedavi Protokolleri ve Cinsel Disfonksiyonlar İle İlişkili Yan Etkileri

İlaç	Yan Etki	Miyelosu- presyon	Stomatit	Bulantı/ kusma	Alopesi	Diğer	Diğer spesifik toksisiteler
FAC/FEC							
Fluorouracil 500 mg/m ²	+	+	±	±	+		Tek ajan uygulamasında over disfonksiyonu olmaz. Allkileyici ajanlarla birlikte uygulandığında olur.
Doxorubicin/Epirubicin 50 mg/m ²	+	+	+	+	+		Tek ajan uygulamasında over disfonksiyonu olmaz. Allkileyici ajanlarla birlikte uygulandığında olur.
Cyclophosphamide 500 mg/m ²	+	0	+	+	0		Amenore, libidoda azalma, over disfonksiyonu
Docetaxel							
Docetaxel 60-100 mg/m ²	+	+	+	+	0		
CMF							
Cyclophosphamide 600 mg/m ²	+	0	+	+	0		Amenore, libidoda azalma, over disfonksiyonu
Methotrexate 40 mg/m ²	+	+	±	±	+		Tek ajan uygulamasında over disfonksiyonu olmaz. Allkileyici ajanlarla birlikte uygulandığında olur.
Fluorouracil 600 mg/m ²	+	+	±	±	+		Tek ajan uygulamasında over disfonksiyonu olmaz. Allkileyici ajanlarla birlikte uygulandığında olur.
ET							
Epirubicin 60 mg/m ²	+	+	+	+	+		
Paclitaxel 200 mg/m ²	+	0	+	±	0		
AT							
Doxorubicin 60 mg/m ²	+	+	+	+	+		
Paclitaxel 200 mg/m ²	+	0	+	±	0		
AC							
Doxorubicin 60 mg/m ²	+	+	+	+	+		
Cyclophosphamide 400-600 mg/m ²	+	0	+	+	0		Amenore, libidoda azalma, over disfonksiyonu
Paclitaxel-Carboplatin							
Paclitaxel 175 mg/m ²	+	0	+	±	0		
Carboplatin AUC 6	+	±	+	0	0		
Capecitabine							
Capecitabine 2500 mg/m ²	+	+	±	0	0		

+, Sık; ± Nadir; 0 Yaygın değil

Kemoterapi alan meme hastaları ve eşlerine kemoterapi tedavisi, yan etkileri ve yan etkilerin cinselliğe etkisi açıklanmalı. Rahat bir tartışma ortamı sağlanarak, eşler cinselliğini tartışmaya açık ise tedavi öncesi cinsel yaşamı değerlendirilerek kemoterapinin cinsel yaşamlarını etkileyip etkilemediği belirlenmelidir. Sorunun kaynağının belirlenerek uygun girişimler planlanmalıdır (4).

Hasta kemoterapiye bağlı erken menopoza girdi ise

ve cinsel yaşamı bu semptomların etkisi ile etkilendi ise meme kanseri özellikle hormonal kaynaklı ise bu semptomların yönetimi biraz zor olabilir, çünkü bu kanserlerde tümör hormona bağlı geliştiğinden hastalara HRT uygulaması kontrendikedir. Bu semptomların hafifletilmesinde non-farmakolojik girişimler su-bazlı kayganlaştırıcılar, Kegel egzersizleri, ve vitamin E uygulaması önerilebilir. Hastalar bitkisel tedaviler kullanıyorsa dikkat etmeli çün-

kü çoğu östrojen içerir. Hastalar ilacın içeriğini dikkatli bir şekilde okumalı ve kullanmadan onkoloji uzmanına veya hemşireye danışmalıdır. Buna ek olarak kemoterapi tedavisi sırasında iyi bir semptom kontrolü sağlanmalı. Kemoterapiye bağlı gelişen semptomlar ve vücut imajındaki değişikliklerin tedavinin bitimi ile iyileşeceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Yorgunluk cinsel aktiviteyi ve isteği azaltacağından hastaya ve eşine hasta kendisini enerjik hissettiğinde cinsel ilişkiye girmesi söylenmeli, cinsel ilişki sırasında eforu azaltan pozisyonlar (yatma, üste olma) önerilebilir, cinsel ilişkiden önce ve sonra din-

Hormonoterapinin cinsel yaşama etkisi ve yönetimi

Meme kanserinde hormonal tedavi hastalığın sistemik kontrolünü sağlamak ve tekrarlamasını önlemek amacı ile uygulanmaktadır. Hormonal tedavi yaklaşımında antiöstrojenler (tamoksifen), progestinler (megestrol asetat), aromataz inhibitörleri (aminogluthethamide, anastrozole) ve LH-RH agonistleri (Gosereline acetate) kullanılmaktadır ve bunların neden olduğu vazomotor semptomlara bağlı hastaların cinsel yaşamının etkilendiği ileri sürülmüştür (Tablo3) (6).

Tablo 3. Meme Kanserinin Hormonoterapisinde Kullanılan Ajanlar ve Cinsel Disfonksiyonlar İle İlişkili Yan Etkileri

İlaç	Yan Etki	Miyelosu- presyon	Diyare/ Konstipasyon	Bulantı/ Kusma	Depresyon	Diğer spesifik toksisiteler
Antiöstrojenler						
Tamoksifen 20 mg		+	0	+	+	Menstrual değişiklikler, sıcak basması, vajinal kuruluk, vajinal kanama, vulvada kaşıntı
Progestinler						
Megestrol asetat 160 mg		0	0	±	+	Ani kanama, amenore, sıvı retansiyonu, memede hassasiyet, kilo artışı
Aromataz inhibitörleri						
Anastrozole 1 mgr		0	0	±	+	Vajinal kanama, disparoni, sıcak basması
Letrozole 2,5 mgr		0	+	±	+	Sıcak basması, alopesi
LH-RH agonisti						
Gosereline acetate						
3,6 mgr (Aylık)		0	0	±	+	Seksüel disfonksiyon, sıcak basması
10,8 mgr (3 Aylık)						

+, Sık; ± Nadir; 0 Yaygın değil

lenmesi tavsiye edilebilir. Bulantı-kusma ve diyare cinsel ilişğe ilgiyi azaltabilir. Antiemetiklerin kullanımı sedasyona neden olabilir. Bulantı ve kusmanın kontrolünde non-farmakolojik girişimler önerilmeli; cinsel ilişkiden önce ağır yemeklerden kaçınması söylenilmelidir. Vücut imajında değişiklikler cinsel isteği ve aktivite sıklığını azaltır, hastaya yeni imajına uyum sağlamasının yaklaşık 1 yılını alacağını açıklanmalı; partneri ile konuşması önerilmelidir. Genç hastalara tedavi süresi içinde gebelikten korunma ile ilgili bilgi verilmeli, ancak tüm tedavi sürecinin tamamlanması ile gebe kalabileceği açıklanmalıdır (4,9,12).

Meme kanserinin hormonoterapisinde en sık kullanılan ajan tamoksifendir. Tamoksifen ve plasebo alan 11064 kadını 3 yıl boyunca izleyerek tamoksifen kullanımının cinsel yaşamı etkileyip etkilemediğini değerlendiren Breast Cancer Prevention Trial21 (BCPT) çalışmasının sonuçlarına göre tamoksifen ve plasebo alan hastaların cinsel aktivitesinde azalma olduğu ve iki grup arasında cinsel disfonksiyon açısından herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır. Aynı zamanda vajinal akıntıda, genital kaşıntıda ve cinsel ilişki sırasında ağrıda artış olduğu saptanmış fakat cinsel fonksiyonların bazı alanlarında (cinsel ilgi, cinsel uyarılma, orgazm) çok az değişikliklerin olduğu belirlen-

miştir. BCPT tamoksifen alan ve placebo grubu arasında cinsel aktivite açısından bir fark olmadığı ifade edilse de, Mortimer ve ark. (21) meme kanseri hastalarında tamoksifen kullanımının seksüel fonksiyonlarına etkisini araştıran küçük çaplı bir çalışmada cinsel isteksizliğin ve orgazm sorunlarının artmadığını fakat hastaların $1/4$ 'nin cinsel ilişkisi sırasında ağrı, yanma ve rahatsızlık ifade ettiğini ve kayganlaştırıcı kullanmak zorunda kaldığını belirlemişler (22,23).

Antiöstrojen tedaviye rağmen meme kanseri tekrarlar veya hastalık ilerler ise hormonal tedavide ikinci seçenek olarak progestinler (Megestrol asetat 160 mg) veya aromataz inhibitörleri (Anastrozole 1 mgr, Letrozole 2,5 mgr) kullanılmaktadır (6,22,23). Metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılan megestrol acetatin en önemli yan etkilerinden biri kilo artışıdır. Kilo artışı vücut imajının bozulmasına neden olarak hastaların cinsel yaşamını etkilemektedir (24).1990'lardan beri meme kanserinin tedavisinde oofektomi yapılarak veya gonadotropin-releasing hormon analogları kullanarak over ablasyonu da ye-

rini almış durumdadır. Daha önce de tartışıldığı gibi kadınlara erken menapoza girmesi cinsel fonksiyonları etkilemektedir. Araştırma sonuçları hormonal tedavinin neden olduğu yan etkilere bağlı hastalar günlük yaşamını sürdürmede engellendiğini, uykusuz kaldıklarını ve cinsel yaşamının kötüleştiğini ifade etmektedir (6).

Bakımda tedaviye başlamadan hastaya tedavinin amacı, etki mekanizması, yan etkileri ve yan etkilerin yönetimi hakkında bilgi verilmeli, kilo artışı engellemek için diyeti düzenlenmeli ve uygun egzersiz programı önerilmeli, vajinal kuruluğu önlemek için su bazlı kayganlaştırıcı ve vajinal dilatörlerin kullanımı önerilmeli, endometrial kanser gelişme riski artığından yıllık pelvis muayenesi önerilmeli ve anormal kanama ve akıntıları bildirmesinin önemi açıklanmalıdır. Sıcak basmalarını önlemeye yönelik pamuklu, hafif kıyafetler giymesi sentetik ve yünlü kıyafetlerin kullanımından kaçınması; aşırı sıcak ortamda kalmaktan kaçınması; sigara, çay, kahve tüketimini azaltması; gevşeme egzersizleri yapması ve yatmadan önce ılık bir duş alması önerilmelidir (6,25).

Kaynaklar:

1. Ganz PA, Litwin MS, Meyerowitz BE. *Sexual Problems in Devita VI, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.*
2. Barni S, Mondin R. Sexual dysfunction in treated breast cancer patients. *Annals of Oncology* 8:149-153,1997.
3. Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol* 1998;16:501.
4. *Kanser Kemoterapi Rehberi ve Uygulamaya Yönelik Öneriler.* Çev. G Can, Çev. Ed. Z Durna, A Aydın, Nobel Tıp Kitapevleri 2003.
5. *Sexuality and Reproductive Issues. Supportive Care – Health Professionals.* 05/20/2003 update.
6. Durna Z, Can G. Meme Kanseri Hastalarında Hemşirelik Bakımı ve Yaşam Kalitesi Topuz E, Aydın A, Dinçer M (ed): *Meme Kanseri, İstanbul Nobel Matbaacılık, 2003, 691-710.*
7. Hamolsky D, Facione N: *Infiltrating Breast Cancer, in Miaskowski C, Buchsel P. (eds.) Oncology Nursing Assessment and Clinical Care. St. Louis, Mosby, 1999, pp. 425-467.*
8. Schag CAC, Ganz PA, Polinsky ML, et al. Characteristics of women at risk for psychosocial distress in the year after breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:783.
9. Wilmoth MC. *Sexuality in Psychosocial Dimensions of Oncology Nursing Care.*
10. Lamb MA. *Sexuality and sexual functioning in McCorkle R, Grant M, Frank-Stromborg M and Baird SB (eds): Cancer Nursing – A Comprehensive Textbook, 2nd Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, pp.1105-1127.*
11. Shell JA. Evidence-Based Practice for Symptom Management in Adults With Cancer: Sexual Dysfunction, *Oncology Nursing Forum* 29(1), 53-66, 2002.
12. Bruner D. *Altered Sexual Health in Cancer, Cancer Symptom Management, Second Edition, 11/14/2002 update.*
13. Burke MB. *Sexuality, Sexual Dysfunction, and Cancer in Varricchio C, Pierce M, Walker CL, Ades TB (eds): A Cancer Source Book for Nurses. Atlanta, American Cancer Society, 1997, pp.231-244.*
14. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hoo N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365.
15. Schover LR. The impact of breast cancer on sexuality, body image, and intimate relationships. *CA Cancer J Clin* 1991;41:112.
16. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718.
17. Knopf MT. Natural menopause and ovarian toxicity associated with breast cancer therapy. *Oncol Nurs Forum* 1998;25:1519.
18. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18:743.
19. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:120.
20. Knopf MK, Mullen JC, Xistris D, et al. Weight gain among women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1983;10:28.
21. Day R, Ganz PA, Costantino JP, et al. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2659.
22. Miaskowski C, Vieta CS: *Hormonal Therapy, in Miaskowski C, Buchsel P (eds): Oncology Nursing – Assessment and Clinical Care. St. Louis, Mosby, 1999, pp.107-118.*
23. Wasaff B. Current status of hormonal treatments for metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Oncology Nursing Forum*, 24 (9):1515-1522, 1997.
24. Kornblith AB, Hollis DR, Zuckerman E, et al. Effect of megestrol acetate on quality of life in a dose-response trial in women with advanced breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1993;11:2081.
25. Goodman M. *Menopausal symptoms in cancer, Cancer Symptom Management, Second Edition, 05/28/2001 update.*

Cinsel fonksiyon bozukluklarının psikolojik yönü

Msc. Leyla Küçük

İÜ. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu, Psikiyatri Hemşireliği AD

Çatışmaların çözülmesi, cinsel işlev bozukluklarında oldukça önemlidir. Seksten zevk alma isteği ve buna karşı bilinçsiz korku arasındaki çatışmanın arkasında çok derinlerde yatan gerçek eski nedenler olabilir. Cinsel işlev bozukluğuna yol açan etkenler birden çok olabilir. Bu etkenler doğrudan neden oluşturmaktan çok katkı sağlayıcıdır. Cinsel işlev bozukluğuna yol açan nedenler genel olarak fiziksel ve psikolojik faktörler olarak ele alınabilir. Fiziksel etkenler kendi içinde; fiziksel hastalığa bağlı olanlar, cerrahi girişim sonucunda oluşanlar, ilaçlara bağlı olanlar olmak üzere üçe ayrılırlar. Fiziksel nedenler gözardı edildiğinde, psikolojik olarak nelerin etkilediğinin iyi bir değerlendirmesi yapılmalıdır (1,2,3).

Yine psikolojik faktörlerde hazırlayıcı etkenler, başlatıcı etkenler ve devam ettirici etkenler olarak sınıflandırılabilir (4,5,1).

1. Hazırlayıcı faktörler: Kişinin erken yaşam deneyimi içinde cinsel zorluklar geliştirmesine yatkınlık sağlayan etkenlerdir.
2. Başlatıcı faktörler: İşlev bozukluğunun ortaya çıkmasına neden olan etkenlerdir.
3. Devam Ettirici faktörler: Cinsel işlev bozukluğunun sürmesini sağlayan etkenlerdir.

Hastaların psikiyatrik tanılmasında cinsel işlev bozukluğunu etkileyebileceği düşünülen tüm faktörlerin değerlendirilmesi gerekir. Değerlendirme her iki çiftin özgeçmişi, cinsel gelişimi, cinsel bilgi ve tutumu konusunda bilgi sağlanmasıyla yapılabilir. Değerlendirme aşaması terapötik ilişkinin başladığı aşamadır. Görüşmeyi yapan kişinin rahat, güven verici, ilgili ve bilgilendirici tutumu çiftin anksiyetesinin azalmasını ve cinsel yaşamlarını daha rahat konuşabilmelerini sağlar. Birey veya çift tarafından tuhaf, anlaşılmaz, utanç verici ve değişmez olarak algılanan sorunların terapist tarafından anlaşılma, sık görülen ve tedavi edilebilen sorunlar olarak tanımlanması çifti oldukça rahatlatır ve terapötik etki sağlayabilir (4,5,1).

Değerlendirme terapistin tercihine bağlı olarak eşler tek, tek ve ya birlikte görülerek yapılır. Ancak çiftle ayrı ayrı görüşmenin bazı avantajları vardır. Ayrı ayrı görüşme her bir eşe sorunu ne şekilde algıladıklarını ve sorunun ortaya çıkışı konusundaki bireysel görüşlerini aktarma fırsatı verir. Tanılama da terapötik görüşme teknikleri kullanılmalı, ısrarcı olunmamalı, bu alanla ilgili sorular, güven aşamasına geçildikten sonra sorgulanmalıdır (2,5,1).

1. Cinsel işlev bozukluğuna yatkınlık oluşturan etkenler

Bunlar erken yaşantılar olduğu için kolayca unutulabilir veya yanlış hatırlanabilir. Hayatın erken döneminde oluşan tutumlar şimdiki davranıştan zevk alabilme yeteneğini etkileyebilir (5,1).

Bir çocuğun ailesinin cinselliğe ve kişisel ilişkilere bakış açısıyla ilgili deneyimleri daha sonraki psikososyal gelişimi üzerine son derece etkilidir. Bazı ailelerde seks tabu olduğu için çocuk tarafından yanlış veya utanç verici bir şey olarak algılanabilir. Aile, cinselliğin pis olduğu yaklaşımında olabilir, masturbasyonu cezalandırabilir. Bütün bunlar kişide suçluluk duygusu uyandırır. Bu nedenle ilk cinsellik bilgisini kim tarafından, nasıl elde ettiği, ailedeki tutumlar sorgulanmalıdır (1,5,6,7).

Ebeveynlerin kendi aralarındaki ilişkileri kadar çocuklarıyla ilişkileri de cinsel sorunlar için yatkınlık yaratıcı olabilir. Eğer ebeveynler arasındaki ilişki duygudan yoksun veya sorunlu ise özellikle çocuğun (kadın- erkek) ilişkileri için zayıf bir başlangıç modeli olacaktır (1).

Yetersiz ve uygunsuz cinsel bilginin cinsel işlev bozukluğu için önemli bir yakınlaştırmacı faktör olduğu düşünülmektedir. Çoğu insan cinsel bilgileri ergenlikte işitilmiş kötü şakalardan veya cinsel eğitimi zaten yetersiz olan diğer çocuklardan elde etmiştir. Eksik ve yetersiz cinsel bilgilenme aynı zamanda cinsel mitlere inanmayı kolaylaştırır. Cinsel bilgilerin nerelerden ve kimlerden alındığı, bun-

ların içeriği, özellikle hastanın cinsel sorunu ile ilgili nedenleri bilip bilmediği ve yanlış bilgilendirme ve inançlar varsa bunların neler olduğu anlaşılmalıdır (1,6).

Kişiyi cinsel açıdan zor duruma sokan yeteri kadar bilginin ve deneyimin olmaması, ensest ve cinsel kötüye kullanım sanılarından daha fazladır. Çocuklukta herhangi bir güç veya tehdit kullanılmadan iğfal edilerek cinsel deneyim yaşayan kadınların daha fazla cinsel zorluk yaşadıkları bildirilmektedir (1,6).

Erken deneyimler cinsel kimliğin algılanışını etkileyebilir. Ergenliğe yaşitlarından daha erken giren ve fiziksel gelişme gösteren bir genç, yaşitlarından daha çok bir utanma duygusu geliştirebilir. Göğüs gelişimi yaşitlarından erken olan bir kız bunu sorun yapabilir. Benzer olarak gecikmiş puberte de yetersizlik duygusuna yol açar. Ergenin gelişmekte olan cinselliğine ailesinin yaklaşımı da ergenin cinselliğe bakışını ve cinsel yaşamını etkiler. Ergenin mahremiyetine saygı, yeni ihtiyaçlarına dikkat ve özen gösterilmemesi cinsel gelişiminin hoş karşılanmadığını düşündürülebilir (1).

Özellikle çocukken cinsel deneyimlere verilmiş cezalar ve korkutmalar yeni yaşantılarla harekete geçebilir. Cinsel zevk almakla ilgili suçluluk duyguları kişi farkına varmadan cinsel işlevi bozar. Masturbasyon yapıp yapmadığı, kaç yaşında başladığı, kimden öğrendiği ve masturbasyon yapma sıklığı, masturbasyon fantezileri anlaşılmalı ancak çok ısrarcı olunmamalıdır (1,6,7).

Kastrasyon anksiyetesi cinsel sorunların temelinde bulunan bir tür son ortak yol gibidir. Erkek hastaların kaç yaşında sünnet oldukları, sünnet deneyimini nasıl yaşadıkları, sünnetle ilgili önceden ne kadar bilgilendirildikleri, korkutulup korkutulmadıkları ve nasıl tepki verdikleri, kadın hastaların kaç yaşında adet oldukları, nasıl yaşadıkları, öncesinde bilgilendirilip bilgilendirilmedikleri, nasıl tepki verdikleri ve sonrasında menstrasyonla ilgili bir sorunlarının olup olmadığı öğrenilmelidir.

Karşı cinsten ebeveyne yönelik libidinal yatırım ve buna bağlı olarak eş seçimindeki benzerlikler ensest korkusu nedeniyle cinsel ilişkiyi olanaksız kılacak ölçüde anksiyete yaratabilir.

Nevrotik kişiliklerde kirlilik obsesyonları bazen cinsel ilişkiye önemli ölçüde engelleyici olabilmektedir. Mesela sevişmeden önce tüm çarşafların değiştirilmesi, altlarına muşamba serilmesi ve bütün bunlara rağmen kirlilik bulaşır düşüncesi ile eşine dokunmayabilir. Meniden tiksinti

nedeniyle de cinsel fiksiyonları bozulabilir.

Cinsel dürtülerle agresif dürtüler hemen her zaman çeşitli derecelerde birlikte bulunurlar. Vajinismuslu kadınların eşlerinde sık görülen agresyon inhibisyonu, eşleri zarar görecektir canları acıyacak endişesi ile ilişkide istekliliği ve ısrarı engellemekte, zaten cinsel birleşme korkusu içinde olan kadının kaçınmasını kolaylaştırmaktadır. Agresyon inhibisyonu dolayısıyla erkekte de erektil disfonksiyona neden olmaktadır.

Evlilik bazen regresyon nedeni olabilmektedir. Evliliğe kendini hazır hissetmeyen, evliliğin getireceği sorumlulukları alabilecek kadar olgunlaşmamış kişilerde çeşitli hipokondriak sorunlarla birlikte erektil işlev bozukluğu ortaya çıkabilir. Evliliğin hemen öncesinde başlayan anksiyete bunun habercisi olabilir (1,6).

2. Cinsel işlev bozukluğunu başlatıcı etkenler

Bir kadında sonradan ortaya çıkan sekse karşı ilgi kaybı, sıklıkla çocuk doğumunu takiben olur. İlgideki azalma daha çok, küçük bir bebekle başa çıkmanın verdiği yorgunluk ve zorlukla ilgilidir. Hamilelikteki cinsel yaşamın sakıncaları hakkındaki yanlış bilgiler, çocuğa bir zarar geleceği korkusu gibi etkenler yanında erkeğin kadını anne olarak görmeye başlaması da bir cinsel işlev bozukluğuna neden olabilir (5,1).

Çiftlerin herbirinin evlilik öncesi birbirleriyle ve başkalarıyla olan cinsel deneyimlerinin neler olduğu, bunların nasıl yaşandığı ve neler hissedildiği öğrenilmelidir. Birçok çiftin evlilik öncesi cinsel deneyimi oldukça sınırlıdır. Ve bazen de cinsel sorunun ortaya çıkması ve sürdürülmesinde deneyimsizlik önemli rol oynayabilir. Oldukça kısıtlayıcı bir ortamda büyümüş, masturbasyon yapmamış ve öncesinde hiçbir cinsel deneyimi olmayan evli bir kadının orgazm olamaması veya cinsel yaşama evlilikle başlamış genç bir erkeğin ejakulasyon kontrolünü bilmemesi olağan bir durumdur. İlk cinsel ilişkinin ne zaman, kiminle ve nasıl yaşandığı öğrenilmelidir. İlk cinsel ilişki yada ilk cinsel partnerle ilgili travmatik olabilecek deneyimler cinsel bir soruna neden olabilir (1,4,6).

Çiftler evliyse nasıl evlendikleri, ilişkilerinin süresi, birbirlerine neler hissettikleri, ilk cinsel deneyimlerini nasıl yaşadıkları öğrenilmelidir.

Partnerin sadakatsizliğinin farkedilmesi özellikle sekse ilginin kaybolması erektil işlev bozukluğu olmak üzere sık-

lıkla cinsel işlev bozukluğuna sebep olabilir. Aldatılmaya karşı eşlerde yalnızlık duyguları, eşe karşı öfke ve depresif tablolar ortaya çıkabilir. Erkeklerde aldatılmaya tepki olarak en çok erektil işlev bozukluğu kadınlarda cinsel isteksizlik görülmektedir. Yine gerçek dışı ve abartılı cinsel beklentiler, cinsel yaşamdan memnuniyetsizliğe ve cinsel yaşama ilgisizliğe götürebilir. Mesela kadınlarda her cinsel ilişkide orgazm olma beklentisi, cinsel yaşamıyla ilgili tatminsizlik duygularına neden olabilmektedir. Birçok hastalık veya hastalığın yarattığı durumlara veya tedavi biçimlerine karşı gelişen psikolojik tepkiler, cinsel işlev bozukluğuna neden olabilmektedir. Birçok kadın ve eşi yanlış olarak uterus ile cinselliği eş görebilirler. Amputasyonlar ve genellikle kayıp tepkisi hastanın kendine yeterlilik duygusunu yaratabilir ve cinsel kaçınmalara neden olabilir (1).

Yaşlı, çekici olmayan veya sakat kişilerin cinsel etkinlik açısından yetersiz veya ilgisiz ve eş bulamayacaklarına ilişkin mitler vardır. Bu sınıflandırmalardan herhangi birine girdiğine inanan kişiler anormal olarak düşünülecekleri korkusuyla cinsel etkinlikten kaçınabilirler. Örneğin penis boyunun cinsel güç yada cesaret için belirleyici oldukları inancı, küçük göğüslü kadınların kadınlıklarının yetersiz olduğu inancı cinsel yeterliliği azaltabilecektir. Bireyin yaşlanmaya verdiği psikolojik tepki cinsel işlev bozukluğu gelişip gelişmeyeceğinin ana belirleyicilerinden olabilir (1).

Çeşitli nedenlerle ortaya çıkan anksiyete bozuklukları ve depresyon cinsel ilgiyi ve isteği azalttığı gibi cinsel işlev bozukluklarına da sebep olmaktadır. Burada primer olan anksiyete bozuklukları yada depresyon ise öncelikle bunların düzeltilmesi gerekir. Bazen de sekonder olarak anksiyete bozukluğu ve depresyon gelişebilmektedir (1,4,5).

3. Cinsel işlev bozukluğunu sürdüren etkenler

Günümüz modern toplumunda “göreceli olarak az olmakla birlikte, her toplum ve kültür içinde çeşitli önyargılar, çarpıtılmış inançlar ve mitler bulunmaktadır. Örneğin erkeğin dominant ve aktif kadının pasif olmasının benimsenmesi, sevişmenin erkek için bir güç ve yetenek göstergisi olarak kabul edilmesi, cinsel işlev özelliklerinin erkek kimliği ve hatta varoluşu dahi etkiliyor olması gibi. Bazen de penise erkeğin bedeninden ayrı, kendi kişilik özellikleri olan farklı bir varlık gibi yaklaşılmaktadır. Mesela erektil

işlev bozukluğuna yakın zamana kadar empotans yada türkçedeki karşılığı olan iktidarsızlık deniliyordu. Yani burada bir iktidar ve dolayısıyla iktidarın kaybolabileceği kaygısı bulunmaktadır. Cinsel ilişkinin bir performans olarak algılanması sonucu, başaramamasından veya başaramayacağı düşüncesinden doğan anksiyete ve anksiyetenin yarattığı dikkat yönelim değişikliği ve buna bağlı olarak erkeğin katılımcılıktan iyice uzaklaşıp seyirci rolüne geçmesi cinsel ilişkide sorunlara sebep olmaktadır (9,10).

Cinsel sorunları olan insanlar arasında çeşitli nedenlere bağlı suçluluk duygularına sık rastlanır. Ensteyöz kökenli suçluluk duyguları olabileceği gibi başka biriyle gizli bir ilişkiden, başka birine ilgi duymaktan kaynaklanabilen veya eşe karşı ilgisizlik, ihmal gibi nedenlerle suçluluk duyguları gelişebilir. Kısıtlayıcı yetiştirme koşullarında büyümüş insanlarda özellikle cinsellikten haz almak suçluluk duygusuna neden olacağından haz almak imkansızlaşır (1).

Cinsel işlev bozukluğu bir kez oturduğu zaman, bunun bireyin kendilik algısı üzerine etkisi, cinsel sorunun devamına veya kötüleşmesine yol açabilir. Örneğin anorgazmik bir kadının kadınlık algısı bozulabilir ve kendini tam bir kadın olarak hissetmesini etkileyebilir. Orgazm olmayan bir kadının eşi de kendi erkeklik duygusu ile ilgili kuşku duyabilir. Cinsel zorlukları olan bazı çiftler çeşitli nedenlerle ön oyunlara daha az zaman ayırır. Cinsel isteği azalmış veya kaybolmuş bir kadın cinsel ilişkinin bir an önce bitmesini istediği için cinsel ilişkiyi uzatacak ön oyunları istemeyebilir. Gene erken boşalma sorunu olan bir erkek, fazla uyarılmamak ve cinsel birleşme süresini uzatmak için ön oyunlardan kaçınabilir.

Birçok psikiyatrik hastalığın cinsel istek, ilgi ve işlevlerde sorunlara yol açabildiği bilinmektedir. Cinsel sorun psikiyatrik bozukluğa sekonder olarak gelişmişse öncelikle psikiyatrik sorunun tedavi edilmesi gerekir. Ancak bazen cinsel sorunun halledilmesi psikiyatrik sorunun çözülmesini kolaylaştırır. Bazen de bir cinsel soruna sekonder olarak depresyon yada anksiyete bozukluğu gelişebilir (1,3,4,5).

Sonuç olarak, cinsellikte emosyonel boyut çok önemlidir. Cinsel sorunu olan kişilerle görüşürken, görüşmeyi yapan kişinin önce kendi inanç sistemlerinin farkında olarak çok boyutlu bir değerlendirme yapılmalıdır. Değerlendirmede terapötik iletişim teknikleri kullanılmalı, yargılayıcı olunmamalı ve empatik olunmalıdır (3,4,5).

Kaynaklar:

1. Şahin D, Kayır A. Cinsel İşlev Bozukluklarının Psikolojik Nedenleri. Sık Görülen İki Cinsel İşlev Bozukluğu: Vajinismus ve Erken Boşalmada Değerlendirme Tanı ve Tedaviler. Roche Yayınları, İstanbul, 2001; 29-43.
2. Carson BV, Hiken M, Falk A, Stunz S. The Journey Undermined by Psychosexual Disorders in Mental Health Nursing. The Nurse-Patient Journey, WB Saunders Company, America, 1996; 879,902.
3. Esparza D, Sharaon E. Sexuality and Sexual Concerns in Psychiatric-Mental Health Nursing (Johnson BS), Fourth Edition, Lippincott Company, Philadelphia, 1997
4. Sungur M. Cinsel İşlev Bozuklukları. Psikiyatri Temel Kitabı. Cilt 2, Ankara, 1998; 617-634.
5. Sungur MZ.: Kadında Cinsel İşlev Bozuklukları. 3P. (Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji) Dergisi. 1994; 2 (3): 37-44.
6. Gillan P. Cinsel Sorunlar ve Tedavisi El Kitabı. Çev: E Eker, M Özmen, 1. Baskı, Mentesh Kitabevi, İstanbul, 1993:45-52.
7. Yetkin N. Cinsel İşlev Bozukluklarında Anamnez, Tanı ve Ayırıcı Tanı. Sık Görülen İki Cinsel İşlev Bozukluğu: Vajinismus ve Erken Boşalmada Değerlendirme Tanı ve Tedaviler. Roche Yayınları, İstanbul, 2001; 7-12.
8. Kora K, Kayır A. Cinsel Roller ve Mitler. Düşünen Adam, 1996; 9(2): 55-58.
9. Kora K. Eretil İşlev Bozukluğunda Mitlerin ve Performans Anksiyetesinin Rolü. Sık Görülen İki Cinsel İşlev Bozukluğu: Vajinismus ve Erken Boşalmada Değerlendirme Tanı ve Tedaviler. Roche Yayınları, İstanbul, 2001; 43-46.
10. Poorman SG. Variations In Sexual Response. Principles and Practice of Psychiatric Nursing. Mosby Company, America, 1987; 657.

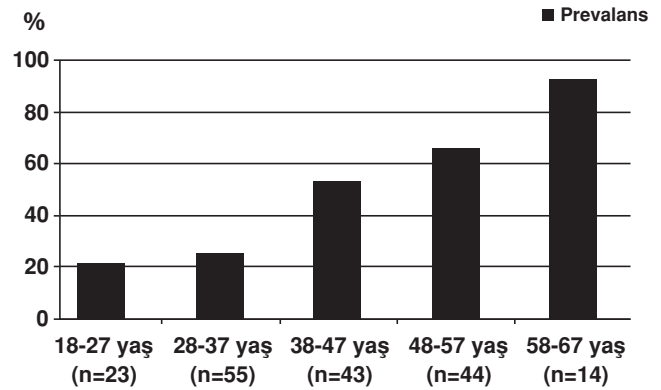
Türk kadınlarında cinsel disfonksiyon prevalansı ve cinsel fonksiyonları bozabilecek potansiyel risk faktörleri

Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Canpolat B, Acar D, Ulusoy E
Urol Int. 2004;72(1):52-7

Yakın zamandaki çalışmalar sonucu kadın cinsel fonksiyon bozukluğu fizyopatolojisi üzerine olan bilgilerimiz artmaya başlamıştır. Kadın cinsel fonksiyon bozuklukları yaş bağımlı olup yaş arttıkça %30-50 oranında görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir prevalans çalışmasında kadınların %43'ünde çeşitli derecelerde vajinal kayganlıkta azalma, cinsel birleşme sırasında ağrı ve rahatsızlık hissi, cinsel istekte ve orgazmda azalma ve zorlanma bildirilirken, ülkemizde kadın cinsel fonksiyon bozuklukları prevalansını gösterecek çok merkezli çalışma olmadığından, kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun epidemiyolojisi ve prevalansı hakkında bilgimiz sınırlıdır. Bununla birlikte yurdumuzda kadın cinsel fonksiyonları prevalansını gösteren çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından yapılmıştır. Mersin ilinde yaşayan ve toplumun değişik kesimlerinden toplam 179 kadının cinsel fonksiyonları, arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, memnuniyet ve cinsel ilişki sırasındaki ağrıyı değerlendiren 19 soruluk cinsel fonksiyon değerlendirme formu (The Female Sexual Function Index, FSFI) ile sorgulandı. Tüm kadın olguların demografik özellikleri kaydedilerek bulguların cinsel fonksiyon bozukluğu üzerine etkileri araştırıldı.

Toplam skor üzerinden değerlendirildiğinde, kadın cinsel fonksiyon bozukluğu prevalansı %46 olarak saptandı. Olgular yaşa göre değerlendirildiğinde toplam skor üzerinden kadın cinsel fonksiyon bozukluğu 18-27 yaş arası kadınlarda %25.5, 38-47 yaş arası kadınlarda %53.5, 48-57 yaş arası kadınlarda %65.9, 58-67 yaş arası kadınlarda %92.9 olarak saptandı (Şekil 1). Olgular cinsel fonksiyon parametrelerine göre incelendiğinde, arzu problemi %60.3, uyarılma problemi %43, lubrikasyon

problemi %38, orgazm problemi %45.8, memnuniyetsizlik %38, dispareni ise %36.8 olarak saptandı. Ayrıca ileri yaş (OR: 1.09; %95 CI: 1.05-1.13; p=0.001), düşük eğitim düzeyi (OR: 2.67; %95 CI: 1.2-5.67; p=0.012), çalışma durumu (OR: 2.14; %95 CI: 1.14-4; p=0.017), kronik hastalık öyküsü (OR: 1.91; %95 CI: 1.05-3.42; p=0.032), geçirilmiş pelvik operasyonlar (OR: 1.81; %95 CI: 0.9-3.64; p=0.09), çok sayıda doğum (OR: 1.55; %95 CI: 1.16-2.07; p=0.0027) ve menopozun (OR: 4.23; %95 CI: 2.1-8.54; p=0.0001) kadınlarda cinsel fonksiyonları olumsuz etkilediği gözlemlendi. Cinsel arzu, uyarılma, lubrikasyon, orgazm ve memnuniyet ileri yaşlarda azalırken, dispareni de ileri yaşla birlikte artma saptandı.



Şekil 1. Yaş gruplarına göre kadın cinsel disfonksiyon prevalansı.

Çeviri:

Doç. Dr. Selahittin Çayan

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Postpartum depresyon ve doğum sonrası cinsel sağlık

Morof D, Barrett G, Peacock J, Victor CR, Manyonda I
Obstet Gynecol. 2003 Dec;102(6):1318-25

Bu çalışma postpartum depresyonu olan ve olmayan kadınların, doğumu izleyen 6 ay içinde, yaşadıkları cinsel sağlık sorunlarını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya Londra St. George's Hastanesi'nde canlı doğum yapan 796 kadın alınmıştır. Kadınların fiziksel, cinsel ve mental sağlığı anket formu, postpartum depresyon ise Edinburgh Postnatal Depresyon Skalası (EPDS) ile değerlendirilmiştir. Doğumlardan 6 ay sonra çalışma anketleri adreslere postalanmış ve kadınların 484'ü (%61) anketleri yanıtlarak geri göndermiştir.

Çalışmaya katılan 484 kadının 468'inden (%97) geçerli bir EPDS puanı elde edilmiş, 468 kadının 57'sinin (%12) depresyonlu olduğu belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan kadınların çoğu (%87) doğum sonrası 6 ay içinde cinsel yaşama yeniden başladığını, %2'si bunu denemediğini bildirmiştir. Ancak, birçok kadında cinsel ilişki sıklığının ve çiftlerin memnuniyetinin gebelik öncesine göre azaldığı bulunmuştur. Postpartum depresyonda olan kadınların, olmayanlara göre, doğum sonrasında cinsel ilişkiye yeniden başlama veya bunu deneme oranının daha az olduğu görülmüştür. Buna karşın, cinsel ilişkiye yeniden başlama zamanı her iki grupta da benzerdir ve ilişki sıklığı her geçen ayda artmaktadır. Kadınların cinsel ilişkiye yeniden başlama zamanı konusunda verdikleri kararlarda, yaşıtları ve kendileri hakkındaki duyguları önemli rol oynamaktadır. Bu durum, kadının anne olarak yeni bir rol almış olmasının ve eşiyile olan ilişkilerinin bir yansıması olabilir.

Postpartum 6 ay içinde cinsel ilişkiye başlamama nedenleri sorulduğunda, depresif olan kadınların en sık belirttikleri nedenler; libido kaybı, cinsel ilişkiye ilginin azalması, yorgunluk, fiziksel problemler ve kendini çekici görmemesidir. Depresif olmayan kadınlar ise bunlara ek olarak gebe kalma korkusu, kontrasepsiyon gereksinimi, eşin uzakta ya da hasta olması ve bebeğine zaman ayırma nedenlerini göstermiştir.

Gebelikten önceki yıl ile karşılaştırıldığında depresif olan ve olmayan tüm kadınların postpartum 6. ayda, gebelik öncesine göre daha fazla sorun yaşadığı bulunmuştur. En sık yaşanan cinsel sağlık sorunları, vajinal kuruluk,

disparoni ve libidoda azalmadır.

Postpartum 6 ay içinde yaşanan sorunların ortalama sayısının depresif kadınlarda 2/1 oranında daha fazla olduğu görülmüştür. Her iki grupta da cinsel sorunların 6 ay içinde büyük ölçüde azaldığı, ancak gebelik öncesindeki düzeye dönmediği bulunmuştur. Bu çalışmada postpartum cinsel sorunlar ile depresyon arasında bir ilişki bulunmasına karşın, bu sorunların nedenleri tam olarak gösterilememiştir. Depresyonun, kadınların kendi sağlıklarını daha olumsuz değerlendirmelerine yol açtığı veya bunun tam aksine cinsel sağlık sorunlarının postpartum depresyon gelişmesinde etkili olduğu düşünülebilir.

Doğum sonrasında cinsel yaşamlarında sorun olduğunu belirten 330 kadından 199'u (%60) sorunlarını eşiyile veya doktoruyla tartışmadığını söylemiştir. Sorunlarını tartışma bakımından, depresif olan ve olmayan kadınlar arasında anlamlı bir fark yoktur. Bu bulgular postpartum depresyonda olan ve olmayan tüm kadınlara karşılaşılabilecekleri cinsel sorunlar hakkında bilgi vermenin önemini göstermektedir.

Bazı araştırmalarda postpartum cinsel sorunların perineal travma vb obstetrik faktörlerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmada böyle bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum, cinsel doyum, disparoni ve postpartum depresyon gibi faktörler arasında daha kompleks bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, postpartum dönemde kadınlarda cinsel sağlıkla ilgili sorunların sık görüldüğü ve depresif kadınlarda bu sorunların daha yoğun yaşandığı söylenebilir. Depresyonda olmayan kadınlarda da cinsel sağlık sorunlarının sık görülmesi, postpartum cinsel sorunların sadece annedeki depresif mental duruma bağlanmaması gerektiği düşüncesini desteklemektedir. Fiziksel, sosyal ve psikolojik faktörler arasındaki kompleks ilişki göz önünde bulundurulmalıdır.

Çeviri:

Araş. Gör. İlkay Güngör

Ü. Florence Nightingale HYO, Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği AD

Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda genital anatominin magnetik rezonans görüntülemesi

Suh DD, Yang CC, Cao Y, Garland PA, Maravilla KR
J Urol. 2003 Jul;170(1):138-44

Bu çalışmada magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile kadın genital organlarının normal anatomisinin, premenopozal ve postmenopozal farklılıklarının saptanması amaçlanmıştır. 21-39 yaşında (ortalama 30.3) 12 premenopozal ve 40-65 yaşında (ortalama 56.4) 9 postmenopozal kadın çalışmaya alınmış. Östrojen veya hormonal tedavi alanlar, akut ve kronik medikal durumlar, cinsel fonksiyon bozukluğu, son 12 ay içerisinde düşük yapan, histerektomi veya vajinal cerrahi öyküsü, jinekolojik kanser veya hastalık, pelvik inflamatuvar hastalık, vajinal infeksiyon veya genital bölgede bilinen bir anatomik anomalisi olanlar çalışma dışı tutulmuşlar. İncelemelerde 1.5 Tesla MRI kullanılmıştır. Özel olarak dizayn edilmiş bir koil aracılığı ile perine görüntülenmiş. Prekontrast ve her 3 dakikada bir olmak üzere toplam 45 dakika postkontrast görüntüler alınmış. Hastanın menapoz durumlarını bilmeyen bir çalışmacı tarafından I. majör, I. minör, klitoris, vestibüler bulbus, üretra, vajen ve rektum değerlendirilerek ölçümler yapılmış ve sonuçlar student t testi ile karşılaştırılmıştır.

T1 ağırlıklı imajlarda prekontrast iyi bir görüntüleme sağlanamaz iken postkontrast görüntüler oldukça başarılı olmuş. Optimal görüntüler injeksiyondan 6-9 dakika sonra sağlanmış ve bundan sonraki görüntülerde de devam etmiş.

Labium minör, majörden daha yüksek yumuşak doku intensitesine sahipti. Yükseklik ve genişlikteki farklılıklar nedeni ile labium majör ve minörün şekli kadınlar arasında farklılıklar gösteriyordu. Fakat premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında belirgin bir farklılık yoktu. Ortalama labium minör genişliği postmenopozal kadınlarda daha az olarak saptanmış. Premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında Bartolin glandlar açısından önemli bir farklılık saptanmamış. İki bulbus klitoral kruraya paralel olarak uzanmakta ve klitoral glans ve cisme oldukça yakın pozisyonda anteriorda bir araya gelmektedir. Pek çok olguda klitoral cisim ile bulbuslar arasında bağlantılar vardı. Daha önce başka çalışmalarda da benzer bulgular saptanmıştır.

Bu nedenle vestibüler bulbus yerine klitoral bulbus terimi daha uygun olacaktır. Bulbus genişlikleri hastalar arasında farklılıklar gösteriyordu fakat şekli, yerleşimi ve çevre dokularla ilişkileri aynı idi. Premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında önemli farklılıklar yoktu. İnternal pudental arterin klitoris ve bulbusları besleyen dalları gözlenemedi. Hiçbir olguda bulbospongios kas tam olarak ayırt edilemedi. İki korpus kavernoza ve bunları ayıran septum oldukça iyi görüntülenmekteydi. Premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında klitoral morfolojide önemli bir fark saptanmadı. Premenopozal kadınlarda gözlenen vajinal mukoza katlantıları (rugae) postmenopozal kadınlarda kolay ayırt edilemiyordu. Vajinal kanal uzunluğu ve genişliği olgular arasında farklılıklar gösteriyordu. Vajinal kanal genişliği, vajen duvar kalınlığı postmenopozal kadınlarda daha az olarak saptanırken vajinal kanal uzunluğu açısından fark yoktu. Ortalama serviks çapı postmenopozal kadınlarda daha az idi. Pek çok postmenopozal kadında serviksi ayırt etmek oldukça güçtü.

Kadın genital anatomisinde postmenopozal östrojen üretiminde azalmasına bağlı olarak labia majör ve minör boyutlarında azalma, vajinal epitelde incelme ve rugae kaybı, vajinal kanalda daralma ve kısalma ve servikte atrofi meydana geldiği bilinmektedir. Bu çalışmada MRI ile postmenopozal kadınlarda bu değişikliklerin bir kısmı saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışma kadın genital anatomisi ile ilgili ilk MRI çalışmasıdır. T1 ağırlıklı görüntülerde klitoris, vestibüler bulbuslar, labia majör ve minör, vajina, üretra, serviks ve rektum kontrast madde kullanıldığında oldukça iyi görüntülenmiştir ve postmenopozal olgularda I. minör genişliği, vestibüler bulbus genişliği, vajinal genişlik ve duvar kalınlığı ve servikal çap premenopozal olgulara kıyasla daha az olarak saptanmıştır.

Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel, Dr. Serkan Deveci
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Anestezi altındaki ratlarda vajinal kan akımını selektif artıran yeni NO donörü linear Olyethylenimine-Nitric Oxide/Nucleophile adduct (DS1)'in topikal kullanımı

Pacher P, Mabley JG, Liaudet L
Int J Impot Res. 2003 Dec; 15(6):461-4

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu (KCFB) bir çok kadının yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sağlık problemi- dir. Kadın seksüel yanıt siklusu, vasküler ve nonvasküler düz kas relaksasyonuna neden olan bir nörotransmitter tarafından başlatılır. Düz kas relaksasyonları da pelvik kan akımını, vajinal lubrikasyonu artırır ve klitoral ve labial konjesyon oluşturur. Bu cevapta rol alan herhangi bir faktörün, özellikle hipogastrik-vajinal/klitoral arteriyel yatağın vaskülojenik zarar görmesi seksüel disfonksiyona neden olabilir. Ateroskleroz, diyabetes mellitus gibi birkaç klinik durum, seksüel uyarı bozukluğu ve disparoniye neden olabilecek azalmış vajinal lubrikasyon ve kan akımıyla birlikte olabilir. Bu gibi durumlarda, vajinal perfüzyon artışını hedefleyen yeni terapiler KCFB'nun tedavisinde faydalı olabilir. Vasküler düz kas relaksasyonuna yol açan nonspesifik alfa-adrenerjik bloker olan fentolaminin vajinal kan akımını ve vajinal lubrikasyonu artırdığı, bunun da postmenapoz seksüel disfonksiyonlu hastalarda subjektif seksüel uyarıda düzelleme sağladığı gösterilmiştir. Ancak potensiyel kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı bu ilacın klinik kullanımı sınırlı olduğundan, vajinal perfüzyona selektif olarak etki eden ilaçlarla ilgili yeni çalışmalar arayışına gidilmiştir.

Bu çalışmada yavaş salınımlı nitrik oksit donörü linear polyethylenimine-nitric oxide/nucleophile adduct (DS1)'in topikal kullanımının lokal ve sistemik etkilerini anestezi altındaki ratlarda vajinal kan akımını lazer doppler flovmetri yardımıyla ölçerek değerlendirilmiştir. Vajinal kan akımın ölçümü için dişi wistar ratlar (300-350 gr) 60mg/kg, i.p thiopentone sodium ile anestezisi sağlanarak entübe edilmiş. Doppler prop (0.5 mm, tranzonik sistem) vajinanın peritoneal yüzeyine karşı gelecek şekilde 1/3 distale yerleştirilmiş. Doppler akım probuna sıvı enjekte edebilen sistem ilave edilmiş. Sırasıyla 0.3 mg, 1.5 mg DS1 ve 1.5 mg inaktif polimer uygulanmış. Her enjeksiyondan önce ve sonra enjeksiyon aparatı izotonikle yıkanmış. Sol ventrikül ölçümleri ve ortalama kan basıncı, sağ karotid artere oradan da sol ventriküle gönderilen bir mikrotip transduser kateter yardımıyla ölçülmüş. Çalışmanın

sonunda overdoz pentobarbital ile hayvanlar öldürülmüş.

1,5 mg DS1'in vajinal topikal uygulanmasından hemen sonra vajinal kan akımında, bazal kan akımlarına göre 5. dakikada 191 ± 24 , 15. dakikada 226 ± 22 , ve 30.dakikada 166 ± 23 artış sağlanmış. (n=10) Vajinal kan akımı 45-60 dakika arasında bazal seviyelere gerilemiş. Daha da ötesi 1.5 mg DS1, sistemik kan basıncı, nabız, sol ventrikül sistolik ve end-diastolik basınçlarda herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. 0.3 mg düşük doz DS1 de vajinal kan akımında bir artışa neden olmuştur ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı değildir (n=12). İnaktif polimer vajinal kan akımında ve hemodinamik parametrelerde değişikliğe neden olmamıştır (n=8).

Penil ve klitoral ereksiyonda olduğu gibi uyarı sırasında vajinal lubrikasyonda da nöromodulatorlerin rol oynadığı gösterilmiştir. İnsanda NO sentataz isoformları vajinal ve klitoral dokularda mevcuttur. Bazal NO üretimi,vücutta hemen hemen tüm dokularda bazal kan akımının sürdürülmesinde kritik bir role sahiptir. Bundan dolayı, NO seksüel uyarı sırasında genital organlarda kan akımının kontrolünde de önemli bir rol oynar.

DS1, NO donörüdür. DS1'in ağırlığının yaklaşık %30'u NO dur. DS1'den salınan NO hızla vajinal mukozaya penetre olur ve lokal dilatasyona neden olur. Bu çalışmada, topikal (intravajinal) DS1 uygulaması ile vajinal kan akımının hızlı ve selektif bir şekilde 30 dakikadan daha uzun süre artırıldığı yeni bir bulgu olarak belirlenmiştir. DS1'in etkileri vajina ile sınırlıdır yani sistemik etkisi yoktur. Bu bulgu inhale DS1'in sistemik yan etkilere neden olmadan pulmoner vazodilatasyon sağladığını gösteren çalışma ile uyumludur.

Sonuç olarak DS1, lokal NO salgılayıcısı olarak, vajinal doku kan akımının bozulmasına bağlı gelişen KCFB tedavisinde uygun bir ajan olarak kullanılabilir.

Çeviri:

Dr. Mehmet Gülüm, Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD,
Şanlıurfa

Hayvan modelinde dışı periferal genital (vajina ve klitoris) uyarılma fizyoloji ve farmakolojisine bir bakış

Munarriz R, Kim SW, Kim NN, Traish A, Golstein I
J Urol. 2003 Aug;170(2 Pt 2):S40-4

Periferik genital uyarılmalar genellikle spinal kord refleksi mekanizmalarının sonucu olmaktadır. Spinal segmentler supraspinal bölgelerden gelen eksitator ve inhibitor uyarıların kontrolü altındadır. Afferent refleks dallar pudental sinir kaynaklıdır. Efferent refleks dallar somatik ve otonomik aktivitenin koordinasyonunu sağlar. Sakral kord S2, S3 ve S4 segmentlerinden kaynaklanan spinal seksüel reflekslerden biri bulbokavernöz refleksdir ve pudental sinir uyarılması ile pelvik taban kaslarında olan kontraksiyonlarla tanımlanır. Vajinal ve klitoral kavernozaal otonomik sinir stimülasyonu diğer spinal seksüel reflekslerden kaynaklanmakta ve klitoral, vajinal ve labial kanlanma artışına neden olmaktadır. Hayvanlardaki pelvik uyarıya takiben klitoral kavernozaal ve helisin arteriollerin düz kaslarında relaksasyon olur, klitoral kavernozaal arter kanla dolar ve intrakavernozaal basınçta artış ve klitoral büyüme meydana gelir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda insan vajinal dokusundaki sinir liflerinin nöropeptid Y, vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), NOS, kalsitonin gen-related peptid ve substance P içerdiği ortaya konulmuştur. Vajinal epitelin bazal tabakası, submukozaal kapillerlerin plazmasından Na⁺u reabsorbe eder. Seksüel stimülasyonu takiben bir çok transmitter salınır ve vajina düz kaslarında relaksasyon olur, bu da özellikle vajinanın 2/3 distal kısmında uzamaya neden olur.

Genital düz kas hücre kültürü çalışmalarında Park ve Traish, Yeni Zellanda beyaz tavşanlarının vajinal ve klitoral hücrelerinin tipik düz kas hücrelerine benzer büyüme karakteri gösterdiği ve alfa düz kas hücre aktivitesine karşı oluşan antijenlerle pozitif immünohistokimyasal özelliklere sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Tavşan vajinal dokusunda sildenafil, Na-nitroprusid ve PGE-1 veya forskolin ile belirgin intrasellüler cGMP artışı gözlemlenmiştir. Overektomize hayvanlarda nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS) ekspresyonunun çok azaldığı, sağlıklı hayvanlardaki nNOS düzeyi ile karşılaştırıldığında östrojen replasmanı yapılan hayvanlarda anlamlı derecede faz-

la eNOS ve nNOS salınımı gözlemlenmiştir. Buradan östrojenin vajinal NOS regülasyonunda kritik rol oynadığı ve NO'nin vajinal kan akımının artışında ve vajinal düz kas hücrelerinde düzenleyici rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Bunun aksini savunan bazı çalışmalarda overektomize hayvanların östrojen ile tedavileri vajinal dokuda NOS aktivitesinin ve ekspresyonunun azalmasıyla sonuçlandırılmış ve zıt olarak overektomize hayvanların androjenle tedavisi NOS salınımını artırdığı bildirilmiştir.

Organ banyo çalışmaları

Alfa-adrenerjik aktivite: Bretilyum (norepinefrin salınım inhibitörü) vajinal ve klitoral dokuda elektriksel stimülasyona bağlı oluşan kontraktıl cevapları ortadan kaldırmaktadır. Ekzojen norepinefrin eklenmesi, vajina ve klitoriste doz bağımlı kontraksiyonlara neden olmaktadır. Bu gözlemlerin ışığında alfa adrenerjik sinir aracılığıyla kısmi kontraktıl cevapların varlığından söz edilebilir. Na-nitroprusid ve papaverin doza bağımlı olarak prekontraktıl vajina ve klitoris parçalarında norepinefrin ile relaksasyona neden olmaktadır.

Nonadrenerjik, nonkolinerjik aktivite: Klitoral kavernozaal dokuda non adrenerjik ve non kolinerjik aracılı inhibisyon aktivitesi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Celtek ve Moncade, tavşan klitoral korpus kavernozaal dokusunda elektriksel stimülasyonun nonadrenerjik ve nonkolinerjik aracılı relaksasyona neden olduğunu göstermişlerdir. Bu cevaplar, nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) ve tetradoksin tarafından inhibe edilmiştir. Ek olarak, L-NAME'in inhibitör etkileri kısmen L-arginin ile dönmüş fakat D-arginin ile dönmemiştir. Rat ve tavşan vajinal duvarlarındaki non adrenerjik ve non kolinerjik relaksasyonlar kısmen NO aracılı olmaktadır. Geriye kalan relaksasyon cevapları tetradoksin ile inhibe edilebilen nörojenik kaynaklıdır.

Seks steroidlerinin etkileri: Overektomi norepinefrinin neden olduğu kontraksiyonları azaltmakta ve bu du-

rum östradiol veya testosteronun neden olduğu kontraktıl cevap ile düzeltilebilir. Overektomi ve testosteron replasmanı elektriksel alan stimülasyonlarının yaptığı relaksasyon azaltılabilmektedir. Bu verilerle testosteron ve östradiolün farklı fizyolojik cevaplara neden olduğu öne sürülebilir. Halen klitoral düz kasların seks steroidlere verdiği cevap bilinmemektedir.

Diyabetes mellitusun etkileri: Gizaldi ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmalarda, diyabetin adrenerjik, non adrenerjik ve kolinerjik, non kolinerjik nörotransmitterlerin rat vajinası üzerindeki etkilerini engellediğini öne sürmüşlerdir. NO klitoral düz kas relaksasyonunda anahtar rol oynar. Buna karşın vajinal düz kaslarda zıt rol oynar. VİP vajina düz kaslarında gevşemeyi azaltır. Hiperglisemi düz kasın nörotransmitterlere verdiği cevabı azaltır. Biz androjenlerin farmakolojik dozlarda düz kas relaksasyonunu artırdığını, buna karşılık östrojenlerin bu etkiye sahip olduklarını gözlemledik.

İnvivo Hayvan Çalışmaları

Genital uyarılma, nörovasküler kaynaklı olarak genital kan akımında artış ve genital düz kas relaksasyonu olarak tanımlanmaktadır. Park ve arkadaşları Yeni Zelanda beyaz tavşanlarının pelvik sinir stimülasyonuna cevap olarak oluşan vajinal ve klitoral hemodinamilerini araştırmışlar ve pelvik sinir stimülasyonunu takiben vajinal kan akımında artış, vajinal duvar basıncı, intrakavernozal basınç ve klitoral kan akımında artış, vajinal luminal basınçta azalmayı göstermişlerdir. Atropin pelvik sinir stimülasyonunu vajinal kan akımı üzerinde oluşturduğu cevap üzerinde anlamlı etkiye sahip değildir. Rat vajinasındaki düz kasların kolinerjik etkiyle gevşemesi gerçeğine rağmen, vajinal kanlanma artışının asetilkolin tarafından oluştuğunu kanıtlamamaktadır.

Hemodinami ve vazoaaktif ajanlar: Park, düz kas relaksasyonuna neden olan papaverin ve alfa bloker olan fentolaminin vajinal spongios muskuler tabakaya verilmesinin vajinal duvar basıncında ve kanlanmasında artışa neden olduğunu göstermiştir. Min, sildenafilin overektomize sağlıklı hayvanlarda genital kan akımını vajinal lubrikasyonu anlamlı derecede artırdığını göstermiştir. Tarcan ve arkadaşları, non selektif dopamin agonisti olan apomorfinin klitoral ve vajinal konjesyonu ve kan akımını artırdığını

nı göstermişlerdir.

Hemodinami ve seks steroidleri: Pelvik sinir stimülasyonunu takiben oluşan hemodinamik değişiklikler nörotransmitterler ve vazoaaktif ajanlar aracılığı ve seks hormonları tarafından oluşturulurlar. Park, östrojen yokluğunun ve replasmanın genital hemodinami üzerine olan etkilerini laser doppler ile araştırmış ve overektomide vajinal ve klitoral kan akımında azalmayı tespit etmiştir. Min ve arkadaşları overektominin etkilerini, östrojen ve androjen tedavisinin genital kan akımını laser oksimetri kullanarak araştırmış ve overektominin genital kan akımı üzerine anlamlı bir değişiklik yapmadığını göstermiştir. Park östrojen replasmanının genital hemodinamiyi normalize ettiğini bildirmektedir. Min, östradiolün genital kan akımında anlamlı artışa neden olduğunu, kontrol grubunda testosteron tedavisinin anlamlı değişikliğe yol açmadığını bulmuşlardır. Park ve arkadaşları overektomi yapılan hayvanların vajinal epitel tabakasında incelleme, vajinal submukozada mikrovasküler azalma ve klitoral kavernoza dokuda yaygın fibrozis olduğunu bildirmişlerdir.

Özetle östrojenin genital hemodinamiyi düzenlediği ve doku yapısının sürdürülmesini sağladığını göstermektedir. Vajinal lubrikasyon östrojen tedavisinden sonra normale dönmekte ancak overektomize hayvanlarda testosteron yalnız veya estradiol ile kombinasyonu lubrikasyonu düzeltmemektedir. Overektominin neden olduğu vajinal atrofi, östrojen ile normale dönerken androjenlerle bu mümkün olmamaktadır.

Bu deneysel modeller genital hemodinami, vajinal lubrikasyon, genital düz kas kontraksiyonlarının düzenlenmesi ve sinyal yollarının değerlendirilmesinde periferik genital kanlanmada nörotransmitterlerin ve seks steroidlerinin rolünü anlatan başlangıç verilere ulaşmamızı sağlamıştır. Gelecekteki çalışmalar nörotransmitterlerin vajinal ve klitoral düz kas relaksasyonundaki etkilerini tanımlaması, seks steroidleri ve bunların reseptörlerinin genital hemodinami, düz kas kontraktilesi ve nöroreseptör ekspresyonu üzerindeki etkilerini ortaya koyması açısından oldukça önemlidir.

Çeviri:

Dr. Murat Savaş, Dr. Mehmet Gülüm
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD