

ANDROLOJİ

B Ü L T E N İ

Türk Androloji Derneği Yayın Organı Üç Ayda Bir Yayınlanır

Ekim 2002 Sayı 10



**TÜRK ANDROLOJİ
DERNEĞİ**
(iSTANBUL 1992)

Üç ayda bir yayımlanır

Adres: Cemil Arslan Güder Sok.
İdil Ap. B Blok D.1 Gayrettepe-İST.
Tel: (0212) 288 50 99
Fax: (0212) 288 50 98
e-mail: androloji@superonline.com

Sahibi

Türk Androloji Derneği adına
Halim Hattat

Editörler

Ateş Kadioğlu
Muammer Kendirci
Memduh Aydın
Kaan Aydos
Bülent Alıcı
Haluk Kulaksızoğlu

Reklam ve Halkla İlişkiler
Aylin Arslan

Mizanpj ve Dizgi
Ayfer Eryeşil
Arzu Deniz Ölmez

Film ve Montaj
Osman Damlıca

Hazırlık Baskı

Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.



Yıldız Posta Cad. Sinan Ap. No. 36
D.66-67 80300 Gayrettepe-İSTANBUL
Tel: (0212) 288 05 41 - 288 50 22
Fax: (0212) 211 61 85
e-mail: info@logos.com.tr
web: http://www.logos.com.tr

E D I T Ö R Y A L

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu - Op. Dr. Memduh Aydın

Türk Androloji Derneği'nin olağan genel kurulu iradesiyle oluşan yeni yönetim kurulu iradesiyle oluşan 2002-2003 akademik yılında Ulusal Eğitim ve Araştırma Projesi'ni uygulamaya başlayacaktır. Ülke çapında yedi bölgede uygulanacak olan eğitim programı çerçevesinde Dernek, ülkedeki her tiroloji uzmanı ve tirolog adayına (tipta uzmanlık öğrencisi) androloji konusundaki güncel bilgiyi aktarmayı amaçlamaktadır. Yedi bölgenin yedi merkezinde (İstanbul, Ankara, İzmir, Mersin, Erzurum, Samsun, Diyarbakır) ulusal ve uluslararası konuşmacıların bizzat ve telekonferans sistemiyle katılacağı interaktif bir günlük eğitim faaliyetleri gerçekleştirilecektir.

Araştırma alanında ilk aşamada 3 ilde (İstanbul, Ankara, İzmir) androloji alanında faaliyet gösteren mer-

kezlerin desteklenmesi ve üst düzeyde bilgi üretiminin sağlanması amaçlanmaktadır. Bu araştırma merkezlerinde bölgedeki tipta uzmanlık öğrencileri de androloji ile ilgili tez yapma (orijinal yayın) olanağına sahip olacaklardır. Dernek, endüstriden gerekli kaynağı sağlayarak araştırma fonu oluşturacak ve belirli sayıdaki projeyi destekleyecektir.

Uzun süreli ve ciddi projelerin gerçekleştirilebilmesi daha uyumlu bir idari kadro ile mümkündür. Ayrıca Dernek tüzüğünün çağdaşlaştırılması da hedeflenmektedir. Bu amaçla Ekim ayında genel kurulun toplantısı kararlaştırılmıştır.

Androloji geleceğin bilimidir ve bu gelecek katılımcı demokrasi ve meritokraside (ehliyet, likayat) inançlarının ellerinde şekillenecektir.

Mikrocerrahi varikoselektomi

Dr. Tayfun Oktar, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu
İstanbul Tip Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı

Erkek infertilitesinin en sık nedenlerinden biri olan varikosel, sağlıklı erkeklerin % 15’inde saptanırken, infertil erkeklerin üçte birinde infertilite faktörü olarak sorumlu tutulmaktadır (1). 1. yüzyılda Celsus tarafından De Medicina’dı ‘Testisteki venler şiser ve testis üzerinde büükülür ve bu testisin beslenmesi bozulduğu için diğerine göre daha küçük kalır’ şeklinde tarif edilen varikosel günümüzde pampiniform pleksustaki testiküler venlerin anormal dilatasyonu olarak tanımlanmaktadır (1).

1950’li yıllarda başlayarak varikoselektomi erkek infertilitesi için yapılan en sık operasyon olmuştur. Her ne kadar J. Delpech (1772-1832) bilateral varikoselektomiyi ilk yapan cerrahlardan biri olsa da 1 yıl sonra başarısız cerrahi sonucu hastası tarafından öldürülmüştür (2). 1952’de Tulloch’un azospermik hastada bilateral varikoselektomi sonrası sperm sayısında artma ve gebelik bildirmesi dönüm noktası olmuş ve varikoselektomi erkek infertilitesinde yapılan en sık operasyon haline gelmiştir.

Varikoselin hangi patofizyolojik mekanizmalarla sperm disfonksiyonu ve infertiliteye yol açtığı yapılan hayvan ve insan çalışmalarına rağmen tam olarak bilinmemektedir. Skrotal ısı artışı, azalmış kan akımı ve venöz staza bağlı basınç artışı ve hipoksinin neden olduğu Leydig, Sertoli ve germinal hücre disfonksiyonu, intratestiküler substratların dilusyonu (e.g. testosterone), hipotalamik-pituitär-gonadal yolda imbalans, spermatik ve katekolaminlerindeki artış, renal ve adrenal metabolitlerin spermatik vene reflüsü, spermatik vende artmış NO, reaktif oksijen metabolitleri, apoptosis regulatörlerinin azalması öne sürülen mekanizmalardır (3,4,5).

Varikoseli olan erkeklerin çoğunluğu fertil ve asemptomatiktir. Bu nedenle her variko-

selin tedavisi gereksizdir. Varikoselektomi endikasyonları infertilite ile ilişkili anormal sperm parametrelerinin olması, adolesan varikosel ve suboptimal testis büyümüşünün bulunması, kozmetik sorunlar yaratan büyük varikoseller ve bazı durumlarda varikosel ile ilişkili ağrıdır.

Varikoselektomi için açık cerrahi (mikroskopik, makroskopik), laparoskopik ve perkütan teknikleri içeren çeşitli cerrahi yaklaşımlar bulunmaktadır. İdeal bir prosedürde, tüm internal spermatik venler, eksternal spermatik venler bağlanırken, internal arter dalları, lenfatikler, spermatik kord ve vas deferens korunmalıdır. Bu amaçları gerçekleştirmede ideale en yakın cerrahi tekniklerden biri inguinal veya subinguinal mikrocerrahi varikoselektomidir. Teknik olarak tecrübe gerektiren bir yöntem olsa da, mikrocerrahi yaklaşımın avantajı testiküler arter veya arterlerin, kremasterik arter veya arterlerin, lenfatiklerin güvenilir şekilde tespit edilmesi, korunması ve tüm internal spermatik venlerin tespit edilebilmesidir. Aynı zamanda, testisin doğortulması direk olarak eksternal spermatik, kremasterik ve gubernakular venler gibi venöz dönüşün tüm muhtemel yollarının görünmesine olanak sağlar. Postoperatif dönemde venöz dönüş vasal venler yolu ile olmaktadır ki bunlar interenal pudendal sisteme dökülür ve çoğullukla kompetanvalyleri vardır.

Mikrocerrahi yaklaşım; postoperatif hidrosel oluşumu ve testiküler atrofi veya azospermia gibi komplikasyonlarda da azalmaya neden olmaktadır. Bunun nedeni lenfatiklerin daha kolay tanınması ve korunmasıdır. Aynı zamanda, büyütme kullanılması 0,5-1,5 cm’lik testiküler arterin daha kolay korunmasını sağlar ve azospermia gibi komplikasyonları önler.

Mikrocerrahi teknikte, inguinal veya subinguinal insizyon sonrası spermatik korda ulaşılır, testis doğortulur ve external spermatik venler bağlanır. Eksternal spermatik venler vakaların % 16-74’ünde dilate olarak bulunmuştur (6). Bu vene retroperitoneal veya laparoskopik tekniklerle ulaşılabilir, inguinal yaklaşımlar tercih edilmelidir. Testis skrotuma yerleştirildikten sonra, spermatik kord bir penrose dren veya damar lopu üzerinde stabilize edilir. Mikroskop operasyon sahasına çekilir ve kord 3-6 büyütme altında incelenir. Eksternal ve internal spermatik fasyalar longitudinal olarak açılır ve kord incelenir. Testis arteri pulsasyonları yardımıyla tanınır ve çevre dokudan ayrılır. Tüm internal spermatik venler, vasal venler dışında, bağlanır ve kesilir. Lenfatikleri koruma konusunda dikkat edilmelidir çünkü daha önce de bahsedildiği gibi bağlandıklarında hidrosel oluşumuna neden olabilirler. Varikoselektomi sonunda kord, testiküler arter veya arterler, vas deferens ve damarları, kremaster kası (venleri bağlanmış ve arteri korunmuş olarak) ve spermatik kord lenfatikleri içermelidir. Mikrocerrahi varikoselektomi ciddi bir eğitimi ve mikroskopu iyi kullanılmayı gerektirmektedir. Deneyimli bir cerrah, prosedürü bir taraf için ortalama 30 dakikada sonlandırır.

Hidrosel, non-mikroskopik varikoselektomi nin en sık bildirilen komplikasyondur ve yaklaşık % 7 oranında rastlanır (7). Testiküler lenfatiklerin bağlanması sekonder olusur ve mikroskop kullanılması hidrosel oluşumunu ciddi şekilde azaltır.

Değişik cerrahi yaklaşımlarla varikoselektomi sonrası rekürens % 1-45 olarak bildirilmektedir. Venografik çalışmalar, reküren varikosellerin periarterial, paralel inguinal, midretroperitoneal, gubernakular ve nadiren transskrotal kollateral venlere bağlı oluştı-

ğunu göstermektedir (7). Testisin doğurtulmasıyla gerçekleştirilen mikroskopik inguinál veya subinguinal varikoselektomi, bu damarlara yaklaşımı sağlayabilecek tek yöntemdir. Ayrıca mikrocerrahi varikoselektomi, ilerde dilate olup rekürense neden olabilecek küçük çaplı internal spermatic venlerin saptanmasına da olanak sağlar. Mikrocerrahi varikoselektomi sonrası nüks yaklaşık %1 civarında bildirilmektedir (8).

Çayan ve arkadaşlarının yapmış olduğu mikrocerrahi ve yüksek ligasyonu sonuçlarını karşılaştırın bir çalışma da, nüks ve hidrosel oranı, mikrocerrahi grupta % 2.1'e % 0.69 olarak bulunurken, yüksek ligasyon grubunda bu oranlar sırasıyla % 15.51 ve % 9.09'dur. Aynı çalışmada cerrahiden bir yıl sonra total motil sperm sayısında de yüksek ligasyonda % 34.05, mikrocerrahi grupta % 46.61 olarak saptandı. Sperm sayısındaki artış iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değilse de, mikrocerrahi gruptaki sperm motilitesindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır (9).

Varikoselektominin semen kalitesi ve gebelik oranlarında iyileşme sağladığı yönünde giderek artan sayıda çalışmalar bildirilmektedir. Ancak ne yazık ki bu datalar çoğulukla retrospektif, kötü kontrollü çalışmalardan gelmektedir. Randomize, prospектив kontrollü çalışmaların sayısı sınırlıdır. Nieschlag ve arkadaşları, 125 çiftte, varikoselektominin veya embolizasyonun (gebelik oranı % 29) tedavi verilmeyen grupta (gebelik oranı % 25) karşılaştırıldığında yarar sağlamadığını bildirmiştirlerdir (10). Semen kalitesi tedavi edilen grupta ciddi şekilde artsa da gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Madgar ve arkadaşları tarafından yapılan 45 çiftin yer aldığı diğer bir çalışmada, gebelik oranları varikoselektomi grubunda tedavisiz izlenen hastalar göre 6 kat daha fazla olarak saptanmıştır (% 60-% 10, sırasıyla). Bu çalışmada retroperitoneal, yüksek ligasyon tekniği kullanılmasına rağmen bu sonuçlar alınmıştır (11). Bunu destekler şekilde, en geniş randomize, prospектив kontrollü çalışmaların biri olan Hargreave ve arkadaşlarının 135 çiftin yer aldığı çalışmada

ise, varikosel sonrası ciddi yarar elde edildiğini bildirilmiş ve gebelik oranı varikoselektomi grubunda % 35, tedavi edilmeyen grupta %17 olarak saptanmıştır (12).

Varikoselektomi sonrası semen kalitesinde artma ve gebelik oranları ile ilgili çoğu çalışma mikrocerrahi inguinál veya subinguinal teknikle yapılan operasyonların sonuçlarıdır. Çayan ve arkadaşları, 540 hastaya mikrocerrahi varikoselektominin yapıldığı bir çalışmada, varikoselektomiye pozitif yanıtı (total motil spermde % 50'den fazla artma) % 50 hastada saptamışlar ve spontan gebelik oranını ortalama 7 aylık sürede %36.6 olarak bildirmiştirlerdir (13). Goldstein ve ark., 1500 mikrocerrahi varikoselektomi sonrası gebelik oranlarını, kadın faktörü ayrıldığında, 1 yıl sonra % 43, 2 yıl sonra %69 olarak bildirmiştir. Nüks oranı % 1 olarak saptanmış, hiçbir vakada hidrosel veya testiküler atrofi olmamıştır.

Azospermik hastalarda da varikoselektomini yararlı etkisi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Matthews ve ark.'larının çalışmasında, mikrocerrahi varikoselektomi sonrası azospermik hastaların % 55'inde, cerrahi öncesi motil sperm sayısı sıfır olan hastaların % 69'unda varikoselektomi sonrası ejakulatta motil sperm saptanmıştır (14). Kim ve arkadaşları, 28 azospermik hastanın % 43'ünde varikoselektomi sonrası ejakulatta sperm tespit edilmiş, ancak doğal yol ile gebelik hiçbir hastada sağlanamamıştır. Kadioğlu ve arkadaşlarının 38 hastalık çalışmásında ise, komplet azospermik gruptaki (pellet-) 24 erkeğin 5'inde (% 21) mikrocerrahi varikoselektomi sonrası, ejakulatta motil sperm saptanmış ve 14 pellet(+) hastanın 12'sinde (% 85.7) semen parametrelerinde postoperatif dönemde iyileşme bulunmuş ve 3 vaka da (% 21.4) spontan gebelik sağlanmıştır (15).

Sonuç olarak, mikrocerrahi varikoselektomi, varikoselektomi sonrası görülen en sık komplikasyonlar olan hidrosel, nüks ve testiküler arter hasarı gibi komplikasyonların insidansında ciddi azalmaya neden olmaktadır.

Erkek infertilitesinde varikoselektominin yeri her ne kadar tartışılısa da, geniş bir data bu tedaviyi desteklemektedir. Son olarak mikrocerrahi teknik konusunda geniş bir, prospектив randomize kontrollü bir çalışmaya da ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Saypol, D.C.(1981) Varicocele. *J Androl.*, 2, 61
2. Nöske, HD and Weidner, W. (1999) Varicocele a historical perspective. *World J. Urol.*, 17, 151-157
3. Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol* 1989; 142: 743-5.
4. Mitropoulus D, Delicostantinos G., et al : Nitric oxide synthase and xanthine oxidase activities in the spermatic vein of patients with varicocele. *J Urol* 156: 1952, 1996
5. Bacecetti B, Collodel G, Piomboni P: Apoptosis in human ejaculated cells. *J Submicrosc Cytol Pathol* 28:587, 1996
6. Goluboff ET, Chang DT et al. : Incidence of external spermatic veins in patients undergoing inguinal varicocelectomy. *Urology* 44; 893-896,1994.
7. Szabo R, Kessler R : Hydrocele following internal spermatic vein ligation : a retrospective study and review of the literature. *J Urol* 132:924,1984
8. Goldstein M, Gilbert BR et al. :Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of testis : An artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992, 148. 1808-11.
9. Cayan S, Kadioğlu TC, Tefekli A, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. *Urology* 2000, 55(5), 750-754
10. Nieschlag E et al.(1993) : Surgical ligation versus angiographic embolization of the vena spermatica : a prospective randomized study for the treatment of varicocele-related infertility. *Andrologia*, 25, 233-237
11. Madgar I ve ark., (1995), Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil. Steril.*, 63, 120-124
12. Hargreave, T. ve ark. : (1998) Varicocele , does treatment promote male fertility? *Urologe A*, 37, 258,264.
13. Cayan S, Erdemir F, Özbeý İ, Turek PJ, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assistive reproductive Technologies. *J Urol*, 167, 1749-1752, 2002
14. Matthews ve ark. : Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 70-71, 1998.
15. Kadioğlu A, Tefekli A, Cayan S: Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men.*Urology*, 57(2), 2001.

Hipogonadizm ve erkek infertilitesi

*Yrd. Doç. Dr. İsa Özbeyp
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı*

Erkek infertilitesinden endokrin nedenler % 3-5 oranında sorumludur. Fertilitenin başlaması ve sürdürülmesi için esas olan hormonlar Folikül sti-müle edici hormon (FSH), Luteinleştirici hormon (LH) ve Testosteron (T) olmakla birlikte, birçok hormon, büyütme faktörü ve mediatörler spermato-genezde direk veya indirek olarak rol almaktadır. Ayrıca birçok sistemik hastalık da hipogonadizme yol açabilmektedir. Hipogonadizmi iki veya üç şekilde sınıflamak mümkündür:

1. Primer hipogonadizm: Testiküler kaynaklıdır, konjenital ve edinsel nedenlere bağlı olabilir.
2. Sekonder hipogonadizm: Hipofizer kaynaklıdır, konjenital ve edinsel nedenlere bağlı olabilir.
3. Tersiyer hipogonadizm: Hipotalamiktir, konjenital ve edinsel nedenlere bağlı olabilir.

Bazı kaynaklarda sekonder ve tersiyer hipogonadizm birlikte yalnızca sekonder hipogonadizm olarak tanımlanmaktadır. Hipogonadizme yol açan patolojiler çok sayıda olduğundan, bu yazida yalnızca tersiyer hipogonadizme yol açan ve klinikte de en sık endokrin problemler olarak karşımıza çıkan izole hipogonadotropik hipogonadizm ve erkek infertilitesi irdelenecektir. İzole hipogonadotropik hipogonadizme yol açan önemli iki hastalık spektrumu Kallmann sendromu (KS) ve idio-patik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH)'dır. Bu iki hastalıkta da esas sorun Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) eksikliği veya çok az olguda bildirilmiş olan GnRH reseptör rezistansıdır. Bunun dışında genellikle diğer hipotalamohipofizer aks fonksiyonları normaldir. IHH'de yalnızca hipogonadizm görülmekten, KS başta anozmi veya hipozomi olmak üzere, istisme kaybı, renk körlüğü, konjenital kalp hastalıkları, adrenal hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları, psikiyatrik hastalıklar ve daha birçok sistem patolojisi ile birlikte görülebilmektedir.

IHH ve Kallmann Sendromu

Patofizyoloji ve sıklık ve genetik: İki sendromda da asıl sorun hipotalamustaki nöronlardan yetersiz GnRH salınımıdır. GnRH salınınının yetersizliği LH ve FSH'nın eksik salımına ve sonuçta hipogonadizme yol açmaktadır. Erkeklerde IHH prevalansı 1/10.000 iken, KS prevalansı 1/86.000'dir. Olguların % 65'i sporadik, % 35'i ise familyalıdır.

Familyal olanların % 64'ü otozomal dominant, % 25'i otozomal resesif ve % 11'i X'e bağlı geçiş göstermektedir. Bazı kaynaklarda adult veya kazanılmış IHH'dan söz edilmekte ve nedeni tam olarak bilinmemektedir. Geniş bir seride, olguların % 54'ünün IHH, % 38'inin KS ve % 8'inin ise adult veya kazanılmış IHH olduğu bildirilmiştir. Patofizyolojinin genetiği hakkında bilgilerimiz oldukça sınırlı düzeydedir. Bu güne kadar çok az olsa dört değişik gendeği mutasyonlar (KAL-1, DAX1, Leptin veya Leptin reseptörü ve GnRH reseptörü genleri) bildirilmiştir. KAL-1 geni X kromozomunun kısa kolunda (Xp22.3) bulunan ve bir nöral hücre adezyon moleküllerini olan Anosmin-1'i kodlayan bir gendir. KAL-1 geni mutasyonlarında, embriyolojik dönemde olfaktör bulbusun hipotalamusuna GnRH salgılayan nöronların migrasyonu ve adezyonu tamamlanamaz ve sonuçta GnRH sekresyonu yetersiz kalarak hipogonadizm ortaya çıkar. KAL-1 geni mutasyonu X'e bağlı ge-

çis gösteren olguların yalnızca % 50'sinde saptanmaktadır. DAX1 geni, adrenal korteks ve hipotalamohipofizer-gonalad (HPG) aksin gelişiminde kritik rol almaktadır. Mutasyonlarında konjenital adrenal hipoplazi ve hipogonadizm görülür. Bugüne kadar yalnızca bir olsa bildirilmiştir. Leptin veya leptin reseptör geni mutasyonlarında otozomal resesif IHH olgularının % 2'sinde saptanmıştır. Burada GnRH rezistansı söz konusudur. Erkek/kadın oranı 4:1-5:1 olup, familyal tipte 2.5:1'e düşmektedir.

Klinik Bulgular: IHH ve KS aslinda tek bir hastalıktan ziyyade çok geniş bir spektruma yayılabilen patolojilerdir. Hipogonadizm dışında birlikte bulunan ek patolojiler klinik tabloyu oluşturmaktadır. Temel semptomları pubertal gecikme veya incomplet pubertal gelişme ile ilgilidir. Primer infertilite, libido azlığı ve erektil disfonksiyon, kas yapısında ve erkek tipi agressiflikte azalma, osteoporoz ait semptomlar, anozmi veya hipozomi, ek patoloji varsa konjenital kalp hastalığına ait semptomlar, nörolojik semptomlar (renk körlüğü, işitme kaybı, paraplegi, epilepsi v.b.), adrenokortikal yetmezlik semptomları görülebilir.

Fizik mayenede, önkoid vücut yapısı (üst vücut segmenti/alt vücut segmenti <1'dir ve açılmış kol uzunluğu boydan 5 cm daha uzundur), killanma azalma, kas yapısında zayıflık, seste incelme, jinekomasti, skrotal pigmentasyonda azalma ve düşük testis volümü (< 4 mL), sık olmamakla birlikte kriptorsizizm, mikropenis (erişkinde < 7 cm) ve ek patolojilere ait bulgular saptanır.

Laboratuvar Bulguları: Serum LH, FSH, T ve serbest T düzeyleri düşüktür. Serbest T'nun total T'na tıstılığının yoktur. Ancak obezlerde SHBG düzeyi düşük olduğundan bu olgularda önemlidir. LH ve FSH düzeyleri Klinefelter sendromunu ayıracı, KS, IHH ve konstitüsyonel puberte gecikmesini birbirinden ayırt edemez. Serum prolaktin ve TSH düzeyleri normaldir. Elektrolit düzeyleri ek patoloji yoksa normal bulunur. Hemokromatozis ayrıca tanısı için serum ferritin düzeyi bakılmalıdır. Leptin gen mutasyonları ile birlikte olan IHH'de insülin benzeri büyütme faktörü I (IGF-I) düzeyi düşük bulunur. DAX 1 geni mutasyonu olan olgularda serum kortisol düzeyi düşük, ACTH düzeyi yüksek bulunur.

Semen analizinde, azoospermii veya ağır oligozoospermii saptanır. Görüntüleme yöntemlerinden hipotalamus ve hipofiz MR'ı normaldir (KS'da % 75 olguda olfaktör bulbus ve sulkuslarda anomalilikler saptanır). Böbrek US'de unilateral renal agenezi saptanabilir. Konjenital kalp hastalığı varsa ECHO'da anomalilikler saptanabilir. Kemik dansitesi ve kemik yaşı düşük bulunur. Testis biyopsisi gereklili olmamakla birlikte yapılan olgularda matürasyon arresti saptanmıştır. Bazı olgularda serum antimüllerian hormon (MIF) ve melatonin düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Hastalara GnRH stimülasyon testi yapıldığında genellikle gecikmiş bir yanıt alınır. Bu nedenle tek dozdan yanıt alınamazsa 4 saatlik infüzyon veya 7 günlük içinde tek doz GnRH verilerek yanıt konfirmeye edilmelidir.

Tedavi ve İzlem: Hipogonadotropik hipogonadizm ile birlikte başka patoloji yoksa genellikle prepubertal dönemde doktora başvuru olmaz veya başvurusu bile kolaylıkla tanı konulamaz. Bu nedenle hastalar genellikle puberte gecikmesi, libido azlığı, erektil disfonksiyon ve infertilite nedeniyle puberte yaşlarında veya daha geç dönemlerde başvurmakta, tanı ve tedavilerine yönelik girişimler de bu dönemde başlamaktadır. Tedaviye başlarken hastanın yaşı, çocuk isteyip istememesi, yaşadığı ülkedeki ticari preparatların varlığı veya yokluğu, ilaç maliyeti, sağlık güvencesinin olup olmaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:

1. Çocuk istemiyorsa: Maliyetinin düşüklüğü nedeniyle T replasman tedavisi tercih edilmelidir; oral, IM veya transdermal kullanılabılır. Oral formular karaciğere toksik etkilerinden dolayı pek tercih edilmez. Transdermal formun iki şekli var ve skrotuma veya başka vücut bölgelerine uygulanabilir (Skrotuma uygulanan Testoderm(r), vücut derisine uygulanan Androderm(r) 5 mg/g olarak uygulanır). Ülkemizde bulunmamaktadır. Erişkin dozu 200-250 mg/2-4 haftadır.

2. Hasta çocuk sahibi olmak istiyorrsa: Üç değişik protokolle tedavi edilebilir;

- a) **GnRH tedavisi:** Minipompa ile pulsatil tarzda 5-20 µg/120 dk, 12-24 hafta uygulanır. Pahalı bir tedavi yöntemi olup Ülkemizde ticari preparat yoktur.
- b) **Klasik LH ve FSH tedavisi:** Önce 6-8 ay süre ile haftada 2 kez 2000 IU hCG (LH etkili) uygulanır, daha sonra en az 18 ay süre ile hCG+hMG veya rekombinant FSH (150 IU haftada 3 kez) uygulanır.
- c) **Doz artırmalı LH ve FSH tedavisi:** Her hastanın hormon gereksiniminin farklı olacağı düşünücsinden hareketle son yıllarda bazı merkezlerde bu tedavi protokülü tercih edilmekte ve daha iyi sonuçlar bildirilmektedir. Bu protokolde serum hormon düzeyleri monitörize edilerek hCG dozu 5000 IU'ye FSH dozu ise 225-450 IU'ye kadar artırılmaktadır.

Hastanın eşinde gebelik elde edildikten sonra yeniden T replasman tedavisine geçilir.

İzlemde 1-3 ayda serum hormon (LH, FSH, T ve Estradiol) düzeylerine bakılır ve üç ayda bir semen analizi ve testis volümlerinin ölçümlü yapılır. Bazi büyük serilerde 6-9. aylarda spermatogenезin başladığı, 12.ayın sonunda total sperm sayısının 32×10^6 'ya kadar yükseldiği, testis volümünün 18. ayda 2.5 ± 1 mL'den 12.2 ± 4.9 mL'ye çıktıığı rapor edilmiştir. Genellikle fertiliten için kabul edilen başarı sperm sayısının 1.5×10^6 /mL'ye çıkmıştır. Bu limit kabul edildiğinde hastaların % 80'inde 18. ayın sonunda başarı elde edilir. Sonuç alınamayan olgularda, tedavi süresi veya verilen ilaç dozu yetersiz kalmış olabilir, hipogonadizmle birlikte reproduktif trakta obstrüksiyon veya testislerde yapısal anormallikler olabilir ve/veya verilen hormonlara karşı antikor gelişmiş olabilir. Bu durumda hasta testis biyopsisi, vazavezikülografi ve serum antikor düzeylerinin ölçümü ile yeniden değerlendirilmeli ve ek tedaviler uygulanmalıdır.

Yardımcı üreme teknikleri devrinde varikoselektominin yeri

Doç. Dr. Önder Yaman
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı

İlk olarak 1. yüzyılda Celcius tarafından skrotal venlerin dilatasyonu olarak tanımlanan varicosel bu tarihten bugüne kadar teşhis ve tedavi konularında yaygın tartışmaların ve çalışmaların kaynağı olmuştur. Varicosel günümüzde testisleri drene eden pampiniform pleksusu oluşturan spermatik venlerin elongate, dilate ve tortuöz hal alması ve venöz dolaşımında mutlak ters akım (reflü) olması olarak tanımlanır (1). Klasik epidemiyolojik bilgilere göre tüm erkek popülasyonun yaklaşık % 15'inde, primer infertil erkeklerin % 40'ında ve sekonder infertil erkeklerin % 70'ine yakın bir oranda görülebilir (2). Bu oranlardan konu başlığımızla ilgili olarak çıkarabileceğimiz sonucu varicoselin progresif bir patoloji olduğunu ve fertilité kaygısı olan varicoselli bireylerin yaşamlarının ileri dönemlerinde bu patolojinin problemlolabileceğidir.

Her ne kadar tanı ve tedavi kriterleri konusunda süre gelen tartışmalar bulunsa da varicosel erkek faktörlü infertilitenin bilinen en sık tedavi edilebilen hastalığıdır. Semen analizinde bozukluk bulunan varicoselli bir olguda varikoselektomi spermatojenesi düzeltip fertilité sağlayabilir. Literatürde varikoselektominin sonuçlarını araşturan binlerce çalışma bulunmaktadır. Buralardan toplam 2466 infertil varicoseli olguya kapsayan, 15 çalışma bir meta-analizle incelediğinde semen parametrelerinde düzelleme ortalama % 66 (% 51-78), gebelik ise % 30-40 olguda saptanmıştır (1). Magdar tarafından bildirilen bir çalışma literatürdeki varikoselektominin fertilité üzerine etkilerini vurgulayan en çarpıcı çalışmalarlardan biridir (3). Bu çalışmada varicosel bulunan infertil erkekler iki gruba ayrılmış: 1. gruba hiçbir tedavi yapılmadan 12 ay süreyle izlenmiş ve 12 ayın sonunda gebelik olmuşmamışsa ligasyon yapılmış ve hastalar 36 ay daha takip edilmiştir. İlk 12 aylık takip döneminde spontan gebelik oranı % 10 iken ligasyondan sonraki dönemde bu oran % 66.7'e çıkmıştır. İkinci gruptaki varicoselli infertil olgulara ise hemen ligasyon yapılmış ve izlem boyunca bu grubun gebelik oranı % 76 olarak tesbit edilmiştir. Özette varicoselin fertilité kapasitesini arttırdığı, sperm parametrelerinde belirgin iyileşme sağladığı kabul edilmelidir. Bu dönemin konumunu ilişkisi hiç şüphesiz geri dönürtülebilir fertilité potansiyeli bulunan varicoselli olguların bu şanslarını kullandırmadan doğrudan karmaşık, zahmetli ve masraflı yardımcı üreme tekniklerine kaydırılmasının bilimsellik ve tıbbi etik açısından doğru bir yaklaşım olmadığıdır.

Varicoselin testis üzerindeki etkilerinin fizyopatolojisini açıklayabilmek için tarihi gelişim içerisinde bir takım teoriler tartışılmıştır. Adrenal-Renal toksik metabolitler, venöz staz ve germinal epitelyal hipoksi, hipotalamus-hipofizyonad aksında bozulma ve artmış testiküler isi varicosel-testiküler disfonksiyon mekanizmasında klasik bilgiler olarak bilinirken (4) son yıllarda serbest oksijen radikalinde ve doku MDA seviyesinde artma, intraselüler ATP kaybına sekonder aksonomal defekt, iNOS up-regülasyonuyla NO sekresyonunda artma ve buna sekonder sperm motilitesinde azalma ve germ hücre dejenerasyonu, spermde rezidüel sitoplazmik dropletlerin kalmasına sekonder fonksiyon bozuklukları spermatozoa kromatin kondensasyon düzüklüğü, spermatozeze etki ederek erken spermatid baş diferasiyon bozuklukları ve akrozom-nükleus malformasyonlarının ortaya çıkması, testiküler dokuda haploid/diploid hücre oranının bozulması varicoselin yaptığı patolojileri ve ne kadar düzeltmesi gereken bir patoloji olduğunu

ortaya koymaktadır (5,6,7,8,9). Ayrıca varikoselektomi sonrasında serum inhibin B seviyelerinin yükseldiği bir başta deyişle serotoli hücre fonksiyonlarında ve germ hücre maturasyonunda pozitif etkilenme gözlemlenmiştir (10). Varicoselin yukarıda sıralanan fizyopatolojik etkilerini özetlemek gerekirse kronolojik sırayla testiküler atrofi, histolojik, sitolojik ve DNA alterasyonlarıaptığıdır. Bu durumda tekrar konu başlığımıza dönecek olursak bu yoğun fizyopatolojik etkilerden basit bir operasyonla testisi kurtarmak ve sonuçta fertilité potansiyelinin kazanılması birazdan aşağıda detaylı irdeleneneceği gibi kişiyi yardımcı üreme tekniklerinden koruyacağı gibi eğer fertilité gelişmez ve yardımcı teknikler kullanmak zorunluluğu doğduğunda da bu teknikler için daha kaliteli sperm elde edilmesini sağlayarak sonuçta net başarıyı artıracaktır. Varicoseli olan idiopatik oligozoospermili olgular operasyon ve izlem arasında randomize edildiklerinde 1 yılın sonunda gebelik yönteminden farklılar 3 önemli çalışmada sırasıyla % 19.8, % 33.7 ve % 50 olarak bildirilmiş; total sperm iyileşmesinin ise % 83.2'ye kadar çıktıığı bildirilerek bu olgularda ilerde ne yapılacağa yapılsın profilaktik varikoselektomi görüşü ileri sürülmüştür (11).

Varikoselektominin fertilité üzerindeki etkilerinin çalışıldığı bir diğer grup azoospermik popülasyondur. İlk olarak 1955 yılında Tulloch'un azoospermik bir hastasının varikoselektomi sonrası kendi spermileyé çocuk sahibi olmasından sonra popülarize olan bu konu ülkemizde deastratılmış ve dünya literatürüyle birlikte % 21-63 oranında azoospermiklerin varikoselektomi sonrası ejakülatlarda sperm bulunduğu bildirilmiştir (12). Her ne kadar bu derecede yüksek oranlar gebelik yüzdesine yansımassa da (% 0-12) doğal yoldan fertilitenin gerçekleşmediği olgularda yardımcı üreme teknikleri basamaklarından en basitlerinin ejakülat spermileyé kullanımı çok daha akılmalıdır.

Varikoselektominin yardımcı üreme teknikleri çağında yerini arastıran bir dizi bilimsel çalışma bu konudaki görüşlerimizini kesinleşmesine dayanık olacak kesinliktedir. Varikoselektomi öncesi IVF-ET denenip başarısız olan olgulara geri dönürtlü varikoselektomi yapıldığında % 31-40 oranlarında gebelik izlenmiş; bilimsel olarak kanımcı daha doğru yolu izleyerek önce varikoselektomi sonrasında IUI yapılan bir diğer çalışmada ise gebeligin varikoselektomi yapılmayan gruba göre 3 kat daha fazla izlendiği bildirilmiştir. Kamal'ın bildirdiği bir çalışmada varikoselektomi sonrası 30 aylık takipte % 50 spontan gebelik olduğu ve yardımcı üreme tekniklerini (IUI, IVF, ICSI) kombine ettiklerinde ise gebelik oranının % 70'e yaklaştığı bildirilmiştir (13). Bu çalışmada bildirilen bir diğer önemli bilgi preoperatif sperm sayısının spontan ve destekli gebelik oranlarına etkisiidir. Şöyle ki sperm sayısı 5 milyondan fazlaysa spontan gebelik oranının % 61 olmasına karşın eğer 5 milyondan azsa bu oranın ancak % 8 olduğu ve bu nedenle ancak ikinci gruba öncelikle yardımcı üreme tekniklerinin önerilebileceğiidir. Çayan ve Kadioğlu'nun bu konudaki çalışmalarında (14) varikoselektomi sonrası hastaların % 50'sinde motil sperm sayısında iyileşme ve buna paralel olarak ortalama 7 ayda % 36.6'lık spontan gebelik bildirmişlerdir. Bu çalışmamın incelenmesinde edinilen bir diğer önemli bulgu preoperatif IVF veya ICSI adayı olan 'hastaların % 31'inin spontan gebelik veya IUI adayı haline gelmemesi ve preoperatif IUI adayı olanların % 42'sinde bu

işleme gerek kalmadan spontan gebeligin gelişmesidir. Günümüzde IUI başarısını etkileyen faktörlere (kadın yaşı (37), önceden geçirilmiş pelvik cerrahi, yıkama sonrası motil sperm oranının % 40'dan az olması) artık tedavi edilmemiş varicoselde dahil edilmelidir.

Özette yukarıda detaylı tartışılan bilgilerin işliğinde varikoselektomi kimi olgularda yardımcı üreme tekniği kullanma gereksinimini ortadan kaldırabileceğini gibi eğer mutlak gerekecekse de bu teknikler içerisinde de görevce en basitinin kullanılmasına olanak sağlayabilecek aynı zamanda tedavi maliyetini de düşürecek biz urologların her platformda savunmamız gereken bir operasyondur.

Kaynaklar

1. Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG: Varicocele. In: *Infertility in the Male*, 3rd ed. Edited by L.Lipshultz and S.Howards. St. Louis: Mosby-Year Book, p336, 1997
2. Witt MA, Lipshultz L: Varicocele: A progressive or static lesion? *Urology* 42(5); 541, 1993
3. Magdar I, Weissenberg B, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B: Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 63, 120; 1995
4. Schlesinger MM, Wilets IF, Nagler HM: Treatment outcomes after varicocelectomy. A critical analysis. *Urol Clin N Am*, 21; 517, 1994
5. Molina J, Castilla JA, Castano JL, Fontes J, Mendoza N, Martinez L: Chromatin status in human ejaculated spermatozoa from infertile patients and relationship to seminal parameters. *Human Reproduction*, 16(3), 534; 2001
6. Bonanni G, Calcagno A, Mammana G, Chemello E, Pennelli N, Mastrogiovanni I: DNA flow cytometry of left and right testes in normospermic patients affected by left varicocele. *Human Reproduction*, 12, 64; 1997
7. Zini A, Buckspan M, Jamal M, Jarvi K: Effect of varicocelectomy on the abnormal retention of residual cytoplasm by human spermatozoa. *Human Reproduction*, 14(7), 1791, 1999
8. Reichart M, Eltes F, Soffer Y, Zigenreich E, Yogeve L, Bartoo B: Sperm ultramorphology as a pathophysiological indicator of spermatogenesis in males suffering from varicocele.
9. Köksal IT, Tefekli A, Usta M, Erol H, Abbasoglu S, Kadioğlu A: The role of reactive oxygen species in testicular dysfunction associated with varicocele. *BJU int*, 86, 549; 2000.
10. Pierik FH, Abdesselam S, Vreeburg JT, Dohle GR, Jong FH, Weber RF: Increased serum inhibin B levels after varicocele treatment. *Clin Endoc.*, 54, 775, 2001.
11. Perimenis P, Markou S, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbalias G: Effect of subinguinal varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate: A two group study. *Eur Urol*, 39, 322; 2001.
12. Kadioğlu A, Tefekli A, Cayan S, Kandıralı E, Erdemir F, Tellalıoğlu S: Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology*, 57(2), 328, 2001.
13. Kamal KH, Jarvi K, Zini A: Microsurgical varicocelectomy in the era of assisted reproductive technology: influence of initial semen quality on pregnancy rates. *Fertility Sterility*, 75(5), 2001.
14. Cayan S, Erdemir F, Özbeş I, Turek P, Kadioğlu A, Tellalıoğlu S: Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol*, 167, 1749; 2002.

Subklinik varikosel tedavi edilmeli mi?

Dr. Necati Gürbüz², Prof. Dr. Ateş Kadoğlu¹

¹ İstanbul Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı, ² İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı Rotasyoneri

Subklinik varikosel, fizik muayene ile palpe edilebilir varikoseli olmayan ancak radyolojik görüntüleme yöntemleriyle saptanan varikosel olarak tanımlanır.

Varikosektomi sonrası semen kalitesinde düzelleme ve hamileliğin bildirilmesi 19. Yüzyılın sonlarına dayanır (Barwell 1885, Bennett 1889). Tulloch'un 1952'de infertil azospermik bir hastada bilateral varikosektomiyi takiben başarılı bir hamilelik bildirmesi, varikoselin patolojik bir lezyon olarak algılanmasında bir dönüm noktası olmuştur. O günden beri varikosel, erkek infertilitesinin en yaygın tedavi edilebilir sebebi haline gelmiştir. Dubin ve Amelar (1970), varikosel tedavisi sonrası semen kalitesindeki düzellemenin tedavi öncesi palpabl varikosel boyutuyla ilişkili olmadığını bildirdikten sonra, ufak ancak klinik olarak önemli varikosellerin belirlenmesi ve tedavi edilmesi kararına yol açmış ve klinik etki yapabilecek nonpalpabl varikoselleri belirlemek için, fizik muayeneden başka çeşitli teşhis teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra "subklinik varikosel" kavramı ortaya atılmış ve 1976'da Comhaire ve Kunnen subklinik varikoseli "pampiniform plexusun palpabl distansiyonu olmadan internal spermatik venlerdeki reflü varlığı" olarak tanımlamışlardır.

Subklinik varikoselin ilginçliği iki gözlemden kaynaklanır;

Birincisi, Dubin ve Amelar tarafından (1970) ortaya atılan ve daha sonraları diğer yazarlar tarafından desteklenen sonucu göre (Greenberg 1979, Vermeulen 1984, Marks 1986), palpabl varikosel ligasyonu sonrası semen kalitesindeki düzelleme, tedavi öncesi varikosel boyutundan bağımsızdır. Bu durum palpabl olsun veya olmasın tüm varikosellerin benzer etkiler yaptığı inanmasına yol açmıştır. Ancak varikosel ligasyonu sonrası semen kalitesindeki düzellemenin varikosel boyutuyla yakından ilişkili olduğunu ileri süren araştırmalar'da mevcuttur (Fariss 1981, Tinga 1984, Bsat 1988, WHO 1992, Steckel 1993). Ayrıca varikosel tedavisinin başarısını ölçmek için, en önemli kriter olan hamilelik oranı ve varikosel boyutu arasında bir ilişki olduğu da açıklığa kavuşmamıştır (Newton 1980, Vermeulen 1984, Backer 1985, Marks 1986, Amelar 1987, Steckel 1993).

İkinci, anormal semen parametreleri olan, faktal palpabl varikoseli olmayan infertil erkeklere ampirik varikosel ligasyonu sonrası % 36 - % 55 oranında semen kalitesinde düzelleme ve başarılı hamilelik bildiren iki çalışmadan kaynaklanmaktadır (Palti 1968, Fogh-Anderson 1975).

Fogh-Anderson 1975'de palpabl varikoseli olmayan, semen parametreleri bozuk, infertilite gösteren 66 kişiyi inceleyen prospektif, kontrollü çalışmasında, hastaların 22'sine ampirik sol varikosel ligasyonu yapmış ve 9.5 aylık takip sonrasında tedavi edilen grupta % 32, kont-

rol grubunda % 5 hamilelik bildirmiştir. Bu çalışmanın anlamı; patolojinin varikosel tedavisinden bağımsız olarak düzeldiğini yada bu hastalarda fiziksel muayene ile tesbit edilemeyen subklinik varikosel bulunduğu ifade eder.

Bu iki gözlem subklinik varikoselin teşhisini ve tedavisini düşündüren köşetesi olmuştur.

Klinik varikosel genel popülasyonun % 15'inde, infertil popülasyonun % 40'ında mevcuttur. Subklinik varikoselin ise çok daha yaygın olduğu ortaya konmuştur. Subklinik varikoselin insidensi kullanılan teşhis yöntemlerine bağlı verilere dayanır. Teşhis yöntemi olarak venografi kullanıldığı zaman subklinik varikosel insidensi % 44 - % 60 arasındadır (WHO 1985, Basile-Fosola 1986, Yarborough 1989). Scrotal ultrason kullanıldığı zaman subklinik varikosel, infertil erkeklerin % 25-60'ında tespit edilmişdir (McClure 1986, Petros 1991, Eskew 1993, Aydos 1993, Hoekstra 1995). Ultrasonla tespit edilen subklinik varikosel insidensindeki geniş sınırları, teşhis kriterlerinin standartize olmadığını yansımaktadır. Fertilitesi ispatlanmış erkeklerde Doppler ultrasonla yapılan bir çalışmada subklinik varikosel insidensi % 44 bulunmuştur (Kursh 1987). Başka bir çalışmada, genel popülasyondaki erkeklerin % 31'inde, infertil erkeklerin % 60'ında ultrasonla subklinik varikosel olduğu gösterilmiştir (Meacham 1994). Subklinik varikosel tedavisi infertilite için önemli olsayıdı, bildirilen yüksek insidense bağlı olarak, genel popülasyondaki birçok erkeğin varikosel tedavisi olması gerekiirdi.

Subklinik varikosel tedavisine karşı olan eleştirilerin dayandığı iki ana sebep vardır. İlk teşhisin doğruluğunun sorgulanmasıdır. Subklinik varikoselin klinik önemini değerlendirmede esas sorun, lezyonu tam olarak tanımlayan tek teşhis kriterinin olmamasından kaynaklanmaktadır. En yaygın olarak kullanılan tarama çalışmaları scrotal ultrason, venografi ve termografidir (WHO 1985, McClure ve Hricak 1986, Yamaguchi 1989). Doppler steteskop kullanarak varikoselleri daha objektif teşhis etme yönteminin ilk gelişimi, klinik bulguları kanıtlamak için tasarlanmıştır (Greenberg 1979). Bu diagnostik çalışmalar çok geçmeden rutin fiziksel muayene ile tesbit edilemeyen anormalliklerin saptanmasına yönelikmiştir. Doppler ultrason gibi diğer tarama yöntemleri geliştirilmiş ve onların doğruluğu klinik pratikte değerlendirilmiştir (WHO 1985, Petros 1991, Eskew 1993). Ne yazık ki subklinik varikoseli teşhis etmek için gerçek bir altın standart olmadığından, bu teşhis yöntemlerinin doğruluğu kanıtlanamaz.

Venografinin subklinik varikoselleri teşhis etmede en iyi fonksiyonel ve anatomin test olduğu, ancak yaygın kullanılmadığı bilinmektedir. Çünkü invazivdir, pahalıdır ve pratik değildir.

Petros ve ark. (1991) Doppler bulgularını venografi ile kıyasladı, tek teşhis kriteri olarak

retrograd akışı kullandı ve teşhiste venöz çapı 2. derecede ele aldı. Subklinik varikoselleri teşhis etmede en önemli ultasonik kriterin venöz reflü olduğunu vurguladı. Eskew 1993'de venografi ile renkli Doppler ultrasonografisi karşılaştırıldı, reflünün subklinik varikoseli teşhis etmek için % 100 spesifik olmasına rağmen, Doppler ultrasonun subklinik varikoseli teşhis etme duyarlılığının % 60 olduğunu bildirdi. En sensitif ve spesifik teşhis kriterinin yatar durumda, istirahatte 2.7 mm'den daha büyük çaptaki ven olduğuna karar verdi. Hoekstra ve Witt (1995) Doppler bulgularını fizik muayene ile karşılaştırıldı ve venöz reflünün sadece 2.5 mm'den daha büyük venlerde olduğunu, çap 3 mm altına düşüğü zaman skrotal venlerin non-palpabl hale geldiğini, 3.5 mm'den daha büyük olan tüm yapılarda palpabl olduğunu bildirdiler ve önemli olarak sıkılıkla subklinik varikosellerde görülen 2.5-3.5 mm arasındaki ven çapının reflü ile korelasyon göstermediğine karar verdiler.

Özet olarak, subklinik varikoselin en önemli ultrasonografik bulgusu olarak birinci ve kesin kriter, yatar durumda normal solunum veya valsalva manevrası sırasında internal spermatik venlerdeki 2 saniyeden daha fazla retrograd kan akışının görüntülenmesi, ikinci kriter ise ven çapıdır. Genel çapı 2.7 mm üzerinde reflünün olabileceği, (Eskew 1993, Jarow 1996) ancak varikosektomi sonrası sonuçlarda düzelleme bakımından en iyi cutt-of değerinin 3 mm alındığında ortaya çıktıgı vurgulanmaktadır (McClure 1986, Hoekstra 1995, Jarow 1996a, Zini 1997).

Venografiyi altın standart olarak kullanan iki çalışma, subklinik varikoseli saptamada Doppler Ultrasonun doğruluğunun % 63-% 82 arasında olduğunu bildirmiştir (Petros 1991, Eskew 1993). Subklinik varikosel teşhisini değerlendiren diğer çalışmalar da benzer bir karara varmışlardır (NettoJunior 1984, Petros 1991, Hoekstra-Witt 1995).

Subklinik varikosel tedavisińi eleştirmenin ikinci ana sebebi tedavi sonuçlarının sorgulanmasıdır. Subklinik varikosel tedavisinin sonucuna ilişkin çalışmalar gelişmeli sonuçlar sunar (Marsman 1985, Bsat ve Masabni 1988, Yarborough 1989, McClure 1991, Dhabuwa 1992, Marsman 1994, Jarow 1996b, Yamamoto 1996). Klinik/subklinik karşılaştırmalı çalışmaları yorumlayan bir makalede (Marsman ve Schats 1994) 15 yılı aşkın bir süredir subklinik varikosel üzerine yayınlanan 59 yayını değerlendirmiştir ve yazarlar yayınların çoğunun teşhise yönelik olduğunu, tedavisinin degerine ilişkin kesin ifaderi kullanılmadığını vurgulamışlardır. Bu çalışmalarla tedaviden sonra düzeltmiş semen kaliteli hastaların ortalama yüzdesi palpabl varikosel grubunda % 58, subklinik varikosel grubunda ise % 37'dir. Bu iki grubun her birinde ortalama hamilelik oranları % 33'dür. Bu verilerden her iki grubun tedavi sonrasında

aynı etkiyi gösterdiği anlaşılmaktadır.

Bu sonuçlar subklinik varikosel tedavisinden sonra semen kalitesinin düzelendiği ve hastaların % 30-40'ında hamilelik olduğunu ileri süren kontrol grupşuz serilerdeki bulgularla benzerdir (Tinga 1984, Gonda 1987, Yarborough 1989).

Kadioğlu A. ve ark. tarafından 2001'de yayınlanan bilateral subklinik varikoselli hastaları içeren ve 33 infertil erkeği kapsayan kontrol grupşuz bir çalışmada % 54 oranında semen parametrelerinde düzelleme, % 33 oranında gebelik bildirildi.

Subklinik varikosel tedavisinin kontrollü klinik çalışmalarından tümünün içinde sadece üç tanesi (Fogh-Anderson 1975, Vermeulen 1984, Yamamoto 1996) tedavi edilmemiş bir kontrol grubu ile tedavi edilmiş grubu kıyaslamıştır. Genelde bu çalışmalarla subklinik varikosel tedavisinin onayında inandırıcı veri sunmazlar. Bu çalışmaların birisinde subklinik varikoseli sınıflamak için teşhis yöntemi kullanılmamıştır (Fogh-Anderson 1975). Bir başkasında ise kontrol grubu, cerrahi tedaviyi beklerken hamilelik olan veya ilk embolizasyon başarısız olduktan sonra ikinci bir tedaviyi rededen hastalardan oluşmaktadır (Vermeulen 1984). Yamamoto ve ark.'nın çalışması önemlidir, çünkü subklinik varikosel tedavisi için ilk prospektif randomize çalışmada (Yamamoto 1996). Yazarlar, tedavi edilen grupta semen parametrelerinde anlamlı düzelleme bildiriken, 2 yıllık takipte gruplar arasında hamilelik oranları bakımından anlamlı fark bildirmemişlerdir (tedavi edilen grup % 6,7, tedavi edilmeyen grup % 10). Çalışmanın doğruluğu, randomize ve prospektif bir çalışma olması, hamilelik oranı için 2 yıllık bir süreyle kapsaması, kadın faktörünün olmamasıdır, çalışma eksik yönü ise scrotal termografının tartışmalı kullanımı, preoperatif ve postoperatif termografik verilerin sunulmamasıdır.

Varikosel boyutunun progra etkili olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Steckel ve ark. (1993) varikosel boyutu ile varikosektomi sonrası seminal parametrelerde düzelleme arasında doğrudan bir ilişki gözlemleriler. Bütün dereceli varikosellerin küçük derecelere göre daha kötü semen parametrelerine sahip olduğunu ve varikosel tedavisi takiben daha fazla düzelleme gösterdiğini bülldular. Aynı şekilde Jarow ve ark. (1996), varikosel boyutunun sonuç üzerinde büyülü etkiye sahip olduğunu gösterdiler. Bu çalışma Steckel ve ark. (1993)'nın kararlarını destekler niteliktedir. Bu çalışma da büyük dereceli varikoseli olanların kötü semen parametrelerine sahip olduğunu ve tedavi sonrası en büyük düzelmeyi gösterdiğini bildirmiştir. Klinik varikosel grubunda semen parametrelerinde % 67 artmaya karşın % 2 kötüye gitme saptanmış, subklinik varikosel grubunda ise % 41 artmaya karşın % 16 kötüye gitme saptanmış ve böylece subklinik varikoseli olanlarda ortalama total motil sperm sayısında değişme olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak literatürdeki son veriler varikosel boyutunun önemini olduğunu ve büyük varikoseli olan hastaların düzeltmesinin daha kuvvetli bir ihtimal olduğunu desteklemektedir.

Subklinik varikosel bir gerçekdir, venografi ve Doppler ultrasonla teşhis edilebilir. Anatomik

olarak subklinik varikosel diğer ucunda palpabl varikoselin bulunduğu bir spektrumu göstermektedir. Bu durum iki tip varikoselin aynı patofizyolojik mekanizmayı (reflü) paylaştığını ifade eder. Subklinik varikoselin tedavi edilmesi gereken patolojik bir lezyon olup olmadığı açık değildir. Subklinik ve palpabl varikosellerin tedavisi karşılaştırılan çalışmalar her iki grubun eşit etkiler oluşturduğunu ileri süreler, ancak tedavi edilen subklinik varikosel ile tedavi edilmemiş olanların karşılaştırılması bunu desteklemez. Güncel veriler varikosel boyutunun prognostik değeri olduğunu, ayrıca varikosel boyutu ile seminal düzelleme arasında doğrudan bir ilişki varlığını ileri sürmektedir. Bu nedenle daha küçük varikoseller daha az düzelleme gösterirler. Bu gerçek, subklinik varikoselin teşhisindeki hatalarla birleşerek subklinik varikosellerin teşhis ve tedavisini oldukça belirsiz bir hale getirmektedir.

Sonuç olarak subklinik varikosel tartışmasına son verebilmek için, tedavi edilmiş ve edilmemiş hasta gruplarını içeren, prospektif randomize çalışmaların gerekliliğine ihtiyaç vardır. Özette kanıt ne artı ne eksidir! "Nasıl davranışılmalı?" sorusunun cevabı "sağduyu kanıt dayalı tıbbın önüne geçemez"

Kaynaklar

1. Barwell R:one hundred cases of varicocele treated by the subcutaneous wire loop. Lancet 1:261, 1885
2. Bennett WH.Varicocele particularly with reference to its radical cure Lancet 1:261, 1889
3. Tulloch WS:A consideration of sterility factors in the light of subsequent pregnancies:Subfertility in the male. Transactions of Edinburgh Obstetric Society 59:29, 1952
4. Dubin L. Amelar RD: Varicocele size and the results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicoceles. Fertil Steril 21:606, 1970
5. Comhaire F. Kunnen M: Selective retrograde venography of the internal spermatic vein:A conclusive approach to the diagnosis of varicocele. Andrologia 8:11, 1976
6. Greenberg SH. Lipshultz LI. Wein AJ: A preliminary report on subclinical varicocele: Diagnosis by Doppler ultrasonic stethoscope examination and initial results of surgical therapy. J Reprod Med 22:77, 1979
7. Vermeulen A. Vandeweghe M: Improved fertility after varicocele correction: Fact or Fiction? Fertil Steril 42:249, 1984
8. Marks JL. McMahon R. Lipshultz LI:Predictive parameters of successfull varicocele repair. J Urol 136:609, 1986
9. Fariss BL. Fenner DK. Plymate SR. et al: Seminal characteristics in the presence of a varicocele as compared with those of expectant fathers and pre-vasectomy men. Fertil Steril 35:325, 1981
10. Tinga DJ. Jager S. Bruijnem C. et al:Factors related to semen improvement and fertility after varicocele operation. Fertil Steril 41:404, 1984
11. Bsat FA. Masabni R:Effectiveness of varicocelectomy in varicoceles diagnosed by physical examination versus Doppler studies. Fertil Steril 50:321, 1988
12. WHO: The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics:Fertil Steril. 57:1289, 1992
13. Steckel J. Dicker AP. Goldstein M: Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. J Urol 149:769, 1993
14. Newton R. Schinfeld JS. Schiff I: The effect of varicocelectomy on sperm count,motility, and conception rate. Fertil Steril 34:250, 1980
15. Baker HWG. Burger HG. De Kreester DM. et al:Testicular vein ligation and fertility in men with varicocele. BMJ 291:1678, 1985
16. Amelar RD. Dubin L. Therapeutic implications of left, right and bilateral varicocelectomy. Urology 30:53, 1987
17. Fogh-Andersen P. Nielsen NC. Rekke H. et al: The effect on fertility of ligation of the left spermatic vein in men without clinical signs of varicocele. Acta Obstet Gynecol Scand 54:29, 1975
18. Palti Z. Kedar S. Folishuk WZ: Ligation of left spermatic vein in the treatment of oligospermia. Fertil Steril. 19:631, 1968
19. World Health Organization:Comparison among different methods for the diagnosis of varicocele.Fertil Steril 43:575, 1985a
20. Basile Fosole C. Izzo PL. Canale D. Menchini Fabris GF:Doppler sonography,contact scrotal thermography and venography:a comparative study in evaluation of subclinical varicocele Int J Fertil 30:62, 1986
21. Yarborough MA. Burns JR. Keller FS: Incidence and clinical significance of subclinical scrotal varicoceles.J Urol 141:1372, 1989
22. McClure RD. Hricak H: Scrotal ultrasound in the infertile man:detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles.J Urol 135:711, 1986
23. Petros JA. Andriole GL. Middleton WD. et al: Correlation of testicular color doppler ultrasonography, physical examination and venography in the detection of left varicoceles in men with infertility J Urol 145:785, 1991
24. Eskew LA. Watson NE. Wolfman N. Ultrasonographic diagnosis of varicoceles Fertil Steril 60:693, 1993
25. Aydos K. Baltaci S. Salih M. Anafarta K. Bediük Y. Gülsoy U.Use of color doppler sonography in the evaluation of varicoceles Eur Urol 24: 221, 1993
26. Hoekstra T. Witt MA.The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow J Urol 153:82, 1995
27. Kursh ED.What is the incidence of varicocele in a fertile population? Fertil Steril 48:510, 1987
28. Meacham RB. Townsend RR. Rademacher D. et. al: The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color doppler sonography J Urol 151:1535, 1994
29. Yamaguchi M. Sakatoku J. Takihara H: The application of intrascrotal deep body temperature measurement for the noninvasive diagnosis of varicoceles Fertil Steril 52:295, 1989
30. Jarow JP. Coburn M. Sigman M: Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility Urology 47:73, 1996a
31. Zini A. Buckspan M. Berardinichi D. Jarvi K: The influence of clinical and subclinical varicocele on testicular volume Fertil Steril 68:671, 1997
32. Netto Junior NR. Lemos GC. Barbosa EM: The value of termography and of the Doppler ultrasound in varicocele diagnosis. Int J Fertil.29:176, 1984
33. Marsman JW. Clinical versus subclinical varicocele: venographic findings and improvement of fertility after embolization. Radiology 155:635, 1985
34. McClure RD. Khoo D. Jarvi K. Hricak H: Subclinical varicocele:the effectiveness of varicocelectomy. J Urol 145:789, 1991
35. Dhabuwala CB. Hanif S. Moghissi KS: Clinical versus subclinical varicocele:improvement in fertility after varicocelectomy. Fertil Steril 57:854, 1992
36. Marsman JW: The Subclinical varicocele debate. Hum Reprod 9:1, 1994
37. Yamamoto M. Hibi H. Hirata Y. et al: Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study: J Urol 155:1636, 1996
38. Jarow JP. Ogle SR. Eskew LA: Seminal improvement following repair of ultrasound detected sub-clinical varicoceles J Urol 155:1287, 1996b
39. Gonda RL. Karo JJ. Forte RA. O'Donnell KT:Diagnosis of subclinical varicocele in infertility: AJR 148:71, 1987
40. Cayan S. Kadioğlu A. Erdemir F. Özcan F.Tellalaglu S: Is it worth repairing bilateral sub-clinical varicocele? Fertil Steril ASRM 2001 57th annual meeting 76:191, 2001
41. Jarow JP:Effect of varicocele on male fertility. Hum Reprod Update 7:59, 2001.

Hiperprolaktinemi ve infertilite

Boysan ŞN, Kadioğlu P
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı

Prolaktin ön hipofizde laktotrop hücrelerde sentezlenen 199 aminoasitten oluşan bir hormondur. Ön hipofiz dışında beyin diğer bölgeleri, desidua, myometrium, timus, dalak, lenfositler, meme epitel hücreleri, deri fibroblastlarında prolaktin gen ekspresyonu gösterilmiştir. Su ve elektrolit dengesinde, hücre proliferasyonunda, glukoz kullanımında, adrenal steroid sentezinde, üreme davranışında, immun sistem üzerinde, bazı tumoral ve otoimmun hastalıklarda etkisi omurgalılar ve memelilerde yapılan çalışmalarla belirtilmiştir (1).

Hiperprolaktinemi üreme fonksiyonunu etkiler. Kadında ovulasyon, uterusun gebeliğe hazırlanması ve gebeliğin devamı, emzirme ve anne davranışları için gereklidir. Erkekte testosterone sentezi, libido, seksüel potens ve spermiogenezde rol alır (1,2,3,4). Bu derlemede hiperprolaktinemi ve fertilitet ilişkisi irdelemiştir.

PROLAKTİN FİZYOLOJİSİ

Prolaktin sirkadian ritmde ve 95 dakikada bir salgılanır. Prolaktin salısını TRH, VIP, östrojen ve bazı arka hipofiz hormonları uyarırken, hipotalamik tuberoinfundibular nöronal dopamin baskılar. Prolaktinin meme, karaciğer, ovarium, Leydig ve Sertoli hücreleri, spermatozoa ve prostatta reseptörleri gösterilmiştir. Normal serum değerleri kadın için 20 µgr/L (gebelik ve laktasyon olmadan) ve erkek için 10 µgr/L'dir (5).

Prolaktinin kadın üreme sistemi üzerine iyi bilinen etkisi yanında erkek üreme sistemi üzerinde de etkisi olduğu son yıllarda gösterilmiştir. Prolaktin pulsasyonu ile LH salgılanması değişmektedir (6). Testislerde Leydig hücresi, Sertoli hücresi ve spermatozoada reseptörleri gösterilmiştir. Leydig hücrende LH reseptör sayısını artırır ve androjen sentezi için gerekli kolesterolün hücreye alınarak ve kullanılmasını kolaylaştırır. Sertoli hücrende FSH reseptör sayısını artırır ve spermatid oluşumunda etkilidir. Sperma-

Tablo 1. Hiperprolaktinemi sebepleri.

Hipotalamik hastalıklar

Metastatik tümör, kraniofarangioma, germinoma, kist, hamartoma
Sarkoidoz, tüberkuloz, histiyositozis X, germinoma

Psödotümör serebri

Kranial radyasyon

Hipofizer hastalıklar

Prolaktinoma
Akromegali
Cushing hastalığı
Hipofiz sap kesisi
Boş sella sendromu
Metastatik tümör, fonksiyonel olayan adenom, gonadotrop adenom, meninjiom
Intrasellar germinom
Sarkoidoz, dev hücreli granülom, tüberkuloz

İlaçlar

Primer hipotiroidizm

Kronik böbrek yetmezliği

Siroz

Nörojenik sebepler

Meme ucu uyarıları
Göğüs duvarı lezyonları
Spinal kord lezyonları

Stres

İdiopatik

Williams Textbook of Endocrinology, 9 th Edition, 1998'den alınmıştır.

tozoa da enerji metabolizmasını, hareketini ve oosit'e tutunmasını artırtır. Epididimide enerji metabolizması, seminal vesikülde lipogenez ve prostatta testosteron ve IGF-1 reseptörüne etkilidir (1).

HİPERPROLAKTİNEŞİ

Hiperprolaktinemi sebepleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ayırıcı tanıya gebelik dışında erkek ve kadında ilaç sorgulanması ile başlamalıdır (Tablo 2). Gebelik ve ilaç kullanımı dışında en sık sebep prolaktinomadır. Prolaktinoma prevalansı % 0.008-0.012 ve insidansı 2.7/100 000/yıl olarak bildirilmiştir. Prolaktin salgılayan adenomlar boyutuna göre mikroadenom ($1 \text{ cm} <$) ve makroadenom ($1 \text{ cm} >$) olarak ayrılır. Kadın/erkek oranı mikroadenomda 20/1 iken makroadenomda 1/1'dir. Kadında oluşan hipogonadizm bulguları erken dönemde araştırılırken erkek de hipogonadizm bulguları için diğer sebepler araştırılmakta ve sıkılıkla bası belirtileri ile tanı konulmaktadır. Etiyolojide transkripsiyon faktörleri (Pit 1 protein), moleküler defektler (MEN 1 geni) ve monoklonal gelişim

(X'e bağlı genler) gösterilmiştir.

Prolaktinomda semptomlar prolaktinin direkt etkileri sonucu olabileceği gibi yer kaplayan kitleye bağlı olarak libido ve seksüel potens azalması, impotans, infertilite, sakal ve vücut killarında azalma, testislerde kıvam değişikliği, galaktore ve jinekomasti, vücut yağ oranı değişmesi, osteoporoz gelişebilir. Hipofizer yer kaplayan lezyonun bası etkisi ile görme alanı daralması, kavernöz sinus infiltrasyonu sonucu okulomotor fonksiyon kaybı, epilepsi ve diğer hipofiz hormonlarında yetmezlik olabilir.

Prolaktinoma tedavisinde amaç prolaktinin fizyolojik düzeyde olması, tümör boyutunun küçülmesi ve gonadal fonksiyonların düzeltmesidir. Medikal tedavide dopamin agonistleri kullanılmaktadır (Tablo 3). Bromokriptin ile yapılan 30-88 ay süreli takiplerde % 79 oranında prolaktinin normalleşmesi ve % 76 oranında tümör boyuttunda küçülme gösterilmiştir. Bulantı, ortostatik hipotansiyon, psoez gidiş gibi yan etkiler olabilir. Cerrahi tedavide

Tablo 2. Hiperprolaktinemiye sebep olan ilaçlar.

Dopamin reseptör antagonistleri

Klorpromazin
Flufenazin
Haloperidol
Perfenazin
Promazin
Domperidon
Metoklopramid
Sulpirid

Antihipertansif ilaçlar

Metildopa
Rezerpin
Verapamil

Östrojen

Opiat

Simetidin

Williams Textbook of Endocrinology, 9 th Edition, 1998'den alınmıştır.

prolaktine etki mikroadenoma da % 60-87 ve makroadenomda da % 0-40'dır. Cerrahi tedavi sonrası nüks oranı mikroadenoma da %10-50 ve makroadenoma da % 0-91 olarak bildirilmiştir. Makroadenoma da ilterleme göstergelerin bası belirtileri, tümör içine kanama, ilaç tedavisine yanıtızlık veya intolerans gelişmesi cerrahi endikasyonu oluşturmaktadır. Radyoterapi uzun sürede ve % 20-30 oranında etkilidir (5).

PROLAKTİNOMA YA BAĞLI INFERTİLİTENİN TEDAVİSİ

LHRH pulsatil salgılanmasına etki

Prolaktin LHRH salgılanmasını azaltmaktadır. LHRH pulsasyon frekansı ve amplitüdü ise LH ve FSH salgılanmasını etkilemektedir. Prolaktinoma nedeniyle takip edilen hastalarda tedaviden önce ve tedaviden sonra LHRH testine yanıt araştırılmıştır. Eğer normal cevap alınıyorsa hipofiz rezervinin yeterli olduğunu göstermektedir (7,8). Hiperprolaktinemi devam eden hastalarda pulsatil GnRH uygulanması ile hiperprolaktinemiye rağmen LH ve FSH pulsatil cevabı alınabildiği gösterilmiştir (9). LHRH testine tedaviden önce cevapsızlık var ise tedaviden sonra da devam etmektedir (10). İnfertilite tedavisinde hiperprolaktinemi yanında başlangıçta ki hipofiz cevabı da önemlidir.

Testosteron sentezine etki

Prolaktinoma tedavisi sırasında prolaktin supresyonu sağlandıktan sonra takiplerde

Tablo 3. Prolaktinoma tedavisinde kullanılan Dopamin agonistleri.

Bromokriptin	3 x 2.5 mg/gün
Lisürid	3 x 0.2 mg/gün
Pergolid	2 x 0.005 - 0.2 mg/gün
Kuinagolid	0.0075 - 0.5 mg/gün
Kabergolin	2 x 0.5 - 2 mg/hafta

Williams Textbook of Endocrinology, 9 th Edition, 1998'den alınmıştır.

testosteron düzeyindeki artmanın 1-6 ay devam ettiği gösterilmiştir (11,12). Başlangıçtaki prolaktin düzeyi fazla ise testosteron artışı az olmaktadır (13) ve prolaktin supresyonuna rağmen testosteron replasmanı gerekebilir (14).

Libido, seksüel potens ve erektil kapasiteye etki

Libido ve seksüel potens artma prolaktin supresyon tedavisinin 2. ayından itibaren henüz testosteron normalleşmeden başlamaktadır ve 12. aya kadar devam etmektedir (15,16). Nokturnal penil tümesans takibi ile çalışmalarında prolaktin supresyon tedavisinin 3. ayından itibaren artma bildirilmiştir (16,17).

Semene etki

Hiperprolaktinemi seminal sıvı hacmini, sperm sayısı-motilitesi-fonksiyonel testlere cevabını azaltmaktadır ve morfolojisini bozmaktadır. Prolaktin supresyon tedavisi ile prolaktin azalmaya başladıkten 4-7 hafta sonra henüz gonadotropinlerde artma başlamadan oligospermii düzelmektedir (18,19). Sperm hareket, morfoloji ve fonksiyonundaki düzelleme ise testosteron artışını takiben 3. ayda başlamakta ve 6-12 ay devam etmektedir (15,16,17).

Hiperprolaktinemi hipotalamo-hipofizer-gonadal aks ve direkt gonadal etki ile infertiliteye sebep olmaktadır. İlaç kullanımı ve prolaktinoma önemlidir. Prolaktinomada medikal tedavi etkilidir. Testosteron düzeyi, libido ve seksüel potens ve spermiogenez fonksiyonunda düzelmeyi takiben fertilité sağlanabilmektedir.

Kaynaklar

- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypic

types observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine Rev* 1998; 19(3): 225-268.

2. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolaktinemia. *J Reprod Med* 1999; 44(12 suppl): 1085-1090.

3. Jarow JP. Life-threatening conditions associated with male infertility. *Urol Clin North Am* 1994; 21(3):409-415.

4. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: Clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997; 158:1764-1767.

5. Thorner MO, Lee Vance M, Laws Jr ER, Horvarth E, Kovacs K. The anterior pituitary. In: Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1998: 249-340.

6. Veldhuis JD, Johnson M. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: Circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(1):116-123.

7. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, Van Viliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *New Eng J Med* 1978; 299(16): 847-852.

8. Franks S, Jacobs HS, Martin N, Nabarro JDN. Hyperprolaktinemia and impotence. *Clin Endocrinol* 1978; 8: 277-287.

9. Bouchard P, Lagoguey M, Brailly S, Schaison G. Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and testosterone levels in males with hyperprolaktinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(2):258-262.

10. Prescott RWG, Johnston DG, Kendall-Taylor P, Crombie A, Hall K, McGregor A, et al. Hyperprolaktinemia in men-response to bromocriptine therapy. *Lancet* 1982; Jan 30:245-248.

11. Lee Vance M, Lipper M, Klibanski A, Biller BMK, Samaan NA, Molitch ME. Treatment of prolactin-secreting pituitary macroadenomas with the long-acting non-ergot dopamine agonist CV 205-502. *Ann Int Med* 1990; 112:668-673.

12. Beckers A, Petrossians P, Abs R, Flandroy P, Stadnik T, De Longueville M, et al. Treatment of macroadenomas with the long-acting and repeatable form of bromocriptine: A report on 29 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(1): 275-280.

13. Berezin M, Shimon I, Hadani M. Prolactinoma in 53 men: Clinical characteristics and modes of treatment(male prolactinoma). *J Endocrinol Invest* 1995; 18:436-441.

14. Spark RF, Wills CA, O'Reilly G, Ransil BJ, Bergland R. Hyperprolaktinemia in males with and without pituitary macroadenomas. *Lancet* 1982; July 17: 129-131.

15. Colao A, De Rosa M, Sarnacchiaro F, Di Sarno A, Landi ML, Iervolino E, et al. Chronic treatment with CV 205-502 restores the gonadal function in hyperprolactinemic males. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 548-552.

16. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Reone D, Landi ML, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 286-293.

17. Murray FT, Cameron Don F Katchum C. Return of gonadal function in men with prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59(1): 79-85.

18. Saidi K, Wenn RV, Sharif F. Bromocriptine for male infertility. *Lancet* 1977; Jan 29: 250-251.

19. Thorner MO, Martin WH, Rogol AD, Morris JL, Perryman RL, Conway BP, et al. Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51(3): 438-445.

Cinsel aktivite kalbi ne kadar zorluyor?

Doç. Dr. Ali Atan *, Dr. Tuncay Delibaşı **

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Üroloji ve, ** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Klinikleri

Modern yaşamın stresleri ve beslenme alışkanlıklarını kalp hastalığı riskini arttırmıştır ve kalp hastalığı yaşı 3. dekata kadar inmiştir. Kalp krizi sonrasında hem hastalar hem de partnerleri cinsel aktivitede dahil olmak üzere tamamen normal yaşamlarına geri dönmeleri konusunda oldukça endişeli ve çekimserdirler. Pek çok çift hatalı olarak cinsel aktiviteyi riskli ve tehlikeli bulurlar. Klinik araştırmalarda da bu durum ortaya konmuştur. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada, hastaların % 17'si, partnerlerinin ise % 35'i miyokart enfarktüsü (MI) sonrasında cinsel aktivitelerine geri dönmek için endişeli oldukları belirtmişlerdir (1). Temel korkuları cinsel yetersizlik ve/veya cinsel aktiviteye bağlı kardiyovasküler hastalığın tetiklenmesidir. Bu durum, anksiyete ve gerginlik oluşturur, kişiyi cinsel aktiviteden uzaklaştırır, özellikle hastalarda depresyon ve öz güven kaybına neden olur ve çiftler arası ilişkileri ciddi olarak bozabilir. Buna engel olmak için ‘Kalp hastalığı olan kişilerde cinsel aktivite kalbe ne kadar yük getirmektedir ve bu yük ciddi bir risk oluşturmaktamadır?’ soruları cevaplanmalıdır.

Cinsel aktivite esnasında kalp hızında, kan basıncında ve oksijen tüketiminde bazı değişiklikler meydana gelir. Genelde sağlıklı bir kişide cinsel aktivite hafif-orta dereceli bir egzersize eşdeğerdir. Kalp hızı nadiren 130/dk'ı ve sistolik kan basıncı 170 mmHg'ı aşar. Egzersizin standart klinik ölçüm birimi MET (metabolic equivalent of oxygen consumption) olarak ifade edilir. İstirahat durumunda egzersiz yükü (tüketilen oksijen miktarı) 1 MET'dir (1 MET= 3.5 ml/kg/dk). Saatte 2 mil yürüme 2 MET, saatte 10 mil bisiklete binme 6-7 MET, yürüme bandında 4. derecede saatte 4.2 mil yürüme 13 MET, 2 katlı merdiven çıkışma 3 MET enerji kaybına neden olur.

Bir süre öncesine kadar 2 katlı bir merdiven çıkan kişinin rahatça cinsel aktivitede bulunabileceğii kabul edilirdi. Ancak merdiven çıkışma ile cinsel aktivite birebir aynı değildir. Cinsel aktivite esnasında emosyonel faktörlerde söz konusudur ve dolayısı ile harcanan enerji miktarı daha fazla olabilir. Sağlıklı bir kişide maksimum egzersiz kapasitesi 15.5 MET'dir. Cinsel aktivitenin preorgazmik fazında 2-3 MET, orgazmik fazında ise 3-4 MET'lik bir harcama olmaktadır. Genç çiftlerde bu harcama 5-6 MET'e kadar artabilir (2,3).

Kloner ve Jarowun bir çalışmasında da, bu durumu destekler bulgular saptanmıştır. Cinsel ilişki esnasında kardiak nabız (KN) 120-130/dk, arteriyal kan basıncı (TA) 150-180 mmHg arasında bulunmuştur. Standart bir cinsel ilişkide bu piklerin ortalama 3-5 dakika süreni ve MET değeri 5-6 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre cinsel ilişkiye bağlı TA ve KN egzersizin herhangi bir formunda olduğu gibi arttığı, düzenli egzersiz yapan kişilerde MI riskinin azaldığı belirtilmiştir (4).

Laboratuar ortamında cinsel aktiviteye bağlı meydana gelen hemodinamik ve metabolik cevaplar 10 sağlıklı erkekte araştırılmıştır (5). Bu amaçla kalp hızı ve oksijen tüketimi, self stimülasyon, partner stimülasyonu, kadın üstte iken cinsel ilişki ve erkek üstte iken cinsel ilişki sonrasında değerlendirildi.

Self veya partner stimülasyonu ile pik kalp hızı artışı 102/dk, orgazm durumunda pik kalp hızı artışı erkeğin üstte olduğu koitus esnasında 127 /dk, kadının üstte olduğu koitus esnasında 110/dk bulundu. Koital aktiviteleri, yürüme bandı esnasındaki egzersiz testiyle karşılaştırıldığında oksijen tüketimi non-coital cinsel aktiviteler için % 11-12,

erkeğin üstte olduğu koitus esnasında % 22, kadının üstte olduğu koitus esnasında % 16 artmıştır. Erkeğin üstte olduğu koitusta 3.3 MET, kadının üstte olduğu koitusta 2.5 MET, non-koital cinsel aktiviteler için 1.7 MET harcama saptanmıştır. Sonuç olarak, kalp hızı artışı ve oksijen tüketimi non-koital aktiviteler ile kadının üstte olduğu koitus esnasında benzerdir. Ancak, erkeğin üstte olduğu koitus esnasında daha fazladır.

Sağlıklı, 50 yaşındaki bir erkekte yıllık MI riski %1'dir. Haftada bir yapılan cinsel ilişki ile bu risk sadece % 1.01'e artar.

Kalp hastalığı olan ve MI için yüksek riskli kişilerde MI görülmeye oranı % 10'dur ve cinsel ilişki ile bu oran % 10.1'e çıkar. Bu riskin geçerli olduğu süre cinsel ilişki sonrası 2 saatdir. Bu sürenin bitiminde risk ortadan kaldırılır. Sonuç olarak risk geçici bir sürede vardır ve düzenli egzersiz ile bu geçici risk daha da azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir (6). MI esnasında erkeklerin nelere maruz kaldığını inceleyen 1700 olguluk bir çalışmada hastaların yaklaşık % 60'ında bilinen bir mazruyet yoktu, % 19'u uykudan yeni uyandı, %11.6'sı psikolojik strese maruzdu, % 4.9'u ağır egzersiz yapıyordu, % 2.4 kızgınlı ve sadece % 1.5'u cinsel ilişkideydi (1). Ueno isimli bir japon patolog 5559 ani ölüm olgusunun sadece 34 tanesinin (% 0.06) koitus esnasında olduğunu saptadı. Bu olguların 18'i kardiak kökenliydi ve 27'si evlilik dışı cinsel ilişki esnasında meydana geldi. Bu çalışmada standart partner ile koitusun ani ölümde çok az etkisi olduğu (% 0.06) ve evlilik dışı koitusun daha yüksek risk oluşturduğu belirtildi (7). Cinsel ilişkide başka risk faktörleri partner, pozisyon ve yerdir (8). Alışık olunmayan bir yerde, farklı bir partner ile cinsel ilişkide bulunma fazladan strese ve dolayısıyla da katekolamin salını-

mına neden olur. Bu da miyokardın oksijen tüketimini arttırmır.

Cinsel aktivite esnasında MI in nasıl meydana geldiği tam olarak bilinmemekle beraber en çok kabul gören teori şu şekildedir: Öncelikle hemodinamik stres artışı olur. Buna bağlı kan basıncı, kalp hızı ve sonuçta da miyokardın oksijen tüketimi artar ve vazokonstrüksiyon olur. Takiben trombositlerin agregasyonu da artar ve koroner arterlerde bulunan aterom plaklarında rüptür ve kopma meydana gelir (9). Bu teoriye dayanarak, kalp hızını ve kan basıncını azaltan ve trombosit agregasyonunu inhibe eden ilaçlar MI'a bağlı oluşan riski azaltacaklardır. Ayrıca kalp hastalığı sonrası cinsel rehabilitasyon da çok önemlidir. Bu amaçla, hasta ve partneri rahatlatılmalı, cinsel yaşamın yeniden kurulması yavaş yavaş olmalı ve performans anksiyetesi önlenmelidir. Ayrıca iyi istirahat, ön sevişme ve yemekten en az 1-3 saat sonra cinsel ilişkide bulunma da riski azaltmada faydalıdır (10).

Kardiyovasküler hastalık için major risk faktörleri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, obesite, sigara, dislipidemi ve sedanter hayat tarzıdır. MI sonrası cinsel aktivitenin başlatılmasında hastalar 3 risk grubuna ayrılarak değerlendirilir (2): 1- Düşük risk, 2- Orta risk, 3- Yüksek risk

Düşük riskli grup:

- a- Asemptomatik ve 3 ten az koroner arter hastalığı için risk faktörünün olması
- b- Kontrollü hipertansiyon
- c- Hafif, stabil anjina
- d- Geçirilmiş, unkomplike MI (6-8 hafta önce)
- e- Hafif kapak hastalığı
- g- New York Kalp Derneği (NYKD) I. derece kalp yetmezliği (KKY)
- h- Başarılı koroner revaskülarizasyon işlemi

Yüksek riskli grup:

- a- Unstabil veya refrakter anjina
- b- Kontrol edilemeyen hipertansiyon

- c- NYKD III-IV. derece KKY
- d- Yeni MI (2 haftadan önce)
- e- Yüksek riskli aritmiler
- g- Hipertrofik obstrüktif ve diğer kardiyomiyopatiler
- h- Orta-ciddi kapak hastalığı
- i- 3'ten fazla risk faktörü olması

Orta riskli grup:

- a- 3 ten fazla risk faktörünün olması
- b- Orta dereceli stabil anjina
- c- 2-6 hafta arasında geçirilmiş MI
- d- NYKD II. derece KKY
- e- Aterosklerozun non-kardiyak sekelleri (stroke, periferik damar hastalığı)

Orta riskli grup tekrar değerlendirilir, ya düşük riskli ya da yüksek riskli gruba kaydırılır. Düşük riskli gruba, kısıtlamasız normal cinsel yaşamlarına devam etmeleri önerilir. Yüksek riskli grup daha ileri kardiyak değerlendirme alınır ve cinsel aktiviteye izin verilmez. Tüm hastalar 6 aylık aralarda düzenli olarak takip edilmelidirler.

Sonuç olarak; standart partner, alışık ortam ve düzenli periyotlarda yapılan cinsel ilişki hafif-orta dereceli bir kardiak yük oluşturur.

Bu yük ciddi bir risk oluşturmaz ve orta dereceli bir egzersize karşılık gelir. Cinsel ilişkiye bağlı MI riskini azaltmak için düzenli egzersiz ile egzersiz kapasitesini artırmak çok önemlidir.

Sedanter hayat, evlilik dışı ilişkiler, koitus pozisyonu MI riskini artırrı.

Uzun süreli fiziksel ve cinsel olarak inaktif olan kişilerde cinsel aktivitenin yeniden başlatılmasından önce dikkatli bir medikal değerlendirme ve takip yapılmalıdır. Koroner anjioplasti veya bypass cerrahisi sonrası nitrat almayan, yeterli egzersiz kapasitesine sahip, asemptomatik erkekler sildenafil kullanabilirler ve cinsel ilişki yasağı yoktur. Seks esnasında ağrı olursa seks sonlandırılmalı ve hasta hemen hekime başvurmalıdır. Bilinen koroner hastalığı veya MI öyküsü

olan kişilerde yeni MI geçirme riski, düzenli egzersiz, antikoagulan ve B bloker kullanımı ile azaltılabilir. Ayrıca alkol ve sigaranın kesilmesi ve obesitenin tedavisi de faydalıdır. Bu hastalar hala endişeli iseler bunu gidermek için egzersiz testi yapılarak ikna edilebilirler.

Kaynaklar

1. Muller JE: Sexual activity as a trigger for cardiovascular events: what is the risk? *Am J Cardiol* 84: 2N-5N, 1999.
2. DeBusk RF, Drory Y, Goldstein I et al: Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendation of the Princeton consensus panel. *Am J Cardiol* 86: 175-181, 2000.
3. DeBusk RF: Evaluating the cardiovascular tolerance for sex. *Am J Cardiol* 86(suppl):51F-56F, 2000.
4. Kloner RA and Jarow JP: Erectile dysfunction and sildenafil citrate and cardiologists. *Am J Cardiol* 83: 576-582, 1999.
5. Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, Patterson RP: Heart rate, rate-pressure product and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med* 144: 1745-1748, 1984.
6. Muller JE, Mittleman MA, MacLure M, Sherwood JB, Tofler GH: Triggering myocardial infarction by sexual activity. *JAMA* 275: 1405-1409, 1996.
7. Stein RA: Cardiovascular response to sexual activity. *Am J Cardiol* 86(suppl): 27F-29F, 1999.
8. Taylor HA: Sexual activity and cardiovascular patient: Guidelines. *Am J Cardiol* 84: 6N-10N, 1999.
9. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH: Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 23: 809-813, 1994
10. Taylor HA: Sexual activity and cardiovascular patient: Guidelines. *Am J Cardiol* 84: 6N-10N, 1999.

Kalp-damar hastalıklarında cinsel işlev bozuklukları neden yaygın?

Doç. Dr. Haluk Erol

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü, yaşamı sonlandıran en sık vesileler arasında yer aldığından bu tabloların erken fark edilmesi kritik derecede önemine sahiptir. Bu akibet ile ilişkilendirilen bir çok hastalık hali, vücut yapısı, yaşam stili ve alışkanlıklar gibi faktörler yillardır biliniyor olsa da, günümüz bilim adamları, öngörü adına, ağız florasından-tuz kullanma alışkanlığına kadar ya da horlamaktan, yıllık menstrual siklus sayısına kadar akla gelebilecek her türlü konu ile bu risk arasındaki ilişkiyi irdelemektedirler.

Ulaşılabılır literatürde cinsellik ve kalp hastalığı ilişkisi 70'li yılların ortalarına kadar gitmekte ve daha çok kardiyolojik ilaçların cinsellik üzerine etkileri veya infarktüs sonrası cinsellik üzerine yoğunlaşmaktadır. Son birkaç yıldaki makaleler erektil disfonksiyonun iskemik kalp hastalığı için bir erken semptom, "bir haberci" olabileceği yönündedir.

Kardiyolojik açıdan bakıldığından günümüze maliyet-yarar anlayışı ile uyum içersinde, "tarama yapılması rasyonel olan" bir alt grubun tanımlanabilmesi anlamlı bir gelişmedir. Aynı gelişmenin androlojik açıdan önemi ise iki yönlü ele alınabilir. Bunlardan ilki, diyabetin tanısına olan destegimiz gibi bu alt grubun erken tanısına olan destegimizle, multidisipliner yaklaşımı verdığımız katkının bir göstergesi olması, ve en az bu gurur kadar önemli olan ikinci yön ise, sahip çıkmakta atıl kalınmaması gereken bir çalışma alanını işaret ediyor olmasıdır.

Bu anlayış içersinde, bu yazda ürolog bakış açısından "Kalp-damar hastalıklarında cinsel fonksiyon bozuklukları neden yaygın?" sorusuna cevap irdelenmektedir. Bu sorunun cevabı, iki sistem arasındaki ortak noktalarda aranabilir. Bu yüzden öncelikle anatomi, fizyolojik, nörolojik ve organik olmayan ortaklıklar ve risk ortaklısı gibi bir dizi başlık sıralanacak ve son olarak bu ortaklık ilişkisi içinde hekim ve özellikle de androlog sorumluluğuna değinilecektir.

Anatomik (yapısal) ortaklık: Gerek kalp ve gerekse penis, makro bir bakış açısı ile içi kan dolu odacıklardan oluşmaktadır. Bu odacıkların etrafı santral sinir sisteminin kontrollü altında kasılma-gevşeme özelliğine sahip



Resim 1.

kaslarla sarılıdır. Bunun da ötesinde, kalpteki odacıkların iç yüzünü kaplayan endotel, aort-iliak arter ve penis arterinden kesintisiz bir bütünlük içinde penisteki odacıkların da iç yüzünü kaplamaktadır. Hatta bu anatomi sürekli olarak, "penis, kalbin bir uzantısıdır" yorumunu yapmak bile imkan dahilindedir (Resim 1).

Fizyolojik (işlevsel) ortaklık: Bu anatomiği ilişkili, işlevsel ortaklığın da temelini oluşturmaktadır. Bilindiği üzere kalp bir pompadır ve kanın devinimini sağlamaktadır. Penis ise bir kapasitör (kondansatör)dür ve kanın, regi halinde, depolanması suretiyle erekksiyon işlevini gerçekleştirmektedir. Bu anlamda en önemli işlevsel ortak öğe "kan"dır.

Bu aşamaya kadar oldukça genel anlamda ifade edilen kalp-penis ortaklığını, çok özel bir aşamada, cinsel işlev sırasında detaylandırırsak şöyle bir tablo ortaya çıkmaktadır:

Kalp ritmi hızlanmakta ve tansiyon arteriyel yükselmektedir ve bu süreç, sempatik aktivitenin artması ve parasympatik aktivitenin azalması ile gerçekleşmektedir. Ereksiyon ise arteriyel vazodilatasyon ve trabeküler düz

kas gevşemesinin bir sonucu oluşmaktadır ki bu süreç için sempatik aktivitenin azalması esastır. İlk bakişa, aktive sistemler arasında bir zıtlık söz konusu olsa da işlevsel anlamda tam bir uyum söz konusudur. Penisin kanı depolama işlevini gerçekleştirmesi için, kalp, kanı pompalama işlevini artrtmaktadır. Ve bu iki sistem arasındaki entegrasyon ise santral sinir sisteminde gerçekleşmektedir.

Nörolojik ortaklık: Oliver Rimpin, nörotropik virus enjeksiyonu yoluyla gerçekleştirdiği çalışmasında bu iki organ için santral sinir sisteminde pons, medulla ve hipotalamus aynı nukleuslarının etkili olduğunu göstermiştir. Bunlar sırası ile n.raphe pallidus, A5 noradrenerjik hücre grubu ve paraventriküler nukleustur. Merkezdeki bu entegrasyon sistemler arasındaki eşşüdümü açıklarken, periferde farklı aktivasyonun açıklaması, intraspinal nöronlar arası etkileşim ve reseptör alt gruplarının farklı dağılım özellikleri ile açıklanmaktadır.

Bu iki sistem arasındaki yapısal, işlevsel ve iletişimsel ortaklık, sağlıklı iken olduğu kadar hastalık halinde de kendini göstermektedir. Diğer bir ifade ile kalp sağlığının etkilen-

diği hemen her durumda (kapak, ritm, yetersizlik, iskemik vb) temel işlev olan pompalama işlevi üzerinden erktıl kapasite de olumsuz etkilenebilecektir. Ancak androlog gözü ile bu iki organ arasında, hastalık hali açısından en önemli ortak nokta aterosklerozdur.

Risk ortaklısı: Erektil işlev bozukluğunun bilinen ve bu hasta grubuna yaklaşımında yıllardır sorgulanın tüm risk faktörleri aslında ateroskleroz için tanımlanan risk faktörleridir ve dolayısı ile iskemik kalp hastalığı için de risk oluşturmaktadır. Diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve sigaranın yanı sıra bir çok araştırmacı obezite, sedanter yaşam ve kronik alkollizmi de bu faktörler arasında ele almaktadır.

Bu risk faktörlerinin, her iki organ ve işlevine olan olumsuz etkileri, aslında sadece ateroskleroz ve sebep olduğu "iskemik" etkiye sınırlı kalmamaktadır. Örneğin: diabet, nöropati, psikolojik etkileme ve araştırma düzeyinde yayımlanmış bir dizi moleküller düzeyde de erktıl işlevi bozmaktadır. Benzer şekilde hipertansiyon da, ateroskleroz ve iskemi dışında, kullanılan medikasyonlar üzerinden erktıl gücü olumsuz etkileyebilmektedirler.

Bu iki sistem arasındaki bir diğer ortaklısı ise, ait oldukları organizmanın maruz kalabileceği organik olmayan rahatsızlık halleridir.

Organik olmayan ortaklısı: Bu başlık ile kastedilen, bir önceki paragrafta da işaret edilmiş olan psikolojik etkilenmedir. Sürengen bir rahatsızlığın sebep olacağı olumsuz psikoloji, çok yönlü bir iyilik halini (anatomik, hemodinamik, nörolojik, endokrinolojik ve psikolojik) gerektiren erekşiyon sürecini de olumsuz etkileyecektir. Ancak bunun da ötesinde sebebi her ne olursa olsun, depresyon, erktıl işlev bozukluğu tarif eden hastalarımızda araştırılması gereken önemli bir faktördür. Depresyon, tek başına ve birbirinden bağımsız olarak, hem erktıl işlev bozukluğu hem de iskemik kalp hastalığı için bir risk faktörü oluşturduğu gibi, kalp hastalığı-erktıl işlev bozukluğu arasında da olumsuz bir köprü oluşturmaktadır.

Diger bir ifade ile, depresyonun kendi başına ve/veya kullanılan medikasyonlar üzerinden erktıl işlevi bozmasının yanı sıra, kardiyolojik kaynaklı ani ölüm riskini 8 kata kadar yükseltibildiği bilinmektedir. Ancak bunun yanı sıra, bizzat kardiyolojik rahatsızlığın (örneğin geçirilmiş miyokard infarktüsü, angina vb) zemin hazırladığı depresyon ve performans anksiyetesi de, erktıl işlevde aksamaya sebep olabilecektedir.

Bu gerçekler çerçevesinde, aralarında bu

denli ortaklık bulunan iki sistem arasında, sağlıklı olma durumunda ve hastalık halinde, birlikte görülmeye yönünden bir sıkılık olması kaçınılmazdır.

Bu noktada, hekim olarak bize düşen görev ve sorumluluklar nelerdir?

Hiç kuşkusuz, hekimlik sanatının en etkili ve "yarar-maliyet" oranı en yüksek olan aşaması koruyucu hekimliktir. Söz konusu olan risk faktörlerinin çoğunu, "düzeltilebilir" özellikle olduğunu dikkate alırsak, yapılabilecek bir dizi görevi sıralamak olasıdır. Ancak bu bakış açısı, sadece halk sağlıkçı gözü ile projelendirilecek toplum tabanlı uygulamalara sınırlı kalmak zorunda değildir. Klinisyen olarak kendi pratığımızda karşılaştığımız olgularda bu risk faktörlerini gözlemediğimizde bu ortaklığını hatırlamamız ve yaklaşımıza bu yönde bir katkı eklememiz, hangi disiplinin üyesi olursak olalım verdiğimiz hizmetin kalitesini artıracak bir uygulama olacaktır.

Nihayet, androloji ile uğraşan hekimlere düşen sorumluluklar nelerdir: Bize ulaşan hasta grubunun temel sorunu, cinsel işlev bozukluğuna "çözüm" bulmaktadır. Ancak eğer hasta kardiyolojik yönden değerlendirilerek bize ulaşmamış ise, yapılması gereken ilk aşama bu yönde basit bir değerlendirme yaparak öncelikle cinsel işlev yönünden "izin" verilip verilemeyeceğinin ortasındır.

Bu konuda gerek Princeton Consensus Paneli önerileri gerekse de Türk Kardiyoloji Derneği Durum Raporu önerileri yol gösterici olacaktır. Buna göre risk faktörü sayısı üçten az olan, (varsayı) angina pektoris hafif ve kararlı olan, (varsayı) hipertansiyonu kontrol altında bulunan, (varsayı) koroner revaskülarizasyonu başarılı, (varsayı) miyokard infarktüsü sorunsuz ve 6 haftadan eski olan, (varsayı) kapak hastalığı hafif olan ve (varsayı) konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti'nin sınıflamasına göre) sınıf I olanlar, "düşük risk grubu"na girmektedirler ve cinsel aktivasyon için "izin" verilmesinde kardiyolojik yönden bir sakınca bulunmamaktadır.

Bunun aksine anginası kararsız ve tedaviye dirençli olanlar, hipertansiyon kontrolsüz olanlar, miyokard infarktüsü 2 haftadan daha yeni olanlar, kapak hastalıkları ağır olanlar (özellikle aort darlığı), kalp yetmezlikleri sınıf III ve üzeri olanlar, hipertrofik obstrüktif kardiomyopatisi bulunanlar veya riskli ventriküler aritmisi olanlar, "yüksek risk grubu"na girmektedirler ve cinsel aktivasyon için "izin" verilmesi kesinlikle sakincalıdır.

Bu iki gruba da girmeyen risk faktörü sayısı

3 ve üzeri olan, anginası kararlı ancak orta derecede şiddetli olan, miyokard infarktüsü 2 hafta ile 6 hafta arasında kalan, konjestif kalp yetersizliği sınıf II olan ve kalp dışı ateroskleroz bulunanlar "orta risk grubu"nu oluşturmaktadır ve bu olgular kardiyolog tarafından ileri incelemeleri yapıldıktan sonra cinsel ilişki için "izin" alabileceklerdir.

Bu basit değerlendirmenin ötesindeki "izin" ve "çözüm" detayı, yazımızın başlığını aşağıından ele alınmayacağındır. Ancak hekim sorumluluğu açısından "izin" konusunda son sözün kardiologlar tarafından "çözüm" konusunda son sözün ise androloglar tarafından şekillendirilebileceği aşikardır.

Son söz olarak, erktıl işlev bozukluğu tarif ederek başvuran bir hastanın farkında olmadığı bir iskemik kalp hastalığının, bir diabetin ya da bir depresyonun ortaya çıkartılabilen harenkle, bir kurumun androloji polikliniği hizmeti veriyor olmasının o kurumun verdiği sağlık hizmetinin kalitesine ne denli katkı sağlayabileceğine dikkat etmemiz ve sahip olduğumuz gerekliliği inancındayım.

Kaynaklar

1. Abstracts of the 39th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention. Circulation, 1999; 99:1109-1125.
2. 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
3. Rampin O, Giuliano F: Central Control of the Cardiovascular and erection systems: possible mechanisms and interactions. Am J Cardiol 2000, 86(supply): 19F
4. Toblli JE, Stella I, Inserra F, Ferder L, Zeller F, Mazza ON : Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens 2000 Jun;13(6 Pt 1):686-92
5. Okabe H, Hale TM, Kumon H, Heaton JPW, Adams MA: The penis is not protected- in hypertension there are vascular changes in the penis which are similar to those in other vascular beds. Int J Impot Res, 1999, 11:133
6. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MAW: Vascular risk factors and erectile dysfunction. BJU 2001, 87: 838
7. Azadzoi KM, Goldstein I, Siroky MB, Traish AM, Krane RJ, Saenz de Tejada I: Mechanisms of ischemia-induced cavernosal smooth muscle relaxation impairment in a rabbit model of vasculogenic erectile dysfunction. J Urol, 1998, 160:2216
8. Goldstein I.: The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. Am J Cardiol 2000 Jul 20;86(2A):41F-45F
9. Roose SP, Seidman SN.: Sexual activity and cardiac risk: is depression a contributing factor? Am J Cardiol 2000 Jul 20;86(2A):38F-40F
10. Kalp-Damar hastalıklarında erktıl disfonksiyon ve tedavisi, Durum Raporu. Türk Kardiyoloji Derneği
11. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, Kostis JB, Kloner RA, Lakin M, Meston CM, Mittelman M, Muller JE, Padmanathan H, Rosen RC, Stein RA, Zusman R. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000 Jul 15;86(2):175-81.

Prostatın benign hastalıkları ve cinsel fonksiyon bozuklukları

Doç. Dr. Tibet Erdoğru
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı

Prostatın benign karakterli hastalıklar iki alt grupta değerlendirilebilir:

Bunlardan biri olan benign prostat hiperplazisi (BPH), son yıllarda kabul edildiği gibi sınırlı bir olguya kapsayacağından, bu grupta alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) sahip erkekleri kabul edebiliriz. Bunun nedeni, her BPH olgusunda AÜSS'nun varolmayabileceği gibi, AÜSS olan bir erkek hastada neden BPH'da olmaya bilir.

Prostatın benign karakterli hastalıklarından kabul edebileceğimiz diğer hastalı ise kronik bakteriyel ya da non-bakteriyel prostatitlerdir. Uroloji pratiğinde önemli bir yere sahip olan kronik prostatit tablosu, geçtiğimiz 5 yıl içinde farklı bir sınıflama ile değerlendirilmekte ve buna göre olgular Tip-II: kronik bakteriyel prostatit, Tip-IIIa: kronik non bakteriyel inflamatuar prostatit ve Tip-IIIb: kronik nonbakteriyel noninflamatuar prostatit (kronik pelvik ağrı semdromu, olarak kategorize edilmektedir.

BPH ve seksüel fonksiyon bozuklukları

BPH'ya bağlı AÜSS'ları ile kliniğe gelen hastalara, hekim olarak, genellikle uyguladığımız değerlendirme yaklaşımı semptom skorlaması, prostat volumü, maksimal idrar akım hızı ve miksiyon sonrası rezidül idrar tayinine yönelik değerlendirmeler olurken, hastaların ilk plandaki tedavi beklenisi AÜSS'a bağlı etkilenmiş yaşam kalitesindeki azalmanın giderilmesidir. Yaş ile insidansı artan BPH'nin görülme sıklığı, 4. dekada % 15'lerde iken, bu oran 6. dekada % 45-50'li oranlara yükselmektedir. Benzer şekilde 6. dekaddaki erkeklerin hemen hemen yarısında AÜSS'a bağlı yaşam kalitesinde bozulma söz konusudur. Yaşam kalitesindeki bozulma uyku bozukluğu, anksiyete, günlük aktivitede kısıtlanma, sağlıklı olma hissinin azalması şeklinde tarif edilebileceği gibi, son yıllarda yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sorun olarak seksüel fonksiyondaki etkilenmelerde ortaya konulmaya başlanmıştır. Crunkell ve ark.'ları, oldukça ilginç bir bulgu olarak, erektil disfonksiyon şikayeti ile başvuran hastalarda, risk faktörü olarak kabul edilen hipertansiyon ve diabetes mellitusu yakın oranda BPH ve ona bağlı AÜSS'larının varlığının bulunduğu ortaya koymuşlardır (Şekil 1). Ancak ilk kez BPH'ya bağlı AÜSS ile ED arasındaki epidemiyolojik ilişkiyi 1998 yılında Amerika Uroloji Derneği'nin yıllık toplantılarında D'Alisera ve ark. vurgulamışlardır. 50 yaşın üzerinde 440 olgunun sunulan bulgularında, AÜSS arttık-

Tablo 1.

	Hafif AÜSS	Orta AÜSS	Ağır AÜSS
% n	7	61	32
% ED	25	51	68

Tablo 2.

Seksüel Arzu

1. Son 30 günde ne kadar sıkılıkta seksüel ilişkiye girmeyi arzuladınız?

- | | |
|---------------------|-----|
| Hiçbir gün | (0) |
| Sadece bir-iki gün | (1) |
| Bazı günler | (2) |
| Sıklıkla | (3) |
| Hemen hemen her gün | (4) |

2. Son 30 günde seksüel ilişkiye girme arzunuzu nasıl değerlendirirsınız?

- | | |
|----------------|-----|
| Hiç yok | (0) |
| Düşük | (1) |
| Orta | (2) |
| Orta-İyi arası | (3) |
| İyi | (4) |

Ereksiyon

3. Son 30 günde, hangi yolla uyarılmış olursanız olun, ne kadar sıkılıkla erekşiyona sahip oldunuz?

- | | |
|---------------------------|-----|
| Hiçbir kez | (0) |
| Sadece bir-iki kez | (1) |
| Birçok kez | (2) |
| Sıklıkla | (3) |
| Hemen hemen her keresinde | (4) |

4. Son 30 günde, sağladığınız erekşiyon, ne kadar sıkılıkta seksüel ilişkiye girmeyi sağlayacak niteliktedir?

- | | |
|---------------------------|-----|
| Hiçbir kez | (0) |
| Sadece bir-iki kez | (1) |
| Birçok kez | (2) |
| Sıklıkla | (3) |
| Hemen hemen her keresinde | (4) |

5. Son 30 gün boyunca erekşiyon oluşmasında ne derece zorluk çektiniz?

- | | |
|--------------------------------------|-----|
| Hiç erekşiyonsağlayamadım | (0) |
| Erekşiyonu sağlamada çok zorlandım | (1) |
| Erekşiyonu sağlamada bazen zorlandım | (2) |
| Erekşiyonu sağlamada az zorlandım | (3) |
| Erekşiyonu sağlamada hiç zorlanmadım | (4) |

Ejakülasyon

6. Son 30 günde, cinsel olarak uyarıldığınızda, boşalmakta ne kadar zorluk çektiniz?

- | | |
|--------------------------------------|-----|
| Hiç erekşiyonsağlayamadım | (0) |
| Erekşiyonu sağlamada çok zorlandım | (1) |
| Erekşiyonu sağlamada bazen zorlandım | (2) |
| Erekşiyonu sağlamada az zorlandım | (3) |
| Erekşiyonu sağlamada hiç zorlanmadım | (4) |

ça, ED insidansının da arttığı gösterilmiştir (Tablo 1). Benzer şekilde aynı yıl içinde, Girman ve ark.'nın dört farklı ülkeden AÜSS'ı olan hastalarda topladıkları sağlıkla-

ılıgili yaşam kalitesi, seksüel fonksiyon verilerinde, her ülkede de birbirine benzer sonuçların olduğu ve özellikle AÜSS şiddeti artıkça daha fazla yaşam kalitesi ve seksüel

Tablo 2.'nin devamı.

7. Son 30 günde, boşaldığınızda, meni miktarında sorun olduğunu düşündünüz?	
Hiç boşalamadım	(0)
Çok büyük bir sorun olduğunu düşündüm	(1)
Orta derecede bir sorun olduğunu düşündüm	(2)
Küçük bir sorun olduğunu düşündüm	(3)
Sorun olarak hiç düşünmedim	(4)

Problem Değerlendirme**8. Geçtiğimiz 30 günde, seksüel isteksizlikte ne derecede bir sorun olduğunu düşünüyorsunuz?**

Çok büyük bir sorun olduğunu düşündüm	(0)
Orta derecede bir sorun olduğunu düşündüm	(1)
Küçük bir sorun olduğunu düşündüm	(2)
Çok ufak bir sorun olduğunu düşündüm	(3)
Sorun olarak hiç düşünmedim	(4)

9. Geçtiğimiz 30 günde, erekşiyon sağlamada ne derecede bir sorun olduğunu düşünüyorsunuz?

Çok büyük bir sorun olduğunu düşündüm	(0)
Orta derecede bir sorun olduğunu düşündüm	(1)
Küçük bir sorun olduğunu düşündüm	(2)
Çok ufak bir sorun olduğunu düşündüm	(3)
Sorun olarak hiç düşünmedim	(4)

10. Geçtiğimiz 30 günde, boşalmada ne derecede bir sorun olduğunu düşünüyorsunuz?

Çok büyük bir sorun olduğunu düşündüm	(0)
Orta derecede bir sorun olduğunu düşündüm	(1)
Küçük bir sorun olduğunu düşündüm	(2)
Çok ufak bir sorun olduğunu düşündüm	(3)
Sorun olarak hiç düşünmedim	(4)

Tümüyle Tatmin**11. Geçtiğimiz 30 günde, cinsel yaşıntınız hakkındaki tatmin duygularınız nedir?**

Çok fazla derecede tatminsizim	(0)
Genellikle tatminkar değilim	(1)
Yarı yarıya hem tatmin hem tatminsizlik	(2)
Genellikle tatminkarım	(3)
Tamamıyla tatminkarım	(4)

fonksiyonda etkilenmenin olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu araştırmadan sonra, BPH'ya bağlı AÜSS olan olgulardaki yaşam kalite ve seksüel disfonksiyon insidansı belirlemeye yönelik epidemiyolojik araştırmaların sayısında gözle görültür bir artış söz konusu olmaya başlamıştır. Danimarka symptom skor skalasındaki seksüel fonsiyonu değerlendiren üç soru ile olguların değerlendirildiği, Emberton ve ark.nın çalışmasında, yaştan bağımsız şekilde AÜSS derecesi arttıkça ED görülmeye sıklığının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (Şekil 2). Emberton ve ark. BPH'ya bağlı gelişen AÜSS'da seksüel fonksiyon bozukluğunu Danimarka symptom skorlamasındaki 3 soru ile yaparken, bu sorularla sadece erekşiyon fonksiyonunu değil yanı zamanda ejakülasyon volümünü ve ağrılı ejakülasyonu da değerlendirmektedir. Sözü edilen son iki symptomunda erektil disfonksiyon gibi yaştan bağımsız olarak AÜSS şiddeti arttıkça arttığı ve şikayet edilme sıklığının yükseldiği vurgulanmaktadır.

Sözü edilen, yaştan bağımsız şekilde AÜSS şiddeti arttıkça görülmeye sıklığı da artan erektil disfonksiyon oluşumunun alta yatan nedeni ya da nedenlerini irdeledenden önce penisin nöral innervasyonu ve infravezikal obstrüksiyondaki mesane innervasyonundaki öngörülerin değişimlerin gözden geçirilmesi yararlı olacaktır.

Erekşiyon nöroanatomı ve nörofizyolojine

katılan 3 ana sinir sistemi var

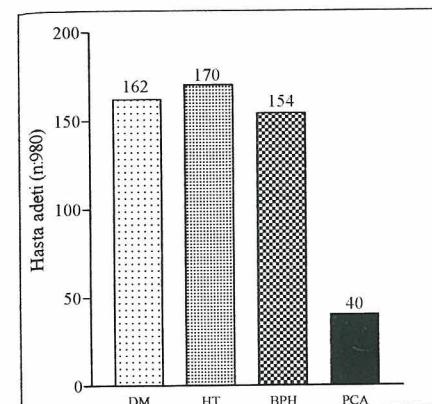
- Sempatik sinir sistemi
- Parasempatik sinir sistemi
- Somatik sinir sistemi

Penise iki kaynaktan sempatik lifler gelmekle

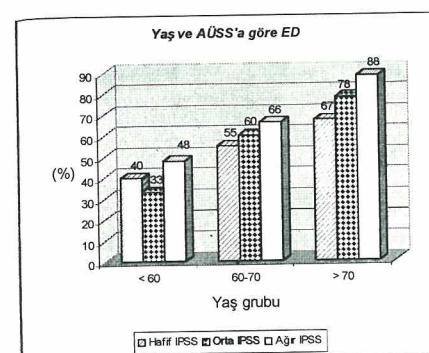
- Superior hipogastrik pleksus
- ⑧ hipogastrik sinir
- Sakral paravertebral ganglion
- ⑧ pelvik sinir
- ⑧ pudendal sinir

Kavernozal ve helisial arterlerde, kavernozal düz kas hücrelerinde lokalize olan sempatik sinirlerin stimülasyonu ve norepinefrin salınımı ve adrenerjik reseptör aktivasyonu ile düz kas relaksasyonunda inhibisyon olmaktadır. Bu inhibitör etkinin oluşumunda rol alan reseptörler, kavernozal düz kas hücrelerinde beta-reseptörler göre 10 kat fazla olan alfa-reseptörler ve özellikle de, bunun subgrubu olan alfa-1 adrenerjik (alfa-1A, alfa-1B ve alfa-1C) reseptörlerle oluşmaktadır. Chris ve ark. kavernozal düz kas organ banyosunda fenilefrin ile oluşan kavernozal düz kas kontraksiyon yanıtının, yaşa arttığını göstermesi (Şekil 3), yaş ilerledikçe kavernozal düz kas hücrelerindeki alfa-1 adrenerjik reseptör duyarlılığının artması olarak yorumlanabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, infravezikal obstrüksiyonda karşılaşılan irritabilité şikayetlerinin (sık idrara çıkma hissi, nok-

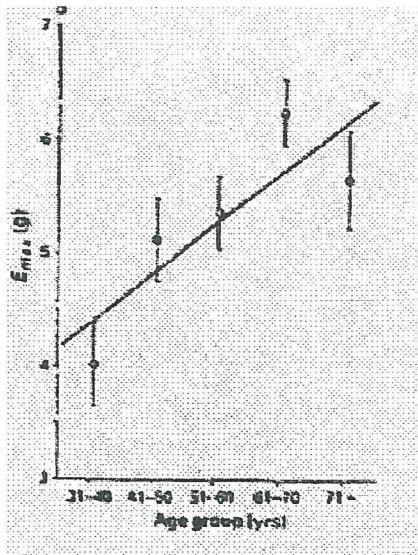


Şekil 1.

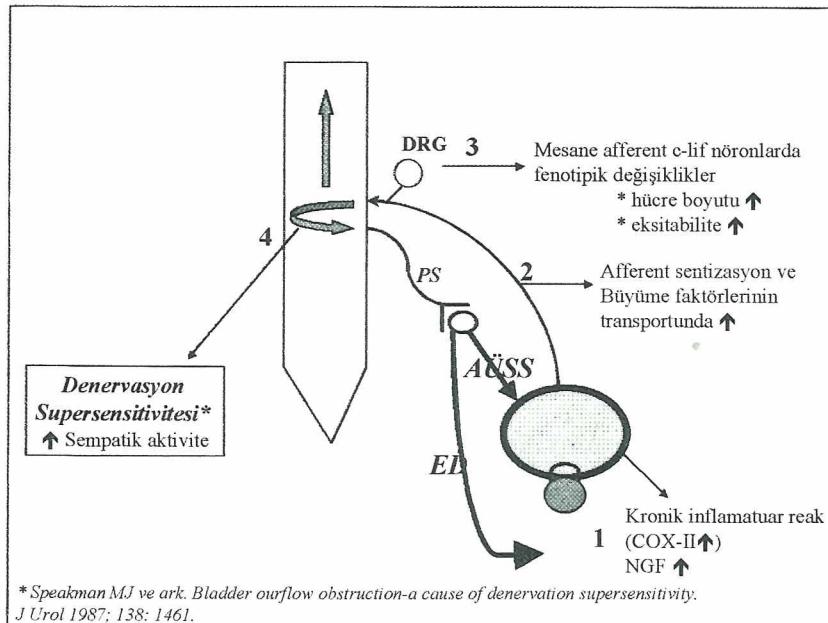


Şekil 2.

tür, acil işeme hissi) sadece obstrüksiyonun direkt mesane üzedeki etkisinden değil, aynı zamanda medulla spinalisteki refleks miksiyon arkı, pre-sinaptik sinir uçları ve uroteriyumdaki adrenerjik reseptör aktivasyonundan da kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bu artış ilk kez 1979 yılında Speakman tarafından denervayona bağlı gelişen reseptör düzeyinde supersensitiviteye benzetilmiştir. Özellikle medula spinalis düzeyinde ileri sürülen artmış sempatik aktivitenin pelvik pleksustaki etkisi nedeniyle penise gelen sempatik artan sinir aktivasyonu yanında, yaşla artan kavernozal düz kas hücre adrenerjik reseptör duyarlılığı ile erekşiyon fonksiyonu üzerinde suppressör etkiye yol açacaktır (Şekil 4). Chang ve ark.'nın infravezikal obstrüksiyon oluşturulan tavaşlardaki kavernozal düz kas yapı ve fonksiyon değişikliklerini gösteren araştırması, bu fikri destekler niteliktir. İki hafta süreyle parsiyel infravezikal obstrüksiyon oluşturulan tavaşanalarдан elde edilen kavernozal düz kaslarında KCL ve fenilefrine, sham grubuna göre, yaklaşık olarak % 50 oranında daha fazla kontraksiyon yanıtının oluşmakta ve gevşeme daha geç sürede geri oluşmaktadır. Ötörler aynı çalışmada nörofilamnet spesifik antikorlarla yapılan floresanimmunohistokimyasal analizde korpus kavernozum düz kaslarındaki sinir boyanmasında belirgin azalmanın olduğunu, yani az önce sözü edilen düz kas innervasyonunda azalmanın (denervasyonun) meydana geldiğini de göstermişlerdir. Ayrıca



Şekil 3. Fenilefrine yanıt olan maksimal kavernozal düz kas kontraksiyon yanıtlarının yaş gruplarına göre dağılımı



Şekil 4.

ötörler düz kas demetlerinin kısalma hızını artıran, düz kas myosin ağır bandının SM-B alt grubundaki parsiyel obstrüksiyonla artmış protein ekspresyonunu da göstermişlerdir.

Bu bilgilerin işığında, BPH'ya bağlı gelişen AÜSS tedavisinde ilk basamaktaki medikal tedavi yaklaşımında kullanılan alfa-1 adrenoseptör blokerleri, semptomatik iyileşme ve detrusor fonksiyonunun korunması yanında, kavernozal düz kas üzerindeki artmış adrenalerjik tonisiteyi azaltarak erekşiyon fonksiyonunda iyileşme sağlayabilir. Bu hipotezi değerlendiren şu anda elimizdeki tek araştırma Lucas ve ark.nın değerlendirmesidir. Bu na göre BPH'ya bağlı AÜSS olan yaklaşık 28.000 erkek hastadaki 1 yıl süreli alfa-1 bloker tedavi sonrası seksüel fonksiyondaki düzelmeyi 3 soruyu (seksüel arzunun durumu, varolan erekşiyon derecesindeki tatmin, seksüel yaşıntısındaki tatmin) 0 ile 10 puan arasında değerlendirmiştir. Çalışma ile özellikle ağır AÜSS'ları olan hastalarla seksüel fonksiyonda, yaşla azalan nitelikte, belirgin bir iyileşmenin olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak halen devam etmekte olan ALFONE çalışması yanında, alfa-1 bloker tedavi ile seksüel fonksiyondaki iyileşmeyi, prospektif olarak, iyi valide edilmiş sorgulamalarla değerlendirecek geniş serilere ihtiyaç vardır. Bu konuda zamanımızda elimizde bulunan en kapsamlı sorgulama O'leary tarafından hazırlanmış seksüel fonksiyon değerlendirme sorgulamasıdır (Tablo 2).

Kronik bakteriyel prostatit ve kronik pelvik ağrı sendromunda seksüel disfonksiyon

NIH (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün sınıflamasına göre Tip-II olarak kabul edilen kronik bakteriyel prostatit ve

Tip-III olarak kabul edilen kronik pelvik ağrı sendromunun erektil disfonksiyon gelişiminde herhangi bir etkinliğinin olduğunu kabul görmemektedir. Ancak özellikle Tip-IIIa (kronik abakteriyel inflamatuar prostatit) ve Tip-IIIb (kronik abakteriyel non-inflamatuar prostatit-prostatodynia), yaklaşık % 65 oranda, neden olabildiği ağrılı ejakülasyon, peniste ağrı ve prematür ejakülasyon nedeniyle seksüel fonksiyonu etkilediği bilinmektedir. Farklı bir bakış açısıyla prematür ejakülasyonun olan erkeklerin yaklaşık % 20'sinde kronik prostatit varlığının söz konusu olduğu ileri sürülmektedir. Bu konuda en aktüel ve geniş araştırmayı yapan Scroponi ve ark. prematür ejakülasyonile başvuran olguların % 56'sında EPS'de yüksek oranda lökosit ve % 47 oranında kronik bakteriyel prostatit varlığını ileri sürmekten, Tip-IIIa prostatitin sadece % 9 olguda bulunduğu ve hiçbir olgudada prostatodynianın olmadığını göstermişlerdir. Yani prematür ejakülasyon gelişiminde prostatta mutlak bir inflamatuar reaksiyonun varlığı olmalıdır. Otörler kronik prostatitteki yüksek orandaki prematür ejakülasyon gelişmini, inflamasyona bağlı eksternal genital duysallarındaki değişimle artan hassasiyet ve uyarılabilirlik sonrası ejakülatör releksteki değişiklik olarak ileri sürmektedir.

Bu sunumla aklagelebilecek ve yakın gelecekte ülkemizde aydınlatılmasını ümit ettiğim sorular şöyle sıralanabilir:

BPH + AÜSS tablosunda ülkemizdeki seksüel disfonksiyon oranı? BPH tedavisinde kullandığımız (I-ARA ile seksüel fonksiyondaki iyileşme oranı?

Kronik bakteriyel prostatitte, antibakteriyel prematür ejakülasyondaki düzleşme oranı?

Prematür ejakülasyon şikayeti ile gelen her hasta kronik prostatit yönünden değerlendirilmeli mi?

Kaynaklar

1. Barry MJ. Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 58: 25-32, 2001.
2. Downs TM, O'Leary MP. Sexual dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 9: 9-14, 1999.
3. Hegarty PK, Hegarty NJ, Fitzpatrick JM. Sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2:292-6, 2001.
4. O'Leary MP. LUTS, ED, QOL: alphabet soup or real concerns to aging men? *Urology* 56:7-11, 2000.
5. O'Leary MP. Quality of life and alpha-blocker therapy: an important consideration for both the patient and the physician. *Urology* 59:7-11, 2002.
6. Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JA. Bladder outflow obstruction--a cause of denervation supersensitivity. *J Urol* 138:1461-6, 1987.
7. Speakman MJ, Sethia KK, Fellows GJ, Smith JC. A study of the pathogenesis, urodynamic assessment and outcome of detrusor instability associated with bladder outflow obstruction. *Br J Urol*. 59:40-4, 1987.

Sildenafil

Uz. Dr. Muammer Kendirci^{1,2}, Doç. Dr. Cengiz Miroğlu¹

¹ Şişli Efal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, ² İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı Rotasyoneri

Penil ereksiyonda rol alan 2. haberciler; cAMP, cGMP, diaçil gliserol, inozitol trifosfat ve kalsiyumdur. Bunlardan en önemli NO-cGMP yoludur. Bu yol ile; düz kas membranının hiperpolarizasyonu (Na-K ATP'az aktivitesi ve Maxi-K kanalının açılmasıyla hücreden K+ çıkış), voltaj ile aktiflenen L-tipi Ca++ kanallarının kapanması, Ca++'un intrasitoplazmik organellere depolanması ile intraselüler Ca++ içeriği azaltılır ve kontraktıl cismin Ca++'a affinitesi azaltılır. İtrasellüler Ca++ düzeyi 500 nM altına düşüğünde myozin hafif-zincir fosfataz (MLCP) aktive olur ve miyozin başındaki fosfati ayırır. Sonuçta miyozin ve aktin birbirinden ayrılır ve relaksasyon gerçekleşir.

Günümüzde tanımlanan 13 fosfodiesteraz (PDE) enzimi bulunmaktadır. Bunlar, doku dağılımları, substrat spesifiteleri, cAMP/cGMP'ye etkileri, kinazlar tarafından düzenlenmeleri ve Ca++ ile ilişkileri açısından farklılık gösterirler. PDE 5 düşük cGMP konsantrasyonlarında hidrolizasyon yapan bir enzimdir. Sildenafil PDE 5 için aktivitesi 3.5 nM doku konsantrasyonlarında olmaktadır. Sildenafil PDE 6 için 10 kat, PDE 1 için 80 kat ve PDE 2,3,4 için 1000 kat düşük aktiviteye sahiptir.

Farmakokinetik

Sildenafilin yıkılımı primer olarak karaciğerde ve N-metilasyon, hidroksilasyon ve halka açılımı ile olmaktadır. Yıkılım % 85 oranında CYP3A4, % 15 oranında CYP2C9 yolu ile gerçekleşmektedir. Karaciğer tarafından metabolik klirens ve ilk geçiş etkisi nedeniyle oral yoldan alınan sildenafilin % 38-41'i biyoyararlanım göstermektedir (1). Sildenafilin en önemli metaboliti yine kendisi olup plazma konsantrasyonunun % 47'sini oluşturur. Sildenafilin en yavaş atılan metaboliti olan N-dezmetil sildenafil, sildenafilin göre % 50 daha düşük potens ve % 50 daha düşük PDE 5 aktivitesine sahip olmasına

rağmen sildenafilin tüm farmakolojik etkisine % 20'lik bir katkı sağlamaktadır. Oral alınan sildenafilin % 79'u feçesle, % 19'sı idrarla atılmıştır (2). Oral 50 mg sildenafil alındığında semene geçen miktar ise 0.4 nM/L'dir. Sildenafil plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanmaktadır ve % 4'lük serbest kısmı biyolojik olarak etki göstermektedir. Yani, oral 50 mg alındığında 30 nM'luk bir doku konsantrasyonu oluşmaktadır (3).

Oral alınan sildenafil ortalama 1 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmakta ve yarı ömrü ortalama 3.7 saat sürmektedir. Oral 50 mg alındığında ortalama etki 27 dakikada (12-70 dk) başlamaktadır. Oral alım ile görsel seksüel uyarı ilk 2 saatte başlatılırsa ortalama 19.5 dakikada, 2-4 saatte uyarı başlatılırsa ortalama 5 dakika içinde grade 3-4 erekşiyon sağlanmaktadır (4).

Etki

Korpus kavernozumda gerek doku gereksiz vasküler düz kasta PDE 2,3,4 ve 5 bulunmaktadır (5). Sildenafil PDE 5'in cGMP-hidrolitik bölgесine bağlanmaktadır. Bu bağlanma cGMP'yi taklit etme ve cGMP'den daha yüksek aktivite gösterme şeklinde gerçekleşmektedir (6). Bu bağlanma kompetitif özellik göstermekte yani, enzimin hızına etki etmemektedir (Vmax aynı) Km değerini artırmaktadır. Seksüel uyarı yokluğunda cGMP konsantrasyonu ortalama 0.7pM cGMP/protein iken PDE 5'e substrat bağlanması ortalama 0.75(M cGMP düzeyinde olmaktadır) (7). Korpus kavernozum düz kasındaki sitozolik cGMP-hidrolitik aktivite değişik cGMP konsantrasyonlarında farklı özellik göstermektedir. cGMP 1-5 μM iken PDE 5 aktivitesi artmaktadır, 5 μM düzeyinde ilk platoju oluşturmaktır, 10-15 μM'da maksimum velocitieseye ulaşırken 20 μM'den itibaren velocity azalmaktadır. PDE 5'in dominant olduğu yerlerde fizyolojik substrat düzeylerinde (1-10μM) sildenafil cGMP hidrolizini % 90'ın

üzerinde inhibe etmektedir. Substrat konsantrasyonu 10 μM üzerine çıktığında sildenafilin etkisinin yetersiz kalması relaksasyonun sağlanmasında farklı PDE izoformlarının da etkidiğini düşündürmektedir. Nitrokim yapılan deneysel bir çalışmada sildenafil korpus kavernozum düz kasında cAMP'de de 3-4 katlık bir artış sağlamaktadır (8). "Cross talk" olarak tanımlanan bu durumda sildenafilin sağladığı cGMP artışı cAMP yolunu tetiklemekte ve artan cAMP erekşiyona ek bir katkı sağlamaktadır (9).

Relaksasyon yanımı

Deneysel çalışmalarda tek başına fenilefrin ile prekontrakte edilmiş korpus kavernozum düz kasında sildenafil etki göstermezken nörojenik uyarının başlatılması ile sildenafil relaksasyon yanıtını artırmıştır (10). Yani, sildenafilin etki edebilmesi için seksüel uyarı gerekmektedir. Relaksasyon yanıtının süresi açısından değerlendirildiğinde, sildenafil kontrol grubuna göre süreyi % 53-100 oranında artırmaktadır. Sildenafil bu etkiyi hem cGMP düzeyini artırarak hem de eşik değere inişini geciktirerek sağlamaktadır. Sildenafil yalnız korpus kavernozum düz kaslarına değil aynı zamanda penil vasküler yapılarına da etki ederek bir taraftan NO-cGMP aracılı yanımı artırdığı öte yandan sempatik vasküler yanımı inhibe ettiği ileri sürülmektedir (11).

PDE 5 izoformları

İnsan doku örneklerinde yapılan çalışmalarda PDE 5'in 3 izoformu tanımlanmıştır (12). Bunlardan PDE 5-A1 ve A2 penis ve penis dışı dokularda, A3 ise penil ve kardiyak düz kaslarda eksprese edilmiştir. Yapısal olarak A1 ve A2 benzer özellik gösterirken A3 farklı yapıda bulunmuştur. Ayrıca A3'ün ekspreseyonu penis düz kas içeriği ile paralellik göstermektedir. Sildenafil A1 için 28, A2 için 14 ve A3 için 13nM düzeyinde inhibitör etki göstermektedir. Bu durum, PDE 5-A3'e

spesifik ilaç geliştirilmesi ve dolayısıyla sistemik yan etkilerin azaltılması açısından önemli olabilir.

Klinik etkinlik

Erektil disfonksiyonun oral tedavisindeki yenilikler klinik etkinliğin değerlendirilmesi için beraberinde pek çok sorgulama indeksinin geliştirilmesine yol açmıştır. Yaygın olarak kullanılan sorgulama indeksi IIEF'dir. Burada yanıt açısından en dikkate değer sorular erekşiyonu sağlama ve sürtürebilme ile ilgili olanlardır.

Sildenafilin kısa dönem etkinliğini değerlendiren en önemli çalışma 861 hastanın 24 hafıta sabit doz ve 12 hafta doz artırımı olarak denendiği çok merkezli çalışmадır (13). Bu çalışmada % 70 organik, % 11 psikojenik ve % 18 mikst etyolojiye sahip erkek disfonksiyonlu (ED) hastalar 36 hafta sonunda orgazmik fonksiyon, erekşiyonu sağlama ve sürtürebilme, seksüel tatmin ve genel tatmin açısından plaseboya göre anlamlı iyileşmeler sağlamışlardır.

Uzun dönem etkinliğin (1.5 yıl) değerlendirildiği % 30'u organik, % 32'si psikojenik ve % 25'i mikst etyolojiye sahip ED'si olan 1008 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise erekşiyon kalitesinde % 88 ve seksüel yaşam tatmininde % 80'lik artışlar sağlanmıştır (14). Bu çalışmada, etkinlik için hastaların % 50'si 50 mg, % 50'si 100 mg'lık sildenafil dozuna gereksinim duymuşlardır. ED şiddetine göre sildenafilin etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, sildenafille yanıt hafif ED için % 100, orta şiddette ED için % 78, ciddi ED için % 41 şeklinde verilmiştir (15). Aynı makalede, etyolojiye göre sildenafille yanıt oranları radikal prostatektomi sonrası ED için % 35, nörojen ED için % 56, diyabetik ED için % 58, vaskülojenik ED için % 86 ve psikojenik ED için % 89 şeklinde verilmektedir. Her ne kadar ilk birkaç dozda sildenafilin etkisi ortaya çıksa da bazı hastalarda yanıt sağlamak için 6-8 kez kullanım gerekebileceği ileri sürülmektedir (16). Yani, sildenafil etkisiz diye bilmek için 6-8 kez kullanılmış olması gerekmektedir.

Yan etkiler

Plasebo kontrollu 28 çalışmanın meta-analizinde sildenafil kullanımına bağlı yan etkiler; baş ağrısı % 16, flushing % 10, dispepsi % 7, nazal konjesyon % 4, görme bozukluğu % 3, üriner trakt enfeksiyonu % 3, diyare % 3, baş dönmesi % 2 ve döküntü % 2 oranında gözlenmiştir (17). Yan etkiler ciddiyeti açısından değerlendirildiğinde sabit doz ile gözlenen 574 yan etkinin % 62'si hafif, % 31'i orta ve % 7'si ciddi yan etki olarak belirlenmiştir (17). Doz artırımına bağlı olarak yan etki artmaktadır. Sildenafil 50 mg ile yan etki % 20.2 iken doz 100 mg'a çıktığında bu oran % 35.6'ya çıkmaktadır (18).

Taşıflaksi

Sildenafil kullanımına bağlı taşıflaksi henüz tartışmalı bir konu olmasına rağmen El-Galley ve ark.'nın elde ettiği bulgulara göre uzun dönem kullanımda hastalar, aynı etkiye sağlamaları için doz artırımına gerek duymuşlardır (19). İki yüz hastada 25-100 mg sildenafil ile 2 yıllık tedavi sonuçlarına göre ikinci yılın sonunda hastaların % 37'si etkinliğin azalması nedeniyle dozu 50 mg'dan 100 mg'a çıkmış, ilk yılda tedaviye yanıt veren hastalardan etki kaybı nedeniyle tedaviyi bırakılanların oranı % 17 şeklinde verilmiştir. Ancak bu çalışmada hastaların değerlendirilmesi yüz-yüze değil telefonla yapılmıştır.

Kombinasyon tedavileri

Sildenafil yeterli erekşiyon yanıtını sağlanamayan % 35-40 oranındaki hasta grubunda sildenafilin içinde bulunduğu kombinasyon tedavileri kullanılabilir. Bunlar arasında; vakum cihazı, intrakavernoza enjeksiyon, MUSE, apomorfin, sodyum nitroprussid ve α_1 -reseptör blokörleriyle sildenafilin kombinasyonlarının başarılı olduğunu bildiren deneysel ve klinik çalışmalar bulunmaktadır.

Kaynaklar

- DeMey C: Opportunities for the treatment of erectile dysfunction by modulation of the NO axis-alternatives to sildenafil citrate. *Curr Med Res Opin* 14(4): 187-202, 1998.
- Walker DK, Ackland MJ, James GC et al: Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in

mouse, rat, rabbit, dog and man. Xenobiotica 29(3): 297-310, 1999.

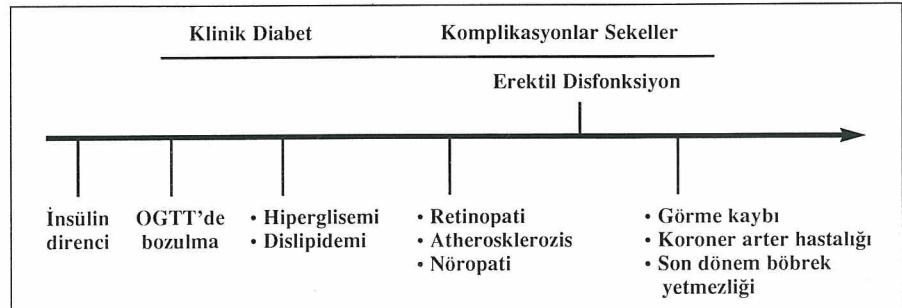
- Boolell M, Allen MJ, Ballard SA et al: *Sildenafil, an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. Int J Impot Res* 8: 47-52, 1996.
- Eardley I, Ellis P, Boolell M et al: *Onset and duration of action of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction. Br J Clin Pharmacol* 53: 618-653, 2002.
- Qui Y, Kraft P, Lombardi E et al: *Rabbit corpus cavernosum smooth muscle shows a different phosphodiesterase profile than human corpus cavernosum. J Urol* 164: 882-886, 2000.
- Turko IV, Ballard SA, Francis H et al: *Inhibition of cyclic GMP-binding cyclic GMP-specific phosphodiesterase (Type 5) by sildenafil and related compounds. Mol Pharmacol* 56: 124-130, 1999.
- Moreland RB, Goldstein I and Traish A: *Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. Life Science* 62 (20): 309-318, 1998.
- Stief C, Ückert S, Becker AJ et al: *Effects of sildenafil on cAMP and cGMP levels in isolated human cavernous and cardiac tissue. Urology* 55: 146-150, 2000.
- Glossmann H, Petrischor G and Bartsch G: *Molecular mechanisms of the effects of sildenafil (Viagra). Exper Gerontol* 34: 305-318, 1999.
- Ballard AS, Gingell CJ, Tang K et al: *Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoforms. J Urol* 159: 2164-2171, 1998.
- Medina P, Segarra G, Vila JM et al: *Effects of sildenafil on human penile blood vessels. Urology* 56: 539-543, 2000.
- Lin CS, Lau A, Tu R et al: *Expression of three isoforms of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase in human penile cavernosum. Biochem Biophys Res Com* 268: 628-635, 2000.
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H et al: *Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Eng J Med* 338: 1397-1404, 1998.
- Steers W, Guay AT, Leriche A et al: *Assessment of the efficacy and safety of Viagra (Sildenafil citrate) in men with erectile dysfunction during long-term treatment. Int J Impot Res* 13: 261-267, 2001.
- Jarow JP, Burnett AL and Geringer AM: *Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment. J Urol* 162(3 Pt 1): 722-725, 1999.
- Sadovsky R, Miller T, Moskowitz M et al: *Three-year update of sildenafil citrate (Viagra) efficacy and safety. Int J Clin Pract* 55(2): 115-128, 2001.
- Morales A, Gingell C, Collins M et al: *Int J Impot Res* 10: 69-74, 1998.
- Moreira SG, Brannigan RE, Spitz A et al: *Side-effect profile of sildenafil citrate (Viagra) in clinical practice. Urology* 56: 474-476, 2000.
- El-Galley R, Rutland H, Talic R et al: *Long-term efficacy of sildenafil and tachyphylaxis effect. J Urol* 166: 927-931, 2001.

Diyabetik kadın ve erkekte cinsel fonksiyon bozuklukları patofizyolojisi

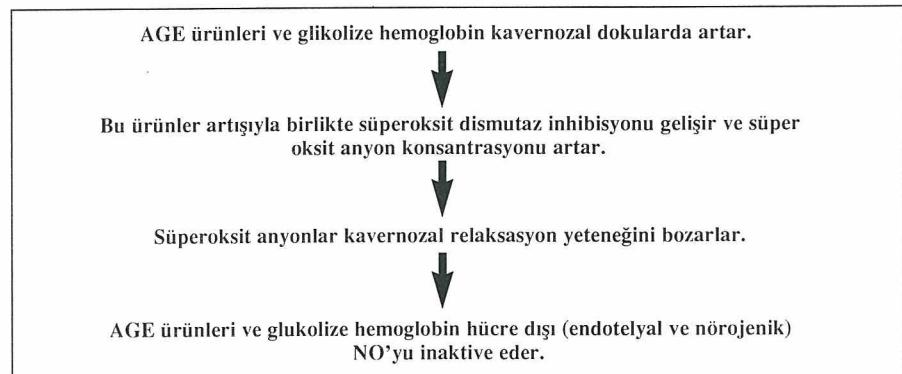
Dr. Aykut Kefi, Prof. Dr. A. Adil Esen
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı

Toplumda Diabet prevalansı % 3-6 arasındadır. Buna göre tüm dünyada 18 milyon tip I ve 157 milyon tip II Diabetes Mellitus (DM) hastası olduğu tahmin edilmektedir. Diabetik kadın ve erkeklerde seksüel disfonksiyon prevalansı % 50'lere varmaktadır (Guay AT. Sexual dysfunction in the diabetic patient. Int J Impot Res 2001 Dec;13 Suppl 5:S47-50). DM, erkeklerde daha çok erектil disfonksiyon formunda kendini gösteren seksüel sorunlara yol açar. Toplumda erектil disfonksiyon (ED) prevalansı % 12,8 iken Diabetik erkeklerde % 36 civarındadır. Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışmasında (MMAS), DM tanısıyla tedavi altında olan erkeklerin yaşa göre ayarlanmış prevalansı % 28 bulunmuştur (Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994, 151: 54-61). Türk Androloji Derneği'nin ulusal düzeyde gerçekleştirtiği ED epidemiyolojisi çalışmada sorgulanan 1982 erkeğin 149'unda (% 7,5) DM saptanmış; Diabetik erkeklerin saadece % 10'unda ED yokken, % 22'sinde hafif, % 49'unda orta ve % 19'unda ileri derecede ED bulunmuştur. Diabetin herhangi bir döneminde ED ortaya çıkabilir. Fedele ve ark.'na göre ED prevalansı bilinen Diabetiklerde % 17, yeni tanı almış Diabetiklerde % 4,7 ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) bozuk olanlarda % 12'dir. Diabetik kadınlarda ise seksüel fonksiyon üzerindeki etkileri kültürel ve yünteme ait sıkıntılar nedeniyle daha az çalışılabilmiştir. Az sayıdaki araştırmalar, Diabetik kadınlarda da seksüel sorunların arttığını ortaya koymuştur (Kadioğlu ve ark. Sexual Dysfunction In Type II Diabetic Females-A comparative study baskıda).

DM, seksüel disfonksiyonun da içinde yer aldığı komplikasyonlar ve sekellerle seyreden kronik bir hastalıktır. Etyopatogenezde mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler aterosklerotik değişimler sorumlu tutulmaktadır. Diabet sürede ED, diabetin genelde komplikasyon



Şekil 1. Diabetes mellitusun doğal seyri.



Şekil 2. Diabette NO-cGMP mekanizmasının etkilenmesi.

dönemi ile sekel dönemi arasında ortaya çıkar (Şekil 1). Şekilde ED'nin koroner arter hastalığının öncü bulgusu olabileceği gözlenmektedir. ED, DM tanısından ort 6.4 ± 4.3 yıl sonra gelişmektedir.

- Diabetin tipi
- İnsülin tedavisi
- Kontrolsüz metabolizma (Hb A1C)
- Otonomik nöropati
- Periferal vaskülopati

Hipertansiyon, Diabetiklerde % 40-60 gibi sık gözlenen bir ED risk kofaktördür. Giuliano ve ark.'larının çalışmasında tek başına DM'ta ED prevalansı % 67,4 iken, DM ve HT birlikte olanlarda bu oran % 77,9'a çıkmaktadır. Obezite ve hiperlipidemi diğer ED risk kofaktörlerdir. İlginç olan aynı risk kofaktörler koroner arter hastalığı (KAH) içinde de geçerlidir. Diabetik ED'lerde KAH olasılığının % 50 olması KAH-ED ilişkisini desetlemektedir. Bu faktörlerin buluştuğu ortak nokta ise endotelial hücre disfonksiyonudur.

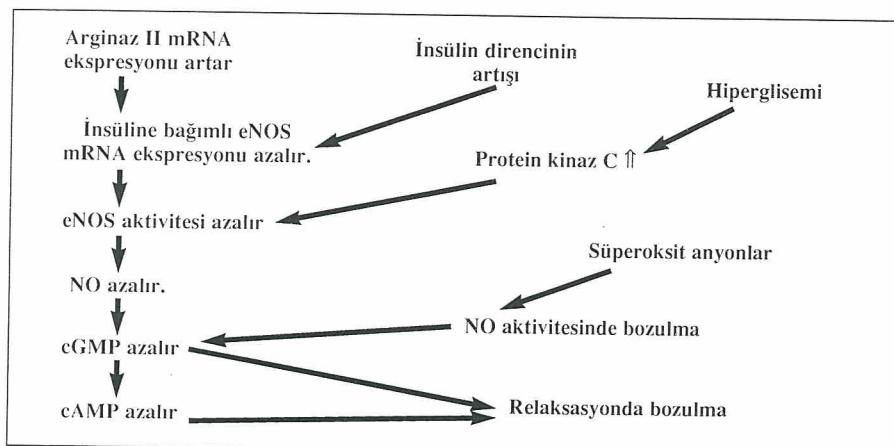
Diabette endotelial disfonksiyonun sonucu olarak kavernoza relaksasyon ve kontraksiyon mekanizmalarında bozulmalar gözlenmektedir.

Diabetes Mellitus Kökenli ED'da Risk Faktörleri

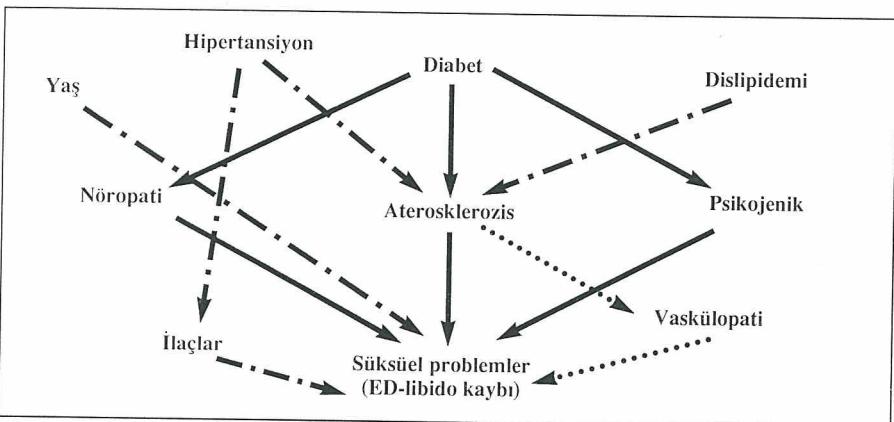
- Süre

Asetil kolin (Ach) ve elektriksel stimülasyona ikincil kavernoza relaksasyon yeteneği azalmaktadır. Kavernoza relaksasyonda ki bozulma gerek NO-cGMP gerekse cAMP yollarındaki değişimlere ikincil olarak ortaya çıkar.

Diabetiklerde, glikolizasyon ürünleri (AGE) ve glukolize hemoglobin kavernoza dokularda artar. Bu ürünler artışıyla birlikte süperoksit dismutaz inhibisyonu gelişir ve süperoksit anyon konsantrasyonu artar. Süper-



Şekil 3. Diabette NO-cGMP yolu.



Şekil 4. Diabetik ED'nin gelişim mekanizmaları.

oksit anyonlar kavernoza relaksasyon yeteneğini bozarlar. AGE ürünlerini ve glukolize hemoglobin hücre dışı (nörojenik ve endotelial) NO'yu inaktive eder (Şekil 2).

Diabette NO-cGMP yolu süper oksit anyon birikimi dışında çeşitli mekanizmalar aracılığı ile de bozulabilir. Şekil 3'te izlendiği gibi insülin direncinin artışı ile birlikte endotelial eNOS sentezi azalmaktadır. Azalan eNOS aktivitesi ile birlikte NO düzeyi ve cGMP azalır.

Diabetik ratlarla yapılan çalışmalarda, yüksek eNOS seviyelerine rağmen reseptör düzeyinde NO etkisine karşı direnç veya yüksek katabolizma hızlarının ED nedeni olabileceği ileri sürülmektedir (Elabbady AA, Gagnon C, Hassouna MM, Begin LR, Elhali MM. Diabetes mellitus increases nitric oxide synthase in penises but not in major pelvic ganglia of rats. Br J Urol, 1995, 76: 196-202). Bir başka çalışmada, Diabetik ratlarda (tip I) endotelial NOS'un pelvik ganglionlarda (NOS III) belirgin olarak azaldığı

ancak korpus kavernoza konsantrasyonun değişmediği gösterilmiştir (Podlasek CA, Zelner DJ, Bervig TR, Gonzalez CM, McKenna KE and McVary KT. Characterization and localization of nitric oxide synthase isoforms in the BB/WOR diabetic rat. J Urol 2001, 166: 746-755). Diabete yatkın olan ratlarda kontrol grubuna oranla penil nöronal NOS aktivitesi daha düşük bulunmuştur (Vernet D, Cai L, Garban H, et al. Reduction in penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WORdp (type I) and BBZ/WORdp (type II) rats with erectile dysfunction. Endocrinology, 1995, 136: 5709-5717).

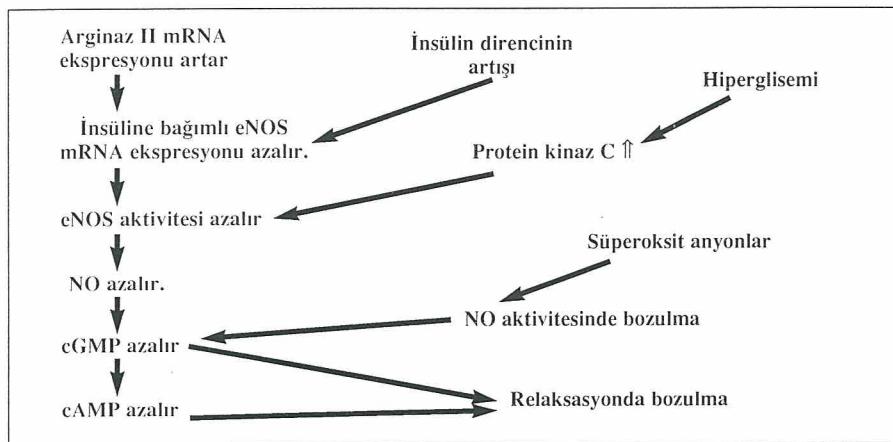
Diabette cAMP yolunda da değişimler gözlenir. Diabetik ratlarda adenilat siklaz enzimi aktive eden G stimülle protein yapısının bozulduğu ortaya konmuştur. G stimülle proteine başlayan prostoglandin E1 ve vazoaktif intestinal polipeptidin etkisi azalır. Sonuç olarak kavernoza dokudaki cAMP sentezi azalmaktadır.

Diabetik dokularda transforming growth fak-

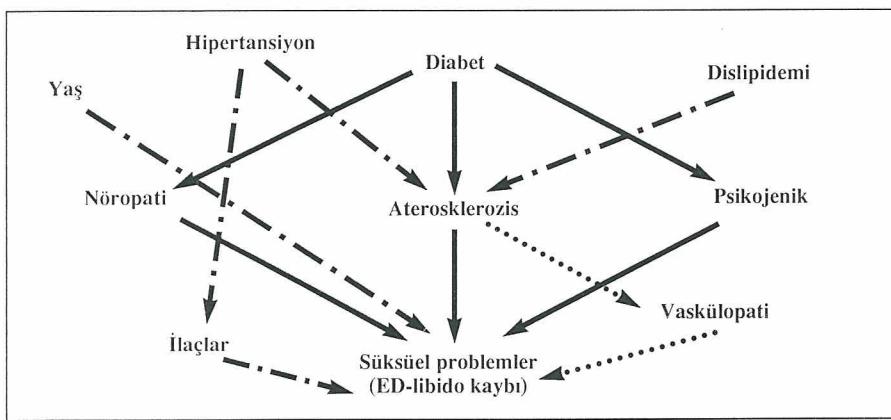
tör beta (TGF β) düzeyi artmaktadır. Artan TGF β kavernoza dokudaki kollajen miktarının artışına yol açar. (Luangkhott R, Rutchik S, Agarwal V, et al. Collagen alterations in the corpus cavernosum of men with sexual dysfunction. J Urol, 1992, 148: 467). Kavernoza dokuda tromboksan A2 ve endotelin gibi kontraksiyona yol açan nöromediatör kontraksiyonun arttığı bildirilmektedir. Belirtilen değişimler eşliğinde Kontrakte diabetik kavernoza kasların relaksan uyarılarına cevabı diabetik olmayanlara oranla zayıftır.

Diabetik erkeklerde, pudendal sinirlerin uyanma potansiyellerinin, bulbokavernoza ve uretroanal reflekslerin latent periyodlarının uzaması, somatik ve otonomik sinir bozukluklarını göstermektedir (Bemelmans BL, Meuleman EJ, Doesburg WH, Notermans SL, Debruyne FM. Erectile dysfunction in diabetic men: neurological factor revisited. J Urol 1994, 151: 884-889). Bemelmans ve ark.'nın çalışmasında ED'lu Diabetik erkeklerde nöropati prevalansının % 85 olduğu saptanmıştır (Bemelmans BL, Meuleman EJ, Doesburg WH, Notermans SL, Debruyne FM. Erectile dysfunction in diabetic men: neurological factor revisited. J Urol 1994, 151: 884-889). Pelvik organları besleyen uzun parasempatik sinirler, en kolay zedelenen otonomik sinirler olduğundan, DM'lu erkeklerde otonomik nöropatinin en erken ve en sık gözlenen klinik görüntüsünü ED oluşturmaktadır. Buradan yola çıkarak Diabetik ürogenital duysal nöropatinin Diabetik impotansı en kritik rolü oynadığı söylemektedir (Bemelmans BL, Meuleman EJ, Doesburg WH, Notermans SL, Debruyne FM. Erectile dysfunction in diabetic men: neurological factor revisited. J Urol 1994, 151: 884-889) (Ellenberg M. Impotence in diabetes: the neurologic factor. Ann Intern Med, 1971, 75:213) (Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, Guieu JD, Bailleul JP, ve Fossati P. Comparative investigations in 26 impotent and 26 nonimpotent diabetic patients. J Urol, 1985, 133: 34).

Tüm Diabetik dokularda, özellikle kornea ve korpus kavernoza kollajen yapımında artış ve yapısal değişiklikler bildirilmiştir (Odetti P, Arag-no I, Rolandi R, et al. Scanning force microscopy reveals structural alterations in diabetic rat collagen fibrils: role of protein glycation. Diabetes Metab Res Rev, 2000, 16: 74). Kollajen demetlerinin



Şekil 3. Diabette NO-cGMP yolu.



Şekil 4. Diabetik ED'nin gelişim mekanizmaları.

oksit anyonlar kavernoza relaksasyon yeteneğini bozarlar. AGE ürünleri ve glukolize hemoglobin hücre dışı (nörojenik ve endotelial) NO'yu inaktive eder (Şekil 2).

Diabette NO-cGMP yolu süper oksit anyon birikimi dışında çeşitli mekanizmalar aracılığı ile de bozulabilir. Şekil 3'te izlendiği gibi insülin direncinin artışı ile birlikte endotelial eNOS sentezi azalmaktadır. Azalan eNOS aktivitesi ile birlikte NO düzeyi ve cGMP azalır.

Diabetik ratlarla yapılan çalışmalarda, yüksek eNOS seviyelerine rağmen reseptör düzeyinde NO etkisine karşı direnç veya yüksek katabolizma hızlarının ED nedeni olabileceği ileri sürülmektedir (Elabbady AA, Gagnon C, Hassouna MM, Begin LR, Elhali MM. Diabetes mellitus increases nitric oxide synthase in penises but not in major pelvic ganglia of rats. Br J Urol, 1995, 76: 196-202). Bir başka çalışmada, Diabetik ratlarda (tip I) endotelial NOS'un pelvik ganglionlarda (NOS III) belirgin olarak azaldığı

ancak korpus kavernoza'daki konsantrasyonun değişmediği gösterilmiştir (Podlasek CA, Zelner DJ, Bervig TR, Gonzalez CM, McKenna KE and McVary KT. Characterization and localization of nitric oxide synthase isoforms in the BB/WOR diabetic rat. J Urol 2001, 166: 746-755). Diabete yatkın olan ratlarda kontrol grubuna oranla penis nöronal NOS aktivitesi daha düşük bulunmuştur (Vernet D, Cai L, Garban H, et al. Reduction in penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WORdp (type I) and BBZ/WORdp (type II) rats with erectile dysfunction. Endocrinology, 1995, 136: 5709-5717).

Diabette cAMP yolunda da değişimler gözlenir. Diabetik ratlarda adenilat siklaz enzimi aktive eden G stimüle protein yapısının bozulduğu ortaya konmuştur. G stimüle proteine başlayan prostoglandin E1 ve vazoaktif intestinal polipeptidin etkisi azalır. Sonuç olarak kavernoza dokudaki cAMP sentezi azalmaktadır.

Diabetik dokularda transforming growth fak-

tör beta (TGF β) düzeyi artmaktadır. Artan TGF β kavernoza dokudaki kollajen miktarının artışıyla yol açar. (Luangkhot R, Rutchik S, Agarwal V, et al. Collagen alterations in the corpus cavernosum of men with sexual dysfunction. J Urol, 1992, 148: 467). Kavernoza dokuda tromboksan A2 ve endotelin gibi kontraksiyonla yol açan nöromediatör konstantrasyonun arttığı bildirilmektedir. Belirtilen değişimler eşliğinde Kontrakte diabetik kavernoza kasların relaksan uyarılara cevabı diabetik olmayanlara oranla zayıftır.

Diabetik erkeklerde, pudendal sinirlerin uyanma potansiyellerinin, bulbokavernoza ve uretroanal reflekslerin latent periyodlarının uzaması, somatik ve otonomik sinir bozukluklarını göstermektedir (Bemelmans BL, Meuleman EJ, Doesburg WH, Notermans SL, Debruyne FM. Erectile dysfunction in diabetic men: neurological factor revisited. J Urol 1994, 151: 884-889). Bemelmans ve ark.'nın çalışmasında ED'lu Diabetik erkeklerde nöropati prevalansının % 85 olduğu saptanmıştır (Bemelmans BL, Meuleman EJ, Doesburg WH, Notermans SL, Debruyne FM. Erectile dysfunction in diabetic men: neurological factor revisited. J Urol 1994, 151: 884-889). Pelvik organları besleyen uzun parasempatik sinirler, en kolay zedelenen otonomik sinirler olduğundan, DM'lu erkeklerde otonomik nöropatinin en erken ve en sık görülen klinik görüntüsünü ED oluşturmaktadır. Buradan yola çıkarak Diabetik ürogenital duyusal nöropatinin Diabetik impotanssta en kritik rolü oynadığı söylənmektedir (Bemelmans BL, Meuleman EJ, Doesburg WH, Notermans SL, Debruyne FM. Erectile dysfunction in diabetic men: neurological factor revisited. J Urol 1994, 151: 884-889) (Ellenberg M. Impotence in diabetes: the neurologic factor. Ann Intern Med, 1971, 75:213) (Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, Guieu JD, Bailleul JP, ve Fossati P. Comparative investigations in 26 impotent and 26 nonimpotent diabetic patients. J Urol, 1985, 133: 34).

Tüm Diabetik dokularda, özellikle kornea ve korpus kavernoza'da kollajen yapımında artış ve yapısal değişiklikler bildirilmiştir (Odetti P, Arag-no I, Rolandi R, et al. Scanning force microscopy reveals structural alterations in diabetic rat collagen fibrils: role of protein glycation. Diabetes Metab Res Rev, 2000, 16: 74). Kollajen demetlerinin

Pediatrik patolojilerin yol açtığı cinsel sorunlar

Uğur Yılmaz, Ahmet Soylu, Cemal Özcan, Özden Çalışkan
 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji ve Nöroloji Anabilim Dalları, Malatya, Türkiye
Journal of Urology, Vol 167, 616-620, February 2002

Major genitoüriner patolojilerle doğan çocukların infertilite sorunları yillardır araştırma konusu olmuştur. Son yıllarda üreme teknolojisindeki gelişmelerin bir sonucu olarak daha önceleri mutlak infertil olarak kabul edilen ürogenital sistem anomalisi olan kişilerde fertilité şansı ortaya çıkmıştır. Bu yazında sık görülen genitoüriner anomalilerle doğmuş çocukların erişkin dönemlerinde fertilité ve cinsellikle ilgili sorunları tartışılmaktadır.

İnmemiş Testis: Çocukluğunda orşiopeksi geçirenlerin adult dönemde fertilité durumları unilateralerde % 66 ile % 87, bilateralde ise % 33 ile % 60 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. İnmemiş testislerde germinal hücre fonksiyon yetersizliği yanı sıra, % 43 olguda epididim anomalileri ve epididimin testise tutunma anomalileri mevcuttur. Bu nedenle infertilite, germinal fonksiyon yetersizliği yanı sıra obstrüksiyona bağlıdır. Birkaç istisnai rapor dışında tedavi edilmemiş bilateral inmemiş testis olguları subfertildir. Puberteden sonra yapılan cerrahide fertilité oranı % 13.5 iken, puberte öncesi yapılanlarda % 30 bulunmuştur. Karşılaştırmalı çalışmalarında inmemiş testislerde yaşamın birinci yılında, leydig hücre sayısında azalma ve maturasyon gecikmesi olduğu bildirilmiştir. Orşiopeksinin yaşamın ilk yılı içerisinde yapılması önemle vurgulanmaktadır. Unilateral inmemiş testislerde fertilité normal popülasyona son derece yakın bulunmaktadır. Retraktıl testislerde ise normal testis volumü ve fertilité mevcuttur.

Mesane Ekstrofisi ve Epispadias: Mesane ekstrofisi tedavisinde amaç; üriner kontinanşın sağlanması, renal fonksiyonların korunması, dış genitallerin rekonstrüksiyonu ve fertilitenin korunmasıdır. Bu olguların fertilitelerinin geleceği yapılan cerrahi işlemlerle yakından ilişkilidir.

Tablo. MRI ile yapılan ölçümde normal ve ekstrofili penislerin bazı parametreleri.

Penis	Ekstrofili	Kontrol	p
Korporeal uzunluk (cm)			
Anterior	6.9±2.4	12.3±2.2	<0.0001
Posterior	3.2±1.4	3.9±1.2	0.28
Total	10.1±2.5	16.2±2.4	<0.0001
Korporeal çap (cm)	1.4±0.4	1.0±0.2	<0.02

(Silver RI et al, J Urol, 157:909, 1997)

Erkeklerde fertiliteyi olumsuz yönde etkileyen faktörler şunlardır:

Mesane ekstrofili penis kısalıdır ve bu kısalık korpus kavernozumların anterior kısmındadır (Tablo).

1. Penil patolojiler

- a. Kısa ve kalın penis
- b. Dorsal mea ve glansta yaygın ve düzensiz skar alanları
- c. Peniste erektil deformite
 - Dorsal chordee % 77
 - Unilateral rudimenter korpus % 9
 - Bilateral rudimenter korpus % 14

2. Bulbospongioz kasların ve prostatın sırt kuler kaslarının yokluğu

3. İnmemiş testis ve inguinal herninin artmış insidansı

4. Özellikle adölesan çağda penis kısalığı dolayısıyla ciddi psikolojik sorunlar

5. Rekonstrüktif cerrahilerin yol açtığı patolojiler

- a. Vaz ve verumontanum hasarı
- b. Mesane boynu onarımı sonrası anejakülyasyon
- c. Düşük ejakülat volümü
- d. Neoüretra darlığına sekonder retrograd ejakülyasyon, yavaş akım, rekürren üriner enfeksiyonlar, epididimit ve orşiepididimit
- e. Korpusların pubik kemikten diseksiyonuna sekonder gelişen erektil disfonksiyon

Mesane ekstrofili ve epispadiaslarda çoğunlukla doğumda gonadlar normaldir, hastaların libidoları yüksek, orgazmları normaldir. Ejakülasyon varlığı değişik serilerde % 64 ile % 93.5 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Erken üriner diversiyon yapılan hastalar, erken rekonstrüksiyon yapılanlardan daha iyi ejakülat yapma kabiliyetine sahiptirler. Bu hastalardaki fertilité oranları bazı serilerde % 8-18 arasında bildirilmesine rağmen, Woodhouse çocuk isteyen ekstrofili lerin hemen hemen yarısının çocuk sahibi olabildiğini bildirmektedir.

Ekstrofili kadınarda vajen ileri doğru yer değiştirmiş, normalden kısa, lümeni normal, introitus dar, bifid clitoris vardır. Labiumlar ve mons pubis ayrıktır. Uterusun kardinal ligamentlerindeki yetersizlik sonucu uterus prolapsusu ve geniş pelvis sonucunda malprezentasyon sorunu mevcuttur. Ekstrofili kadınarda gebelik sırasında uterus prolapsusu literatürde % 63.6 ile % 85.7 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir.

Bu grup hastalarda genital rekonstrüksiyon sırasında uterusun antefiksasyonu önerilmektedir ve bu işlemin yapıldığı bir seride prolapsus gözlenmemiştir. Bu olgularda secatio gebeliği sonlandırmadaki en güvenli yöntemdir.

Posterior Üretral Valv (PUV): PUV'lı hastaların seksüel ve reproduktif fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyen faktörler şunlardır: **1.** Genel popülasyondan daha yaygın görülen kriptorşidizm, **2.** Valv proksimalinde vazal reflüks, **3.** Ejakülasyon bozuklukları, **4.** Ereksiyonla ilgili sınırlarla hasar (Yüksek koter kullanımı sonucu), **5.** Düşük ejakülasyon volümü, **6.** Kronik böbrek yetmezliğine sekonder libido ve seksüel fonksiyonlarda azalma, **7.** Semen analizlerinde antisperm antikor olmamasına rağmen titrek spermlerin fazlalığı, **8.** Semende artmış viskozite varlığı (S. veziküllerden artmış pihtılaştıracı faktör salınımı ve prostatik likefaksiyon enzimlerinin azalmış salınımı), **9.** Semen pH'sının yüksekliği (8.4-9.2) (Azalmış asit fosfataz ve prostat sitrik asit sekresyonu).

Genellikle normal cinsel fonksiyona sahip kişiler ve 21 hastalık seride, % 85.7'lik normal erekşiyon, % 19'unda retrograd ejakülasyon ve 6 evli erkeğin 2'sinin (% 33.3) baba olduğu bildirilmiştir.

Prune Belly Sendromu (PBS): PBS'lularda infertilite multifaktöriyeldir. İnmemiş testis, prostatik hipoplazi, wolf kanalı anomalileri (S. veziküllerin yokluğu, vaz deferenslerin yokluğu, epididimal anomaliler) infertiliteden sorumludur.

Başlangıçta tüm hastalarda azoospermii bulunmasına ve biyopsilerinde sertoli cell only olduğu rapor edilmesine rağmen, daha sonraki olgu raporlarında seminomatöz ve nonseminomatöz germ hücreleri tümörlerin bu hastalarda varlığı gösterilmiştir. Bundan sonra yapılan çalışmalar sonucunda PBS'lu bir hastada ICSI ile 1992 yılında başarılı bir gebelik rapor edilmiş ve ikiz gebelik 34 hafırlıkken sectio ile sonlandırılmıştır. Biri normal, diğeri multipl anomalili kız bebekler doğmuştur.

PBS'lu olgularda germinal hücre hasarını önlemek için erken orşiopeksi ile testislerin skrotuma indirilmesi önerilmektedir.

Nöral Tüp Defekti (NTD): Spina bifida

ABD'de 1/1.000 yenidoğanı etkilemektedir. Sorun çoğunlukla nörojenik defekte bağlı olup, seksüel bozukluklar direkt olarak nörolojik defektin seviyesi ile ilişkilidir.

L3'ün altında lezyonu olup sakral refleksleri sağlam olan tüm erkeklerde ve refleksleri olmayan 2/3 erkekte çoğunlukla seksüel fonksiyonlar normaldir. Sakral reflekslerin olmadığı Th10'un altında bir segmentte lezyonu olan erkeklerin % 64'ünde, daha üst seviyelerde ise % 14'ünde erekşiyon varlığı gösterilmiştir. Nörolojik defekti olanlarda çoğunlukla refleks erekşiyonlar vardır. İnfertilite çoğunlukla erektil disfonksiyona bağlı sperm transfer bozukluğu sonucudur. Onaltı evli hastanın 9'unun 23 çocuğu olduğu rapor edilmiştir.

S. bifidalılardaki erektil disfonksiyon intrakavernozal injeksiyon tedavisine yanıt vermektedir. Ayrıca bu hastalarda Sildenafil 50 mg'lık dozları ile % 63 ile % 80 arasında değişen başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ejakülasyon sorunları elektroejakülasyon ile tedavi edilebilir. Ancak bu hastaların çoğu semen kalitesinin düşük olduğu da bilinmektedir.

Fertil olanlar için temel sorun NTD'nin döllere geçişidir. Kız çocukları erkeklerden daha fazla risk altındadır. Proflaktik folik asid tedavisi meningomyeloselli tüm kadınlara ve bu hastalığı olan erkeklerle evli tüm kadınlara tavsiye edilmektedir. Döllere geçişin gebelikten 3 ay önce başlanıp gebeligin 12. haftasına kadar verilen folik asitile azaltılabileceği gösterilmiştir. Çift kör placebo kontrollü bir çalışmada 1195 yüksek riskli gebeliği olan hastaya 4 mg/gün folik asid verilmiş ve tedavi grubunda 6 yenidoğana karşılık, placebo grubunda 21 yenidoğanda NTD'ne rastlanmıştır.

Spina bifidalı kadınların gebelikleri ile ilgili çok az rapor mevcuttur. Küçük deformel pelvisler, fetusun pelvise prezantasyonunu sıkılıkla engellemekte, prematür doğum veya artmış sezeryan sectio gereksimini doğurmaktadır.

Klinefelter Sendromu: Sendrom oldukça yaygındır (1/500 oranında). Karyotip çoğunlukla 47,XXY'dir. Pubertede bazı sekonder seks karakterleri gelişmesine rağmen testisler genellikle küçük ve yumuşak kalır. Seminer tubul hyalinizasyonu ve Leydig hücre hiperplazisi sonucu bu olgular azoospermiktirler. İnfertilite pratik olarak 47,XXY karyotipindeki tüm kişilerde görülür. Klinefelter sendromunun mosaicism şeklinde (46, XY/47, XXY) hastalar fertil olabilirler. Hastaların tümü infertil kabul edilmekte iken bazı hastaların ejakülasyonunda sperm varlığı gösterilmiş ve karyotipinde mosaicism olmayan bir olguda ICSI ile başarılı bir gebelik bildirilmiştir ve çocuk Klinefelterli değildir.

Hipospadias: Sık görülen bir anomali olmasına rağmen infertilite sorunu daha çok proksimal hipospadiaslarında sperm transport bozukluğu sonucu oluşmaktadır. Ciddi ventral kordi durumlarında intercourse sorunları yaşanabilir. Diğer önemli bir sorun da neoüretra darlıklar sonucu oluşan ejakülasyon bozukluklarıdır.

Sonuç olarak, üreme teknolojisindeki baş dönütürücü gelişmelere bakıldığından, insanlarda gelecekte infertilitenin tümyle çözülebileceği hissi uyamaktadır. Özellikle pediatrik uroloji ile ilgilenen hekimlerin hastalarını tedavi ederken fonksiyonel ve kozmetik mükemmelliğin yanı sıra, onların gelecekteki fertilitenin şanslarını da korumaya yönelik cerrahi prosedürleri tercih etmeleri ve üreme fonksiyonlarına zarar vermemek için azami dikkat göstermeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Woodhouse CRJ. Prospects for fertility in patients born with genitourinary anomalies. J Urol 165:2354, 2001.

Yard. Doç. Dr. Yılmaz Aksoy
Atatürk Üniversitesi Tip Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

37 yaş üstü kadınlarda ICSI sonrası kümülatif doğum oranları

Kaat Osmanoğlu
Human Reproduction; Vol.17, No.4, pp.540-544, 2002

ÖZET

Bu makale 37 yaş üstü kadın hastaların, uygulanan ICSI sonrası gelişen kümülatif doğum oranlarını belirlemek amacıyla yapılan retrospektif bir çalışmıştır. Bu incelemede taze ejakulat spermı kullanılarak en az bir oosit ICSI yapılan sikluslar incelendi ve 25 gebelik haftası geçmiş doğumlar çalışmaya alındı. Sonuç olarak üç yaş grubu halinde toplanan kadın hastalarda, ICSI sonrası oluşan siklusların adedi ile gelişen kümülatif doğum oranları analiz edildi ve 37 yaş üstündeki bayan hastaların ICSI ile bir doğum elde etme şansı hakkında fikir edinildi.

GİRİŞ

İnfertil çiftlerin çocuk sahibi olabilme imkanları 1978'deki IVF ve 1990'daki ICSI yöntemlerinin kullanılması ile bir çok infertil çift kendi gametleriyle gebelik ve doğum sağladı. Özellikle ICSI ile elde edilen sonuçlar, sperm sayısı düşük erkeklerde önemli başarılarla neden oldu. Ancak doğurganlığın azaldığı 37 yaş üstü kadınlarda bu sonuçların ne kadar yüz güldürücü olduğu fikri tam değildir.

MATERIAL ve METODLAR

Bu çalışmaya ortalama yaşı 40.1 olan 37 yaş üstü 228 bayan hasta dahil edildi. Tüm hastaların FSH düzeyi 15 IU/mL'nın üzerindeydi. Hastalar Temmuz 92-Aralık 95 arasındaki zaman içinde takip edilen vakalardır. ICSI için sperm materyali olarak taze ejakulat kullanıldı. 228 çiftin ICSI siklus sayısı 437 olup siklusların tamamında metafaz II safhasındaki oosit kullanıldı. Deneme sayısı çift başına 1-8 olup ortalama 1.9 du. Sonuçta ölçüm zamanı 25 gebelik haftasını geçmiş doğumdu.

Çalışmaya alınan hastaların kümülatif doğum oranları hayat-tablo analiziyle 38-39 40-43 ve 43 yaş üstü olmak üzere üç yaş grubunda hesaplandı. Tam takip 228 hastanın 64'ünde yapılabildi, bunlarında 40'ı doğum yaptı. Kümülatif doğum oranları % 95 güven aralığı ile birlikte kümülatif yüzde olasılıklar şeklinde ifade edildi. Bu hesaplama işlemleri SPSS Windows versiyonu kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

Toplam 40 doğumun olduğu çalışmada 4 doğum 37 haftadan küçük gerçekleşti ve bir miadında ölü doğum oldu. Siklus başına ortalama doğum oranı % 9 idi. Bir doğum için gereken ortalama siklus sayıları 38-39 yaş

arası 3.91 (% 95 güven aralığı 4.5-4.38) 40-43 yaş için 5.50 (4.87-6.14) ve 43 yaş üstü için 7.55 (6.70-8.39) oldu. 38-39 yaş grubunda gerçek kümülatif doğum oranı % 21, iki siklus sonrası bir platoya ulaşmasını takiben beklenen doğum oranı % 26 idi. 40-43 yaş grubunda gerçek kümülatif doğum oranı % 12, platoyu takip eden üç siklus sonrası beklenen oran % 17 idi. 43 yaş üstünde sadece bir doğum oldu. Tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde beklenen kümülatif doğum oranının altı siklusa kadar arttığı görüldü. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle bu değerlerin klinik olarak dört siklusun üzerindekilerle ilişkisi değerlendirilmemesi gereklidir.

TARTIŞMA

Doğal yolla ya da yardımcı tekniklerle olsun yaş ilerledikçe doğum oranının azaldığı biliniyor. Yaşın ilerlemesiyle over depolaması azalır, bu da elde edilen oositlerin sayısında bir azalmaya, oositlerdeki anöploid insidansında da artmaya ve oosit kalitesinin zayıflamasına yol açar.

Kromozomal anomalili embrio şansı yaşla birlikte arttığı için yaşlı kadınlarda (37 yaş üstü) altı embriyoya kadar olan uterus içine yerleştirildi. Bu çoğu zaman üreme şansını azalttı, çünkü kromozomal anomalili embryo çoğu zaman implant olamaz veya düşük率e sonuclarıdır. Sonuç olarak implantasyon öncesi, tamisi konulan yaşlı kadınlarda hastaya anlaştıktan sonra daha fazla embryo transferi yapılabilir. Ancak bu multipl gebelik şansını doğru oranda artırmaksızın gebelik şansını artırabilir.

Hayat-tablo analizi ile kümülatif doğum oranları hesaplandığında her kadının yaşının ilk tedavi siklusunun başlangıcında kaydedilmesi gereği bildirilmiştir. Bu durum yaşla ilişkili kümülatif gebelik oranlarının düşük çıkışmasına neden olabilmektedir. Bunu en aza indirmek için üreme periyodu 37 yaş üstü olmak üzere toplam üç gruba ayrıldı. Hayat-tablo analizi aynı zamanda çalışılan grup çok küçük olduğunda da beklenen kümülatif oranların daha yüksek çıkışına eğilimlidir. Bunu önlemek için bu analizin en az 30 hasta içeren gruplara uygulanması gerektiği önerilmiştir.

Bulgularımızı en az 30 hasta içeren alt gruplarla sınırlarsak, 37 yaş üstü kadınlarda üç ICSI siklus sonrası gerçek kümülatif doğum oranının % 15'de bir platoya ulaşığı sonucu çıkarılabilir. Fakat, % 21'lik beklenen kümülatif doğum oranı, hiçbir selektif

ayırılma olmadığı kabul edilerek üçüncü siklusun sonunda elde edilebilir. Tüm bu analizler sonucunda 37 yaş üstü kadınlarda ICSI yöntemi ile nasıl bir sonuç elde edebilecekleri konusunda infertil çiftlere bir fikir verebilir düşüncesindeyiz.

**Özetleyen: Op. Dr. H. Hakan Taşkapu
Aksaray Devlet Hastanesi**

AKADEMİK

1-3 Ekim 2002, Moskova, RUSYA

10. Rus Üroloji Derneği Kongresi

Bilgi için: Prof. N. Lopatkina, Prof. L. Gorilovsky
Tel: +7 095 367 62 62 - +7 095 304 29 18
Fax: +7 095 367 21 54 - +7 095 304 31 63
E-mail: avsivkoff@yandex.ru

5-10 Ekim 2002, Antalya, TÜRKİYE

17. Ulusal Üroloji Kongresi

10-12 Ekim 2002, Rotterdam, HOLLANDA
PACIOU VII ve DUA VII

Bilgi için: Mrs. Ellen van den Berg
Tel: +31 10 463 4328
Fax: +31 10 463 3968
E-mail: vandenberg@urol.azr.nl
Website: www.paciou.nl

10-11 Ekim 2002, Münih ALMANYA

30. Hemşire Semineri Münih Endoüroloji Sempozumu

Bilgi için: PD Dr. R. Paul, Dr. van Randenborg
Tel: +49 89 41 40 25 07
Fax: +49 89 41 40 25 85
E-mail: mriu@lrz.tu-munchen.de
Website: www.mriu.de/kongresse

10-12 Ekim 2002, De Doelen, Rotterdam,
HOLLANDA

Onkolojik Ürolojide Gelişmeler ve Tartışmalar VII (PACIOU VII) Yedinci Hollanda Üroloji Derneği Kongresi (DUA VII)

Bilgi için: Academic Hospital Rotterdam - Attn.
Mrs. Ellen van den Berg
P.O. Box 2040 3000 CA Rotterdam
Tel: +31 463 4328
Fax: +31 10 463 3968
E-mail: vandenBerg@urol.azr.nl

17-21 Ekim 2002, Shanghai, ÇİN

1. Androlojide Asya-Pasifik Forumu

Bilgi için: Tel: +86-10-68597750
Fax: +86-10-78597748
E-mail: clan@cashq.ac.cn
Website: www.AsiaAndro.com

Kavernozał düz kas hücrelerinde siklik AMP ve siklik GMP protein kinaz G'yi aktive eder: İleri yaş negatif bir faktördür

C.-S. Lin, X. Liu, S. Chow and T. F. Lue
BJU International (2002), 89, 576-578

Giriş

Vasküler düz kas hücreleri (VDKH) ile yapılan çalışmalarında, cGMP'nin protein kinaz G'yi (PKG) aktive ettiği ve bununda muhte-

menen iyon kanallarını fosforile ederek intraselüler kalsiyum konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu, dolayısıyla da VDKH'de gevsemeye yol açtığı gösterilmiştir.

Memelilerde PKG'nin I ve II olmak üzere 2 formu vardır, fakat sadece PKG-I düz kas hücrelerinde yüksek oranda saptanmıştır. PKG-I'nin ayrıca α ve β izotipleri vardır. PKG-I'nin kavernozał düz kas hücrelerinde (KDKH) de varlığı gösterilmesine rağmen, izotiplerinin peniste dağılımını gösteren bir çalışma yoktur. Bunun ötesinde KDKH'de PKG-I aktivasyonunu gösteren bir veri de bulunmamaktadır.

Penis VIP içeren sinirler tarafından zengin olup VIP adenilat siklazı aktive eder. Böylece hücre içi cAMP konsantrasyonu artar, bu da PKA'yı aktive edebilir. PKG-I'in VDKH'de cAMP ile çapraz aktivasyonu ve VIP içeren sinirlerin sayıca fazla oluşu birlikte cAMP-PKG arayolunun fizyolojik ereksiyonda rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada yaşa bağlı olarak erkeklerdeki PKG değişiklikler araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada genç (16 haftalık) ve yaşlı (28 haftalık) iki grup rat kullanılmış ve her yaş grubunda üçer rat çalışılmış. Rat penisindeki PKG-I ekspresyonu gösterebilmek için immunohistokimyasal boyama, reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) ve Western blot analizi yapılmış. KDKH'leri tek tabakalı hücre kültüründe çoğaltıldıktan sonra 10 dakika, 30 dakika, 1 ve 24 saatlik periyodlarla 0.1 veya 5 mmol/L dibutyryl cAMP (db cAMP) ve dibutyryl cGMP (db cGMP) ilave edilmiş. Bunlara ait proteinler olan vasodilatator-stimulated fosfoprotein (VASP), fosforilize edilmiş VASP (S 239), PKG-I ve protein kinaz A (PKA) ölçülmüş. Rat penisi, anti PKG1 ile antikor içeren avidin-biotin-enzim kompleksi boyama kiti ile boyanmış. PKG-I'in iki izoformu sadece N terminallerinden farklılık gösterdiği için ekspresyonu gösterebilmek için oligonükleik primerli RT-PCR kullanılmış.

Sonuçlar

Bu çalışmada PKG-I ekspresyonu hem vasküler hemde KDKH'de gözlenmiştir. Genç ratların kavernozał dokusundaki PKG-I ekspresyonunun yaşlı ratlara göre çok daha fazla

olduğu izlenmiştir. Bununla beraber kültüre edilmiş KDKH'de PKG-I ekspresyonu genç ve yaşlı ratlarda aynı düzeylerde bulunmuştur. PKG-I'lı hem kavernozał dokuda hemde kültüre edilmiş KDKH ekspresyonu gösterirken, PKG-I? ekspresyonu sadece kültüre edilmiş KDKH'de saptanmış. KDKH'nın farklı doz ve sürelerde (24 saatte kadar) cAMP veya cGMP ile işleme tabii tutulmasına rağmen VDKH'deki ekspresyon düzeylerinde değişiklik olmamış. Fosforilize VSAP (S 239) sadece db-cAMP ile işleme tabii tutulmuş hücrelerde izlenmiştir. Bu fosforilasyon db-cAMP ile 10 dalika işleme tabii tutulanlarda belirgin iken daha uzun sürelerde (24 saat) daha az fosforilasyon izlenmiştir. Bu gözleme ilave olarak PKA ekspresyonu da 24 saatte ve sonrasında azalma göstermiştir. Tekrarlayan çalışmalar sonunda genç ve yaşlı ratların KDKH'deki PKG-I ekspresyonu düzeyleri arasında fark olmadığı saptanmıştır.

Tartışma

Günümüzdeki çalışmalarında PKG-I'in erektil fonksiyonda kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Bu çalışmada PKG-I'nin penis düz kas hücresinde ekspresyonu ve PKG-I'lı penisde PKG-I'in dominant izoformu olduğunu gösterilmiştir. Bunun ötesinde PKG-I ekspresyonu KDKH kültürlerinde gösterilmiştir. Bu da gelecekte daha ileri çalışmaların yapılabilesine imkan sağlamaktadır. PKG aktivasyonunun intak hücrelerde gösterilebilmesi bilinen spesifik bir substrati olmaması nedeniyle zordur. Bu nedenle PKG-I aktivasyonunu gösteren en iyi test olan fosforilize VSAP (S 239) tespiti yapılmış. KDKH'nın farklı doz ve sürelerde cAMP veya cGMP ile 24 saatte kalan periyodlarda işleme tabii tutulmasına rağmen VDKH'deki ekspresyon düzeylerinde değişiklik olmamasına rağmen fosforilize VSAP (S 239), değişen cAMP ve cGMP'nin doz ve işlem sürelerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu da PKG-I'in KDKH'de aktive olduğunu gösteren bir kanittır. Bunun ötesinde, bu çalışmada cAMP'de cGMP kadar PKG-I aktivasyonunda efektif olduğu saptanmıştır. Ancak yaşlı ratlarda KDKH'de c-GMP ile PKG-I aktivasyonu gençlere göre daha az bulunmuştur. Ancak bunun sebebi net olarak bilinmemektedir.

Çeviren:

Doç. Dr. N. Aydın Mungan
Z.K.U. Tip Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

TAKVİM

18-19 Ekim 2002, Bratislava, SLOVAK CUMHURİYETİ

İkinci Merkez (Orta) Avrupa Toplantısı

Bilgi için: Congress Consultants B.V. -Bratislava 2002 P.O. Box 30016, 6803 AA Arnhem, The Netherlands
Tel: +31 26 389 06 80
Fax: +31 26 389 06 86
E-mail: congress.consultants@uroweb.nl

25-27 Ekim 2002, Viyana, AVUSTURYA

İkinci Dünya Erkek Sağlığı Kongresi

Bilgi için: Kitty Lawrence, Apostelgasse 39/28 A-1030 Vienna Austria
E-mail: kitty.lawrence@utanet.at
Kayıt için: Andrea popp
Tel: 0043 1516 51 31
Fax: 0043 1516 51
E-mail: a.popp@btu.at

1-4 Aralık 2002, Hamburg, ALMANYA

ESSIR 2002 Toplantısı

Bilgi için: Website: www.essir-hamburg-2002.de

1-5 Aralık 2002, Tenerife, İSPANYA

Avrupa Uroloji Kış Kongresi

Bilgi için: Tel: +31 26 389 06 80
Fax: +31 26 389 06 86
E-mail: congress.consultants@uroweb.nl

5-7 Aralık 2002, Manchester, İNGİLTERE

1. EULIS Kongresi

Bilgi için: Congress Consultants B.V. - EULIS 2002 P.O. Box 3006, 6803 AA Arnhem, The Netherlands
Tel: +31 26 389 06 80
Fax: +31 26 389 06 86
E-mail: congress.consultants@uroweb.nl

22-23 Kasım 2002, Lizbon, PORTEKİZ

Mesane Kanserindeki Perspektifler

Bilgi için: 70 Technology Dr. Alpharetta, GA 30005-3969 USA
Tel: +(770) 751 7332
Fax: +(770) 751 7334
E-mail: www.imedex.com

12-15 Ekim 2003, İstanbul, TÜRKİYE

ESSIR 2002 Toplantısı

Bilgi için: Website: www.essir2003.com

Erkek infertilitesinde aromataz inhibitörleri

Jay D. Raman, Peter N. Schlegel
The Journal of Urology 2002;167:624-629

İnfertilite nedeniyle başvuran erkeklerin % 30-50'sinde bozulmuş sperm üretimi veya kalite bozukluğu saptanmaktadır. Bu erkeklerin azoospermik veya oligospermik semen analizleri olabildiği gibi sperm fonksiyonlarında kalitatif defektlerde olabilmektedir. Spermatogenez hormonal faktörlere bağlıdır ve bazı vakalarda düzeltilebilir hormonal bozukluklar tesbit edilmiştir. Nonobstruktif azoospermik hastaların tipik hormon profili artmış FSH seviyesiyle birlikte normal yada düşük testosterone seviyesidir. Ciddi erkek infertilitesi gösteren oligospermik ve azospermik hastaların bir bölümünde testosterone seviyesi normal ve düşük seviyeler gösterirken buna karşılık östradiol seviyesinde artış ve fertil referans populasyona göre testosterone/östradiol oranında düşüklük mevcuttur. Düşük testosterone ve yüksek östradiol seviyesi kombinasyonu spermatogenezi bozucu etki gösterebilir.

Erkeklerde serum östradiolünün çoğu normalde Leydig hücrelerinin sekrete ettiği testiküler androjenin periferik aromatizasyonu ile oluşur. Sitokrom P450 aromataz bu reaksiyonun katalizasyonundan sorumludur. Primer olarak adipoz dokuda meydana gelsede cilt, karaciğer ve testiste de meydana gelmektedir. Testisde aromataz aktivitesi primer olarak Leydig ve Sertoli hücrelerinde lokalizedir. Artmış östradiol hipofizdeki LH ve/veya FSH sekresyonunu azaltarak veya direkt testosteron sentezini inhibe ederek spermatogenezi bozabilmektedir. Aromataz inhibitörleri farmakolojik ajanlar olup testosterone'nın östradiole ve androstenodionun östrona aromatizasyonunu inhibe eder. Testolakton steroidal aromataz inhibitörü olup idiyopatik infertilite tedavisinde kullanılmıştır. Bu ilaç aromataz enzimine ek olarak çok sayıda steroidojenik enzime etki etmektedir. Günlük 1-2 g gibi yüksek dozlarda normal hormon seviyesine sahip küçük gruplu başlangıç çalışmalarında semen parametrelerinde değişken sonuçlar alınmıştır. Daha geniş grup çalışmalarında testosterone/östradiol imbalansı olan grupparda 100 veya 200 mg gibi düşük doz tedavilerde hem bu oranda hemde semen pa-

rametrelerinde yaralı etkiler gösterilmiştir. Anastrozol nonsteroidal dördüncü kuşak aromataz inhibitörüdür. Oldukça potent ve spesifik ve düşük oranda steroidal agonis ve antagonist özellik taşır.

Bu çalışmada her iki aromataz inhibitörün testosterone/östradiol oranında düşük infertil erkeklerdeki hormonal ve semen parametreleri üzerindeki etkisini karşılaştırılmış. Tüm hastalar 1995-1999 yılları arasında infertilite nedeniyle tek bir merkez tarafından değerlendirilmiş. Hastalardan tam bir hikaye, fizik muayene, multiple semen analizi ve serum hormon değerlendirmesi (FSH, LH, testosterone, östradiol, prolaktin) alınmış. Nonobstruktif azospermik veya 2 kez yapılan sperm analizinde 10 milyon/cc altında sperm sayısı olan hastalarda periferik karyotip analizi ve Y kromozomunun polimerize chain reaksiyonuyla değerlendirilmesi yapılmış. Anormal testosterone/östradiol oranına sahip 140 infertil erkek 100 veya 200 mg/gün testolakton veya 1 mg anastrozol ile tedavi edilmiş. Testosteron, östradiol, testosterone/östradiol oranındaki ve semen parametrelerindeki değişimler tedavi süresince değerlendirilmiş. Obesite, Klinefelter sendromu tanısı ve varikosel mevcudiyeti ve operasyon hikayesinin tedavi sonuçları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Testolakton ile tedavi edilen 74 hasta ortalamma 6 ay tedavi sırasında testosterone/östradiol oranı $5,3 \pm 0,2$ 'den $12 \pm 1,2$ değerine ($p < 0,001$), serum testosterone 277 ng/dL'den 411 ng/dL seviyesine ($p < 0,001$) artış gösterirken östradiol 55 pg/mL'den 44,5 pg/ml seviyesine gerilemiş. Testosteron/östradiol oranındaki değişimde Klinefelter sendromlu 17 hastada ($4,4 \pm 0,5$ 'den $8,4 \pm 0,9$ değerine; $p < 0,001$) başarılı varicosel operasyon hikayesi bulunan 18 hastada ($5,5 \pm 0,5$ 'den $11,8 \pm 2,1$ değerine $p = 0,005$) ve tedavi edilmemiş 12 varicoselli hastada ($6,0 \pm 0,6$ 'dan $10,3 \pm 2,8$ değerine $p < 0,05$) da ulaşılmış. 12 azoospermik hastada ejakulatta düzelsemamakla birlikte 12 oligospermik hastada anlamlı değişim gözlemlendi. Sperm sayısı 5,5 milyon/mL'den 11,2 milyon/mL, $p < 0,01$,

motilité % 14,7'den % 21,0'e, $p < 0,05$, morfoloji % 6,5'dan % 12,8'e, $p = 0,05$, ve motilité indeksi 606,3'den 1685,2 milyona, $p < 0,05$ ulaşmış. 1 mg/gün Anastrozol tedavisi sırasında 101 infertil erkekte 4,7 ay süresince testolakton alan hastalarla karşılaşıldığında benzer hormonal değişimler gözlenmiştir. Ortalama testosterone seviyesi 295 ng/dL'den 445 ng/dL'ye ($p < 0,001$), östradiol seviyesi 46,0'dan 28,9 pg/mL'ye ($p < 0,001$), testosterone/östradiol oranı $7,14 \pm 0,3$ 'den $18,0 \pm 1,0$ ($p < 0,001$) seviyesine ulaştı. Hormonal parametrelerdeki düzelsem Klinefelter sendromlu grup haricindeki diğer subgruplarda gözlemlendi 14 azospermik hastanın ejakulatında değişim olmazken 25 oligospermik hastanın sperm parametrelerinde artış gözlemlendi. Semen volumü 2,9'dan 3,5 mL'ye, $p < 0,05$, sperm konsantrasyonu 5,5 milyon/mL'den 15,6 milyon sperm/mL'ye, $p < 0,001$ ve motilité indeksi 832,8'den 2930,8 milyon motil sperme ulaştı. Bu değişiklikler testolakton ile tedavi edilen hastalarla benzerdir. Sonuç olarak Testolakton ve anastrozol ile tedavi edilen gruplar arasında tedavi sırasında testosterone seviyeleri arasında anlamlı fark saptanamadı. Bununla birlikte anastrozol tedavi grubu serum östradiol seviyesi ve testosterone/östradiol oranlarında istatistiksel olarak daha iyi düzelsem sağladı ($p < 0,001$). Düşük serum testosterone/östradiol oranına sahip erkekler aromataz inhibitörleriyle tedavi edilebilirler. Tedavi ile testosterone/östradiol seviyesindeki artış sperm parametrelerindeki artış paralel göstermiştir. Anastrozol ve testolakton hormon profili ve semen analizi üzerinde benzer etkiye sahiptir. Anastrozol normal testosterone/östradiol oranına sahip erkeklerin tedavisinde en az testolaktona kadar efektif gibi görülmektedir ancak Klinefelter sendromunda testolakton daha efektiftir.

Op. Dr. Memduh Aydin
Dr. Ertan Sakallı
Taksim Hastanesi
Üroloji Kliniği

Sigara içiminin insan semen parametreleri ve hormonları üzerine etkisi

Harald Trummer¹, Helga Habermann¹, Josef Haas² and Karl Pummer¹

¹ Department of Urology and ² Department of Obstetrics and Gynaecology,

Karl-Franzens University Graz, A-8036 Graz, Austria

Human Reproduction, Vol. 17, No. 6, 1554-1559, June 2002

Dünyada sigara içmeye karşı yoğun kampanyalara rağmen, özellikle üreme periyodundaki genç yetişkin erkekler arasında sigara içme oranı hala çok yüksektir. Avrupalı 15 yaş üzeri erkeklerin %35'den fazlasının sigara içtiği, 20-39 yaşta bu oranın % 46 olduğu, Türkiye ve Yunanistan gibi Avrupa doğusundaki topluluklarda ise % 48'leri bulduğu rapor edilmiştir.

Sigara içimi ile fertilité arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında, sperm yoğunluğu, motilitesi ve morfolojisinde hiçbir değişiklik olmadığı veya anlamlı düşüklüklerin olduğu; LH, testosteron ve prolaktin gibi seks hormonları düzeylerinin ve seminal yuvarlak hücre ve lökosit sayılarının değişmemiş, yüksek ya da düşük olduğu şeklinde bir biri ile çelişen raporlar yayınlanmıştır.

Mevcut çalışmalara bakıldığından düşük katılımcı sayısı, infertil olmayanların da çalışmaya alınması, sigara içiminde doz ve süre bilgilerinin yokluğu gibi önemli eksiklikler dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada, sigaranın semen parametreleri ve hormonlar üzerine etkisini değerlendirmek için, 571'i hiç sigara içmemiş, 109'u en az 6 ay önce sigara içmeyi bırakmış ve 478'i halen sigara içen toplam 1104 infertil erkek prospektif olarak incelenmiş. Değerlendirme medikal hikaye, fizik muayene, hormon analizi ve iki ayrı semen analizini içermektedir.

Sigara içme süresi, günlük içilen miktar, partnerlerinin sigara öyküsü, geçirilmiş genital hastalıklar ve genital organların mevcut patolojileri detaylı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi.

Sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alınan kan örneklerinde FSH, LH, testosteron, free-testosteron ve prolaktin düzeyleri ölçüldü.

3-6 günlük cinsel perhiz sonrası özel kaplara мастурбasyon ile alınan semenin WHO kriterlerine göre incelenmesi ile klasik semen parametreleri değerlendirildi. Yuvarlak hücre

ve peroksidaz pozitif hücre konsantrasyonları belirlendi. Birinci semen analizinden sonra hastalara sigarayı bırakmaları ve bırakıktan 3 ay sonra ikinci kez semen analizi için gelmeleri önerildi.

Sigara içen erkekler, içmeyen ve bırakılanlarla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde ilginç bulundu. İnfertil erkeklerin eşlerinde ortalamama sigara içme oran % 31.7, sigara içen erkeklerin eşlerinde ise % 50 idi.

Sigarayı bırakılanlarda azoospermî oranının düşük olması dışında sigara içen ve içmeyenlerin sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisinde anlamlı farklar belirlenemedi.

Hastaların % 36'sı ikinci semen analizi çağrısına uydular. Bunların çoğunluğu sigara içmeyen erkeklerdi. İlk ve ikinci semen analizlerinde semen parametrelerinde anlamlı değişiklikler rapor edilmedi.

Varikosel, inmemiş testis, hipogonadizm ve genital enfeksiyonlar gibi genital patolojiler % 38.6 oranında belirlendi. Genital hastalıkların dağılımı sigara içen ve içmeyenler arasında farksız, bırakılanlarda ise anlamlı şekilde düşüktü.

Çalışmada sigara içenlerde testosteron düzeyleri sigara içiminin doz ve süresinden bağımsız olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Sigarayı azaltan yada bırakılan erkeklerin serum testosteron düzeyleri, sigara içenlerinkine ile karşılaştırıldıklarında anlamlı olarak düşük bulundu. Bununla birlikte sigara içiminin LH, testosteron ve free-testosteron düzeylerini mi artırdığı, yoksa hormonları yüksek olanların sigara tiryakiliğine eğilimli mi olduğu sorusunun cevabı açık değildir. Yüksek testosteron düzeyli erkeklerin, düşük olanlardan daha fazla sağlığı riske edecek davranışlarla meşgul oldukları ve sigara içiminin de bunlardan birisi olduğu rapor edilmiştir.

Sigara içenlerde prolaktin düzeyleri düşüktü.

Literatürde benzer bulgulara ulaşan çalışmalar nikotinin prolaktin gen ekspresyonunu düşürdüğünü ve LH inhibisyonu ile testiküler fonksiyonu etkilediğini göstermişlerdir.

Sigara içenlerde seminal yuvarlak hücreler ve lökositler anlamlı şekilde yükseltti. Literatürdeki benzer sonuçlar, akciğer enfiamasyonu sonucu kan lökositleri artışı veya sigaranın doğrudan kemik iliği aktivasyonu ile açıklanmaya çalışılmış ancak semen lökosit aktivasyonu açıklanamamıştır. Aktive lökositlere bağlı semende ROS artışı sperm membran bozukluğu ve DNA hasarı ile fertilité yeteneği azalmasından sorumlu tutulmaktadır.

Öneriler doğrultusunda sigara içimini azaltan yada kesen hasta oranı %11 idi ve bunların % 80'unun eş sigara içmemektedir. Sigara içmeyi bırakılanların sayısı sürpriz şekilde düşüktü ve daha önceki raporlarda belirtilen infertil erkeklerin (% 63 ile) sigarayı bırakmaya yüksek uyum gösterdikleri görüşüne tersti. Sigara dumanı mutajen, karsinojen ve fertiliteyi olumsuz etkileyen bir ajan olup, her bir sigara içici özellikle hamilelik planlanıyorsa sigarayı bırakmak için özen dirilmelidirler. Sigarayı azaltan yada bırakılan erkeklerin semen analizi sonuçları (sınırlı bir farklılık olması, kısa takip zamanı ve az sayıda erkek olması yüzünden) çalışmada detaylı olarak rapor edilememiştir. Klasik semen parametreleri, yuvarlak hücre ve lökositler üzerine sigarayı bırakmanın uzun dönem etkilerini belirlemek için daha ileri çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

E-mail: ercanyeni@hotmail.com

Testiküler ve epididimal insan sperminden mitokondrial DNA delesyonları ve nükleer DNA fragmentasyonu

M. O'Connell, N. McClure ve S. E. M. Lewis
Human Reproduction 17: 1565-1570, 2002

Giriş

Intravitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) erkek infertilitesinin hemen hemen tüm türlerin tedavisini mümkün kılmıştır. Bu teknik günümüzde epididimal ve testiküler sperm kullanımını da kapsayacak şekilde genişlemiştir. Ancak kısa klinik kullanım süresi ve hayvan modelleri üzerinde yapılmış çalışmalar olmaması nedeniyle ICSI'nin güvenilirliği konusunda endişeler bulunmaktadır.

Daha önce yapılmış bir çalışmada testiküler sperm nükleer (n) DNA'sının, epididimal sperme göre daha az hasarlı olduğu gösterilmiştir. Ancak DNA sadece nükleusta bulunmaktadır. Mitokondri (mt) de kendi genomuna sahiptir. Son zamanlarda mitokondrial mütasyonların erkek infertilitesinin en sık nedeni olan sperm fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi de ortaya konmuştur. ICSI için kullanılacak testiküler spermın seminifer tübünlüslere obstrüktif epididime doğru ilerledikçe sperm mtDNA'sında da, aynı nDNA'da olduğu gibi bozulmaların oluşup oluşmadığının bilinmesi önemlidir. Bu çalışmada obstrüktif azospermisi olan erkeklerde testiküler ve epididimal spermde mitokondrial delesyonların sıklığı ve boyutu araştırıldı. Ayrıca bu spermlerde nDNA ve mtDNA kaliteleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla nDNA fragmentasyonu da araştırıldı.

Materyal ve Metod

Normal spermatogenezi ancak obstrüktif azospermisi olan 25 erkek çalışmaya alındı. Hastalarda testiküler ve epididimal spermde modifiye uzun polimeraz zincir reaksiyonu (LPCR) ile mtDNA mütasyonları, modifiye alkaline Comet testi ile ise nDNA fragmentasyonu araştırıldı.

Bulgular

Wild-type (mutasyon olmayan) mtDNA oranı testiküler spermde (% 45) epididimal sperme göre (% 16) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Testiküler spermlerinde mtDNA delesyonu saptanan hastalarda bu

delesyonların % 6'sı tek, % 40'ı çift ve % 54'ü multipl (2 delesyondan fazla) delesyon şeklinde idi. Epididimal spermlerde mtDNA delesyonu saptanan hastalarda ise % 15 oranında çift delesyon, % 85 oranında ise multipl delesyon mevcuttu. Epididimal ve testiküler spermlerde tek, çift ve multipl delesyon oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Testiküler spermde saptanan delesyon sayısı (ort: 1.5, 1.0 ile 5.0 kb arası) epididimal sperme göre (ort: 3.6, 2.0 ile 7.0 kb arası) anlamlı derecede küçüktü ($p<0.001$).

Testiküler sperm yüksek oranda küçük boyutlu delesyonlara sahipken epididimal spermdeki delesyonlar daha çok büyük boyutlu delesyonlardı. Testiküler spermde saptanan delesyonların % 22'si 0.1-2.0 kb bölgesinde iken epididimal spermde bu oran yalnızca % 6 idi ($p<0.005$). Buna karşılık testiküler spermde büyük boyutlu delesyon (6.1-8.0 kb) görülmezken, epididimal sperm delesyonlarının % 40'ı bu bölgede idi ($p<0.05$). Testiküler spermde saptanan delesyonların boyutu (ort: 1.7, 1.0 ile 7.9 kb arası) epididimal spermde saptanan delesyonların boyutuna oranla (ort: 4.27, 1.0 ile 7.8 arası) anlamlı derecede küçüktü ($p<0.01$). Daha önceki çalışmalarda da belirlendiği gibi testiküler spermde DNA fragmentasyon derecesi (% 16, % 21 - % 11) epididimal spermdekine göre (% 26, % 31 - % 21) anlamlı derecede düşüktü. Epididimal ve testiküler spermde nDNA fragmentasyonu ve mevcut mitokondrial delesyonların ortalama boyutları arasında kuvvetli bir ilişki vardı. Ayrıca epididimal ve testiküler spermde nDNA fragmentasyonu ile mitokondrial delesyon sayısı arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Tartışma

ICSI erkek infertilite tedavisinde fertilizasyonun birçok doğal engelini (sperm konsantrasyonu, motilite, morfoloji) aşabilmektedir. Bu nedenle potansiyel olarak defektif gametlerin birleşmesi mümkün olabilir. ICSI sonucu doğan bebeklerde denovo kromozom anomalilerinin daha sık olduğuna ilişkin raporlar vardır. Ayrıca bu grup bebeklerde major ve minor konjenital anomalilerin normal populasyona göre daha sık olduğu bil-

dirilmiştir. Ancak bu artmış malformasyon oranlarının multipl doğum oranlarındaki artışa bağlı olduğu da gösterilmiştir. ICSI'nin uygulama alanlarının genişlemesiyle birlikte testiküler ve epididimal sperm injeksiyonu rutin hale gelmiş, hatta bazı ülkelerde imitatür yuvarlak spermatidler kullanılmaya başlanmıştır. Bu durum ise oldukça önemli bir endişe kaynağı olmaktadır. Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada 4 hamilelikten 2'sinde major malformasyonlar bildirilmiştir.

Daha önce yapılan bir çalışmada obstrüktif azospermili erkeklerde testiküler sperm nDNA'sının proksimal epididimal sperm nDNA'sına göre anlamlı derecede daha az fragmanter olduğu belirlenmiş, bu nedenle ICSI için testiküler sperm epididimal sperme tercih edilmesi önerilmiştir. Mevcut çalışmada da bu bulgu konfirmeye edilmiştir.

Bu çalışma testiküler ve epididimal spermde mtDNA delesyonlarını gösteren ve bu durumun nDNA fragmentasyonu ile ilişkisini ortaya koyan ilk çalışmadır. Mitokondri sperm için oldukça önemli organellerdir ve sperm motilitesi için hızlı ve etkin bir şekilde enerji üretirler. Sağlıklı mitokondrilerein sperm için önemi ve mitokondrierdeki defektlerin erkek infertilitesindeki rolü gittikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Bu çalışmada testiküler spermde homoplasmik wild-type mtDNA oranları epididimal sperme göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer bulgular başka bir çalışmada sağlıklı erkeklerde de gözlenmiştir.

Sonuç olarak bu veriler mtDNA ve nDNA'nın testiküler spermde epididimal sperme göre daha az mütasyon ve fragmentasyon gösterdiğini, dolayısıyla daha iyi kalitede olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ICSI'nin klinik kullanımında testiküler sperm epididimal sperme tercih edilmelidir.

Op. Dr. Özgür Yavcoglu
Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi

Obstrüktif azoospermili ve fertil erkeklerde testiküler spermdeki mitokondrial DNA ve nükleer DNA'nın karşılaştırılması

M. O'Connell, N. McClure ve S. E. M. Lewis
Human Reproduction 17: 1571-1577, 2002

Giriş

Sperm mitokondrileri sperm motilitesi için gereken enerjiyi hızlı ve efektif bir şekilde temin ederler. Mitokondriler kendilerine has genomları (mitokondriyal DNA(mtDNA)) olan tek organel olmaları nedeniyle de sperm için ayrıca önemlidirler. Son dönemlerde yapılan çeşitli araştırmalarda mtDNA'nın multipl delesyonlarının astenospermii, oligoastenospermii, azospermii ve ciddi oligospermiiye neden olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise normal spermiyogramlı hastalarda da multipl mtDNA delesyonları bulunmuştur.

Materyal ve Metod

Bu çalışma fertil ve infertil erkeklerin testiküler spermelerinde mtDNA mutasyonlarını değerlendiren ilk çalışmıştır. Bu çalışmada örneklere 25 obstrüktif azospermik hastanın testislerinden ve 11 vazektomi planlanan fertil erkeğin ejektilerinden ve testiküler spermelerinden alındı. mtDNA incelemelerinde modifiye uzun polimeraz zincir reaksiyonu (LPCR) ve nDNA'da modifiye alkalin Comet testi kullanıldı.

Bulgular

Fertil erkeklerin % 60'ında Wild-type mtDNA'lı (mutasyon olmayan DNA) testiküler sperm mevcuttu. Fertil grubun ejeküle spermelerinde bu oran % 50, obstrüktif azospermilerde ise % 46 olarak bulundu.

Fertil erkeklerin testiküler spermelerinin yarısı tek delesyona sahipken, diğer yarısı çift delesyona sahipti. Bunların ejeküle spermelerinin % 20'sinde tek delesyon, % 40'ında çift delesyon ve kalan % 40'ında multipl delesyon vardı. Obstrüktif azospermik erkeklerin testiküler spermelerinin % 21'inde tek delesyon, % 28'nde çift delesyon ve % 51'inde ise multipl delesyonlar saptandı. Bu gruplar arasında saptanan delesyon sayısı açısından istatistikî anlamlı fark saptanmadı.

Delesyon boyutlarına göre 5 gruba ayrıldı. 1) 0.1-2.0 kb, 2) 2.1-4.0 kb, 3) 4.1-6.0 kb, 4) 6.1-8.0 kb, 5) 8.1 ve üstü kb

Obstrüktif azospermili olgularda 4. Grupta delesyonların yoğunluğu (% 51) saptandı. Gene obstrüktif azospermili oğuların % 9.5'inin 5. Grupta yer aldığı görüldürken fertil hastaların ne testiküler ne de ejeküle spermelerinde bu grupta yer alan delesyon olmadığı görüldü.

Fertil testiküler spermdeki ortalama delesyon boyutu 1.4 kb iken, obstrüktif azospermili grupta 3.41 kb idi ve her iki grup arasında istatistikî anlamlı fark mevcuttu.

Fertil erkeklerdeki fragmente testiküler sperm DNA yüzdesi (% 13.5), obstrüktif azospermili erkeklerdeki (% 16.6) benzerdi. Fertil erkeklerin testiküler ve ejeküle spermelerinde istatistikî fark yoktu. Obstrüktif azospermili erkeklerin, nDNA fragmentasyonu ve mitokondriyal delesyonun ortalama boyutu ve saptanan delesyon sayısı arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttu.

Tartışma

Son yıllarda insanların semen kalitelerinde bir azalma olduğu gözlenmektedir. Infertilite kliniklerine başvuran hastaların % 50'sinde sperm fonksiyonlarında defekt gözlenmektedir ve bunlarda en sık gözlemlenen problem motilitede azalmadır.

Bu çalışmada D loop ile Cox II gen arasında yer alan bölgedeki mitokondriyal genom incelendi. Bu bölge oksidatif fosforilasyonda yeralan kompleksleri içerir. Böylece bu bölgedeki büyük veya multipl delesyonlar Elektron Transport Zincirinde bozukluğa ve dolaylı yoldan sperm hareket bozukluğununa yol açabilirler.

Bu çalışma obstrüktif azospermili erkeklerin testiküler spermelerinde ve fertil erkeklerin hem testiküler hem ejeküle spermelerinde mtDNA fragmentasyonlarını gösteren ilk

çalışmadır. Çalışma aynı zamanda hem fertil hem de infertil erkeklerde testiküler spermelerde multipl mtDNA delesyonlarının olduğunu kanıtlamaktadır.

Mitokondriyal respiratuar sistem aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (Reactive oxygen species (ROS)) major kaynağını oluştururlar. Elektron transport zinciri sırasında oluşan bu serbest radikallerdeki artış mtDNA delesyonlarında artışa neden olabilir. Sperm mtDNA ve nDNA, ROS'ların yaptığı hasara karşı hücrelerin yüksek oranındaki membran doymamış yağ asidi içeriği ve belirgin tamir mekanizmalarının olmaması nedeniyle özellikle hassastırlar. Aşırı üretilen ROS'un spermî değişen membran fonksiyonu ve lipid peroksidasyonu nedeniyle disfonksiyonel hale getirerek bugün için infertilitedeki çoğu problemin altında yatan neden olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışma obstrüktif azospermili hastalarda spermatogenesisin normal olarak devam ettiğini göstermekle birlikte bu hastaların testiküler spermelerinde yüksek oranda multipl ve büyük ölçekli mtDNA delesyonları mevcut olduğunu göstermiştir.

Fertil erkeklerde bu kadar yüksek anomal sperm saptanmasını açıklamak zordur. Spermatogenezis esnasında down-regüle olduğu bilinen mitokondriyal transkripsiyon faktörü (Tfam), mtDNA'nın replikasyonundan ve transkripsiyonundan sorumlu olan faktördür. Tfam'dan yoksun hayvanlarda mtDNA delesyonları gözlenmiştir. Tfam'daki bu azalma hem fertil hem infertil erkeklerde mtDNA mutasyonlarının çoğalmasına yol açabilir.

Op. Dr. Ferhat Kılınç
Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi

Nonobstrüktif azoospermik hastalarda serum inhibin B düzeyi testiküler sperm eldesinin sonuçlarını öngörmede yetersizdir

V. Vernaeve, H. Tournaye, J. Schiettecatte, G. Verheyen, A. Van Steirteghem ve P. Devroey
Hum Reprod 2002 17(4): 971-976.

Intratoplamzik sperm enjeksiyonu (ICSI) için testiküler sperm elde etmede testiküler sperm ekstraksiyon (TESE) yönteminin kullanılması, nonobstrüktif azoospermik hastaların tedavisinde yeni imkanlar sunmaktadır. Bununla beraber söz konusu yöntemle sperm bulmadaki başarı oranı yalnız %50 kadardır. Başarısız sperm bulma işlemlerinin testisdeki devaskülarizasyon ve fibrozis gibi komplikasyonları yanında, ciddi emosyonel ve finansal problemleri de bulunmaktadır.

Testiküler hacim, serum FSH seviyesi ve testiküler histoloji gibi önceden araştırılmış değişik parametreler vardır. Yalnız testis histolojisi, TESE sırasında sperm bulmada klinik değeri olan bir parametre gibi gözükmemektedir. Inhibin, gonadotropin sekresyonunu inhibe eden gonadal kökenli, glikoprotein yapısında bir hormondur. Sertoli hücrelerinde üretilir ve germ hücrelerinin kontrolünde salınır. Bu glikoprotein ve heterodimer yapıdaki hormon, bir alfa ve iki değişik beta subuniten (β A= inhibin A ve β B= inhibin B) birini içermektedir. Inhibin B, erkeklerin vücutundaki en önemli formu olup, spermatogenezinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilmektedir. Normal serum konsantrasyonu 94- 327 pg/mL'dir. Ballesca ve ark.'ları, inhibin B'nin TESE ile sperm elde etmede, noninvazive bir tahmin aracı olabileceğini önselerde, Von Eckardstein ve ark.'larının yaptığı bir başka çalışma, bu öneriyi desteklememektedir. Bu retrospektif çalışmanın amacı, nonobstrüktif azoospermik hastalarda, TESE öncesinde sperm eldesini öngörmede, inhibin B hormonun belirleyici bir değerinin olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Ocak 1996- Aralık 1999 tarihleri arasında, TESE işlemi yapılacak olan nonobstrüktif azoospermik hastalardan, operasyon sabahı kan örnekleri alınıp, serumlari -20°C muhafaza edilmiştir. Klinefelter'li ve hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Nonobstrüktif azoospermik hastalar, testiküler histoloji sonuçlarına göre seçilmiştir. Semen analizlerinde sperme rastlanmayan, kesin azoospermik 185 hasta çalışmaya alınmıştır. Serum inhibin B düzeyi ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Ayrıca, TESE işlemi öncesinde her

Tablo 1.

Histolojik tanı	Hasta sayısı	Sperm Bulma		
		Başarılı	Başarısız	Inhibin B
Germ h. aplazisi	128	63 (% 49.2)	65 (% 50.8)	23.5±2.8
Matürasyon arresti	49	26 (% 53.1)	23 (% 46.9)	92.6±14.0
Tübüler sklerozis ve atrofi	8	3 (% 37.5)	5 (% 62.5)	8.0±0.0

hastanın serum FSH ölçümleri yapılmıştır. TESE işlemi, oositlerin toplanacağı gün genel anestezi altında yapılmıştır. Sperm bulunduğunda veya her iki testisten dörder adet örnek alındıktan sonra işleme son verilmiştir. TESE işlemi sırasında, histopatolojik araştırma için her hastadan örnek alınmıştır. Sperm bulmada başarılı ile başarısız arasındaki ayrımlar "Receiver Operating Characteristics" (ROC) analizi ile ölçülümüştür.

Sonuçlar

Hastaların yaş ortalaması 35.6 ± 7.3 'dür. 185 hastanın 128'inin (% 69.2) testiküler histopatolojisi germ hücre aplazisi, 49'unun (% 26.5) matürasyon arresti ve 8'inin (% 4.3) tübüler sklerozis ve atrofi olarak rapor edilmiştir. Hastaların 92'sinde (% 49.7) sperm bulunmuştur. Çalışma grubundaki hastaların serum inhibin B konsantrasyonu ortalamaları 41.2 ± 4.7 pg/mL'dir. Sperm bulunan gruptaki serum inhibin B konsantrasyonu ortalamaları 37.3 ± 5.4 pg/ml ve sperm bulunamayan grupta ise, 44.9 ± 7.7 pg/mL olarak bulunmuştur. Hastaların büyük bir kısmında inhibin B seviyesi ölçülememiştir (<8 pg/mL).

Hastaların testiküler histolojik tiplerine göre sperm varlığı veya yokluğu ve serum inhibin B seviyeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Başarılı veya başarısız TESE'nin ayrımlında inhibin B'nin öngörebilme değeri, ROC eğrisinin altındaki alanın hesabı ile yapılmıştır. ROC eğrisinin altında kalan alanın 0.51 olduğu tespit edilmiş ve bu hasta grubunun ayrımdaki en iyi inhibin B konsantrasyonu 13.7 pg/mL olduğu görülmüştür (sensivite % 44.6, spesifite % 63.4). ROC eğrisi altındaki alan aplazide 0.6, matürasyon arresti olan subgrupta ise 0.7'dir. Inhibin B konsantrasyonu aplazide 13.7 pg/mL (sensivite % 39.7,

spesifite % 75.4), arrest olan subgrupta ise, 72.4 pg/mL (sensivite % 73.1, spesifite % 63.6) olarak bulunmuştur.

ROC eğrisinin altındaki alanın 0.56 olduğu durumda, başarılı ve başarısız TESE ayrımlarının en iyi serum FSH konsantrasyonu 25 IU/I (sensivite % 74.3, spesifite % 44.3) bulunmuştur. Serum FSH<25 IU/I olan hastaların inhibin B ROC eğrisi altındaki alan 0.53 (sensivite % 97.9, spesifite % 13.2), FSH>25 IU/I olan hastaların 0.50 (sensivite % 100, spesifite % 6.2) ve inhibin B: FSH oranı da 0.55 (sensivite % 75.7, spesifite % 41.4) olarak bulunmuştur.

Tartışma

Inhibin B, sertoli hücrelerinin ürünü ve spermatogenez göstergesidir. Bununla beraber, inhibin B'nin sperm varlığının tahminindeki yeri hakkında farklı görüşler bulunmaktadır. Ballesca ve ark. ile Ercardstein ve ark.'larının yaptıkları iki az denekli çalışmada, inhibin B'nin sperm bulmanın tahmininde rolü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, serum inhibin B konsantrasyonları geniş bir aralığa dağılmakla birlikte, sperm bulunan ve bulunmayan hastalardaki inhibin B konsantrasyonları farklılık göstermemektedir. Birçok hastada inhibin B konsantrasyonu ölçülebilir limitin altındadır. Belki de sperm bulmanın tahminindeki hatalın sebebi, inhibin B'nin 8 pg/ml'den düşük konsantrasyonlarda ölçülememesi olabilir.

Inhibin B, spermatogenezisin geç evresi ile ilgilidir. Bu çalışma grubunun çok küçük bir kısmında elde edilen seminifer tübüllede, spermatogenezisin geç evresindeki spermatozitlere rastlanmıştır. Bu da inhibin B'nin öngörü gücünü sınırlamış olabilir. Daha önceki yapılan çalışmalarla, hasta sayısında ve

özelliklerindeki farklılıklar, değişik sonuçlar elde edilmesine sebep olmuş olabilir. Bu çalışmada, azoospermik hastaların % 73'ünde ciddi spermatogenez bozukluğu tespit edilmiştir. Ballesca ve ark.'ları ile Ercards-tein ve ark.'ları ise yapıtları çalışmalara çokluşukla spermatogenez fonksiyonları iyi olan erkekleri dahil etmiştir.

Çalışmalardaki son noktaların farklı olması sonuç farklılıklarının bir sebebi olabilir. Pierik ve ark.'ları Johnsen skorunu (kantitatif son nokta), Von Eckardstein ve ark'ları da histolojik subtipleri (semikantitatif son nokta) kullanmışlardır. Bu çalışmada ise sperm elde etme (kalitatif) son nokta olarak kullanılmıştır. Klinikte sperm elde etmenin stan-

dardızasyonunun yapılması zordur ve tüm hastalarda testiküler doku aynı miktarda değildir. Bu çalışmada standardizasyonu sağlamak için, sperm bulunduğu veya her iki testisten rastgele dörder adet örnek alındıktan sonra işleme son verilmiştir.

Von Eckardstein ve ark.'ları, inhibin B ile serum FSH seviyelerinin kombinasyonunun belirleyici değerini incelemişler ve inhibin B'nin tek başına veya FSH kombinasyonu ile TESE için sınırlı bir belirleyici değere sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışma sonucunda ise inhibin B-FSH oranını kullanılarak veya FSH seviyelerine göre hastaları subgruplara ayırarak, inhibin B'nin tahmin gücünün artmadığı görülmüştür. İnhi-

bin B'nin spermatogenez de belirleyici rolü açıkta ancak bu veriler göstermektedir ki, inhibin B TESE' den önce sperm eldesi-nin sonuçlarını öngörmeye rol oynamamaktadır.

Gelecekte, TESE başarısının tahmininde genetik ve biyokimyasal belirleyiciler araştırılmaya devam edecektir. Brandell ve arkadaşları; sınırlı bir seri hastada başarısız TESE göstergesi olarak, Y kromozomundaki AZFb mikrodelesyonunu göstermişlerdir.

Dr. Lütfi Tunç
Gazi Üniversitesi Tip Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Erkek üremesi üzerinde çevresel etkiler

R.F.A.A. Weber, F.H. Pierik, G.R. Dohle, A. Burdorf
BJU International 2002; 89, 143-148

Son dönemde çıkan yazınlarda sıkılıkla besinlerdeki veya çevremizdeki estrogen benzeri bileşiklerin üreme sağlığı üzerine olan zararlı etkilerinden bahsedilmektedir. Testis kanseri, kriptorşidizm, hipospadias gibi erkek üreme sistemi hastalıklarında görülen belirgin artış ve sperm kalitesinde muhtemel düşüş, bu bozuklıkların fetal ve neonatal dönemde estrogene maruz kalınmasına bağlı olarak ortaya çıktıği hipotezinin geliştirilmesine neden olmuştur.

Üreme fonksiyonu endokrin sistemin kontrolü altındadır. Çevremizde endojen hormonları taklit eden yada bloke eden kimyasallar, endokrin sistemin hassas dengesini bozabilirler. Bu bakımdan endokrin bozulma halk ve çevre sağlığı açısından artan öneme sahiptir. Bu konuda çalışmalar en sıkılıkla erkek üreme sistemi üzerinde yoğunlaşmıştır. Bazı doğal kaynaklı östrojenlerde (fitoöstrojenler) ve bir çok sentetik östrojen bileşiginde, östrojen benzeri etkiler rapor edilmiştir.

Yapılan araştırmalarda çevresel pseudoöstrojenlerin vahşi hayatı üreme fonksiyonları üzerinde meydana getirdiği mutemel tehdit açıklanmıştır. Timsahların penis boylarında meydana gelen küçülme, panterlerin sperm kalitesindeki düşüş, martıların davranışsal değişiklikleri (dişiler arası eşleşme), balıklarda pseudoermofroditizm gibi değişimlerle çevresel endokrin bozucu bileşikler arası bağlantı gösterilmiştir.

Müller kanalının gerilemesi, testisin gelişimi ve desensusu fetal yaşam sırasında meydana gelmektedir. Artan östrojen maruziyeti fetal pituiter bez üzerinden FSH salımını baskılıyor, sertoli hücre çoğalmasını ve Müller kanalı gerilemesini sağlayan, Müllerian Inhibiting Substance (MIS) salgılanmasını azaltır. Müller kanalının kaybolmaması testis inişinin tamamlanmasına ve kriptorşidizme neden olur. Östrojene maruziyet testosteron üretiminin de etkileyebilir. Leydig hücrelerinde üretilen testosteron Wolf kanalı ve dış genitaller üzerinde yaptığı etkilerle testis desensusunun 2. kısmını ve erkek üreme yollarının muskulizasyonu sağlar. Bu gelişimdeki bozukluk hipospadiasa neden olabilemektedir. Sertoli ve germ hücrelerindeki anormal gelişme anormal sperm üretimine ve/veya infertiliteye neden olabilir.

Güvenilir tıbbi kayıtlara sahip tüm ülkelerde testis kanseri, kriptorşidizm ve hipospadias sıklığının artmakta olduğu aynı şekilde sperm sayılarında ise azalma olduğu bildirilmektedir. Bu bozuklıkların tümü 'Testiküler disgenez sendromu' (TDS) ortak adıyla incelenmektedir. TDS genetik ve/veya çevresel faktörlere bağlı olarak meydana gelebilir. TDS Sertoli hücre fonksiyonlarındaki bozulmalarla bağlı ortaya çıkar ve germ hücre bozukluğuna ve sonunda semen kalitesinde düşüse, testiste Cis ve testiküler kansere yol açabilir. Yine TDS'ye bağlı ortaya çıkan leydig hücre fonksiyonlarındaki azalma sonucu hipospadias ve kriptorşidizm gelişebilir.

Endokrin bozucu maddelere maruziyet en sık olarak alınan gıdalar yoluyla olmaktadır. Endokrin mekanizmalarla insan üreme sistemi üzerinde etkileri olduğu bilinen bazı moleküller: DDT ve metabolitleri, Poliklorine bifeniller, dioxinler, doğal bitki kaynaklı östrojenler (fitoöstrojenler) ve mantar zehirleri dir. Bunun dışında böcek ilaçları üretiminde ve kullanımında maruz kalınan dioksinler, endüstriyel kazalar sırasında maruz kalınan klorofenoller sayılabilir.

Burada önemli olan soru; çevremizde endokrin bozucu bileşiklerin, genel toplum sağlığını tehdit edici miktarlarda bulunup bulunmadığıdır. ABD Çevre koruma örgütü 1996 yılında endokrin bozucuları bir çevre sağlık problemi olarak belirlemiştir. 1999'da Avrupa Komisyonu endokrin bozucuların belirlenmesi için strateji oluşturmuştur. 2000 yılına gelindiğinde 553 insan yapımı madde ve 9 sentetik/doğal hormon, potansiyel endokrin bozucu madde olarak belirlenmiştir. Endokrin bozucu maddelerin belirlenebilmesini mümkün kılacak testlerin bulunabilmesi için her iki komisyon arası ortak çalışmalar devam etmektedir.

Çeviriyi yapanlar:
Dr. Cüneyt Sevinç
Doç. Dr. Tahir Karadeniz
SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi
2. Üroloji Kliniği

ESHRE Basit semen analizi kursları 1995-1999: Standart eğitimin erken yararlı etkileri

*L. Björndahl, C.I.R. Barratt, L.R. Fraser, U. Kvist, D. Mortimer
Human Reproduction, 17(5):1299-1305, 2002*

Yapılan araştırmalar semen analizi sonuçlarında laboratuarlar arasında ve aynı laboratuarda çalışan teknisyenler arasında aşırı değişkenliklerin olduğu göstermiştir. Basit semen analizi değerlendirme kriterlerinde, laboratuar prosedürlerinde, hasta bilgilendirilmesinde, örnek toplanmasında standartizasyonun bulunmaması, sonuçların güvenilir olmaması ve laboratuarlar üzerine karşılaştırma yapılmaması üzerine etkili ana faktörlere dair. Birçok çalışmada laboratuarların standartizasyonu ve teknisyenlerin eğitiminin rutin semen analizi sonuçlarının güvenirliliği için önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle European Society of Human Reproduction and Embryology'ye (ESHRE) bağlı Special Interest Group in Andrology (SIGA) Avrupa'nın çeşitli bölgelerinde semen analizinde kaliteyi yükseltmek, sonuçlar arasındaki farklılıklarını en aza indirmek için standart semen analizi eğitim kursları düzenlemiştir. Bu çalışmada teorik ve pratik basit semen analizi kurslarının katılanlar üzerindeki erken dönem etkileri araştırılmıştır.

ESHRE 1994-1999 tarihleri arasında Avrupa'nın çeşitli bölgelerinde 24 adet kurs düzenlenmiştir. Bu çalışmaya bu kurslardan 9'unun değerlendirimi alınmıştır. Kurs dili İngilizcedir. Kurslarda standartizasyon için WHO 92 kriterleri uygulanmıştır. Kurs teorik ve pratik eğitimden oluşmaktadır. Teorik eğitimde niçin bu metodların kullanıldığı, nasıl güvenli uygulanacağı, hatalardan nasıl kaçınılacağı açıklanmaktadır. Teorik eğitimi takiben uzun süreli pratik eğitim verilmekte ve kurs sonunda teorik ve pratik eğitimden ayrı ayrı sınav yapılmaktadır. Kurs 4 gün sürmektedir. Kurs içeriği Tablo 1'de gösterilmiştir. Değerlendirmede kurs öncesi, kurs sırasında ve kurs sonu yapılan semen analizi sonuçları karşılaştırılmıştır. Kurs sonunda yapılan değerlendirmede, sperm konsantrasyonu, motilite, morfoloji sonuçlarında kurs öncesi ve sonrası değerlerdeki farklılık anlamlı olarak azalmış, teratozospermik indeks (TzI) ve vitalitede anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 1.

İlk Gece	Süre
Tanışma toplantısı-WHO laboratory manual	90 dk.
I. Gün	
Kalite kontrol prensipleri	60 dk
Semen analizinin klinik önemi	90 dk.
Semen toplanması ve makroskopik muayene	30 dk.
Genel tartışma	15 dk.
Pratik- pre-test	4 saat
II. Gün	
Pre-test tartışma	15 dk.
Taze preperat değerlendirme	30 dk.
Sperm konsantrasyonu	45 dk.
Motilite	45 dk.
Sperm kinematiği	30 dk.
Tartışma	15 dk.
Pratik uygulama I	4 saat
III. Gün	
2. Gün pratik eğitim sonuçlarının tartışılması	30 dk.
Sperm morfoloji değerlendirme	60 dk.
CASA tanıtımları	30 dk.
Vitalite değerlendirme	30 dk.
Antisperm antikorları	30 dk.
Tartışma	15 dk.
Pratik uygulama II	4 saat
IV. Gün	
3. Gün pratik eğitim sonuçlarının tartışılması	15 dk.
Sperm hazırlama yöntemleri	45 dk.
Sperm fonksiyon testleri	45 dk.
Tartışma	15 dk.
Yazılı sınav	60 dk.
Pratik sınav	4 saat
Kurs değerlendirme	30 dk.

Bu çalışmada, kapsamlı eğitim kurslarının semen analizi sonuçlarındaki değişkenlikleri anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

İnfertiliteye çare arayan çiftlere yardım etmek için güvenli semen analizinin yapılması şarttır. Semen analizinin doğru ve güvenli olmayan metodlarla, internal ve eksternal kalite kontrolü yapılmadan uygulanması, kaynakların israfına, yanlış teşhise yol açar. Bu da infertil çiftler üzerinde negatif etki yapar. Androloji laboratuarlarında güvenilir metodların standardize edilip kullanılması ile daha kaliteli sonuçlar elde edilebilir ve laboratuarlar ve kişiler arasındaki sonuçlardaki farklılıklar en aza indirilir. Bu sayede infertil çiftlere maksimum fayda sağlanacağı gibi labo-

ratarlar arası sonuçların karşılaştırılması da mümkün olur. Bu ise kapsamlı eğitim kursları ve kalite kontrol programlarının uygulanması ile mümkündür.

NOT: Ülkemizde de bu amaçla ilk olarak cinsel fonksiyon bozuklukları ve infertilite-1 13-15 Haziran 2002 İstanbul Kongresinde semen analizi kursu düzenlenmiş olup ileride daha kapsamlı kursların yapılması planlanmaktadır.

Çeviren: Yrd. Doç. Dr. Engin Kandıralı
Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Varikosel saptanan çocukluk çağının adolesan olgularda varikosel onarımının testis hacmi üzerine etkileri

Journal of Urology, 168(2): 731-734, 2002

GİRİŞ

Varikoselin adolesan olgulardaki prevalansı 11-14 yaşlarında % 7.8 ve 15-19 yaşlarında % 14.1'dir (1). Daha önce yaptığımiz çalışmada 11-14 yaşlarındaki adolesanlarda varikosele bağlı testis atrofisi gelişme sıklığı % 7.3 ve 15-19 yaşlarında % 9.3 olarak bulunmuş fakat 11 yaşın altındaki olgularda testis atrofisi saptanmamıştır. Bu bulgularımız varikoselin ilerleyici bir hastalık olduğunu ve puberteyle birlikte varikosele bağlı testis atrofisi gelişme insidansının arttığını göstermektedir.

Bir çok çalışmada, testislerin gelişme yaşı da göz önünde bulundurularak varikoselin erken yaşta tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır ve adolesan varikoselli olgularda yapılan tedavinin testis boyutlarında düzelleme (cath-up) sağladığını bildirilmektedir (2-6). Varikosel tedavisi testis kıvamlarını ve semen parametrelerini düzeltmekte, bu durumda varikosektomi yapılan çocuk ve adolesanlarda testis hacimlerinin ölçümü önemli bir objektif parametre olarak değer kazanmaktadır.

Bilgilerimize göre çocukluk çağının adolesan olgularda yapılan varikosektominin hangi yaş gruplarında testis hacimlerine olumlu etkisi olduğu değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, varikosel saptanan çocuk ve adolesan olgularda yaş gruplarına göre varikosel tedavisinin testis hacimleri üzerine etkisi araştırılmış ve varikosel cerrahisinin uzun dönem so-nuçları incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya yaşları 11-19 arasında olan 39 çocuk ve adolesan olgu dahil edildi. Olguların hepsi fizik muayene ve renkli Doppler ultrasonografi ile varikosel tanısı alan ve varikosel cerrahisi sonrası en az 1 yıl takibi olan olgulardı. Tüm olgularda operasyon öncesi ve sonrası fizik muayene yapılarak varikosel derecesi, testis hacimleri ve kıvamları kaydedildi. Varikosel dereceleri Dublin ve Amelar'ın tarif ettiği gibi grade 1-3 olarak tanımlandı (7). Testis hacimleri elipsoid Prader orkidometre ile ölçüldü (8). Testis hacim kaybı karşı taraftan 2 mL ya da % 10 daha az ise testis atrofisi olarak tanımlanı. Yaşı 15-19 arasında değişen 16 adolesanda serum FSH, testosterone ve semen analizi yapıldı. Semen analizleri aynı androloji laboratuvarında yapılarak WHO kriterlerine göre değerlendirildi (9). Operasyon öncesi ve sonrası tüm olguların semen analizlerinde toplam motil sperm sayısı (ejakülat hacmi x mL'deki sperm sayısı x motil fraksiyon, TMS) hesaplandı. Varikosektomiler 27 olguda mikroskop, 12 olguda loop büyütüle

Tablo 1. Varikosel saptanan 16 adolesanın operasyon öncesi ve sonrası semen ve serum hormon değerleri.

Semen ve hormon değerleri	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	p
Sperm sayısı (milyon/mL)	17.9±5	59.9±12.4	0.01
Motilité (%)	42.5±5	46.2±4	0.6
Toplam motil sperm sayısı (milyon)	58.3±1	61.4±1	0.009
Serum FSH (mIU/mL)	10.1±5.8	5.4±1.45	0.461
Serum testosterone (ng/mL)	1.91±0.75	4.94±0.45	0.014

Tablo 2. Varikosektomi sonrası yaş<14 yıl ve yaş≥14 yıl olan olgularda testis hacimlerindeki artışların karşılaştırılması. CI= confidence interval.

Testis hacmi	Yaş <14 yıl	Yaş ≥14 yıl	95 % CI	p
Sol testis (mL)	4.77±1.9	3±2.74	-0.26-3.74	0.037
Sağ testis (mL)	5.22±2.2	1.89±2	1.69-4.96	0.000
Ortalama artış (mL)	5±1.8	2.46±2	0.96-4.11	0.002

(x3.5) inguinal ya da subinguinal yaklaşımı arter ve lenfatikler korunarak yapıldı (10,11). Tüm olgularda operasyon öncesi ve sonrası fizik muayene bulguları karşılaştırıldı. Ayrıca serum hormon ve semen parametreleri bulunan 16 olgunun operasyon öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı. Başka skrotal patolojisi bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR

Olguların yaşı 11-19 yıl arasında olup ortalaması yaşı 14.5±1.75 yıl olarak bulundu. Operasyon öncesinde olguların 15'inde etkilenen tarafındaki testis kıvamında yumuşama ve 19 olguda da testis atrofisi gözlandı. Olguların 29'una tek taraflı (% 74), 10'una iki taraflı (% 26) varikosektomi yapıldı. Operasyon sonrası takip süresi 17-25 ay arasında olup ortalama 22.5±2 aydı. Olguların hiç birinde postoperatif hematom, infeksiyon ya da testis atrofisi gözlenmedi. Olguların 1'inde nüks varikosel (% 2.5) ve 2 olguda da (% 5.1) müdahale gerektirmeyen minimal hidrosef saptandı.

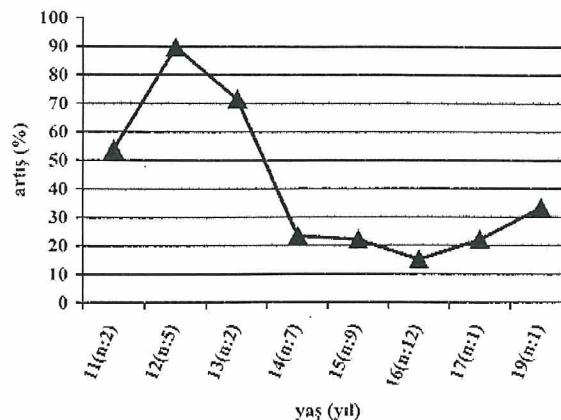
Tablo 1'de varikosel saptanan 16 olgunun operasyon öncesi ve sonrası semen parametreleri ve serum hormon değerleri görülmektedir. Bu olgularda operasyon sonrası sperm sayısı ($p=0.01$), TMS ($p=0.009$) ve serum testosterone düzeyi ($p=0.014$) operasyon öncesine göre anlamlı derecede artış gösterdi. Operasyon sonrasında testis hacimleri sol tarafta 13 ± 5.6 mL'den 16.1 ± 4.6 mL'ye ve sağ tarafta 14.1 ± 5.8 mL'den 16.7 ± 4.6 mL'ye anlamlı derecede arttı ($p=0.000$). Operasyon sonrası testis hacimlerindeki artış sol varikoselli olgularda 3.75 ± 2.8 mL, bilateral varikoselli olguların sol tarafında 2.55 ± 1.6 mL ve sağ tarafında 1.66 ± 1.8 mL olarak izlendi. Sol varikoselli olgularla bilateral varikoselli olguların operasyon sonrası testis hacim-

lerindeki artışlar karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Olguların hiç birinde operasyon sonrası testis hacimlerindeki artış varikosel derecesi ile anlamlı bir ilişki göstermedi. Operasyon öncesi testis kıvamı yumuşak olan tüm olgularda, operasyon sonrasında normal kıvama ulaşıldı. Operasyon öncesinde testis atrofisi saptanan olguların 10'unda (% 53) operasyon sonrası normal boyutlar yakalanırken, 9 olguda (% 47) karşı testise oranla hacim kaybı saptandı. Testis atrofisi bulunan 1 olguda (% 5.2) operasyon sonrası testis hipertrfisi (etkilenmeyen karşı testisten % 10 daha büyük) gelişti. Şekil 1 ve Şekil 2'de sol ve bilateral varikoselli olgularda operasyon sonrası testis hacimlerindeki artış görülmektedir. Yaş gruplarına göre testis hacimlerindeki artış değerlendirildiğinde, 14 yaş altındaki olguların operasyon sonrası normal testis hacimlerine ulaştığı, fakat 14 yaş ve üstü olgularda varikosel ameliyatı sonrası testis hacimlerinin anlamlı derecede artmadığı gözlemlendi (Tablo 2).

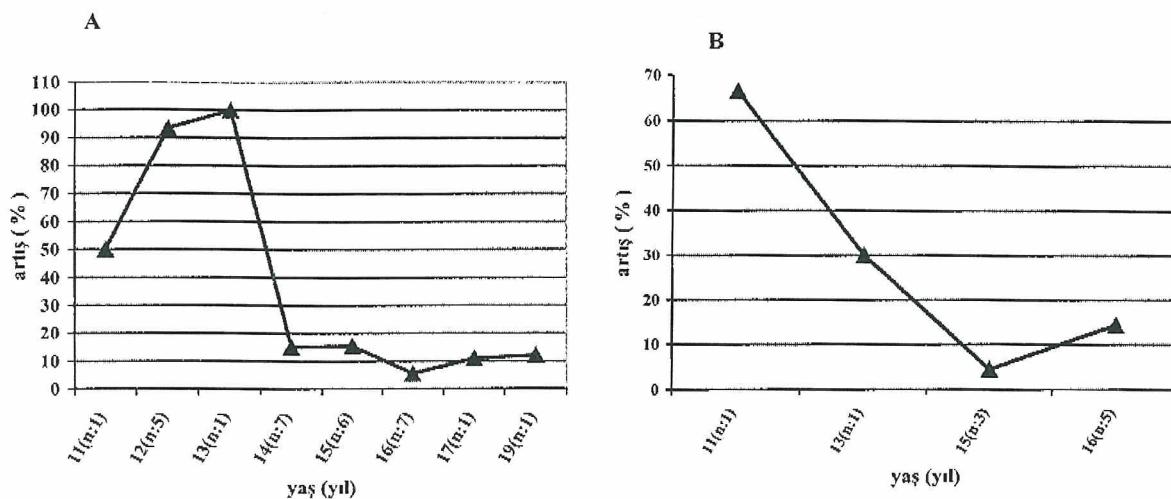
TARTIŞMA

Varikosel, erken çocukluk çağında gelişen ve ilerleyici bir hastalıktır. Testis fonksiyonları ve sperm parametrelerini bozan varikoselin cerrahi olarak tedavisi mümkündür (1,6). Varikosel saptanan ve testis hacim kaybı belirlenen adolesan olgularda, varikosektomi sonrasında testis hacim artışı bildirilmiştir (3,6). Bu durumda varikosektomi yapılan çocuk ve adolesanlarda sperm parametreleri ve serum üreme hormonlarının yanı sıra testis hacimleri de önem kazanmaktadır.

Bilgilerimize göre varikosektomi yapılan çocuk ve adolesanlarda testis volüm artısının yaş gruplarına göre dağılımı gösterilmemiştir. Çalışmamızda operasyon öncesi testiküler atrofisi olan olguların % 53'ü varikosektomi sonrası normal testis hacmine ulaş-



Şekil 1. Tüm olgularda (n=39) varikoselektomi sonrası sol testisteki hacim artıları (%).



Şekil 2. Sol varikoselli (A) 29 olguda ve bilateral varikoselli (B) 10 olguda varikoselektomi sonrası sağ testis hacim artıları (%).

mıştır. Operasyon sonrasında 14 ve 14 yaş üstü olgularda testis hacminde düzelleme olmaması, testis gelişiminin bu yaşlarda tamamlandığını göstermektedir. Bu bilgilere ek olarak, bazı adolesanlarda varikoselektomi sonrası testiküler hipertrofi (testis hacmini karşı testis hacminden en az % 10 fazla olması) gözlenmiştir. Gershbein ve arkadaşları sol varikoselektomi yaptıkları adolesan olgularda yaş ayrimı yapmaksızın % 38 sol testiküler hipertrofi bulmuşlardır (12).

Varikoseli olan postpubertal adolesanlarda, semen analizinde patoloji saptanması ve serum testosterone düzeyinde azalma ve/veya serum FSH düzeyinde artış saptandığında varikoselektomi uygulanmaktadır (13). Çalışmamızda operasyon sonrasında mL'deki sperm sayısı, TMS ve serum testosterone düzeyi anlamlı derecede artmıştır. Daha önceki çalışmamızın sonuçları, defektif testosterone sentezinin varikosel ile ilişkili olduğunu ve varikoselektominin Leydig hücre fonksiyonlarına olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (14).

Çocukluk çağrı ve adolesanlardaki varikosel tedavisinin amacı fertiliteyi korumaktır. Bu nedenle ideal varikoselektomi tekniği testis

fonksiyonunu optimal korumalı, varikoseli tedavi etmeli ve komplikasyonları en az düzeyde olmalıdır. Tekniğe göre cerrahi sonrası nüks oranları % 0 ile % 16.6 arasında değişmekte beraber, adolesanlarda görülen sık problem % 1-24 oranları arasında görülen postoperatif hidroseldir (6,15). Çalışmamızda postoperatif hematom, infeksiyon ya da testis atrofisi görülmemiş olup nüks ve hidrosel oranlarımız literatürde bildirilen mikroskopik varikoselektomi sonuçlarıyla uyumludur (6,16). Steckel ve arkadaşları yüksek dereceli varikoselli olgularda, tedavi sonrasında semen parametrelerinin daha çok düzelmeye olduğunu bildirmiştir (17). Buzim çalışmamızda operasyon sonrası görülen testis hacim artışıyla varikosel taraf ve derecesinden etkilenmemiştir. Testis hacimleri günümüzde orkidometreler ya da skrotal ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. Prader orkidometre ve ultrasonografi ile ölçülen testis hacimleri uyumu bulmuştur (18). Bu nedenle çalışmamızda testis hacimleri Prader orkidometre ile ölçülmüştür.

Kass ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (19), varikoselli olgularda pubertal gelişimi objektif olarak değerlendiren Marshall ve Tanner evrelemesinin (20) varikosel derecesi

ve testis hacmi ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda pubertal evreleme yapılmamıştır. Tanner evrelemesi yaştan daha objektif bir değerlendirme olduğundan, operasyon sonrası testisin normal hâme ulaşması ve pubertal evre ile ilişkisi daha ilerideki çalışmalarında ayrıca değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, çocuk ve adolesan varikoselli olgularda inguinal ve subinguinal yaklaşım düşük nüks ve komplikasyon oranlarına sahiptir. Operasyon öncesi yumuşak kivamlı testis sahibi olguların hepsinde operasyon sonrası testis kivamları düzelmektedir. Testis atrofisi olan 14 yaş ve üstü varikoselli olgularda operasyon sonrası testis hacimleri normale ulaşamayabilir. Buna rağmen, bu olgularda semen parametreleri ve serum testosterone düzeyleri operasyon öncesine kıyasla düzelmektedir. Bilgilerimize göre çalışmamız, varikoselli çocuk ve adolesanlarda yaş gruplarına göre varikoselektominin testis hacimlerini değerlendiren ilk çalışmındır. Varikoselli çocukların aileleri bu bulgular işliğinde bilgilendirilmelidir.

Dr. Selahattin Çayan

ED'li olgularda doz artırımı yapılarak verilen dilaltı apomorfinin tolerabilitesini değerlendiren çok merkezli Avrupa çalışması

Von Ketz A.T, Stroberg P, Bukofzer S, Mallard N, Hibberd M.
BJU International (2002), 89:409-415

Belçika, Danimarka, İsveç, Almanya, Polonya, Norveç ve İngiltere'deki 34 merkezde randomize çift kör, iki kollu paralel grup çalışması ile ED'li olgularda artan dozlarda (2, 3 ve 4 mg) dil altı verilen apomorfinin risk-yarar oranları araştırılmıştır.

Toplam 507 olguya kapsayan çalışmada 1-2 haftalık eleme döneminde sonra olgular 8 hafta süreyle placebo veya doz artırımı yapılarak apomorfine ile tedavi edilmişlerdir. Çalışmaya 18-70 yaşları arasında, heteroseksüel, sağlık durumu stabil ve 6 aydan fazla düzgün seksüel ilişkiye giren ancak ED öyküsü veren (son bir ay içinde cinsel bireşimlerinin yarısından daha azında yeterli süre ve sertlikte erekşiyonu olanlar) olgular alınmıştır. Çalışmaya alınan bütün olgulara Helsinki Deklerasyonu ve İyi Klinik Uygulama prensipleri anımsatılmıştır. Olgular 1-2 haftalık eleme ve tedavi sürelerinde seksüel ilişkili sıkılığını ve seksüel ilişki için yeterli erekşiyon sayılarını kendi güncelere kaydetmişler ve her vizitte araştırıcılar bu bulguları gözden geçirmiştir. Doz rejimi için olguların haftada en az iki seksüel ilişkiye girmeleri ve ilişkiden 15-25 dakika önce dilaltı apomorfine (2 mg iki hafta, sonra 3 mg 2 hafta, sonra 4 mg 4 hafta) veya placebo alması istenmiştir. Yan etkiler ve vital bulgular ile standart hematoloji ve biyokimyasal değerlerdeki değişim-

leri kapsayan güvenirlilik verileri 8 haftalık tedavi süresince toplanmıştır. İlacın primer etkinliği (başarılı seksüel ilişki) doz alındıktan sonra seksüel ilişkili yeterli rigid erekşiyon olması ve seksüel ilişkiye girilmesi olarak tanımlanmıştır. Sekonder etkinlik ise sadece oluşan rigid erekşiyon sayısını ile belirlenmiştir.

Toplam 507 olgunun 254'ü apomorfine, 253'ü placebo olmuş ve her iki grubun % 87'si 8 haftalık tedavi süresini tamamlamıştır. Apomorfine alan grubun % 24'ünde hipertansiyon, % 11'inde koroner arter hastalığı, % 10 unda diyabet ve % 5.5'inde benign prostat hiperplazisi saptanmış ve olguların % 62.6 sı bu hastalıkları için ek ilaç kullanmıştır. Tedavi grupları demografik ve ko-morbid faktörleri de kapsayan bazal bulguları yönyle gözden geçirilmiştir. Tedaviye bağlı gelişen ve tedavi grubundaki olguların % 5'den fazlasında görülen yan etkiler bulantı (% 9.8), baş dönmesi (% 7.1) ve baş ağrısı (% 6.7) iken, placebo grubunda bu oranlar sırasıyla % 0.4, % 2.4 ve % 4 olarak bulunmuştur. Çalışmadan ayrılan toplam 66 olgudan 16 sı (12'si apomorfine ve 4'ü placebo grubundan) ilaç yan etkileri nedeniyle çalışmaya bırakılmışlardır. Placebo ve tedavi grubundan 3 er olguda ciddi ilaç yan etkileri saptanmış ve bu olguların 2'sinde (placebo ve apomorfine 4

mg) saptanan yan etkinin tedaviye bağlı olduğu 4'ünün ise tedaviye bağlı olmadığı saptanmıştır. Tedavinin sonlandırılması ile yan etkiler kaybolmuştur. Yan etki görülmeye sıklığı 4 mg apomorfine alanlarda 2 ve 3 mg alanlara göre daha yüksektir.

Apomorfine tedavisi alanlarda toplam başarılı seksüel ilişki oranı % 38 bulunurken, placebo grubunda bu oran % 28 bulunmuştur ($p=0.001$). Apomorfine 2 ve 3 mg alan grupta başarılı seksüel ilişki oranı % 35 iken, placebo grubunda % 26 bulunmuştur ($p=0.002$). Ayrıca Apomorfine 2 mg'in etkinliği de placebo grubundan daha yüksektir ($p=0.007$). Sekonder etkinlik oranı ise tedavi grubunda % 62 iken placebo grubunda % 55 bulunmuştur ($p=0.021$).

Sonuç olarak Avrupa'da yapılan ilk çok merkezli Apomorfine etkinlik ve güvenirlilik çalışmasından elde edilen bulgular daha önce Amerika ve Kanada'da yapılan çalışmaların sonuçları ile oldukça uyumlu bulunmuştur.

Doç. Dr. Ramazan Aşçı
*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı*

Hemospermili ilişkili testis seminomu

J. Vilandt, J. Sonksen, K. Mikines, S. Torp-Pedersen, Colstrup
BJU International 2002; 89: 633

OLGU SUNUMU

Tekrarlayan monoseptomotif hemospermili epizodları olan 2 hasta sunuluyor (29 ve 58 yaşlarında). İlkinde klinik muayenede USG ile de tanısı doğrulanmış sağ testis tümörü mevcut. İkincisinde ise palpe edilebilen bir testis tümörü olmamasına rağmen, USG ile sol testis parankiminde düzensiz hipodens alanlar görülüyor. Cerrahi müdahale esnasında her iki hastaya frozen section'da malignite olması nedeniyle orşiekktomi yapıldı. Histolojik tanıları seminoma idi. Kontralateral biyopside karsinoma insitu yoktu. Her iki hastanın da TRUS biyopsisinde prostat ve seminal veziküllerde kalsifikasyonlar izlendi. Her iki hastanın da üriner analizleri, CT ve PA akciğer grafileri normal idi. Orşiekktomi sonrası genç hastada hemospermii tekrarlamazken yaşlı olanda iki kez tekrarladı.

YORUM

Normalde hemospermii benign olarak kabul edilir ve 40 yaşın altında malignensi ile ilişkilendirilmemektedir. Leary ve Aquilo, klinik araştırmaların gereklili olmadığını öne sürmektedir. Testis tümörü ile ilişkili hemospermii bulunması oldukça seyrektrir. Hope-Stone ve ark. 35 yaşın üstünde 282 testis tümörlü hastanın 1'inde hemospermii meydana geldiğini rapor etmişler. Sunulan hastalar hemospermii ile başvurmuşlar, testiküler tümör muayene ve ultrasonografik araştırmalarla tespit edilmiş.

Eskiden prostat ve seminal veziküllerdeki kalsifikasyonların bulunması hemospermii ile ilişkilendirilirdi. Bununla birlikte sunulan hastalardan birinde cerrahi müdahale sonucu hemospermii'nin azalması, hemospermii ile se-

minoma arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir.

Hemospermii ve testiküler kanser arasındaki ilişkini çok seyrek görürmesine rağmen; hemospermii olan hastalarda palpasyon ve USG'yi de içeren dikkatli bir klinik araştırma yapılmasını önemle tavsiye ediyoruz.

Kaynaklar

1. Jones DI. Hemospermia:a prospective study Br J Urol 1991; 67:88-90.
2. Leary FJ, Aquilo JJ. Clinical significance of hematospermia. Mayo Clinic Proc: 1974; 49:815-7.
3. Hope-Stone HF, Blandy JP ,Dayan AD. Treatment of tumours of testis. Br Med J 1963; 1:984-9.

Özetleyen: Dr. Gökhan Özmen
*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Üroloji Kliniği*

Sünnetin erkek seksüel fonksiyonu üzerindeki etkileri: Bir mitin yıkılması

*S. Collins, J. Upshaw, S. Rutchik, C. Ohannessian, J. Ortenbere and P. Albertsen
The Journal of Urology; Vol.167, 2111-2112, May 2002*

Sünnet antik çağlardan beri yapılagelmektedir. Son yıllarda yenidoğanlarda sünnet endikasyonları tartışılmakta olmasına rağmen ABD'de hala yaygın olarak uygulanmaktadır (ABD doğumlu erkeklerin % 77'si sünnetlidir). Bu işlem dini nedenler, fimozis, rekürren balanit ve estetik amaçlar dışında erişkinlerde nadiren uygulanmaktadır.

1878'de sünnet empatans için bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Bu 19. yüzyıl görüşünün aksine modern literatür sünnetsizlerde daha fazla sensitivite ve seksüel doyum olduğunu bildiren anekdotal bildirilerle doludur. Bu karşıtlıklar nedeniyle sünnet gereken bazı erkekler bu işleme isteksiz davranabilirler. Bildiğimiz kadarıyla sünnetin seksüel fonksiyonu etkilediği fikrini destekleyen yada çürüten prospektif bir çalışma yoktur. Bu soruyu cevaplamak amacıyla bir prospektif çalışma düzenledik. Bu çalışmada sünnet yapılan erkeklerde, sünnet öncesi ve sonrasında seksüel fonksiyonu The Brief Male Sexual Function Inventory (BMSFI) kullanarak karşılaştırdık.

Materyal ve Metod

Bu araştırma, çalışmaya katılan birimlerin kurallarına uygun onaylar alınarak 1999 - 2001 yılları arasında gerçekleştirildi. Büttün hastalar 18 yaşın üzerinde, heteroseksüel, seksüel olarak aktif ve erekşiyonu kolaylaştırılmak için herhangi bir ilaç yada cihaz kullanmayan erkeklerdi. Seksüel partnerleriyle görüşülmemi. Çalışmaya katılan bütün hastalardan bilgilendirilmiş hasta onayı alındı.

Çalışmaya katılan kişilerden önce rutin

ürolojik anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Daha sonra BMSFI formu verildi. BMSFI formu temel olarak 5 konu hakkında bilgi edinmek amacıyla oluşturulmuştur. Bu form cinsel dürtü, erekşiyon, ejakulasyon, cinsel sorun değerlendirmesi ve genel doyumlarındaki sorulardan oluşmaktadır.

Bu form birkaç dilde hazırlandı ve hastalarımızın anlayabileceği kadar basit sorulardan oluşan için seçildi. Postoperatif minimum 12 hafta sonra form yeniden verildi. Bu sürenin hastaların seksüel fonksiyonunun tam olarak dönmesi için yeterli olduğu düşünüldü.

5 ayrı alandaki skorlar toplanarak bileşik skor elde edildi. Bu skorlar Wilcoxon rank test ile analiz edildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan 15 erkeğin hepsi takipte tutulabildi. Sünnet 10 hastada fimozis nedeniyle, 1 hastada parafimozis nedeniyle, 3 hastada rektürren balanit 1 kişide ise kozmetik nedenlerle yapıldı. Ortalama yaşı 36.9 ± 12.0 yıl, ortalama takip süresi 24 ± 13.6 hafta idi. Sünnetler yapan cerrahın tercihine göre sleeve veya dorsal slit teknüğine göre yapıldı. Hiçbir hastada postoperatif ağrı dışında penil hipoestezi veya başka herhangi bir komplikasyon görülmedi. Hastalardan postoperatif en az 4 hafta cinsel ilişkiden kaçınmaları istendi.

Sünnet öncesi ve sonrası cinsel fonksiyon skorlarında hiçbir parametrede istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Tartışma

Bizim bilgilerimize göre sünnet öncesi ve sonrası erkek seksüel fonksiyon parametrelerini karşılaştıran ilk prospektif çalışma

budur. BMSFI parametrelerinin hiçbirinde istatistiksel anlamlı fark tespit etmedik. Sünnetten sonra glans penis cildinde zamanla bir miktar kormifikasyon gelişir. Teorik olarak bu değişikliğin taktil ve erojen duyların algılanmasında azalmaya neden olacağı öne sürülmüştür. Son zamanlarda Laumann ve ark. sünnetsiz kişilerin sünnetli kişilere göre seksüel problemlere daha yatkın olduğunu bildirmiştir*. Bu gibi raporların tersine, yenidoğan sünneti yapılmış erkeklerde, erojen duyunun artacağı umuduyla prepusiyum restorasyon operasyonlarına artan bir ilgi vardır.

Bu çalışmanın metodolojisinden kaynaklanan kısıtlamaları vardır. BMSFI prematür ejakulasyon hakkında spesifik bilgi vermediği ve tedaviden kaynaklanan değişiklikleri tespit etmedeki sensitivitesi nedeniyle eleştireilmektedir. Ayrıca bizim sünnet ettiğimiz kişilerin çoğunun sünnet öncesi prepusiyum ile ilgili problemleri mevcuttu. Bu prepusiyumun seksüel duyarlığını azaltmış olabilir. Daha iyi bir çalışma hastalık nedeniyle değil dini yada kozmetik nedenlerle yapılan sünnetlerle düzenlenebilir. Ayrıca neonatal sünnetleri prospektif bir çalışma dizayn etmek güç olduğu için çalışmamıza almadık. Bununla beraber, gözlemlerimizin sünnet ve seksüel fonksiyon ile ilgili ilerideki çalışmalar için temel oluşturacağına inanıyoruz. Sünnetten sonra bazı duylarda ölçülebilir değişiklikler olabilir fakat biz bunun klinik olarak önemli olmadığını düşünüyoruz. Bu çalışma ilerde herhangi bir nedenle sünnet olacak erkeklerin cinsel fonksiyonlarında bozulma olmayacağı yönünde güven duymalarını sağlayacaktır.

Op. Dr. Metin Öztürk

Doç. Dr. M. İhsan Karaman

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. Üroloji Kliniği

*Çevirenin notu: Bu cümlenin orijinal makalede "more recently, Laumann et al reported that uncircumcised men were actually more prone to have sexual difficulties than uncircumcised peers." şeklinde yazılmış olmasına rağmen, bir baskı hatası olduğu düşünüülerek yukarıdaki şekilde çevrilmiştir.

Klitoral elektromyografi

Uğur Yılmaz, Ahmet Soylu, Cemal Özcan, Özden Çalışkan
Journal of Urology, Vol 167, 616-620, February 2002

Klitoris seksüel uyarılmaya artan kan akımı ve oluşan erekşiyonla kadın seksüel cevabının önemli bir bileşeni olup orgazmdaki rolü önemlidir. Çeşitli çalışmalarla klitoris ve penisin histomorfolojik benzerliği ve seksüel uyarıya cevaplarının fizyolojik özelliklerindeki benzerlikleri gösterilmiştir. Nörojenik uyarıma sonucu klitoral düz kas tonsundaki azalma kan akımının artmasına ve klitorisin genişlemesine neden olur. Klitoral ve vajinal yetmezlik sendromları, iliohipogastrik-pudendal arteriel yataktaki aterosklerozise sekonder azalmış genital kan akımıyla beraber klitoral vasküler ve trabeküler düz kaslardaki aterosklerotik değişikliklerle direkt ilişkilidir ve seksüel uyarıya normal gevşeme ve genişleme cevabını engeller. Bu nedenle klitoral düz kas tonusunun değerlendirilmesi kadın seksüel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde faydalı bir tanı aracı olabilir.

İlk olarak Wagner ve arkadaşları tarafından tanımlanan penis korpus kavernozumundan kaynaklanan elektromyografik aktivitenin erkek erektil disfonksiyon değerlendirmesindeki önemi bir çok ardışık çalışmaya gösterilmiştir. Ayrıca uyarılmış kavernöz aktivitenin erektil disfonksiyonlu hastalarda penisin otonomik inervasyonunu daha doğru olarak değerlendirdiği öne sürülmüştür. Biz bu çalışmada penis korpus kavernozumundaki gibi klitoris korpus kavernozumundaki spontan ve uyarılmış elektromyografik aktiviteyi değerlendirdik.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda 20-40 yaş arasında (ortalama 34 yaş) katılan 11 sağlıklı kadın gönüllünün hiçbirinde mesane, barsak hastlığı veya seksüel disfonksiyon yoktu ve eşleriyle düzenli cinsel ilişkileri vardı. Gönüllülere ilk elektrofizyolojik test sonrası klitoral genişleme karşılık klitoral elektromyografik aktivite kaydındaki muhtemel değişikliklerin değerlendirilmesi için klitoral seksüel uyarı yapması veya intrakorporeal prostaglandin E1 injeksiyonu yapılması teklif edildi fakat hiçbir kişi kişisel veya psikososyal nedenlerden dolayı böyle bir değerlendirmeyi kabul etmedi.

Tüm sujetlere kapsamlı sistemik muayene yapıldı ve sinir iletim çalışmaları somatik nöropati araştırıldı. Tüm sujetler ortostatik baş dönmesi, vazomotor, sudomotor, pupillomotor, mesane, barsak ve sekremotor değişiklikler gibi sistemik bulguların sorulması ve sistematik muayenede ortostatik hipotansı-

yon ve elektrokardiyografi ölçümlerini içeren testler ile otonomik nöropati açısından değerlendirildiler. Sinir ileti çalışmalarında anormal bulgular olması çalışmadan çıkarılma kriteriydi.

Nörofizyolojik testler sessiz, ortalama 20-22°C derece ısında bir ortamda supin pozisyonda uygulandı. Sujeler antikolinergic veya otonom sinir sistemini etkileyen ilaçlar almamıştı, test sırasında dikkatleri açıktı. Tüm testler 8 kanallı MEM 4200K EMG/EP makinasyonu (Nikon Kohden, Tokyo, Japonya) yapıldı. Bir konsantrik iğne elektrod mons pubis ve sağ labium minus üzerinde glansın gerisindeki sağ klitoris korpusu içine, diğer konsantrik iğne elektrod klitorisin 2-3 cm üzeri mons pubiste cilt altına 1 cm kadar sokuldu. Genital sempatik deri cevabının kaydı için mons pubisin üzerine aktif ve anterosuperior iliak spinaya pasif, el ve ayak sempatik deri cevabının kaydı için sağ el ve sağ ayak palmar yüzlerine aktif, dorsal yüzlerine referans olmak üzere birer çift elektrod yerleştirildi. Sempatik sinir sistemini uyarmak için sol median sinir trasesine 1 adet bipolar stimülör yerleştirildi.

Elektrodlar yerleştirilip 10 dakikalık dinlenme periodundan sonra 30 dakikalık el, ayak ve genital bölgeden elektrodermal aktivite ve klitoristen spontan elektromyografik aktivite kaydedildi. Dakikadaki spontan klitoral ve elektrodermal aktivitelerin frekansı ve amplitüdü (her dalganın pozitif ve negatif pikleri arasındaki ölçüm) kaydedildi. Testedilen bütün sahalarda spontan aktivitenin yanında bir soruya cevaplama, matematik problemi çözme, dikkat toplama veya öksürme gibi uyarılar sırasında da kayıt alındı. Spontan elektrodermal ve elektromyografik aktivite kaydı sonrası sol median sinir 15-20 mA şiddetinde 6-10 kez elektrikle uyarıldı ve uyarılmış aktivite kaydı yapıldı. Dalga formlarının en kısa latans ve en yüksek amplitüd değerleri sempatik deri cevabı ve uyarılmış klitoral aktivitenin latans ve amplitüdü olarak ölçüldü. Tanımlayıcı bir çalışma olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Bulgular

Tüm gönüllülerde otonom sinir sistemi veya fiziksel muayenede bir anomali, somatik nöropati, diabetes mellitus, ürolojik, jinekolojik ve nörolojik hastalık yoktu. Pudendal, median, ulnar, posterior tibial ve sural sinirlerin kortikal uyarılmış potansiyelleri hepsinde normaldi. Spontan elektromyografik aktivite

klitoris korpusundan kaydedildi fakat cilt altına yerleştirilen konsantrik iğne elektrottan kaydedilemedi. El, ayak ve genital bölgeyi kapsayan tüm dermal sahalarda spontan elektrodermal aktivite görüldü. Kaydedilen klitoral elektromyografik aktivite penil kavernöz dokudan kaydedilenlere benzemeyen yavaş ve hızlı aktivitelere oluşan düzensiz dalgalandı. Sujelere dikkat çekici sorular sorulduğunda veya öksürtüldüğünde spontan klitoral ve tüm bölgelerdeki elektrodermal aktivite frekansları ve amplitüdderi arttı. Sol median sinirden uyarı sonucu cilt altı konsantrik elektrod hariç tüm bölgelerde uyarılmış aktivite görüldü. Uyarılmış aktivitelerin latans ölçümleri benzerdi fakat uyarılmış klitoral aktivite amplitüdü sempatik deri cevabı amplitüdlerinden düşüktü.

Tartışma ve Sonuç

Baskın ve ark. kadın corporeal cisminin düz kas ve kan dolan sinüzoidleriyle yapısal olarak erkeğinkine tam benzerliğini göstermişlerdir. Klitoriste nitrik oksit sentaz izoformlarının anatomik lokalizasyonu ve görünümü bu organda nitrik oksidin üretildiğini, klitorisin erektil fizyolojisi gibi klitoral düz kas aktivitesinin modülasyonunda da rol alabileceğini işaret etmektedir. Erkek seksüel aktivitesine benzer şekilde seksüel uyarı sonucu anterior vajinal duvar ve klitoriste kan akımı artar.

Kadın seksüel uyarılmasında klitorisin somatosensöriyel ve otonomik inervasyonunun önemli bir rolü vardır. Glans penisteki gibi klitoris etrafında pudendal sinirden orijinli sinirlerin geniş dağılımı, glans klitorisin dorsal yüzünde veya üzerinde yoğun inervasyonu rapor edilmiştir. Bir deneysel çalışmada klitorisin dorsal sinirinin veya pélvik pleksusun uyarısı klitoral ve vajinal kapiller kan akımında artışa neden olmuştur. Bununla birlikte ventral yüzdeki nörovasküler demet uyarıldığı zaman klitoral erekşiyonun sempatik inhibisyonu dolayısıyla klitoral kan akımının azaldığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda klitorisden kaydedilen benzer elektromyografik aktivite, klitoral korpus kavernozum üzerinde tonik sempatik kontrolün belirtisi olabilir. Cilt altı ığneden elektromyografik aktivite kaydını yapamamamız kaydedilen klitoral aktivitenin genital elektrodermal aktiviteden kaynaklı artefakt veya sujetlerin işlem esnasında hareketinden kaynaklanan mekanik artefakt olmadığını göstermektedir. Gönüllüler test sırasında seksüel klitoral uyarı veya intrakorporeal prosta-

glandin E1 injeksiyonunu reddettiklerinden klitoral erekşiyon sırasında bu tonik elektromyografik aktivitenin inhibisyonunun mümkün olup olmadığını ortaya çıkarmak mümkün olmadı.

Çalışmada ayrıca elektrik uyarımı, dikkat toplama veya öksürük sonrasında uyarılmış aktivite görüldü. Bu bulgu klitoral elektromyografik aktivitenin uyarıyla el, ayak ve genital bölgelerdeki gibi artmış sempatik aktivite özelliğini gösterebilir. Uyarılmış klitoral aktivite ve genital sempatik deri cevabı latansının benzerliği gibi cilt altından aktivite kaydedilememesi klitoral ve genital sempatik deri cevabının benzer otonomik inervasyonunun mümkün olmadığını ortaya çıkarmak mümkün olmadı.

yon paternine sahip olduklarını düşündürmektedir. Ek olarak uyarılmış klitoral aktivite erkek erektil disfonksiyonunun değerlendirilmesindeki uyarılmış kavernöz aktivite benzeri bir test olarak klitorisin otonomik inervasyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu hipotezi destekleyecek otonomik disfonksiyonlu hasta gruplarını kapsayan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Dorsal klitorisin sinir uyarısıyla yapılan pudendal somatosensör testler klitoral duysal inervasyon hakkında değerli bilgiler sağlar. Kadın cinsel disfonksiyonundaki bir çok çalışma seksUEL uyarı sonrası klitoral ve vajinal kan akımı parametrelerini ölçmektedir ve

bu yöntemler erkeklerde vaskülojenik erektil disfonksiyona benzer şekilde kadın seksUEL disfonksiyonunun vaskülojenik tipini açıklayabilir. Sunduğumuz bu yeni yöntemle kadın seksUEL disfonksiyonundaki patofizyolojilerin içinde nörojenik ve korporeal faktörleri değerlendirmek mümkün görünmektedir. Klitoral elektromyografi klitorisin otonomik inervasyonunu değerlendirebilecek yeni bir test olup kadın seksUEL fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Dr. Ahmet Soylu
asoylu@inonu.edu.tr
İnönü Üniversitesi Tip Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Medikal fotoğrafçılık: Etik, hasta oluru ve interseks hastası

S. Creighton, J. Alderson, S. Brown and C. L. Minto
BJH International (2002), 89, 67-72

Giriş

Medikal fotoğraflar, tıp dergi ve kitaplarında hemen dikkati çeker. Tıp eğitimi için önemi yadsınamaz. Klinisyenlere yararlı olabilen bu fotoğraflardaki hastalar, birey olarak çok az ilgi çekicidir. Fotoğraftaki hasta, yaşayan ve hissedilen bir insan değil, genellikle ilginç bir olgu veya sıra dışı bir bulgu olarak görülür. Birçok hekim, bu fotoğraflar için hastanın oluru alınıp alınmadığının farkında bile değildir. Çekilen fotoğrafın hasta ve ailesi üzerinde olumsuz etkileri konusunda bilgi yoksunluğumuz, tamamen çıplak görüntülenen interseks olguları için daha da dikkat çekici olabilir.

İngiltere'deki iki büyük erişkin interseks kliniklerinden elde edilen geri bildirimler, hasta fotoğraflarının uzun dönemde psikolojik hasar verdienenğini göstermiştir. Bu nedenle medikal fotoğrafçılığın prensiplerinin derinlemesine gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Medikal fotoğrafçılığın kullanımı: Özellikle dermatoloji, ortopedi, plastik cerrahi ve onkolojide sıkça kullanılmaktadır. İnterseks hastalarında medikal ve/veya cerrahi tedavi öncesi bilgi edinme ve adli yaralanma gibi durumlarda gerekli olduğu gibi, tıp kitapları, yayın ve kongre sunumlarında da eğitim amaçlı kullanılmaktadır.

Medikal fotoğrafçılığın tipleri: Medikal fotoğraf ile vücudun bir bölümü veya daha fazla bir alan görüntülenebilir, bazen de çekimin tamamen çıplak yapılması gerekebilir. Klinikte veya hastanenin fotoğraf ünitesinde, klinisyen veya fotoğrafçı tarafından çekilebilir. Hastanın fotoğraf çekilmesine göstereceği psikolojik tepki, hastalığın türüne, hasta yaşına, fotoğrafı çekilen bölgeye, çekim or-

tamına bağlıdır, ayrıca fotoğrafının empatisi ve duyarlılığı da önemlidir.

Medikal fotoğrafçılıkta iyi klinik uygulamalar için standartlar: Medikal fotoğrafçılık ve imajın olası kullanımları için protokol ve formlar geliştirilmelidir. Fotoğrafın her kullanımı için hastadan bilgilendirilmiş olur alınmalıdır. Çekim öncesi hasta tam ve ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmelidir. Hastadan alınan izin onun tarafından herhangi bir zamanda iptal edilebilir. Fotoğraf eğitimli bir kişi tarafından uygun bir ortamda çekilmelidir. Hasta haklarına ve saygınlığına önem verilmelidir. Tüm görüntüler kontrol edilen ve düzenlenen güvenli bir alanda saklanmalıdır. Kimlik gizliliği için mümkün olan en küçük alanın çekimi yapılmalı, gözlerle bantlama veya karartma yapılmamalı, yüz gerekmedikçe görüntülenmemelidir. Çekilen fotoğrafların saklanması, çoğaltılmaması ve kullanılmasını kontrol eden bir ünite gereklidir.

Fotoğrafların konsültasyon, yayın ve bilimsel kongreler gibi farklı ortamlarda kullanılması, böyle bir ünitenin kontrolü altında olmalıdır.

Klinik perspektifler: İnterseks hastaları için geniş bir klinik spektrum söz konusudur. Genel olarak ambigius ve anambigius olmak üzere ikiye ayrılır. Toplumdaki yüzdesi % 0,1-2 arasında değişmektedir. Ambigius olanlar klinik olarak ne tam bir erkek ne de tam bir kadın genitallerine sahiptir. Anambigius erkek fenotipinde 46XX, dişi fenotipinde 46XY karyotipi bulunabilir. İnterseks hastası ile doktor arasındaki ilişkiyi bozabilmekte ve uzun dönemde psikolojik travmaya yol açabilmektedir. Fotoğraf isteği dikkatlice ve mutlaka gereklilik halinde yapılmalıdır. İnterseks hastalarının ve çocukların genital bölge fotoğrafları mümkünse genel anestezi altında çekilmelidir. Fotoğraf, interseks hastası ile doktor arasındaki ilişkiyi bozabilmekte ve uzun dönemde psikolojik travmaya yol açabilmektedir. Fotoğraf isteği dikkatlice ve mutlaka gereklilik halinde yapılmalıdır. İnterseks hastalarının ve çocukların tamamen çıplak fotoğrafları çekilmemelidir. Eğitici ve bilgilendirici olmadığından eğitim ve yayın için kullanılmamalıdır.

Fotoğrafın hasta üzerindeki psikolojik etkisi: Bu hastalar kendilerini garip birer yaratık gibi duyumsarlar ve özgüvenler sorunları yaşarlar. Çekim hakkında hastanın bilgilendirilmesi ve kendilerini tanımlayan görevnümelerinin öne çıkarılması utanma ve kızgınlık duygularına neden olmaktadır, hafızalarında yer etmektedir. Ayrıca bu kişiler kenar resimlerini gördüklerinde geçmişteki konfüzyon ve üzüntülerini tekrar yaşamaktadırlar. Hasta bu fotoğraf deneyiminden kendisini tedavi eden hekimi sorumlu tutabilmekte ve klinisyenin gözünde hiçbir değerinin olmadığını düşünebilmektedir.

Sonuç

Medikal fotoğrafçılığın bir bölümü yayın ve olgu sunumu için gerekli olabilir ancak hastanın tedavisi için zorunlu değildir. Hasta ve ailesi üzerinde olumsuz etkileri göz önünde bulundurarak fotoğraf çekimi için ayrıntılı bilgilendirilmiş olur formu mutlaka doldurulmalıdır. Özellikle interseks hastalarında bu konuda daha hassas olunmalıdır. Çekilen fotoğraflar güvenli bir şekilde arşivlenmelidir. İnterseks hastalarının ve çocukların genital bölge fotoğrafları mümkünse genel anestezi altında çekilmelidir. Fotoğraf, interseks hastası ile doktor arasındaki ilişkiyi bozabilmekte ve uzun dönemde psikolojik travmaya yol açabilmektedir. Fotoğraf isteği dikkatlice ve mutlaka gereklilik halinde yapılmalıdır. İnterseks hastalarının ve çocukların tamamen çıplak fotoğrafları çekilmemelidir. Eğitici ve bilgilendirici olmadığından eğitim ve yayın için kullanılmamalıdır.

Uz. Dr. Aykut Kefi
Dr. Bora İrer
Dokuz Eylül Üniversitesi Tip Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Yaşlanan erkekte seks hormon düzeyleri ve seksüel aktivitenin klinik ilişkisi

HS Ahn, CM Park ve SW Lee
BJU Int 2002; 89: 526-530

Yaşlanmaya bağlı olarak gonadal fonksiyonlarda bozulma olduğu, bunun sonucunda da cinsel ilgi ve davranışlarında, dolayısıyla da erektil fonksiyonlarda azalma meydana geldiği gösterildi. Bu çalışmanın amacı, yaşlanma ile testosterone düzeylerindeki değişimi ve seks hormon düzeyleri ile cinsel fonksiyonların ilişkisini saptamaktır.

Hastalar ve Yöntem

Alt üriner sistem yakınıması ile başvuran ve en az 1 yıldır düzenli bir cinsel yaşamı olan 213 erkek hasta çalışmaya alındı. Cinsel fonksiyonlar IEFF ile değerlendirildi. Tüm hastalardan sabah 8.00-9.00 arasında total testosterone (TT), serbest T (ST) ve SHBG için kan alındı. Hormonal düzey ve IEFF'nin 5 sorusundaki değişim (erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, cinsel istek, cinsel ilişkiden tatmin, ve genel tatmin) ile yaş arasındaki ilişki yaş gruplarına göre analiz edildi.

Bulgular

Ortalama TT ve ST düzeyleri 70 yaş üzerindeki hastalarda % 17 ve % 36 oranında azalma gösterirken SHBG düzeyleri ise % 21 civarında artış gösterdi. Ancak sadece ST ve SHBG düzeylerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlandı. Yaş ile ST korelasyonu SHBG'e göre için daha yakındı.

Total IEFF skoru yaşlanmaya anamli olarak azaldı. Erektil fonksiyon ve orgazm her dekat için devamlı bir azalma gösterdi. Ancak cinsel istek sadece 40 yaş altı ve 40 yaş üzeri gruplar arasında farklıydı, 40 yaş üzerindeki hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında fark saptanmadı. Cinsel ilişkiden tatmin yaşlanmaya değişmesine karşın, seksin bütünü için genel tatmin de bir değişme saptanmadı. IEFF'nin bu 5 sorusu arasında erektil fonksiyon en anamli değişimi gösterdi. Bu fark 50 yaş altı ve 50 yaş üzeri hasta-

larda çok belirgindi.

TT, IIEF'nin 5 sorusunun herhangi birisi ile korele bulunmadı. ST, anamli derecede erektil fonksiyon ve orgazmik fonksiyon ile korele iken, SHBG ise sadece orgazmik fonksiyon ile korele bulundu. ST ve SHBG cinsel istek ile anamli korelasyon göstermedi. Bu nedenle, serbest T düzeyi cinsel istekte en yakın korelasyona sahip parametredir.

Tartışma

Yapılan çalışmalarla, 25 yaşına göre 75 yaşındaki sağlıklı erkeklerde ortalama serum T düzeyleri yaklaşık % 30 oranında azalırken ortalama serum ST düzeyleri % 50'nin üzerinde bir azalma göstermektedir. Mevcut çalışmada da, 70 yaş üzerindeki erkeklerde TT ve ST düzeyleri sırasıyla % 17 ve % 36 oranında azalma saptanırken, SHGB düzeyinde ise % 22'lik bir artma görüldü. ST düzeyindeki belirgin azalma SHBG bağlama kapasitesindeki yaşla ilişkili artışın bir sonucudur. Bu çalışmada, yaşlanma sonucu erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon ve cinsel ilişkiden tatminin anamli olarak azalmasına bağlı total IEFF skoru da azalmıştır. Diğer çalışmaların aksine, cinsel istek 40 yaş sonrasında değişim göstermedi. Bu farklılık, muhtemelen Kore toplumu ile Batı toplumu arasındaki kültürel farklılığa bağlıdır. Korede bir şeyi açıkça istememe erdem sayılır (özellikle artan yaşıta seks istememe). IEFF'nin erektil fonksiyon sorusu önceki çalışmalarla da uyumlu olarak yaşlanmaya en anamli değişime uğrayan durumdur. Yani yaşlılık en önemli risk faktörüdür.

Penil ereksiyonun, testosterona bağımlılığı yaygın bir kanaattir. Adult erkeklerin kastrasyonunun ereksiyonu bozduğu genellikle doğrudur. Bununla birlikte, bir çalışma da odyoviziel seksüel stimülasyon prostat kanserine bağlı kastre edilmiş 16 erkeğin 4 içinde

fonksiyonel ereksiyon oluşturdu. Bu erkeklerin hepsinde ereksiyon olmayanlara göre daha düşük oranda T düzeyleri vardı. T ve cinsel fonksiyon ile ilgili klinik çalışmaların çoğu, T'nin anamli derecede cinsel isteği artttığı ve erektil fonksiyon üzerinde çok az etkiye sahip olduğu gösterilmesine karşın mevcut çalışmada en yakın korelasyon ST ile erektil ve orgazmik fonksiyonlar arasında saptandı, diğer fonksiyonlar ile anamli bir korelasyon bulunmadı.

Rat çalışmalarına dayanarak, erektil fonksiyon üzerinde androjenlerin primer etkisinin NO sentezinin sentezini stimüle etmesi olduğu kabul edilmektedir. Kastrasyon ayrıca korpus kavernozumu innerve eden NO-sentaz içeren sinir liflerini azalttı, izole korpus kavernozum striplerinde non-adrenerjik non-kolinerjik sinirlere bağlı aktarılan relaxasyonu ve alfa adrenerjik stimülasyona reaktiviteyi artttı. Ayrıca, kastrasyon rat penislerinde düz kas hücrelerinin programlı hücre ölümünü de artttı. Bu durum, düz kas gelişiminin ve fonksiyonel bütünlüğünün idamesinde androjenlerin önemli bir rolü olabildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, Koreli erkeklerde serbest T düzeyleri yaşlanma ve cinsel aktivite ile yakın olarak ilişkilidir. Önceki çalışmaların tersine, serbest T ve SHBG cinsel istekten daha çok orgazmik fonksiyon ve/veya erektil fonksiyon ile korele idi. Erektil disfonksiyonlu hastaları değerlendirmek için seks hormon düzeyleri ile ilgili detaylı bir çalışma gereklidir.

Çeviren:

Doç. Dr. Ali Atan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği

Erektil disfonksiyonu bulunan erkeklerde teşhis edilmemiş prostat kanseri prevalansı

K. Sairam, E. Kulinskaya, G.B. Boustead, D.C. Hanbury, T.A. McNicholas
BJU International, 89, 261-263; 2002

Erektil disfonksiyon (ED)'un yıllık insidansı her dekatta artmaktadır. ED'li hastaların % 27'sinde düşük testosteron (T) düzeyleri saptanırken bu hastalardan bazıları ED tedavisi için testosteron almaktadır. Prostat kanseri androjen bağımlıdır ve klinik çalışmalar testosteron uygulamasının ardından okkult hastalığın progresyon gösterdiğini belirtmektedir. Bu nedenle testosteron tedavisi başlanmadan önce prostat kanseri mutlaka dışlanmasıdır.

ED'lu erkeklerin prostat kanseri yönünden taranması gerekliliği henüz açıklık kazanmamıştır. Bu проспектив的研究中, ED'lu erkekler, prostat kanseri teşhis için PSA ve DRE kullanılarak araştırılmıştır. Bu çalışmada ED'lu 127 erkeğin PSA düzeyleri ölçülteleri PSA'sı yüksek olan tüm hastalara, biyopsi uygulamasından önce PSA tekrar yapıldı. Nodül, endurasyon ve şekil bozukluğu anormal DRE bulguları olarak kabul edildi.

Sedoanaljezi altında TURS eşliğinde sextant, gerkekle ek kor biyopsileri alındı. Histopatoloji gleason derecelene sisteme göre yapıldı. Kanser teşhis edilen hastalara; yaşılarına, komorbiditelerine, tümörün stage ve grade'ine göre tedavi seçenekleri önerildi. Tüm hastaların T düzeyleri 08:00 ila 11:00 saatleri arasında ölçüldü.

127 hastanın 26'sı 50 yaşın altındaydı ve normal DRE ve PSA düzeylerine sahipti (<4 ng/ml). Diğer 101 hasta 50 yaşın üzerindeydi. Bunların 20'sinde anormal PSA düzeyi, 3'tünde anormal DRE ve DRE'si anormal olanların ikisinde de aynı

zamanda anormal PSA düzeyleri mevcuttu; bu iki hastada biyopsi sonuçları kanser olarak değerlendirildi. Anormal DRE'si olan üçüncü hastaya meseane kanseri nedeniyle endoskopik cerrahi uygulandı, bu hastanın PSA'sı 1.5 ng/ml idi.

Anormal PSA düzeyi olan 20 hastanın 11'i biyopsiyi kabul etti, 4'ünün önceki biyopsileri benign olzellikteydi. Üçüncü biyopsiyi reddetti ve PSA takibi实现了。Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olan iki hastada antibiyotterapi sonrasında PSA düzeyleri normale döndü. Patoloji sonuçları, biyopsi yapılan 11 erkeğin altısında benign histopatolojik doku, beside prostat ca olarak bildirildi. PSA düzeyi ve düşük serum T düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı

(Spearman'S test p=0,694, r=0,035). Erkeklerin çoğunda anormal PSA düzeyleri yaşamın her dekadında artmasına rağmen anormal PSA düzeyi varlığı yaşla korele değildi.

Bilgilerimize göre, ED ile gelen hastalarda prostat ca prevalansını açıklayan çalışma yoktur. Bu tür bir prevalansı belirleyen bir çalışma düşük serum T düzeyi olan erkekleri kapsamaktadır. Aynı çalışma düşük serum T düzeyi olan erkeklerde biyopsiyle belirlenmiş prostat ca'nın daha yüksek prevalansa sahip olduğunu ve bu tür tümörlerin daha agresif seyredebileceğini belirtmektedir.

İngiliz genel populasyondaki PSA ve DRE kullanılarak yapılan taramalarda prostat ca saptama oranları, % 1.7-2'dir (14-15). Bu çalışmada

kanser saptanma oranı, % 1.7'lik saptama oranına göre anlamlı derecede yüksektir. Bu saptama oranına rağmen (binomial test p=0,029), diğer yerlerde belirtilen % 2.1-5.8'lik saptama oranlarına göre anlamlı derecede yüksektir (% 3 için p=0,187, % 4 için p=0,379).

Güncel veriler, erkeklerdeki ED'un sebeplerinde ve tedavisinde androjenlerin rolünü belirlemek için uygun değildir. Morgentaler ve ark, seksüel disfonksiyonla gelen hipogonadal erkeklerde yaptıkları çalışmalarında düşük T düzeylerinin PSA düzeylerini etkileyebileceğini ileri süremlerdir. Monda ve ark, klinik olarak lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uygulanmış erkek cohortunu incelemişler ve serum total T ve PSA düzeyleri arasında korelasyon bulamamışlardır.

Bu çalışmadaki %5'lik prevalans oranını istatistiksel olarak yüksek olmasa bile, T tedavisi önerileceğe klinik olarak uygundur. Prostat kanseri teşhis edilmiş beş erkeğin üçü kafkas ve ikisi afro-karayıplıydı. Prostat ca prevalansı afro-amerikalı ve afro-karayıplı erkeklerde daha yüksektir.

Sonuç olarak normal erkek populasyonuna göre, ED'lu erkeklerdeki prostat kanseri daha sık deildir. Bu nedenle, ED'lu erkeklerde prostat kanseri için rutin tarama endikasyonu yoktur.

Doç. Dr. Bilal Güneş
*Celal Bayar Üniversitesi Tip Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı*

Puberte sonrası saptanan inmemiş testis olgularında güncel yaklaşım

Joseph OH, Jaime Landman, Alex Evers, Yan Yan and Adam S. Kibel
T Journal of Urology; Vol. 167, 1329-1333, March 2002

Kriptorsiddi prevalansı doğumda yaklaşık % 3.4 olup büyük bir kısmı ilk 1 yıl içinde düzelmekte ve 1 yaş sonundaki insidansı % 0.8-1.5 olarak saptanmaktadır. Bu yaştan sonra ise spontan düzelleme çok nadirdir. Germ hücreli tümörlerin ise % 10'unun kriptorsidik testislerden kaynaklandığı bilinmektedir ve kriptorsiddi olgularında da germ hücreli tm gelişmeli riski normallere oranla yaklaşık 3-14 kat daha fazla olmaktadır. Ayrıca, kriptorsiddi hikayesi olan olguların % 2-3'tünde yapılan testis biyopsilerinde intratubüler germ hücreli tm saptanmıştır. Günümüzde, inmemiş testisin erken tanısı ve bu olgularda 12-18 aylık iken orşiopeksi yapılarak önemli testiküler hasar oluşturmadan tedavisi mümkün olmaktadır. Bununla birlikte az sayıdaki olguda tanı puberte sonrası konabilmekte ve bu olgularda tedavi yöntemi seçiminde değişik uygulamalar yapılmaktadır.

Cerrahi uygulaması nedeniyle oluşabilecek olan ölüm riski, testis tümöründen dolayı oluşabilecek ölüm riskini 32 yaştan sonra aşırıldan, bu yaşın altındaki post-pubertal olgulara orşiekтомi dilerlerine ise yakın gözlem önerilmektedir. Halbuki bu prensip 25 yıl önce tanımlanmış ve günümüzde

kadar hem peroperatif bakım hem de germ hücreli tümörlerin tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır.

Çalışmanın amacı postpubertal kriptorsiddide tedavi yaklaşımının ne olması gerektiğini güncel bilgilerin ışığında tekrar gözden geçirmektedir. Bu amaçla Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezinden Amerika Birleşik Devletleri'ndeki germ hücreli tm mortalitesine ait güncel bilgiler sağlandı ve 15-60 yaşları arasında her 5 yıl için hayat boyu germ hücreli tm nedeniyle olusabilecek ölüm riskleri hesaplandı. Germ hücreli tm gelişmeli riski kriptorsiddili olgularda daha fazla olduğundan, kriptorsiddili hastalarla germ hücreli tümörden ölüm riskini hesaplarken her 5 yıl için saptanan bu değer 9.7 ile (inmemiş testiste germ hücreli tm gelişmeli riski) çarpıldı.

Perioperatif mortalite ile ilgili güncel istatistikler de Amerikan Anestezioloji Derneği'nin (ASA) yarınlarından alınarak ASA riski sınıflamasına göre (I ile IV arası) orşiekтомi ile ilgili mortalite riski hesaplandı. Mortalite oranları, operatif mortalitenin germ hücreli tm nedeniyle oluşabilecek mortalite riskini aştığı yaşı hesaplamak üzere işaretet-

lendi.

Kriptorsiddi olgulardaki germ hücreli tm nedeniyle yaş bazlı mortalite riski hesaplanarak, ASA sınıflamasına göre I ve IIinci derece için orşiekтомi nedeniyle peroperatif mortalite riski olan % 0,19'a karşı işaretlendi ve bu hesaplama sonrasında orşiekтомi nedeniyle ölüm riskinin 50 yaştan sonra germ hücreli tm nedeniyle ölüm riskini aştığı görüldü. Buna karşın ASA riski III ve IV olan hastalarda ise her yaşta peroperatif mortalite riski daha fazla olduğundan bu olgularda hiçbir zaman orşiekтомinin düşünülmemesi gereği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak ASA I ve II olan olgularda 50 yaşına kadar orşiekтомi yapılması sakınca yaratmazken, III ve IV risk taşıyan olgularda gözlem en iyi seçenek olmaktadır.

Doç. Dr. Tahir Turan
*Pamukkale Üniversitesi Tip Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı*

Penil protez cerrahisi sonrası oluşan tunika albuginea defektlerinin cerrahi tedavisinde domuz ince barsak submukozal grefti kullanımı

L. Dean Knoll
Adult Urology, January 2, 2002

Penil protez implantasyonları sonrası tunika albugineada oluşan defektlere yaklaşımda zorluklarla karşılaşılmıştır. Bu defektler genellikle, bir evvelki cerrahide oluşan komplikasyonlar, enfeksiyon ve şişirilebilir protezlerin anevrizmaları sonucunda gelişir. Günümüze kadar bu defektlerin onarımında birçok sentetik ve otolog materyel kullanılmıştır. İkincil cerrahi girişimdeki yüksek enfeksiyon riski, tunika albuginea yapısına uygun olmayan greftlerin kullanımı, immunolojik yanıt ve greft kontraksiyonu gibi komplikasyonlardan dolayı bu alandaki arayışlar halen sürmektedir.

Ortalama 36 aydır 3 parçalı şişirilebilir protez kullanan 17 hasta protez malfonksiyon ile başvurdu. Dokuz hastada distal erozyon ve sekitinde anevrizmalarla bağlı tunika defektleri tespit edildi. Subkoronal veya suprapubik insizyonlar ile protezin tüm parçaları çıkartıldıktan sonra defekt tespit edildi. Bazı olgularda sirkumsizyon insizyonu ile defekte ulaşıldı. Distal erozyonlarda liyofilize intestinal greft yeni takılacak olan protezin uç kis-

mına şapka tarzında oturtuldu. Diğer tunikal yaralanmalarda ise hasarlı tunika sağlam dokuya kadar rezeke edildi ve oluşan defektin % 10'u kadar büyük alanda intestinal greft kullanıldı. Yeni üç parçalı protez takıldıktan sonra hastalara sekiz hafta protezi şişirme-meleri ve cinsel ilişkide bulunmamaları önerildi. Kontroller üç ve altıncı ayarda ve sonrasında senelik olarak devam etti. Postoperatif izlemde hiçbir sorunla karşılaşmadı.

Literatürde protez implantasyonu sonrası tunika albuginea defekt oluşumuna % 1-10 oranında rastlanmaktadır. Kullanılan liyofilize domuz ince bağırsak submukozal grefti çok çeşitli yapısal ve fonksiyonel proteinler, kollajen, fibrinopektin, beş değişik glikozaminoglikan ve TGF içermektedir. Greft çok ince fakat kuvvetlidir ve tunika yapısına uyum sağamaktadır. Hiçbir hastada immunolojik yanıt gelişmemiştir ve greft enfeksiyonlara karşı da daha dirençlidir. Greft 3-4 ay içerisinde fibrozis oluşturmadan kanlanarak reabsorbe olmakta ve sonrasında tunika al-

buginea defekti görülmemektedir.

Domuz ince bağırsak submukozal grefti uzun yıllardan beri kardiovasküler cerrahi, gastroenteroloji, dermatoloji ve ortopedide kullanılmaktadır. Greft serum fizyolojik içerişinde on dakika bekletildikten sonra her şekli alabilen ve kolayca dikilebilen bir ya-pıya kavuşmaktadır.

Penil protez operasyonları sonrası oluşan tunika defektlerinde protez çıkartıldıkten sonra doku kendiliğinden iyileşmeye bırakılınca ve de sekonder protez implantasyonu gerekligünde bu operasyonu son derece güçlendir-fibrozis ile karşılaşmaktadır. Bu defektlerin onarımıyla birlikte yapılan yeni protez implantasyonu böyle bir komplikasyonla karşılaşmamızı önlüyor olacaktır.

Doç. Dr. M. Melih Çulha
*Kocaeli Üniversitesi Tip Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı*

Sağlıklı erkeklerde erekşiyon ve flasiditede kavernöz ve sistemik kan örneklerinde düşük moleküler ağırlıklı peptid araştırılması - Yeni ayırmalı peptid gösterme teknolojisi kullanılarak deneyel bir yaklaşım

Harald Tammen, Rüdiger Hess, Stefan Ückert, Armin J Becker, Christian G. Stief,
Peter Shultz Knappe, Michael Schrader, Udo Junas
Urology 59(5): 784-789, 2002

Penil korpus kavernosum ve damarsal düz kas tonusunun ayarlanması, çeşitli lokal veya merkezi olarak damar endoteli veya sinir kaynaklı üretilen transmitterlerin ve etkin maddelerin kontrolü altında fizyolojik bir mekanizmadır. Günümüze kadar ortaya konan erekşiyon fizyolojisinin haricinde halen daha başka nonadrenerjik- nonkolinerjik mekanizmalarında etkinliği halen aydınlatılmayı bekleyen konular arasındadır. Fonksiyonel ve immuno-kimyasal araştırmalar, nöropeptid Y, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) ve kalsitonin-genı bağımlı peptid gibi çeşitli peptid ve polipeptidlerin erekşiyon fizyolojisinde ve belki de patofizyolojisinde rol oynadıklarını göstermektedir. Ayrıca organların ve hücrelerin normal fonksiyonları için aralarındaki etkileşimde peptidlerin hücre dışı bölgeye veya vücut sıvularına salınınmının oynadığı büyük rol kabul edilmiş bir gerçektir.

Son yıllarda korpus kavernosun fizyolojisi konusundaki araştırmalarla serum endotelin I ve 2, insan büyümeye hormonu, anjiotensin II ve vasopresinin sağlıklı bireylerin serum ve korpus kavernozumlarında tımesans, erek-

sion ve detumesans dönemlerindeki etkileri konusunda çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Ancak bu araştırmaların hepsinde kullanılan yöntemler (radioimmunoassay, immunoradiometric assay (IRMA), enzim bağımlı immonosorbent assay) kendi içlerinde testin duyarlılığı ve çapraz etkileşim duyarlılık açılarından sınırlı sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle peptidlerin vücut sıvularındaki etkilerinin irdelemesi açısından alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Ayırmalı peptid gösterme teknolojisi (differential peptide display technology- DPD), hücreyi sıvılarda ve hücre ekstremlerinde peptid ve küçük proteinlerin görüntülenmesini ve ölçümünü sağlayan yeni bir teknik olup laboratuar kullanımına sunulmuştur.

Bu çalışmaya normal erektil fonksiyonu olan 5 sağlıklı gönüllü, yazılı izinleri alınarak dahil edilmiştir. Çalışmada, DPD teknolojisi kullanılarak sağlıklı bireylerde, penil flasidite ve rijidite esansında peptidlerin varlıklarını değerlendirildi. Çalışmada, hem erekşiyon ve flasidite hem de plazma ve korpuslardan alınan örnekler arasında farklı peptid paternleri izlenmiştir. Flasid durumda hem

plazma hem de korpus kavernosumdan elde edilen örneklerde üç belirgin sinyal tanımlanmıştır. Bunlardan birisi kan koagülasyon AP-FXIIIa olarak tanımlanmasına karşın diğer ikisi daha önce tanımlanan hiçbir peptid yapısında uymamaktadır. İlginç bir şekilde erekşiyon durumunda kavernozal örneklerde bu iki sinyalin yoğunluğu nerede ise tamamen kaybolmaktadır. Bu da korpus kavernozumun aynı zamanda bir parakrin organ olduğunu doğrudur. Bu çalışmada, daha önce Ottesen tarafından bildirilen rıjid erekşiyon sırasında salınımı bildirilen VIP'i DPD teknigi ile gösterilememiştir. Bu teknigin kullanımlığı bu ilk çalışmanın sonuçları, DPD'nin sistemik ve kavernöz kan örneklerinde penil erektil işlev sırasında peptidlerin farklılıklarının ortaya konmasında etkin bir yöntem olduğunu göstermektedir. Erekşiyon fizyolojisinde peptidlerin rolünün aydınlatılması konusunda daha çeşitli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Uz. Dr. Haluk Kulaksızoğlu
*SSK İstanbul Eğitim Hastanesi
Üroloji Kliniği*

Guanilat siklazın nitrik oksitten bağımsız olarak YC₁ ile uyarımı ratlarda ereksiyon yansıtma yol açmaktadır

H. Mizusawa, P. Hedlund, J.D. Brioni, J.P. Sullivan, ve K.E. Anderson
J Urol.167:2276-2281, 2002

İntrasellüler guanozin monofosfat artışı ile birlikte solübl guanilat siklazın aktivasyonu normal bir ereksiyon için gereklidir. Vasküler dokuda 3(5'- hidroksimetil-2'-furl-1-benzil indazol (YC-1)'ün (Abbott Laboratuarları, Chicago, Illinois) solübl guanilat siklazı nitrik oksitten bağımsız olarak uyarıdığı gösterilmiştir. YC-1'in ratlarda erektil yanımı module edip etmediği bu çalışmada araştırılmıştır.

Sıklık guanozin monofosfat (cGMP) kavernöz düz kasın relaksasyonundan sorumlu ve penil ereksiyonuna yol açan, olası en önemli intrasellüler mediatördür.

cGMP için, cGMP bağımlı protein kinaz-1, korpus kavernozaum düz kasında efektör bir proteindir ve normal erektil fonksiyon için temel oluşturur. cGMP'nin etkileri daha sonra spesifik fosfodiesterazlarla regule edilir. Bunlardan en önemlisi cGMP'yi inaktive eden fosfodiesteraz-5'tir. Bu enzimin inhibitörü çeşitli tiplerdeki erektil disfonksiyonun tedavisinde kullanılmaktadır.

Çalışmada kullanılan benzil indazol derivesi 3(5'-hidroksimetil-2'-furl-1-benzil indazol (YC-1)'ün ilk olarak trombositlerde intrasellüler cGMP içeriğini artırıldığı daha sonra da diğer dokularda solübl guanilat siklazı nitrik oksitten bağımsız olarak aktive ettiği gösterilmiştir.

Çalışmada erişkin erkek ratların anestezi altında korpus kavernozaum krusuna kateter yerleştirilmiştir. Bazı ratlarda diğer krusa da ilaç uygulaması için ikinci bir iğne yerleştirilmiştir. Bazı ratlarda kan basıncı monitörizasyonu için femoral artere kateter konulmuştur. Ortalama arteryal ve intrakavernozal basınçlar sürekli ve direkt olarak ölçülmüştür. Bipolar kontakt elektrod yardımıyla kavernozaum sinirin elektriksel stimülasyonu sağlanmıştır. Her bir uyarı 60 saniye boyunca sürdürülmüş, aralarda 10 dakikalık dinlenme periyotları bırakılmıştır. YC-1 elektriksel stimülasyondan 15 dakika önce intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Stimülasyon öncesi minimal intrakavernozal basınç not edilmiştir. Tümesans sırasında maksimal intrakavernozal basınç ve bu basınçın % 80'ine erişme süresi ya da maksimal-minimal intrakavernozal basınçlar not edilmiştir. Stimülasyon sonrası ve detümesans sırasında maksimal intakavernozal basınçın % 20'sine inme süresi ve oranları saptanmıştır. Diğer serilerde YC-1 intraperitoneal olarak (1,3 ya da 10 mikromol/kg) ya da ekstrakavernozal olarak (1,3 ya da 10 mikromol/kg) verilmiştir.

Uygulama öncesi toplam 54 ratta ortalama minimal intrakavernozal basınç 13 ± 1 cm su ve 44 ratta ortalama arteryal kan basınç 169 ± 4 cm H₂O olmuştur. 1,3 ya da 10 mikromol/kg YC-1'in intrakavernozal olarak uygulanması sonrası 8 ratta konsantrasyondan bağımsız olarak intrakavernozal basınç artışı ve ortalama maksimal intakavernozal basınçlar 16 ± 5 , 63 ± 14 (p<0.05) ve 81 ± 17 cm su (p<0.001) olarak saptanmıştır. Ortalama intrakavernozal basınç artışı sürekliliği 1 ± 0.2 , 3 ± 0.2 (p<0.001) ve 7 ± 3 dakika (p<0.001) 1,3 ve 10 mikromol/kg YC-1 ile saptanmıştır. Kavernöz sinirin elektriksel stimülasyonu ve intrakavernozal basınç artışı kayıt edilmiştir. 7 Ratta submaksimal elektriksel stimülasyon ile birlikte 10 mikromol/kg YC-1 verilmesi sinirsel kaynaklı elektriksel yanımı artırmıştır. 7 Ratin 2'sinde intraperitoneal YC-1 uygulaması sonrası spontan ereksiyonlar gözlenmiştir. Intraperitoneal olarak verildiğinde YC-1 ortalama sistemik arteryal basıncı etkilememiştir. Subkutan apomorfın uygulanması sonrası 6 ratta oluşan erektil yanının amplitüdü ve sayısı maksimal olmuştur. Submaksimal apomorfın konsantrasyonunda 10 mikromol/kg YC-1 verildiğinde ortalama ereksiyon sayısında artış gözlenmiştir.

Deneysel in vivo rat modelinde kavernöz sinirin aktivasyonuna yanıt olarak tekrar edilebilir ve nitrik oksitten bağımsız intrakavernozal basınç artışı saptanmıştır. Intraperitoneal olarak YC-1 uygulanması sonrası

intrakavernöz basınçtaki sinirsel kaynaklı artışlar, submaksimal elektriksel stimülasyon düzeyinde de oluşmuştur. Maksimal intakavernozal basınçlar ortalama olarak % 60 artmıştır. Intrakavernöz basınçın dolum oranındaki artışı 2.4 kat/saniye olmuştur.

Diger memelilerde de fosfodiesteraz 5 inhibitörü sildenafil ile sinirsel kaynaklı intrakavernöz basınç artıları in vivo olarak gösterilmiştir. cGMP'nin üretimini artıran YC-1'in aksine sildenafil, metabolize olmasını yavaşlatarak cGMP'nin dolanımını etkilemektedir. Buna karşılık her iki ajan da korpus kavernozaumda intrasellüler cGMP içeriğini artırmaktadır.

Apomorfın için erektil fonksiyon artışı optimum 100 mikrogram/kg'da olmuştur. Bu dozun çok altında 25 mikrogram/kg dozda apomorfine YC-1 eklendiğinde apomorfine bağlı ereksiyonlar da üç katına çıkmıştır. Bu bulgularla santral etkili bir madde (apomorfın) ile periferal etkisi olan bir ilaçın (YC-1 benzeri madde ya da sildenafil) birlikte kullanımı, her iki ajanın düşük dozlarda yeterli etkiyi sağlama ve yan etkilerin minimumda kalmasını mümkün kılabılır.

YC-1 intrakavernöz olarak uygulandığında erektil yanımı uyarabilir. Sistemik olarak uygulandığında kavernöz sinir stimülasyonu ve apomorfın kaynaklı ereksiyonları artırabilir. In vitro olarak YC-1 ratlardan izole edilen korpus kavernozaumda elektriksel olarak oluşturulmuş relaksasyonları artırmaktadır. Sonuç olarak YC-1'in, erektil disfonksiyon tedavisinde yararlı olabilecek ilginç farmakolojik prensibe sahip bir ajan olduğu belirtilmiştir.

Op. Dr. M. Hakan Üstün
Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi
Üroloji Kliniği

16 nokta plikasyon tekniği kullanılarak penil kurvaturun düzeltilmesi: 132 hastanın tekrar değerlendirilmesi

Sharam S. Gholami ve Tom F. Lue

Kalifornia Üniversitesi Uroloji Anabilim Dalı, San Fransisko, Kalifornia

Bu çalışmada papaverin indüklenmiş erek-
siyon altında, multipl paralel plikasyonlar
yapılarak 16 veya 24 nokta minimal tensiyon
kullanılarak konjenital ve edinilmiş penil
kurvatürlü 132 vakanın operasyon sonuçları-
nı gözden geçirilmiştir.

Ciddi penil deformite ilk kez 1743 yılında
15. Louis'in doktoru Francois Gigot de la
Peyronie tarafından tarif edilmiştir.

1965 yılında ilk kez Nesbit penisin sağlıklı
konveks yüzündeki tunica albugineanın bir
veya multipl elliptoid rezeksiyonu ile kur-
vatürün cerrahi düzeltilmesini tarif etmiş,
Saalfeld ve ark. ile Yachia penisin sağlıklı
konveks yüzüne longitudinal insizyonlar yap-
tıktan sonra Heineke-Mikulicz methodu ile
horizontal olarak kapatarak bu prosedürün
varyasyonunu uygulamışlardır.

Peyronie hastalığı tedavisinde korporeal pli-
kasyon Essed ve Schroeder ile aynı zamanda
Ebbehoj ve Metz tarafından geliştirilmiştir,
Nesbit aynı zamanda 1 hastada penis plikasyonu-
nu tarif etmiş, ancak 6 ay içerisinde
oluşan rekürrensten dolayı bu prosedürden
vazgeçmiştir. 1992 yılında Donatucci ve Lue
intrakavernöz papaverin enjeksiyonu ile bir-
likte penil kurvatürün basitleştirilmiş plikasyonu-
nu tarif etmişlerdir. Baskin ve Lue penil kurvatur
düzeltilmesi yapılan 10 genç hasta-
da intraoperatif değerlendirme ve düzeltme
için papaverin kullanarak multipl paralel
plikasyon tekniğini rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada yazarlar daha önceki teknigi
modifiye ederek, intraoperatif papaverin kul-
lanarak, multipl paralel plikasyonlar yapıla-
rak 16 veya 24 nokta minimal tension teknigi
kullanmak suretiyle konjenital ve edinilmiş
penil kurvatürlü hastaların operasyon sonuç-
larını tekrar değerlendirmiştir. Bu amaçla
Aralık 1995-Kasım 2000 arası penil plikas-

yon metodu uygulanan, yaşıları 16 ve 79 arası
değisen (ortalama 49 yaş) 132 hastadan takip
dataları tamamlanabilen 124 hastaya tele-
fonla ve çizelgeler yardımıyla görüşmeler
yapılarak hasta dataları ve sonuçları analiz
edilmiş. Hastaların 16'sında konjenital penis
kurvatürü bulunmaka, konjenital kurvatürü
bulunan hastaların 4'üne, Peyronie hastalığı
nedeniyle opere edilenlerden 8'ine daha öncé
çeşitli yerlerde uygulanan Nesbit prose-
dürü başarısız olmuş.

Birçok medikal tedavi metoduna yanıtız
erektil disfonksiyonlu hastalara penil protez,
bunun dışındaki belirgin deformitesi bulunan
tüm hastalara cerrahi tedavi önerilmiştir. Sabit
kurvatürü bulunan, erekşiyon sırasında ağrı
bulunan ve bir yıl içerisinde ağrı veya kur-
vatürde değişiklik bulunmayan hastalara cer-
rahi önerilmiştir. İyi erektil fonksiyonu olan ve
uzaltma prosedürü arzulayan hastalara plak
enjeksiyonu ve venöz greftleme önerilmiştir.

Operasyon vakaların %85 kadardında sadece
lokal anestezi, geri kalanında lokal anestezi
ve intravenöz sedasyon (midazolam ve fen-
tanil) kullanılarak operasyon gerçekleştiril-
miş.

Cerrahi teknik: Hastayı hazırlamadan önce
2 ml (60 mg) papaverin korpus kavernozum-
lara enjekte edilerek. Operasyon öncesi tam
erekşiyon sırasında penil kurvatürü sağlan-
mış. Penisin ventral kurvatürü için hasta ter-
cihine göre sirkumsize veya dorsal longitudi-
nal insizyon yapılip nörovasküler demet üz-
erindeki Buck's fasyası longitudinal olarak
insize edildikten sonra hemostat kullanılarak
yapılan kör diseksiyon ile sürtürleri koymak
üzere dorsal ven ve çift dorsal arterler ara-
sında intervasküler bir aralık oluşturulmuş.
Intervasküler aralık oluşturulması zor ise
dorsal ven serbest olarak diske edilip
böylece dorsal ven yatağında plikasyon sü-

türleri atılabileceği bildirilmekte. Tunika Al-
biginea'dan tam kat şeklinde kurvaturun açı-
sı ile orantılı olarak 16 (2 çift) veya 24 (3
çift) adet 0.5 cm arayla polyester sürtürler
yerleştirilmiş, 120 derecelik bir kurvatürü
bulunan bir hastada 4 çift sürtür kullanılmış.
Minimal tensionu sağlamak için en azından
2 çift sürtür (veya 16 nokta) kullanılması öne-
rilmekte. Sürtürler gevşetilmek veya germek
suretiyle düz bir erekşiyon sağlanıp, spontan
sertleşme sırasında tunicanın kesilmesini
ve doku strangülasyonunu engellemek amacıyla
sürtürler minimal gerginlikle bağlanılmış.

Dorsal kurvatür için corpus spongiosum
altındaki dartos fasyasına ventral longitu-
dinal insizyon yapılarak korpus spongiosum
2 mm lateraline stürler yerleştirilmiş.
Lateral kurvatür için sirkusizyon hattından
veya lateral longitudinal insizyon ve nöro-
vasküler demetlerin diseksiyonu için optik
büyükme kullanılmış, eğer sinirler sürtür hat-
larından geçiyorsa zedelenmemeyi önlemek için
sürtürler sinirlerin altından geçirilmiştir.
Operasyon ortalama olarak 45 dakika sürmektedir.

Prosedürün sonunda eğer penis hala erekte
ise korpus kavernosumlardan 5 ile 10 cc kan
aspire edilerek veya her 3-5 dakika arasında
500 mikrogram epinefrin enjekte edilerek
penis flask hale getirilmiştir. Operasyon son-
rası penisin etrafı Coban pansumanı ile sıkı-
ca sarılmış. Hastalar 2 saat içerisinde taburcu
edilmişler ve postoperatif 1 gün boyunca lo-
kal buz tedavisi uygulanmıştır.

Bulgular: Hastaların çoğunluğunun (% 81)
şikayeti cinsel birleşmede zorluk veya part-
ner rahatsızlığı. Diğer şikayetler ise kendi
şeklini beğenmemeye (% 8) ve 1 yıldan daha
fazla süren persistant penil ağrı (% 11) sek-
linde sıralanmıştır. Penil kurvatür açısı 30 ile
120 derece arası değişmekte ve ortalama 64

derece bulunmuş. Penil kurvatürün birden fazla yönde olması % 34 hastada saptanmıştır. Preoperatif erktıl fonksiyon % 63 hastada iyi, sildenafil kullanan % 25 hastada orta, enjeksiyona ihtiyaç duyan, vakum sertleştirme cihazı kullanan veya kullanmayan %12 hastada zayıf olarak derecelendirilmiş. Hastalardan erktıl fonksiyon intrakavernöz enjeksiyon sonrası yapılan duplex color ultrasound ve preoperatif olarak yapılan self stimülasyonla konfirme edilmiştir. Postoperatif 6. ayda 132 hastanın % 93'ü düz erekşiyon tarif etmişlerdir, % 7 kadari hafif kurvatürden şikayetçi olmuşlardır ve 4 (% 3) hasta erktıl fonksiyonun kötüleşmesinden şikayet etmişlerdir. Postoperatif ortalama 2.4 yıl içinde sadece 4 hastada (% 3) ciddi rekürrens saptanmıştır. Daha önce Nesbit yapılan ve başarısız olan 12 hastada uygulanan plikasyon prosedürü sonrası hastaların tümünde yeterli bir memnuniyet ve postoperatif olarak düz bir erekşiyon sağlanmıştır.

Postoperatif olarak hastaların en sık şikayetleri penisin kısalması olmuş (% 41). Penil uzunluk kaybı 0.5-1.5 cm arasında değişmekte birlikte hastaların sadece % 7'si penil uzunluğun bu kadar kaybının seksuel aktiviteyi etkilediğini belirtmişlerdir. % 12 hastada sütür tümseklerinin rahatsızlık vermesi, % 11 hastada erekşiyon sırasında ağrı, % 9 hastada penisin incelmesi, % 6 hastada penil duyarlılıkta azalma, % 4 hastada hematom, % 1 hastada gevşek iken ağrı yakımları olmuş 8 hastada (% 6) prosedürden ortalama 2.6 yıl sonra erekşiyonda kötüleşme şikayetini olmuş ve prosedürden memnuniyet oranı % 96 olarak bulunmuş.

Yazarın kliniğinin uygulaması uygun hasta- da uzatma prosedürü kullanarak Peyronie hastalığını tedavi etmek olmakla birlikte bu hastalığın pik insidansı 5. ve 6. dekat ve çoğu hastada erktıl disfonksiyonu da içeren diğer co-morbiditelerin varlığına dikkat çekilmekte. Bu nedenle bu hastalara ve uzatma operasyonunu tercih etmeyenlere daha az invazif girişim olan plikasyon cerrahisi uygulanmış. Nesbit prosedürü gibi bu tip tamir de kısalmanın olduğu bir prosedür olmasına rağmen % 41 hasta herhangi bir penil kısa-lığını belirtmemiştir.

Plikasyon cerrahisi ile kurvatüre penisin uzun kesiminin bulunduğu karşı korpus kavernozumdaki sağlam tunika albigunea'nın eksizyonunu ve insizyonunu gerektirmez. Buck fasyasının insizyonu ile nörovasküler demetler görülebilir ve sinirleri içerisinde almayacak şekilde hemostat kullanılarak kör disseksiyonla intervasküler aralık oluşturulabilir. Kötüleşen erktıl disfonksiyon insidansı % 3 (6 aylık) ve % 6 (7 ay- 6 yıl içerisinde) olarak saptanmış.

Nesbit prosedürü ve Heineke-Mikulicz prenisinin modifiye edilmiş prosedürleri kullanılarak nörovasküler demet ve aynı zamanda sağlam korporeal doku zedelenmeden korunmuş olduğuna dikkat çekilmekte. Andrews ve arkadaşları % 16 (51 hastadan 8'i) Nesbit başarısızlıklarının stür kopmasına sekonder olduğunu söylemişler, Essed ve Schroeder Peyronie hastalığının uygun tedavisi olarak plikasyon cerrahisini geliştirmişlerdir. Burada tarif edilen teknik ise önceki teknikler ile literatürde tarif edilmiş olan tekniklerden birçok önemli yönden farklılık göstermektedir. Essed ve Schroeder tüm prosedürleri sirkumsize bir insizyondan gerçekleştirirlerken bu teknikte dorsal veya lateral kurvatür için longitudinal insizyonla ve ventral kurvatür için sirkumsize insizyonla uygulanmaktadır. Essed ve Schroeder'in tekniğinde dorsal kurvatur için Foley katater yerleştirilerek corpora kavernozadan uretranın uzaklaştırılmasını, ventral kurvatur için nörovasküler demetlerin mobilizasyonunu içermektedir. Bu teknikte bu yapılar mobilize edilmiyor ve Foley kateter yerleştirilmiyor. Onlar aynı zamanda turnike kullanarak, saline enjeksiyon ile yapay bir erekşiyon yaratırken bu teknikte tüm hastalarda erekşiyonu sağlamak için papaverin intrakavernöz enjeksiyonu kullanılmıştır. Prosedür esnasında sağlanan erekşiyon aynı zamanda onarımın ve düzeltmenin yapılmasına yardımcı olmaktadır. Essed ve Schroeder ile benzer olarak penis plikasyonunda multipl nonabsorbable multifilament stürler kullanılmış. Bununla beraber bu teknikte stürlerin kurvatür hattı boyunca çiftler şeklinde yerleştirilmesi tercih edilmiş, böylece prosedür en can alıcı noktası olarak penil kurva-

tür düzleştirmek için gerekli olan total kuvvet dağıtılmış olmuş. Bunun sayesinde, tüm bu stürler minimal gerginlikle bağlanmış, böylece diğer serilerde tarif edilen sütür kopması veya sütür kesmesi problemleri önlenememiş. Nesbit'in plikasyon cerrahisindeki başarısızlığı plikasyon stürlerinin çok sıkı bağlanmasıının bir sonucu olabilir.

Sonuç olarak: plikasyon cerrahisi ile konjenital veya edinilmiş penil kurvatür düzeltilemesi yeterli derecede tedavi edilebilir. Bu prosedür ile, indentasyon veya kumsaati dışındaki penil kurvatürünün tüm tipleri ve dereceleri başarı ile düzeltilebilir. 16 veya 24 nokta minimal tension plikasyon tekniği minimal morbidite ile olan başarılı sonuçlar vermektedir. Lokal anestezi ile 45 dakikada yapılabilen bu basit tekniğin konjenital penil kurvatürü ve Peyronie hastalığı bulunan ve kısaltma prosedürü için uygun hastalarda kullanılmasını önerilmektedir.

Yrd. Doç. Dr. Ali Serdar Gözen

Dr. Tevfik Aktoz

Trakya Üniversitesi Tip Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

WEB

Human Reproduction

<http://www.humrep.oupjournal.org/>

Molecular Human Reproduction

<http://www.molehr.oupjournals.org/>

Human Reproduction Update

<http://www.humupd.oupjournals.org/>

Human Reproduction-editor webpage/contents

<http://www.oup.co.uk/humrep/comment>

International Society of Andrology

<http://Andrology.org>

American Society of Andrology

<http://godot.urol.uic.edu/androlog>

ISIR

<http://www.urolog-nl/isir>

Spermatology

<http://numbat.murdoch.edu.au/spermatology>

ESIR

<http://www.esir.com>