ANDROLOJİ BÜLTENİ

Türk Androloji Derneği Yayın Organı Üç Ayda Bir Yayınlanır **Aralık 2002 Sayı 11**

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL 1992)

Türk Androloji Derneği
Yayın Organıdır.

Üç ayda bir yayınlanır

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
Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu

Editörler
Ateş Kadıoğlu
Muammer Kendirci
Memduh Aydın
Kaan Aydos
Bülent Alıcı
Haluk Kulaksızoğlu

Reklam ve Halkla İlişkiler
Aylin Arslan
Deniz Zambak

Mizanpaj ve Dizgi
Ayfer Eryeşil
Arzu Deniz Ölmez

Film ve Montaj
Osman Damlıca

Hazırlık Baskı
Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.

LOGOS TIP YAYINCILIĞI

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

EDİTÖRYAL

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

Androloji Yan Dal Uzmanlığı

Androloji yan dal uzmanlığı için başvurular 19.12.2002'de tamamlandı. Artık sıra geçici kurulun oluşturulması ve androlog olma kriterlerinin belirlenmesine geldi. Ülkemizde belirli sayıda androlog oluşması sağlandıktan sonra bu androloğların çalıştığı merkezlere yan dal için başvuru yapılabilecek. Yan dal için Sağlık Bakanlığı tarafından uygun görülen süre 3 yıl olarak belirlenmiştir.

Bahsettiğim prosedürün süratle yerine getirilmesi ile ürologlar yan dal uzmanlığına başlayabilecekler. Bu androloji konusuyla yoğun olarak uğraşanların sayısının artması anlamına geliyor.

Cinsel fonksiyon bozukluğu ve erkek infertilitesi prevalansının ülkemizdeki sıklığını biliyoruz. Yetişen androloglar ile bu alanda verilen hizmetin kalitesi artacaktır. Androlojinin yan dal olması için emeği geçen herkese teşekkür borçluyuz.

Gelecek yılın eğitim, bilgi üretimi açısından 2002'den daha iyi olması dileğiyle...

Mikropenis

Dr. Zafer Tokatlı , Doç Dr. Önder Yaman
A.Ü.T.F Üroloji Anabilim Dalı

Mikropenis terimi; morfolojik olarak yapısı tamamen normal (normal yerleşimli üretral meatus) fakat gerilmiş uzunluğu (pubis-glans ucu ölçümü kendi yaş grubuna göre tespit edilmiş ortalama değerlerin 2,5 SD altında olan penis boyutunu tanımlamaktadır (1-2). Bu patoloji bazen mikropenis olarak da adlandırılan küçük fakat hipospadiaslı penisten ayırtedilmelidir.

Mikropenisin klinik önemi, tanısı konulmadığı ve tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanabilen multipl pituiter hormonal yetmezliğin tek göstergesi olabilmesidir. Ayrıca bazı olgularda malign potansiyele sahip disgenetik testiküler dokuların varlığına işaret eder.

Altta yatan neden ne olursa olsun yapılması gereken penisin hormonal stimülasyon ile infantın ileride normal bir erkek olarak gelişip gelişemeyeceğine ya da cinsiyetin yeniden değerlendirilmesine karar vermek olmalıdır. Ayrıca hastaların ve ailelerin penis boyutlarının yeterliliği ile ilgili duyduğu psikolojik kaygılar bu olguların tedavisinin önemini daha da arttırmaktadır.

Mikropenis; küçük hipospadiaslı penis dışında sık görülen 2 patolojiden daha ayırt edilmelidir. Bunlardan biri skrotal kesenin penis gövdesinin ventral yüzüne kadar uzandığı ve penis boyunun küçük olduğu izlenimini veren ve "webbed skrotum" olarak adlandırılan durumdur. Skrotum boyunca normal gelişmiş korporal cisimlerin palpasyonu bu tanıyı doğrular. Bu anormal görünüm rekonstrüktif operasyonlarla kolaylıkla düzeltilebilir.

Daha sık görülen ve ayırt edilmesi daha zor olan diğer bir sorun ise penis gövdesinin prepubik yağ dokusu içine gömülü olduğu ve dışarıdan sadece prepusiumun göründüğü gömük penisdir. Bu durumda organın gerçek boyu içine gömülü olduğu yağ dokusunun geriye çekilmesi ve penisin ortaya çıkarılması ile anlaşılabilir. Bu sorun genellikle çocuğun büyümesi ve kilo kaybı ile kendiliğinden düzelir fakat bazı ilerlemiş olgularda liposuction veya prepubik yağ dokusu eksizyonu gerekebilir.

Tablo 1. Normal erkek olgularda gerilmiş penis boyu uzunlukları.

Yaş	Ortalama ± SD	Ortalama -2.5 SD
Yenidoğan 30 hft.	2.5±0.4	1.5
Yenidoğan 34 hft.	3.0±0.4	2.0
0-5 ay	3.9±0.8	1.9
6-12 ay	4.3±0.8	2.3
1-2 yaş	4.7±0.8	2.6
2-3 ay	5.1±0.9	2.9
3-4 ay	5.5±0.9	3.3
4-5 yaş	5.7±0.9	3.5
5-6 yaş	6.0±0.9	3.8
6-7 yaş	6.1±0.9	3.9
7-8 yaş	6.2±1.0	3.7
8-9 yaş	6.3±1.0	3.8
9-10 yaş	6.3±1.0	3.8
10-11 yaş	6.4±1.1	3.7
Adult	13.3±1.6	9.3

Penis Boyu Ölçümü

Mikropeniste, gerilerek ölçülen penis boyu ortalama değerlerin 2,5 SD altında olduğu için bu kişiler, normal populasyon dağılımının % 99,4'ünün sahip olduğu penis boyu sınırlarının dışında kalan kişilerdir.

Tablo 1'de Lee ve arkadaşları tarafından derlenen, preterm yenidoğandan puberteye kadar normal erkeklerdeki gerilmiş penis boyu ölçümleri görülmektedir (1,3,4). Zamanında doğmuş bir yenidoğanda gerilerek ölçülen penis boyu 3,5 cm'dir (3). Doğumda ölçülen gerilmiş penis boyunun 1,9 cm'den küçük olması mikropenis tanısı için yeterlidir. Yetişkinde ise 9,3 cm'nin altındaki penis boyu patolojik olarak değerlendirilebilir (1).

Cheng ve arkadaşları penis boyu ve çapının etnik kökenle ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada Çin'li yenidoğanlarda penis boy-çapının beyazlar ve Hintlilere göre daha küçük olduğunu bulmuşlar. Bu nedenle yapılan ölçümleri değerlendirirken mutlaka o toplumа ait ortalamalar gözönüne alınmalıdır (5).

Mikropenis tanısında penis boyu ölçümü çok önemlidir. Ölçüm düz bir cetvel ile yapılmalıdır. Ölçüm yaparken glans ucu sıkıca tutularak çekilmeli ve penisin dorsal yüzü boyunca simfizis pubis ile glans ucu arasındaki mesafe ölçülmelidir. Ölçüm sırasında prepusium dikkate alınmamalıdır.Yapılan ölçümler sonucu nonerekte gerilmiş penis boyunun

Tablo 2. Etnik köken penis boyu ilişkisi.

Etnik Köken	Penis Boyu	Çap
Beyaz	3.4 cm	1.13 cm
Çin	3.1 cm*	1.07 cm
Hint	3.6 cm	1.14 cm

* $p<0.05$

erekte boyla uyumlu olduğu bulunmuştur.

Normal Penil Gelişim

Normal penis gelişiminde androjenlere bağımlı ve androjen bağımsız mekanizmaların rol oynadığı 2 komponent vardır.

Spaulding'e göre androjen bağımlı penil büyüme 3 periyotta olmaktadır (6).

1- Penil saftın virilizasyonu
2- Fetal ve erken neonatal penil büyüme
3- Pubertal penil büyüme

Penil şaftın virilizasyonu (örneğin erkek üretrasının oluşumu) gebeliğin 8.-12. haftalarında olur. Bu dönemde penis boyunda ortalama 2-3 mm'lik çok az bir artış görülür. Daha sonra penil büyüme için 2 önemli zaman periyotu gelir ki; bunlardan birisi gebeliğin 14 haftası ile doğumu takiben 24.aya kadar olan fetal ve erken neonatal penil büyüme, diğeri ise 11-18 yaşları arasındaki pubertal penil büyümedir (1,3,4,7,8,9).

Testosteron Salgısının Başlaması (8-12. gebelik haftaları)

Erkek embriyoda intrauterin penil büyüme sırasında gebeliğin 8.haftasında ilk testosteron salgısının başlaması ile androjen düzeylerinde hızlı bir değişim olur. Gebeliğin ilk 8-12. haftaları arasındaki bu testosteron artışının bir gonadotropin cevabı olup olmadığı net değildir (11,12,13,14,15).

Yakın zamanda yapılan deneysel çalışmalar göstermektedir ki; Leydig hücrelerinin erken fonksiyonu ve testosteron salgısının başlaması bir gonadotropin varlığına bağlı değildir. Testosteron salgısının başlamasından Leydig hücrelerinin otonom aktivitesinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu görüşü destekleyen 2 önemli kanıt vardır. Bunlardan biri fetal LH'nın gebeliğin 12. haftasına kadar tespit edilememesi, diğeride LH ve human plasental gonadotropin reseptörlerinin ilk testosteron salgısının başladığı dönemde testislerde bulunmamasıdır (8,10,11,12,13,14).

Gebeliğin 14. Haftasından Sonra ve Neonatal Dönemde Testosteron Salgısı

Gebeliğin 12. haftasını takiben fetal hipotalamus ve hipofiz fonksiyona başlar ve gebeliğin 22. haftasında pik değerlere ulaşır. Fakat dikkat çekici bir şekilde fetal serum testosteronu gebeliğin 14. haftasında pik değerlere ulaşır ve takiben serum düzeyi giderek azalır. Gebeliğin 18. haftasından doğuma kadar erkek ve dişi fetuslar arasında testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Testosteron düzeyindeki bu azalmanın fetal LH düzeyindeki yükselmeye rağmen olması dikkat çekicidir. Testosteron düzeyindeki bu azalmanın maternal prolaktin ve estradiolün testiküler steroidogenez üzerine olan direkt suprese edici etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (6,17,18). Fetal LH salgısı 30.gebelik haftasında ölçülemeyecek düzeylere iner.

Doğumla birlikte neonatal testosteron salgısında önemli bir artış olur. Bu artışın doğumla birlikte maternal prolaktin ve estradiolun testisler üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olduğu ifade edilmektedir. Çünkü fetal LH düzeyindeki artışla çok korele değildir.

Doğumla birlikte ilk haftada fetal serumdaki maternal prolaktin ve estradiol düzeyi azaldıkça LH sekresyonunda artış başlar. Bu artıştan hipotalamus üzerindeki maternal prolaktin ve estradiolün negatif inhibitör etkisinin ortadan kalkması ve GnRH salgısının başlaması sorumludur.

Neonatal testosteron düzeyleri doğumun ilk 2-3. aylarında pik düzeye ulaşır. Fakat doğumu takibeden 6.aydan itibaren azalmaya başlar ve puberteye kadar bazal düzeyde kalır (Her iki seks arasında fazla olmayan seviye).

Androjen Etkisi

Fetal ve neonatal androjen artışının fizyolojik etkisi tam anlaşılmamıştır. Bununla birlikte deneysel çalışmalar göstermektedir ki hem fetal hemde neonatal testosteron, pubertal dönemde androjen sensitif organların testosterona cevap verebilme kapasitesini belirlemektedir. Embriogenez sırasında fetal ve neonatal androjenlerin eksikliği teorik olarak yetişkin (erişkin) dönemde androjen bağımlı organların androjene vereceği cevabı sınırlamaktadır (19,20,21,22).

Androjen Bağımlı Olmayan Penil Büyüme

Penil büyüme androjen bağımlı bir fenomen olmasına rağmen tamamen testosteron sekresyonu ile korele değildir. Gerçektende gestasyonun 20-40. haftaları arasında fetal testiküler testosteron bazal seviyede iken penil büyüme oldukça yüksek hıza ulaşır. Doğumdan sonra yaşamın ilk 2 yılında penis yaklaşık 1,5 cm kadar büyümeye devam eder. Bu nedenle penil büyüme neonatal androjen artışı ile korele değildir. Yine 2-12. yaşları arasında serum testosteronu bazal seviyede olmasına rağmen penis boyu ortalama 1,5 cm artar.

Sonuçta postnatal penil büyümenin yaklaşık 3 cm'si (total penis uzunluğunun % 18-22'si) androjen bazal düzeylerdeyken olur (3,15,23,24).

Penil büyüme sırasında androjenlerin kısmi yokluğuna rağmen penil büyümenin devam etmesi 2 mekanizma ile açıklanabilir;

1. Biyolojik fenomen (2 aşamalı steroid sentezi)
2- Androjen bağımsız büyüme faktörlerinin etkisi

Embriyolojik gelişimin 14.haftasından sonra hipotalamus-hipofiz-gonad-penis aksında ortaya çıkan defektler penil büyüme anormallikleri ile sonuçlanır (örn; mikropenis).

Mikropenis Etiyolojisi

Bu konuda birkaç seriden elde edilen veriler göstermektedir ki; mikropenis olgularının büyük çoğunluğunda esas sorun yeteri kadar GnRH üretemeyen hipotalamustan kaynaklanmakta isede bazı vakalarda anterior hipofiz bezinin gelişmemiş olduğu görülür. Bu patolojilerin hepsi hipogonadotropik hipogonadizm olarak tanımlanır.

Hipogonadotropik hipogonadizm mikropenis olgularının % 50'sinden sorumludur. Daha az sıklıkta sorun testislerden kaynaklanır; bu durumda hipergonadotropik hipogonadizm ortaya çıkar. Bu olgularda tüm mikropenislerin % 25'i oluşturur. % 15 olguda hedef organ (penis) duyarsızlığı varken, % 10'unda etyoloji tam olarak bilinmemektedir (idiyopatik) (1,2,23,25,26).

Hipotalamik - Hipofizer Disfonksiyon

Birkaç spesifik sendrom ve yapısal beyin defektinin hipogonadotropik hipogonadizm ve mikropenisle ilgili olduğu bulunmuştur. Bunlar;

1. Kallman's Sendromu (hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi).
2. Prader-Willi Sendromu (kısa boy, obezite, hipotoni, mental gerilik, hiperfaji, gonadotropin defekti)
3. Noonan Sendromu (Erkek Turner Send.)
4. Laurence - Moon - Biedl Sendromu (kısa boy, retinal pigmentasyon, polidaktili, obezite, mental reterdasyon).
5. Down Sendromu: Bu çocuklarda penis boyu normalden küçük olmaya meyillidir. Ancak tam olarak mikropenis tanımına uymaz. Ancak puberte sonrasında ölçülen gerilmiş penis boyu mikropenis kategorisine sokulabilecek boyutlara gerilemektedir. Bunun sebebi olarak testiküler dokudaki progressif histolojik ve fonksiyonel gerileme gösterilmektedir.
6. Dandy-Walker Sendromu (4.ventrikülün kistik malformasyonuna bağlı hidrosefali)
7. Anensefali ve korpus kallosum agenezisi.
8. Adenohipofiz gelişimindeki bozuklukla karakterize konjenital hipofizer agenezi veya hipoplazide kriptorsidizm ve mikropenis görülebilir. Bu olgular nadir görülsede tedavi edilebilir olması klinik önemini arttırmaktadır. Bu infantlarda tanı atlandığı zaman yaşamın ilk birkaç gününde adrenal yetmezlik nedeniyle ölmektedir.

Ürolojik açıdan hipogonadotropik hipogonadizmin diğer bir önemide bu olgularda unilateral kistik renal displazi veya agenezi görülebilmesidir. Bu yüzden eğer mikropenis tanısı konmuş bir infant varsa mutlaka bir renal US değerlendirmesi yapılmalıdır.

9. İzole Hormon Bozuklukları

a) İzole GnRH yetmezliği (idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm): Fonksiyonel GnRH eksikliği vardır. Nedeni tam bilinmemekle birlikte hipotalamustan düşük şiddet veya frekansta GnRH salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir (27).

b) İzole LH Yetmezliği (Fertil Önikoid Sendrom)

Serum testosteron seviyelerinin düşük seyretmesi nedeniyle mikropenis görülebilsede FSH salınımı etkilenmediği için testis boyutları ve spermatogenez etkilenmemiştir. Weiss ve ark.'nın yakın zamanda yaptığı bir çalışmada bu patolojinin nedeninin LH'ın α subünitinde tek bir aminoasitin eksikliği sonucu olduğu bulundu. Bu eksiklik sonucu hormonunun reseptörüne bağlanmasının engellendiği tespit edildi (28).

Yukarıda belirtilen izole hormon eksikliklerine ek olarak gelişebilecek herhangi bir hormonal defekt (örneğin; tiroid, growth hormon, ACTH eksikliği vb) tabloyu daha da ağırlaştırır (29).

Gonadal Disfonksiyon

(Hipergonadotropik hipogonadizm veya primer Hipogonadizm)

Gonadal disfonksiyona bağlı mikropenis gelişen olgularda normal penis gelişimini sağlayan fonksiyonel Leydig hücre maturasyonunda bir defekt vardır. Sonuçta ortaya çıkan penil şaftın fenotipik görünümü Leydig hücre disfonksiyonunun başlangıç zamanına bağlıdır (30).

Gonadal disfonksiyona sekonder gelişen mikropenis nedenleri;

1- Testiküler agenezi veya disgenezi

Testiküler yapının bozulduğu bu tip patolojilerde Leydig hücreleri başlangıçta yeteri kadar testosteron üretebilirken daha sonra bu fonksiyonlarda azalma olur ve eksternal genital yapı gelişimini tamamlayamaz. Testis yapısının Leydig ve Sertoli hücreleri tamamen farklılaşmadan bozulması iç ve dış genital yapının dişi yönünde gelişmesine neden olur (31).

Testosteron sekresyonunun başladığı 8. haftadan itibaren 12.-14. haftaya kadar genital tüberkül gelişerek penil şaftın virilizasyonu gerçekleşir (32). Bu zamandan intrauterin 5. aya kadar olan periyotta testiküler fonksiyon kaybı mikropenisle sonuçlanır (33).

Bu dönemde Müllerien Sistem tamamen regrese olduğu için iç genital yapı erkek yönünde gelişir. 6 aydan sonra testiküler fonksiyon kaybı, penis yeterli boya ulaşmış olduğu için mikropenise neden olmaz. Bu olgularda önemli olan abdomendeki disgenetik testiküler dokunun malignite riskidir. Testiküler disgenezi sporadik olabildiği gibi ailesel de olabilir.

2. Poli X Karyotip Anomalileri: (Klinefelter's Sendromu)
3. Robinow Sendromu
4. Kaybolan Testis Sendromu

Bu terim normal penise sahip inmemiş testisli çocukları tanımlar ve bunlarda yapılan eksplorasyonda bir veya iki gonadal damarın kör olarak sonlandığı gösterilmiştir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte penisin iyi gelişmiş olması gebeliğin son döneminde oluşan torsiyon gibi katastrofik bir olayı düşündürür. Zaman zaman bu olgularda kriptorşidizmle birlikte küçük penis görülebilir, ancak çok az olguda penis boyu mikropenis tanımına uyacak boyuttadır (34).

5- LH reseptör defekti ve testosteron sentez bozuklukları: Mikropenisli çocuklarda son zamanlarda hipergonadotropik hipogonodizmin familial özellik gösteren bir varyantı tanımlandı. Bu olgularda her iki testis normal olarak inmiş ancak Leydig hücreleri hipoplaziktir (35). Leydig hücre yokluğuna bağlı oluşan testosteron eksikliği mikropenise neden olabilir. Normalde gebeliğin 12. haftasından önce oluşan otonomik Leydig hücre aktivitesi normal penis gelişimini başlatır. Ancak takiben oluşan LH reseptör disfonksiyonuda mikropenisle sonuçlanır.

Testosteron Etki Defektleri (Hedef Organ Duyarsızlığı)

Penis gelişiminde sadece androjen sentezi değil androjenlere penil cevapta önemlidir. Hormonal stimulasyona penil cevabı belirleyen 3 faktör gösterilmiştir.

a) 5 α redüktaz tip 2 eksikliği

5α redüktaz testosteronun daha potent bir metaboliti olan DHT'a dönüşümünü sağlar. Hem testosteron hemde DHT aynı androjen reseptörüne bağlanmasına rağmen, 2 reseptör kompleksi (AR-Testosteron ve AR-DHT) farklı fonksiyonları yerine getirir. Erkekte genital büyüme süresince AR-Testosteron kompleksi hipotalamus-hipofiz sisteminde LH salımını regüle eder ve Wolf kanalının virilizasyonunu sağlar. Buna karşılık AR-DHT kompleksi ekstra genital gelişim için gereklidir. AR-DHT kompleksi testosteron düzeyinin göreceli olarak düşük olduğu dönemlerde serum testosteronun periferik etkisini arttırır. Sorunçta, serum testosteron düzeyinin belirgin düşük olduğu gebeliğin 8-12. haftası arasında penis saftın virilizasyonunda kritik bir rol oynar.

Genetik çalışmalarda klinik olarak belirgin 5α redüktaz yetmezliğinde infantların fonksiyone 5α redüktaz tip 2 eksikliği gösterdiğini fakat skalp biopsilerinde normal 5α redüktaz tip 1 aktivitesi olduğunu gösterilmiştir.

5α redüktaz tip 2 enzim defekti olan infantlarda fenotipik görünüm tamamen feminize eksternal genital yapıdan değişik derecelerdeki hipospadiasa kadar değişebilir (36,37,38,39,40,41).

b) Androjen Reseptör Defektleri

Penil şaftın maskülizasyonu ve gelişimi AR'nin fizyolojik olarak intakt olmasına bağlıdır. Bunun klinik kanıtı komplet testiküler feminizasyonlu olgularda bulunmuştur. Bunlarda fonksiyone AR eksikliği vardır. Klinik olarak feminen vücut, feminen eksternal genital yapı, çok az aksiller ve pubik kıllanma ve kör sonlanan bir vajen vardır. Fonksiyonel reseptör eksikliği olduğu için farmakolojik dozların üzerindeki androjen replasmanı bile klitorisin ve vücut kıl yapısının gelişimini sağlayamaz. İnkomplet AR defektli hastalarda fenotipik görünüm tamamen feminize genital yapıdan, komplet maskulin yapıya kadar değişir. Bu hastalarda androjen varlığında reseptörün fonksiyon gösterebilme kapasitesi oldukça değişkendir.

Farmakolojik dozların üzerinde androjen uygulandığında çoğu zaman parsiyel AR defektini yenip fallik şaftın normal gelişimi

sağlanabilir (42,43,44,45).

c) Growth Hormon Defekti

GH'nun hiç olmaması veya biyolojik olarak inaktif olması ya da GH reseptör fonksiyon bozukluğu GH'nun fizyolojik eksikliğine neden olur. GH reseptör anomalisi olanlarda yüksek serum GH düzeyi ve düşük serum ILGF-1 bulunmaktadır. ILGF-1 aktive GH tarafından üretilen parakrin bir hormon olup GH'nun yaptığı intrasellüler büyümeden kısmen sorumludur. GH ve/veya ILGF penil büyümede birkaç mekanizma ile roy oynar. Her iki faktör gonadal büyümeye yardım ederek androjen üretimini arttırır. Sonuçta oluşabilecek bir GH ve/veya GH reseptör defekti penil büyümede kritik bir dönemde androjen azalmasına neden olur. Ayrıca azalmış testosteron androjenlere hedef organ yanıtını da azaltmaktadır.

İdiopatik Mikropenis

Hipotalamo-hipofizer gonadal sistemin intakt olduğu normal testiküler fonksiyona sahip ve penil androjen reseptör fonksiyonlarının normal olduğu ancak mikropenis bulunan bir hasta grubu vardır ki; bu olgular idiopatik mikropenis olarak sınıflandırılır. Bu olgular puberteyle birlikte spontan olarak yeterli penil gelişimini sağlayabilirler. Lee ve arkadaşları bir çalışmada incelenen 45 çocuktan 6'sının bu grubu oluşturduğunu ortaya koymuşlar. Bu olguların bazılarında gebeliğin ikinci yarısında testosteron yapımında geçici bir azalma görülmekte iken, geri kalanı mikropenisi olan tamamen normal çocuklardır (25).

Mikropenisli Olguların Değerlendirilmesi

Hikaye: Altta yatan neden bir multipl hormonal yetmezliğe bağlı olabileceği ve bu durum hayatı tehdit edebileceği için mikropenisli yenidoğanın değerlendirilmesi erken neonatal dönemde yapılmalıdır. Dikkatli bir ailesel ve obstetrik öyküden mikropenis etyolojisi ile ilgili önemli ipuçları elde edilebilir. Önceki doğumlarda veya 1. derece akrabalardaki hipospadias, kriptorişitizm, infertilite (androjen reseptör defektleri veya testiküler disfonksiyonu düşündürür) puberte başlamasında gecikme, sağırlık, körlük, veya anosmi (hipotalamik veya yapısal kranium defektlerini gösterebilir) sorgulanmalıdır.

Ayrıca obstetrik öyküde gebelik sırasında kullanılan, medikasyon ve fetal US bulguları değerlendirilmelidir. Fetal hareketlerde azalma ve fetal tonus kaybı Prader-Willi Send'u düşündürebilir.

Fizik Muayene: Kromozomal veya yapısal kranium defektlerini düşündüren yüz bulguları ile başlanmalıdır (ör. Mikrosefali, geniş göz aralığı, düşük kulak, küçük ağız vb).

El ve ayak muayenesi (polidaktili, sindaktili vb) daha büyük çocuklarda koku ve duyma testleri ve fundus muayenesi yapılmalıdır.

Genital muayenesinde gerilmiş penil uzunluğu ölçümüne ek olarak korporal dokuların ve skrotal kesenin boyutları, simetrisi değerlendirilmelidir. Testis boyutu, kıvamı da mutlaka muayene edilmelidir. Eğer primer testiküler disfonksiyon düşünülüyor ise testis lokalizasyonu belirlenmeli ve malign dejenerasyon riski tayin edilmelidir.

Tanı: Mikropenis olgularının değerlendirilmesindeki en önemli nokta altta yatan nedenin santral veya gonadal orjinli olup olmadığının belirlenmesidir.

Mikropenis tespit edilmiş tüm olgularda olası bir major kromozomal defekti tespit etmek için karyotip tayini yapılmalıdır. Ayrıca ön hipofiz ile hipotalamus arasındaki anatomik bütünlüğü tespit etmek için rutin kranial MR çekilmeldir. Kranio-fasial anomali bulunan çocuklarda kranial MR'da orta hat yapılarda ayrıntılı değerlendirilmelidir.

FM sırasında korpus kavernozumların yokluğu veya rudimenter olduğu tespit edilen vakalarda kavernozumların anatomik konfigürasyonunu değerlendirmek için pelvik MR'da eklenmelidir.

Mikropenisli infantlarda ön hipofizin fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek için serum kortizol, ACTH, TSH, Growth hormon, tiroid bağlayan globin düzeyi ölçümleri yapılmalıdır. Ayrıca bu testlere ek olarak hipotalamus-hipofiz-gonad aksının bazal fonksiyonunu değerlendirmek için serum FSH, LH ve testosteron düzeylerine bakılmalıdır. Panhipopituitarizme bağlı olarak gelişen hipoglisemi ve adrenal yetmezlik hayatı tehdit edebileceği için hayatın ilk bir kaç gününde düzenli serum glikoz, sodyum, potasyum kalsiyum ölçümleri yapılmalı ve gerektiğinde replase edilmelidir.

Tanısal Testler (Hormon Stimülasyon Testleri)

Yukarıda belirtilen ve tüm mikropenis olgularında öncelikle yapılması gereken bazal değerlendirmelere ek olarak her yaş grubuna göre yapılması gereken diagnostik testler vardır.

1- Neonatal ilk 3 ay

Bu süre içerisinde 3'er haftalık aralarla normal neonatal LH artımı ve buna cevap olarak oluşan 100 ng/dlt'den daha fazla testosteron artışı ölçülmelidir. Böylece sağlam bir hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın varlığı ortaya konup, primer ve sekonder hipogonadizm ayrımı yapılabilir.

Yüksek serum FSH / LH ile birlikte düşük testosteron primer testiküler yetmezliği düşündürür. Bu durumda hCG stimulasyon testi yapılmalıdır. Bu test için bazal serum testosteron düzeyi ölçülmeli ve ardından 100 IU/kg (maksimum 1500 ünite) dozda hCG 48 saat arayla 3 doz şeklinde uygulanır ve 3 enjeksiyondan 12 saat sonra tekrar serum testosteron düzeyi ölçülür. Bazal düzeyin 10 katı artış olmuşsa bu fonksiyonel testiküler dokunun varlığını gösterir.

Ancak testosteron düzeyinde 10 kat artış olmaz ise, kronik hCG stimulasyon testi yapılır. hCG yukarıda belirtilen dozda 6 hafta boyunca haftada 5 gün verilmelidir. 6.hafta sonunda serum testosteronu ölçülür ve 200 ng/dL'nin altındaki değerler anormal olarak kabul edilir.

Bazal ölçümlerde FSH/LH ve testosteron düzeylerinin düşük ancak hCG stimülasyon testi ile testiküler fonksiyonların normal olduğu gösterilen mikropenis olgularında ön hipofizer fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Bu nedenle GnRH stimulasyon testi yapılır. Bu test için GnRH, IM olarak verilir ve 15., 30., 45., 60., 90. ve 120. dakikalarda seri LH ölçümleri yapılır. Eğer LH düzeyinde yeterli artış elde edilirse altta yatan patolojinin hipotalamik orjinli olduğu düşünülür. Ancak LH düzeyinde standart seviyede bir artış olmazsa bu ya pituiter disfonksiyon veya azalmış uyarılmaya bağlı pituiter substratın kronik baskılanması sorumludur.

Böyle bir durumda kronik GnRH stimulasyon testi önerilmekle birlikte bu testin pratik olarak yapılması zor olduğu için bir çok kli-

nisyen uygulanmamaktadır. Bu olgularda kranial MR ile anatomik bir deformite görüntülenirse bu infantların pituiter bir patolojiye sahip olduğu kabul edilir. Eğer MR'da hipofiz intakt olarak görüntülenirse mikropenisten hipotalamik bir patolojinin sorumlu olduğu düşünülür (7,10,48).

Hipotalamus-hipofiz-gonad aksının intakt olduğu ortaya konulduktan sonra etyolojiye yönelik diğer bir testte androjenlere penil cevabı değerlendirmek için yapılan testosteron stimulasyon testidir. Bu test sırasında 15 ngr testosteron IM olarak her üç haftada bir toplam 4 kez uygulanır. Eğer penil cevap yetersiz ise androjen reseptör fonksiyonunu değerlendirmek için genital cilt biopsisi yapılır. Daha sonra androjen dozu takibeden 4 enjeksiyon için 25 ngr'a çıkılır. Bu ikinci testosteron uygulanmasında da yetersiz cevap alınırsa seksüel tercih açısından ebeveyne danışmanlık verilmelidir (1,46,47,48,49,50).

3 ay-14 Yaş Arası Tanısal Testler

Postnatal 3.aydan pubertenin başlangıcına kadar özellikle çocukluk yıllarında serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri düşük kalır. Neonatal dönemde LH ve testosteron artışıyla hipotalamik fonksiyonların normal olduğu ortaya konulan olgularda ilk yapılması gereken test hCG stimulasyon testidir. Bu testler sonucu hipotalamus-hipofiz-gonad aksının intakt olduğu gösterilen olgularda hedef organ cevabını değerlendirmek için testosteron stimulasyon testi yapılır. Bu yaş grubunda testosteron 25 ng dozda 3 hafta arayla 4 enjeksiyon şeklinde uygulanır. İlk doza cevap elde edilmez ise genital cilt biopsisi ile reseptör fonksiyonları değerlendirilip 50 ngr dozla 2. bir test yapılır.

14 Yaşın Üzerinde Tanısal Testler

14 yaşın üstünde mikropenisle başvuran olguların hemen tümünde, düşük bazal gonadotropin ve testosteron düzeyleri, yeterli testosteron cevabı ile sonuçlanır hCG stimulasyon testi, GnRH'ya normal gonadotropin cevabı, kranial MR'da anomali olmaması, androjen stimulasyonuna yeterli penis cevabı olduğu ortaya konmuştur. Bu da klinisyeni 2 olası tanıya götürür.

1- Puberte başlangıcında yapısal gecikme
2- Hipotalamik disfonksiyon

FSH, LH ve testosteron düzeylerinin düşük olduğu ve ön hipofiz-gonadların intakt olduğu olgularda en büyük sıkıntı bu hipotalamik disfonksiyon ile gecikmiş puberteyi ayırtetmektir.

Eğer çocuk 14 yaşına geldiğinde hala puberteye ait işaret yoksa 100 ngr testosteron enantat IM yolla 3 haftada bir 4 kez uygulanır ve penil cevap değerlendirilir. Eğer cevap yeterli değilse genital cilt biopsisi ile AR fonksiyonları değerlendirilir ve testosteron dozu 2 katına çıkarılıp enjeksiyon tekrarlanır.

Eğer testosterona cevap olarak penis şaft büyürse 1 yıl sonra gonadotropin ve testosteron düzeylerine bakılarak tekrar değerlendirilir.

Böylelikle aksın uyarılması ve bazı gecikmiş puberteli olgularda pubertenin uyarılması sağlanabilir.

MİKROPENİSTE TESTOSTERON TEDAVİSİ

Mikropenis olgularında androjen tedavisinin zamanlaması oldukça tartışmalı bir konudur. Son zamanlarda birçok otorite yeterli androjen tedavisinin tanıdan kısa bir süre sonra uygulanması gerektiği konusunda görüş bildirmektedir. Böylelikle doktorda penisin androjene verdiği cevabı gözlemleyebilir. Ancak çoğu klinisyen aralıklı androjen tedavisinin, prepubertal mikropenis olgularında penis boyunun normal büyüme eğrisi üzerinde gelişimini devam ettirmek için gerekliliği konusunda fikir birliğine varmış değildir (1,12,15,23,42,51). Aralıklı prepubertal androjen tedavisine karşı çıkanlar; penis matürasyonu ile 5α redüktaz enzimi ve androjen reseptörlerinin progresif kaybını ileri sürmektedir. Buna karşılık erken tedavi rejimini uygulayan klinisyenler prepubertal dönemde hastaları (<12 yaş) genellikle yıllık aralıklarla değerlendirmekte ve penis standart penil büyüme nomogramından kaydığı zaman ek testosteron tedavisi önermekte (2 ile 6 tedavi adolesan dönemde gerekli olabilir). Rutin testosteron kullanımına genellikle 12 yaş civarında başlanır.

Prepubertal intermitant hormonoterapi karşıtları görüşlerini, erken hormon terapisinin sadece prematür fallüs gelişimini sağladığını gösteren çok sayıdaki klinik çalışmaya dayandırmaktadır. Çocuğun gelişimi sürecinde; penil gelişim tamamlandıktan sonra fallüs ek olarak verilen androjenlere yanıt veremez.

Tedavi stratejisi ne olursa olsun; kalıcı androjen yerine koyma tedavisi 12 yaşında başlar. 12. yaşta testosteron enanthate 50 mg (im olarak) 1 yıl boyunca 8 haftada bir; daha sonraki 1 yılda 6 haftada bir 100 mg uygulanır. İdame tedavi için hastaya birçok transdermal testosteron yerine koyma tedavisi önerilmesine rağmen olguların çoğu injeksiyon tedavisine kalmayı tercih etmektedirler.

ANDROJEN REPLASMAN ZAMANI ANDROJEN RESEPTÖR EKSPRESYONUNA DAYANDIRILABİLİR Mİ?

Prepubertal androjen uygulamanın bir avantajı da testosteronun AR'lerinin down-regülasyonundan önce verilmesini sağlamaktır. Prepubertal androjen uygulama hipotezi; konjenital mikropenisli hastalarda AR ekspresyonu normal bireylerdekiyle aynı olduğunun düşünülmesine dayandırılmaktadır. Ancak hayvan çalışmalarında hipogonadotropik hipogonadizm penil AR ekspresyonunu belirgin şekilde değiştirmektedir ve AR ekspresyonu en yüksek seviyede adolesan dönemde olmaktadır. Bu bulgular birçok önemli soruyu getirir. Hormonal tedaviyi; AR sayısı yükselene kadar geciktirerek fallus büyümesinde ek bir gelişrme sağyalabilir miyiz? Alternatif olarak da prepubertal androjen replasmanı penil AR ekspresyonunu upregüle edebilirse, bunun için en iyi zaman aralığı nedir; yani, prepubertal androjen replasmanı post pubertal androjen tedavisine göre daha mı iyi reseptör ekspresyonu yapar?

MİKROPENİSTE ANDROJEN TEDAVİSİ NE KADAR BAŞARILIDIR?

Doğumda mikropenisli olanların adolesan dönemde de mikrofallusü olacağına inanan bazı otörler vardır. Testosteron tedavisi penisin prematür gelişmesinden daha farklı hiçbir şeye neden olmamaktadır. Tam tersi olarak penisin ilk boyutu: hem kalıntımsal genetik tasarımı hem de altta yatan hastalığın patojenitesinden kaynaklanmaktadır.

Testosteronun mikropenis tedavideki başarısını ortaya koymak için bir çok hastada altta yatan neden ve testosteron replasman zamanı değerlendirilmiş. Bu çalışmalarda yer alan ve 12 yaşına kadar 2 ya da daha fazla testosteron tedavisi verilen bireyler erken (prepubertal) grup, 12-20 yaş arası testosteron tedavisi alanlar ise geç tedavi grubu olarak sınıflandırılmış. Bu çalışmada sadece izole mikropenisli vakalar (üretral) anomali ya da ambiguous genitalya olmayanlar çalışmaya

alınmış.

HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMDE TESTOSTERON TEDAVİSİ

A. MULTİPL ANTERİOR HİPOFİZ YETMEZLİĞİ

Multipl anterior hipofiz yetmezliği olan 7 hasta değerlendirilmiş bütün olgular mikropenis tanısı ile 1 yaşından önce testosteron tedavi almaya başlamışlar. 7 hastanın da FSH ve LH düzeyleri düşükmüş. Gonadotropik eksikliklerin yanı sıra üçünde adrenal kortikotropin (ACTH), GH ve TSH, ikisinde ACTH ve TSH, diğer ikisinde de TSH eksiklikleri eşlik etmekteymiş. İntermittan prepubertal androjen yerine koyma tedavisine rağmen 5'i (%71'i) persistan mikropenis olarak kaldı. Daha öncede belirtildiği gibi özellikle tiroksin, glukokortikoidler ve büyüme hormonları olmak üzere diğer pituiter hormonların; androjen reseptör ekspresyonunda ve penil gelişiminde rollerinin olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı multiple hormonal eksikliği olan vakalarda tüm eksiklikler androjen terapisi öncesinde düzeltilmelidir. Eşlik eden diğer eksikliklerden herhangi birinin yetersiz düzeltilmesi teorik olarak penisin androjenlere yanıtını etkileyebilmektedir (2,44,45).

B- İZOLE GONADOTROPİN DEFEKTİ

Gonadotropin eksikliği olan 23 olguya ait datalar analiz edilmiş ve bunların 9'una aralıklı prepubertal, 14'üne ise geç testosteron replasmanı yapılmış. İlk bakışta; geç tedavi verilenler diğer gruba göre şekilde daha fazla yarar sağladığı görülmüş. Geç tedavi grubunda normal fallus boyut % 71 (10/14) erken tedavi grubunda ise % 22 (2/9) p<0.01 olarak bulunmuştur. Ama gruplara daha yakın bakıldığında 2 grup populasyonunda anlamlı farklılıklar bulunduğu tespit edilmiş. Erken androjen tedavisi verilen hastaların (5/9) % 55'i 1 yaş öncesi tanı alırken, geç tedavi grubunda 1 yaş öncesi tanı alan vaka yoktu. (Geç tedavi grubundaki tüm vakalar kişisel doktorlar tarafından yenidoğan dönemde değerlendirilmelerine rağmen hiç biri mikropenis olarak not edilmemişti). Bu bulgular; geç tedavi grubundaki vakaların doğumda normal fallus boyutuna sahipken, matürasyonla beraber penil büyüme eğrilerinde düşme olması anlamına mı gelmektedir? Eğer böyleyse bazı otörlerin öne sürdüğü gibi, doğumdaki fallüs boyutunun hormon tedavisine yanıtı etkileyeceği hipotezi geçerli olabilir. Hasta populasyonu daha detaylı incelendiğinde, erken tedavi grubundaki 5/9 (% 55) hastanın androjen tedavisine yanıt alınamayan olgular olduğu tespit edilmiş. Diğer grupta ise bu oran 2/14 (% 14)'müş (p<0.01). Bu iki gruptaki farklılıklar göz önüne alındığında, şu anda geç androjen tedavisinin hipogonadotropik-hipogonadizmli mikropenis olgularında daha yararlı olduğu yönünde bir görüş belirtmek zordur (25,52).

HİPERGONADOTROPİK HİPOGONADİZMDE TESTOSTERON TEDAVİSİ

Vanishing testes sendromu; erkek seksüel embriyonik farklılaşma sırasında testiküler fonksiyonların kaybolmasıyla sonuçlanan bir grup anomali spektrumudur.

Testiküler fonksiyonun bittiği zamana bağlı olarak; herhangi bir fenotipik ekspresyon doğumda gözlenebilir. Spektrumun bir ucunda komplet ambigus genitalya (testislerde fonksiyon 8-10 haftalarda kaybolur), diğer uçta ise mikropenis (testiküler fonksiyon 12 haftadan sonra kaybolur) vardır. Hipergonadotropik hipogonadizme sekonder mikropenisli vakalarda testosteron tedavisinin etkisini değerlendirmek için, vanishing testes sendromlu 17 hastanın incelendiği bir çalışmada (bu hastaların hiçbirinde eşlik eden hipospadias yok) 8 hastaya aralıklı prepubertal androjen tedavisi verilmiş ve 7 (% 88)'sinde normal boyutta ve normal matürasyonda adult fallusu elde edilmiş. 9 vakada geç hormon tedavisi verilmiş ve 8'inde (% 89) normal büyüklükte adult fallusu elde edildi. Değerlendirmede hipergonadotropik hipogonadizme ikincil mikropenisli vakalarda erken (% 12 persistant mikropenis) ve geç hormonal terapi (% 11 persistan mikropenis) arasında anlamlı bir fark bulunamamış.

HEDEF ORGAN YANITSIZLIĞINDA (BÜYÜME HORMON EKSİKLİĞİ) TEDAVİ

Mikropenisle ilgili yayınlarda AR defekti ve izole mikropenisli vaka bulmak oldukça nadirdir. AR defektleri hemen hemen her zaman ambigious genitalya ya da hipospadiasla birliktedir. Büyüme hormonu (GH) yetersizliğinin relatif androjen duyarsızlığına neden olarak penil büyümeyi etkileyeceği unutulmamalıdır. İlginç olarak bu hastaları yalnızca GH kullanarak tedavi etmek bile hastaların bir çoğunda mikropenisi düzeltir 7/8 (% 87).

İDİYOPATİK MİKROPENİSTE TESTOSTERON TEDAVİSİ

Mikropenisli vakaların çok az bir kısmı bu gruba girer. Bu gruptaki vakaların çoğu testosteron tedavisine oldukça iyi yanıt vermektedir. Serilerde başarı oranı % 70-80'lerdedir (1,2,7,15,23,25).

SONUÇ: MİKROPENİSTE TESTOSTERON TEDAVİSİ NE KADAR BAŞARILI?

Birçok raporda testosteronun penis boyutlarında geçici bir gelişmeye neden olduğu belirtilse de; bunlardan sadece birkaç tanesinde adölesan döneme kadar uzun takipleri vardır. Bu şekilde uzun süreli takipleri olan bir kaç seride ne yazık ki uzun sürede başarısız sonuçlar bildirilmiştir (46,53).

Husmann ve arkadaşlarına ait uzun süreli takipleri olan bir seride; (vanishing testisli) hipergonadotropik hipogonadizme ikincil mikropenisli vakalarda testosteron tedavisi 15/17 (% 88), hipotalamik pituiter anormalliklere ikincil mikropenis vakalarının testosteron tedavisine göre 14/30 (% 46) p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha başarılıdır. Hipogonadotropik hipogonadizmli vakalarda testosteronun penil büyümeyi tamamen düzeltmesinin nedeni, androjen etkisi ya da alternatif olarak diğer anterior pituitary hormonların sinerjik etkisinin olmamasından dolayı olabilir (2,19,20,21, 22,44,45).

Mevcut veriler gözden geçirildiğinde, testosteronun mikropenis tedavisindeki başarısı altta yatan nedene bağlıdır ve hormon replasman zamanı anlamlı bir şekilde tedavi başarısını etkilememektedir.

MİKROPENİS VE CİNSİYET DEĞİŞİMİ

Neonatal androjenlere yanıt alınamayan mikropenis olgularında cinsiyet değişimi son derece tartışmalı bir konudur. Cinsiyet değişimi geçiren bazı infantlar yeni dişi rollerine çabuk adapte olurken büyük bir kısmı bu süreçte zorluklar yaşamaktadır (51,52). Cinsiyet değişimine karşı çıkan görüşlerin nedeni çok küçük bir penisin dahi hastanın erkek olarak kabul edilmesine ve cinsel fonksiyonlarını yerine getirmesine engel olmadığıdır

(46). Şimdilerde; tam veya parsiyel korporal agenezi olmayan sadece mikropenisli olgularda cinsiyet değişimi geçerli bir seçenek olarak düşünülmemektedir. Ancak cinsiyet değişimi düşünülürse, öncesi ve sonrasında aileye yoğun bir psikiyatrik danışmanlık verilmelidir. Yapılan çalışmalar göstermiş ki, ailelerin çoğu puberteden sonra yapılabilecek penil rekonstrüksiyon ihtimalinide düşünerek erkek cinsiyette kalmasını tercih etmektedir.

Kaynaklar

1. Lee PA, Mazur T, Danish R, et al: Micropenis I. Criteria, etiologies and classification. Johns Hopkins Med. J.,1980; 146: 156

2. Walsh PC, Wilson JD, Allen TD, et al.: Clinical and endocrinological evaluation of patient with congenital microfallus. J. Urol., 1978; 120: 90-95.

3. Feldman KW and Smith DW: Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. J. Ped., 1975; 86: 395-398.

4. Schonfeld WA and Beebe GW: Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. J. Ürol., 1942; 48: 759-777.

5. Cheng PS, Chonoine JP: Hormone Research 2001; 55: 278-281.

6. Spaulding MH: The development of the external genitalia in the human ambriyo: Contrib. Embryd. Camegie İnst., 1921; 13: 67.

7. Aaronson IA: Mikropenis: Medikal and surgical implications J. Urol., 1994; 152: 4-14..

8. Griffin JE, Maophaul MJ, Russell DW, et al: The androjen resistance syndromes: The Metabolic and Molecular Basis of İnherited Disease 1995; pp 2967-2998.

9. George FW, Wilson JD: Embryology of the genital tract, Campbell's Urology 1992; pp 1497-1508.

10. Griffin JE, Wilson JD: Disorders of sexual differentiation. Campbell's Urology 1992; pp 1531-1532.

11. Wilson JD, Siteri PK: Developmental pattern of testosterone synthesis in th fetal gonad of the rabbit. Endocrinology 1973; 92: 1182.

12. Reyes FI, Bonoditisky RS, Wintor JSD, et al: Studies on human sexual development. J. Clin. Endocr. 1974; 38: 612.

13. Levina SE: Times of appearance of LH and FSH activities in human fetal circulation Gen. Comp Endocr. 1972; 19: 242.

14. Catt KJ, Neaves WB, et al: LH-hCG receptors and testosterone content during differentiation in the human embryo. Endocrinology 1975; 97: 1157.

15. Clements JA, Reyes FL, Wintor JSD et al: Studies on human sexual development. J. Clin Endocr. 1976; 42: 9.

16. Volpe R, Killinger D, Bird C, et al: İdiopatic galactore and mild hypogonadizm in a young adult mole. J. Clin Endocr. Metab. 1972; 35: 684.

17. Steinberger E, Tcholakian R et al: An expected effect of estrodiol 17 ? on luteinizing hormone and testosterone. J. Endocr. 1974; 60: 378.

18. Kaplan SL, Grambaeh MM, Auben ML: The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: Maturation of central nervous system regulation of anteria function. Rec Progr. Horm Res 1976; 32: 161.

19. Hosteffer MW, Piacsek BE: Neonatal androjenization in the male not. Evidence for contral and peripheral defects. Biol Reprod. 1984; 30: 344.

20. Naslund MS, Coffay DS: The differential effects of neonatal androga, estrogen and progesterone on adult not prostate growth. J Urol. 1986; 136: 1136.

21. Rajfer J, Coffay DS: Effects of neonatal stenards on male sex tissues. Invest Urol. 1979; 17: 3.

22. Meyer WJ, Brosnan PG, Matustik C: Hume CGH testing. Changing testicular response in infants with micropenis and gonadotherapin deficiency. Amer J. Dis Child. 1984; 138: 131.

23. Danish RK, Lee PA, Mazur T, et al. Mikropenis II Hypogonadotropic hypogonadizm Johns Hopkins Med J 1980; 146; 146: 177.

24. Kaplan SL, Grambach MM, Aubant MJ, α and β gylcopnatein hormone subunits (FSH, LH, hCG) in the serum and pituitary of hume fats. J. Clin Endocrinol. Metab. 1976; 42: 998.

25. Lee PA, Mazur T, Danish R, et al. Mikropenis III Primary hypogonadizm, partial androgen insansitivity syndrome and idiopathic disorders. Johns Hopkins Med J 198; 147: 1175.

26. Levy JB, Humann DA. Mikropenis secondary to growth hormonodeficiency. Does treatment with growth hormone alone result in andequate penile longh. J. Urol. 1996; 156: 214.

27. Whitcomb RW and Crowley WF. Jr.: Clinical review 4: Mikawa H: The syndrome of Möbius sequence, peripheral neuropathy, and hypogonadotropic hypogonadism. Amer. J. Med. Genet., 37: 578, 1990.

28. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF and Jameson JL: Hypogonadism caused by a single amino and substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. New Engl J. Med., 326: 179; 1992.

29. Boyar RM, Finkelstein JW, Witkin M, Kapen S, Weitzman E and Hellman L: Studies of endocrine function in "isolated" gonadotropin deficiency. J. Clin. Endocr. Metab., 36: 64, 1973.

30. Edman CD, Winters AJ, Porter JC, Wilson J and MacDonald PC: Embryonic testicular regression. A clinical spectrum of XY agonadal individuals. Obst. Gynec., 49: 208, 1977.

31. de Marchi M, Campagnoli C, Ghiringhello B, Ponzio G and Carbonara A: Gonadal agenesis in a phenotypically normal female with positive H-Y antigen. Hum. Genet. 56: 417, 1981.

32. Sarto GE and Opitz JM: The XY gonadal agenesis syndrome. J. Med. Genet, 10: 288, 1973.

33. Bergada C, Cleveland WW, Jones HW, Jr. And Wilkins L: Variants of embryonic testicular dysgenesis: bilateral anorchia and the syndrome of rudimentary testes. Acta Endocr., 40: 521, 1962.

34. Abeyaratne MR, Aherne WA and Scott JES: The vanishing testis. Lancet, 2: 822, 1969.

35. Toledo SP, Arnhold IJ, Luthold W, Russo EM and Saldanha PH: Leydig cell hypoplasia determining familial hypergonadotropic idiopathic disorders. Johns Hopkins Med. J., 147: 175, 1980.

36. Anderson S, Berman DM, Jenkins EP et al.: Deletion of steroid 5α redüktaze 2 gene in male pseudohermaphroditism. Nature 19951; 354: 159.

37. Moore RJ, Griffin JE, Wilson JD. Diminished 5α redüktaze aktivity in ekstract of fibroblast jultured from patient with familial incomplet pseudohermaphroditism. Type II. J. Biol. Chem. 1973; 250: 7168.

38. Moore RJ, Wilson JD. Steroid 5α redüktaz in cultured human fibroblast: Biochemical and genetic evidence for two distiact enzyme activitis. J.Biol. Chem. 1976; 267: 55895.

39. Jemkins EP, McGinely J et al: Genetic and pharmacolical evidence more than one human steroid 5α redüktaze. J. Clin. Invest. 1992; 89: 293.

40. Wilson JD, Griffin JE. Steroid 5α redüktase 2 deficiency . Endocr. Rev. 1993; 14: 577.

41. Schmide JA et al: Testosterone and epitestosteron metabolism of single hair in 5 patients with 5α redüktase deficiency. Acta Endocrinol 1986; 113:588.

42. Gwinup G et al. Studies on the mechanism of the production of the testicular feminization syndrome. Am J. Med. 1966; 45: 448.

43. Grino PB, Griffin JE. Androgen resistance associatet with a qualitative abnormality of the androgen receptor and responsive to high dose androgen therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989; 68: 578.

44. Lischka A. Molecular biology of androgen action in genital hypoplazia associated with congenital growth hormone deficiency. "A transient androgen insensitivity syndrome. Arch. Androl. 1987: 18: 269.

45. Lischka A. Investigation of peripheral androgen resistance in genital hypoplasia associated with congenital growth hormone deficiency. Andrologia 1987; 19: 97.

46. Woodhose CRJ et al. Small penis and the male sexual role. J. Urol. 1989; 142: 569.

47. Money J et al. Micropenis : Gender, heterosexual coping strategy and behavioral health in nine pediatric cases followed two adulthood. Compr. Psychiat. 1985; 26: 29.

48. Hung W. Micropenis hypospadias and cryptorchidism in infancy and childhood. Lippincott Co. 1995; pp 843-850.

49. Teague et al. The many difficulties of managing micropenis. Contemporary Urology 1993; 6: 15-25.

50. Money J, Mazur T, Abrams C et al. Micropenis Family mental health and neonatal management. A report on 14 patients raized as girls. J. Prev. Psych. 1981; 1: 17.

51. Money J, Potter R, Stoll CS. Sex reannouncement in hereditary sex deformity: Psychology and sociology of habilitation. Soc. Sci. And Med. 1997; 3 : 207

52. Allen TD . Microphallus: Clinical and endocrinological characteristics. J. Urol . 1978; 119:750

53. Laron Z, Kaushanski A, Josefsberg Z. Penile size and growth in children and adolescents with isolated gonadotrophin deficiency. Clin. Endo. 1977; 6: 265.

Kadında cinsel fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisi

Salim Cellek
Wolfson Institute for Biomedical Research, University College London, Londra, İngiltere (s.cellek@ucl.ac.uk)

Kadında cinsel fonksiyon bozukluğu (KCFB; female sexual dysfunction) yaşa bağlı, progresif ve kadınların % 30 ile 50'sini etkileyen bir tıbbi bir durumdur. Çoğu zaman kültürel ve sosyal etkenlere bağlı olarak hasta bu durumdan şikayet bile edemezken bazı durumlarda doktorun yeterli bilgilenmemesi sonucu tedavi edilemez. Kadının cinsel fonksiyonu ruhsal ve emosyonel durumuna bağlı olduğu gibi altta yatan organik bozukluklar KCFB'ye sebep olabilir. Erkekte erektil disfonksiyona sebep olan risk faktörlerinin çoğu kadın için de geçerlidir. Örneğin, sigara, yaş, yüksek tansiyon, diyabet ve yüksek kolesterol gibi.

Kadının cinsel yanıtını Master and Johnson 1960'lı yıllarda dört kısma ayırdılar (1) heyecanlanma, plato, orgazm ve çözülme dönemleri olmak üzere. Kadın vücudunun cinsel uyarıya karşı verdiği yanıtta en önemli değişiklikler klitoris ve labio minora'nın kanla dolması ve vajen ve klitoris boyunun uzaması olarak belirlendi.

KCFB sınıflandırılması

KCFB en son ulusalararası consensus komitesince 2000 yılında belirlendiği gibi dört çeşide ayrılmıştır (2). Cinsel istek bozukluğu ısrarcı veya tekrarlayan tipte cinsel fantazi veya düşüncelerin ve/veya isteğin veya cinsel teması kabullenmenin azaldığı veya tamamen yok olduğu durumları kapsıyor.

Cinsel uyanım bozukluğu yeterli cinsel istek olduğu halde ısrarcı veya tekrarlayan tipte kadının yeterli cinsel heyecanlanmayı elde edememesi ve vücudunun cinsel uyarıya karşı verdiği yanıtın az olması veya tamamen yok olması olarak tanımlanmıştır.

Orgazmın bozukluk yeterli istek, uyarı ve cevap olmasına rağmen ısrarcı veya tekrarlayan tipte orgazma erişmede gecikme veya tamamen orgazma erişememe olarak tanımlanmıştır.

Cinsel ağrı bozukluğu üçe ayrılabilir: dispareunia (ısrarcı veya tekrarlayan tipte cinsel temasa bağlı olan genital ağrı veya acı), vaginismus (ısrarcı veya tekrarlayan tipte vajenin distal üçte birinin isteksiz kasılmasına bağlı olarak cinsel birleşmeyi engellemesi) ve nonkoital cinsel ağrı/acı (ısrarcı veya tekrarlayan tipte cinsel birleşmeden bağımsız olarak genital ağrı/acı durumu).

Bu tanımlama ve klasifikasyonda en önemli iki nokta, hastanın bu durumdan kişisel olarak şikayetçi olması ve bu durumun kendisinde strese yol açması ve bu durumun ısrarcı veya tekrarlayan tipte olmasıdır.

KCFB erkekteki impotansa oranla daha az araştırılmış ve çalışılmış bir konudur. Bunun iki nedeni vardır; birincisi uzun yıllar kadın cinsel fonksiyonu bir tabu olarak algılanmış, bilim adamları bile bu konudan uzak durmayı yeğlemişlerdir. İkincisi erkek cinsel fonksiyonuna oranla kadın cinsel fonksiyonu sayısal olarak ölçülmesi çok daha zordur. Günümüzde araştırmacılar bu ölçümleri standardize edebilmek için halen çalışmaktadırlar.

Kadın cinsel fonksiyon fizyolojisindeki son gelişmeler

Kadın cinsel fonksiyonun fizyolojisi her ne kadar erkek erektil fonksiyonu fizyolojisi kadar ayrıntılı incelenmemişse de, özellikle son on sene içerisinde yapılan temel bilimsel çalışmalar bu konuda bilinmeyen birçok noktaya ışık tutmuştur. Bunlardan birincisi insan klitorisinin anatomisi konusunda Avustralya'da yapılan bir çalışma (3). Halen O'Connell ve ekibi 1998'de Journal of Urology'de yayınlanan çalışmalarında insan klitorisinin eski anatomi bilgilerinin aksine uretra ve vajen duvarı ile yakın komşuluk içerisinde çok miktarda erektil doku içermekte olduğunu gösterdiler. Bu çalışma sonucunda anatomi kitaplarının ilgili bölümleri yeniden yazılmaya başlandığı gibi, pelvik cerrahi sırasında klitorise ve/veya klitorisi innerve eden sinirlere hasar verilmemesi için yeni cerrahi metodları üzerinde çalışmalar başlatılmıştır.

İkinci önemli gelişme libido üzerinde. 2001 yılında Kanada'da yapılan bir çalışma alphamelanocyte stimulating hormone (α-MSH) analoğu verilen dişi sıçanların cinsel isteğinin arttığını göstermiştir (4). Bu çalışma ile kadın cinsel uyarımında santral sinir sisteminin etkisinin ve bu sistem içerisinde α-MSH'nın rolünün önemi vurgulanmaktaydı.

Üçüncü gelişme vajen duvarındaki otonomik sinirlerden salgılanan nörotransmiterler üzerinde olmuştur. Grubumuzun son iki yıl içerisinde gösterdiği gibi klitorisde düz kasın gevşemesini dolayısıyla klitorisin cinsel uyarı sırasında kanla dolmasını sağlayan nörotransmiter nitric oksit (NO)'dur. Fakat vajende NO gevşeme cevabının sadece % 25-30'undan sorumludur. Geri kalan yaklaşık % 75'lik cevabı sağlayan nörotransmitterin ne olduğu henüz bilinmemektedir (5-7). Çalışmalarımız bu nörotransmitterlerin kimliğini saptama amacıyla devam etmektedir.

KCFB patolojizyolojisi

KCFB patofizyoloji etiyolojik olarak beş sınıfa ayrılabilir:

Nörojenik KCFB: Erkekte impotansa sebep

olan nörojenik sebepler aynen kadında da KCFB'ye yol açabilir. Diyabete bağlı otonomik nöropati, spinal kord zedelenmesi, santral veya periferik sinir sistemi hastalıkları gibi. Diyabete bağlı otonomik nöropatide NO salgılayan otonomik sinirlerin apopotik harabiyeti ve bunun nedeniyle NO miktarının azaldığı gösterilmiştir. Spinal kord zedelenmesi sonucu vajinal lubrikasyonun ve orgazma ulaşma sıklığı veya kolaylığının azaldığı gösterilmiştir. Santral sinir sistemi hastalıklarından en çok araştırılanı multiple skleroz (multiple sclerosis; MS)'dur. MS'li kadın hastaların % 72'sinde KCFB varlığı gösterilmiştir. MS'li kadınlarda libido, lubrikasyon ve orgazmik kapasitede azalma olduğu rapor edilmiştir.

Vaskulojenik KCFB: İliohipogastrik ve pudendal damarların aterosklerozuna bağlı olarak gelişen klitoral ve vajinal vasküler yetersizlik sendromu genital kan akımının azalmasına sebep olmaktadır. Bu kan akımındaki azalma düz kasların gevşemesini azaltarak genital organların cinsel uyarıya verdiği cevabı azalttığı gibi düz kasların fibrozuna da yol açmaktadır. Ayrıca bahsi geçen damarların travmatik olarak zedelenmesi de benzeri yetersizlik sendromuna yol açabilir. Buna örnek olarak pelvik kırılma, blant travma cerrahi girişimler ve bisiklet binmeye bağlı kronik perineal basınç verilebilir.

Hormonal KCFB: Hipotalamik-pituer aksisinin disfonksiyonu, cerrahi veya medikal kastrasyon, menapoz, prematür over yetersizliği ve kronik doğum kontrol hapı kullanımı östrojen ve testosteron seviyelerini azaltarak KCFB'na sebep olmaktadır. Buna bağlı olarak istek ve libidoda azalma, vajinal kuruluk ve cinsel uyanım bozukluğu görülmektedir. Östrojen eksikliği damarlarda, klitoriste ve vajende düz kas hücrelerinin azalmasına ve fibroza yol açmaktadır. Testosteron eksikliği dolaylı olarak östrojen yetersizliğine yol açtığı gibi libido azalmasına da sebep olmaktadır.

Muskulojenik KCFB: Pelvik zemin kasları, özellikle levator ani ve perineal kaslar kadın cinsel fonksiyonunda önemli bir yer işgal ederler. Bu kasların hipotonik olması vajinal hipoanesteziye, anorgazmiye veya koitus veya orgazm sırasında üriner inkontinansa sebep olabilir. Bu kasların hipertonik olması ise vaginismus ve/veya dispareuniya sebep olabilir.

Psikojenik KCFB: Altta yatan organik hastalığa bağlı olsun veya olmasın, emosyonel ve/veya ilişkiye bağlı sorunlar kadın cinsel fonksiyonunu çok belirgin olarak etkileyebilir. Kendi kendine itibar (self-esteem) veya beden imajı (body image) ile ilgili sorunlar ve eşleriyle olan ilişkinin kalitesinin düşüklüğü, kadının cinsel uyarıya cevabını anlamlı olarak azaltabilir. Ayrıca depresyon ve diğer ruh durumu bozuklukları ve psikolojik bozukluklar KCFB'na yol açabilir. Bazı antidepresanlar (özellikle SSRI grubu) KCFB'ye sebep olabilir.

KCFB'nun teşhisi

Teşhisde en önemli unsurun psikolojik değerlendirme olduğu rahatlıkla söylenebilir. Fakat objektif ve sayısal olarak psikolojik değerlendirme çok zordur. Fizyolojik değerlendirme de teknik kısıtlılıklar nedeniyle bir o kadar zordur. Bu yüzden en gerçekçi yaklaşım ayrıntılı hikaye, fiziksel muayene ve hormon seviyelerinin tetkiki olacaktır.

KCFB'nun tedavisi

Altta yatan organik veya psikolojik bozukluğun tedavisi haricinde KCFB'nun tedavisi günümüzde henüz araştırma safhasını geçmemiştir. Östrojen ve androjen replasman tedavisi haricinde PDE5 inhibitörleri, apomorphine ve prostaglandin-E1 üzerindeki çalışmalar umut vericidir. Bu ilaçların ortak hedefi klitoris ve vajen düz kasının azalmış olan gevşemesini arttırmaktır.

Kaynaklar

1. Masters WF&Johnson VE. Human Sexual Inadequacy. Little Brown, Boston, 1970.

2. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcoy J, Goldstein I, Graziottin A, Heiman J, Laan E, Leiblum S, Padma-Nathan H, Rosen R, Segraves K, Segraves T, Shabsigh R, Sipski M, Wagner G&Whipple B. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. J Urol 163:888-896, 2000.

3. O'Connell HE, Hutson JM, Anderson CR&Pletner RJ. Anatomical relationship between urethra and clitoris. J Urol 159:1892-1897.

4. Shadiack AM, DiPietro N, VanSoest T&Pfaus JG. a-MSH analog facilitates appetitive sexual behaviour in female rats. Female Sexual Function Forum, Boston, USA 24-48th October, 2001.

5. Cellek S&Moncada S. Nitrergic neurotransmission mediates the nonadrenergic non-cholinergic responses in the clitoral corpus cavernosum of the rabbit. Br J Pharmacol 125:1627-1629, 1998.

6. Ziessen T, Moncada S&Cellek S. Characterization of the non-nitrergic NANC responses in the rabbit vaginal wall. Br J Pharmacol 135:546-554, 2002.

7. Ziessen T&Cellek S. Purines and pyrimidines are not involved in NANC relaxant responses in the rabbit vaginal wall. Br J Pharmacol 137:513-521, 2002.

Diğer okunmasını salık vereceğim kaynaklar

1. Berman JR&Bassuk J. Physiology and pathophysiology of female sexual function and dysfunction. World J Urol 20:111-118, 2002.

2. Giraldi A, Persson K, Werkstrom V, Alm P, Wagner G&Andersson KE. Effects of diabetes on neurotransmission in rat vaginal smooth muscle. Int J Impot Res 13:58-66, 2001.

3. Min K, O'Connell L, Munarris R, Huang YH, Choi S, Kim N, Goldstein I&Traish A. Experimental models for the investigation of female sexual function and dysfunction. Int J Impot Res 13:151-156, 2001.

4. Sommer F, Caspers HP, Esders K, Klotz T&Engelmann U. Measurement of vaginal and minor labial oxygen tension for the evaluation of female sexual function. J Urol 165:1181-1184, 2001.

Erektil disfonksiyon tedavisinin geleceğinde gen tedavisinin yeri

Dr. Mustafa Faruk Usta
Tulane University, School of Medicine, Department of Urology, Section of Andrology, New Orleans, LA, USA

Erektil disfonksiyon (ED) başarılı bir cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyonun sağlanamaması ya da devam ettirilememesi olarak tanımlanmaktadır (1). 1995 yılında, tüm dünyada yaklaşık olarak 153 milyon erkeğin ED problemi olduğu ve bu sayının 2025 yılında 322 milyonu bulacağı bildirilmiştir (2). Önceleri daha çok psikojenik nedenlere bağlanan ED probleminin, günümüzde yüksek oranda organik nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Genel olarak ateroskleroz, hipertansiyon ve diabetes mellitus (DM) gibi vasküler risk faktörleri ile, Peyronie hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği, ED'ye eşlik eden başlıca patolojilerdir. Bunun dışında geçirilmiş pelvik travma ve pelvik cerrahiler de (radikal sistektomi ve prostatektomi) vasküler ve nöral yaralanmalara neden oldukları için ED'a sebep olabilirler (3).

1980'li yıllardan sonra erektil fizyoloji ve farmakoloji ile ilgili bilgilerde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Özellikle korpus kavernozum düz kas hücre fizyolojisi konusunda yapılan moleküler çalışmalar ve erektil fizyolojide rolü olan mediatörlerin gösterilmesi, ED'u tedavi edebilecek farmakolojik ajanların geliştirilmesine büyük katkı sağlamıştır. Günümüzde ED'un tanı ve tedavisinde sağlanan gelişmelerin tüm hastaların tedavilerine olanak sağlayacak düzeye geldiğini görmekteyiz. Vakum ereksiyon cihazları, intrakavernozal enjeksiyon tedavisi, intraurethral supozituvarlar, oral farmakolojik ajanlar, penil vasküler cerrahi prosedürleri ve penil protez implantasyon tedavileri; ED problemi olan hastalara en uygun tedavi opsiyonu olanağını sağlamaktadır. Tüm bunlara karşılık, bu tedavi yöntemlerinin; değişik oranlarda yan etki, komplikasyon ve kontrendikasyonları söz konusudur. Bundan dolayı ED'nin geleceğinde yer alması olası tedavi yontemlerinin, daha az oranda yan etki göstermesi ve minimal invaziv olması beklenmektedir. Bu bağlamda, ED'nin tedavisinde yeni bir modalite olarak gen terapi ve growth faktorlerinin kullanımı güvenle uygulanabilir, minimal invaziv yöntemler olarak görülmektedir (4).

Penil Ereksiyonun Fizyolojisi

ED tedavisinde gen terapinin hedefini ve rolünü anlayabilmek için öncelikle normal ereksiyon fizyolojisini kısaca hatırlamak gereklidir. Normal erektil fonksiyonun oluşmasında sinerjik ve simultane olarak çalışan 3 adet prosese ihtiyaç vardır: 1) nörolojik yolla uyarılan artmış arteriyel kan akımı, 2) kavernozal düz kas relaksasyonu, 3) venöz dönüş akımının kısıtlanması.

ED bu yollardan herhangi birinde oluşan yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (5). Bilindiği gibi penis, üç anatomik kompartımandan oluşmaktadır. Korpus spongiozum penisin ventral yüzü boyunca uretrayı desteklemekte ve korumaktadır. Buna karşılık dorsalde yer alan ve birbirine komşu iki bölümden oluşan korpus kavernozum ereksiyon anında kan ile dolarak penil ereksiyonu sağlamaktadır. Kavernozal kompartıman helicin arterler tarafından beslenen, vasküler sinüslerin teşkil ettiği yaygın bir ağ yapısından oluşmaktadır. Penis flask haldeyken vasküler sinüsleri destekleyen düz kas hücreleri tonik olarak kontrakte durumdadır ve bu durum düşük düzeyde kan dolaşımına izin vermektedir. Buna karşılık, seksüel stimülasyonlara yanıt olarak ortaya çıkan ve kavernozal sinir terminalleri ile endoteliyumdan oluşan noromediatör salınımı, kavernozal düz kasların relaksasyonuna ve sonuç olarak da penil ereksiyona neden olmaktadır.

Penis otonomik ve somatik sinirler tarafından innerve edilmiştir. Kolinerjik sinirler, nonadrenerjik/nonkolinerjik sinirler (nitrik oksit), Vazo-Intestinal Polipeptid (VIP) ve Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP) gibi diğer bazı faktörler düz kas relaksasyonuna neden olmaktadır (5,6). Bunun dışında, shear stres ve trabeküler endoteliyumda yer alan muskarinik reseptörlerde nitrik oksit produksiyonunu stimüle etmektedir. Nitrik oksit düz kas hücrelerine diffüse olmakta ve guanilat siklaz ile etkileşime geçerek hücre içi cGMP düzeylerini arttırmaktadır. cGMP düzeylerinin yükselmesi de düz kas relaksasyonu ile sonuçlanan ve cGMP'ye bağlı protein kinaz ve iyon kanalları yoluyla etki eden sellüler proseslere neden olmaktadır. Bu mekanizma, intracellular Ca(+2) düzeylerinin azalması ve düz kas hücre hiperpolarizasyonuna neden olan Potasyum iyon kanallarının açılmasına neden olmaktadır (7,8,9). Benzer şekilde; VIP, CGRP ve Prostoglandin aracılığı ile olan yollar da hücre içi cAMP düzeylerini arttırmak yoluyla düz kas hücre relaksasyonuna sebep olmaktadır (10). Tüm bu ereksiyon mekanizmaları içinde çok önemli olan ve mutlaka hatırlanması gereken bir özellik de gap junction olarak bilinen ve kavernozal düz kas hücre membranında yer alan iyon kanallarıdır. Sıkı bir komünikasyona neden olan bu kanallar sayesinde, erektil fizyolojide çok önemli bir rolü olan sinsisyal relaksasyon ve kontraksiyon ortaya çıkabilmektedir (9).

Gen Terapi ve Erektil Disfonksiyon

Somatik gen transferi: Tedavi sağlamak amacıyla, uygun tipte hücreye in vivo ya da in vitro yollardan, o hücrenin gen expresyonunda değişikliğe neden olacak gen materyeli (RNA ya da DNA) nakledilmesidir. Geçmişte gen tedavisi ile etyolojisinde genetik hata olan bazı hastalıkların genetik komponentlerinin tedavisi amaçlanmaktaydı. Buna karşılık günümüzde: teorik olarak herhangi bir fizyolojinin gerçeklesmesinde kilit rol oynayan ve çesitli hastalıklarda düzeyleri düştüğü bilinen protein ya da faktörlerin gen nakli sonrası konak hücrelerde üretilmesi ve eksik olan proteinin yerine konulması yoluyla ortaya çıkacak terapötik etki üzerinde durulmaktadır. Tüm bunların dışında, bazı mutant gen expresyonlarının antagonize edilmesi de olanaklı olabilmektedir. Özet olarak: gen tedavisinin başarı ile sonuçlanmasında; öncelikle üretimi konak hücre tarafından yapılması hedeflenen proteini kodlayan genin olması, hedef genin uygun bir vektör ile ko-

nak hücreye nakledilmesi ve konak hücrenin nakledilen genetik materyel ile negatif etkileşime girmemesi gereklidir (4).

Gen Nakli Metodları: Başarılı bir gen tedavisinin en önemli şartlarından biri: transfer edilecek olan genetik materyel (RNA ya da DNA)'in en etkin tedaviyi sağlayacak uygun vektör ya da araç ile taşınmasıdır. Günümüze kadar kullanılmış olan bazı vektörler: nonviral vektörler (çıplak DNA, plasmid DNA, ve lipozomlar), adenovirüsler, adeno-associated virüsler ve retrovirüsler olarak sıralanabilir. Tüm bu vektörlerin kendine özgü etkinlik ve konak hücrede yan etki oluşturma özellikleri bulunmaktadır. İdeal bir vektör: etkili bir transdüksiyonu ve uzun süreli gen ekspresyonu sağlayan, enfeksiyon, immunolojik reaksiyon ve konak hücre mutasyonu gibi yan etkileri çok az yada hiç göstermeyen özelliklerde olmalıdır (4). Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda, tüm bu özelliklere sahip ideal bir vektör henüz bulunamamıştır. Çıplak DNA, plazmid DNA ve lipozomlar hemen hemen hiç yan etkiye sahip olmadıkları halde düşük transfer ve ekspresyon oranları nedeniyle günümüzde ideal bir vektör olarak görülmemektedir. Buna karşılık viral vektörlerin; yüksek tedavi etkinliği, uzun süreli doku ekspresyonu gibi istenen özelliklere sahip olmakla birlikte, konak hücrede minimal düzeyde de olsa sebep oldukları immunolojik yanıt nedeniyle kullanımları konusunda bazı kuşkular bulunmaktadır.

ED Tedavisinde Gen Terapi: Öncelikle gen tedavisini erektil disfonksiyon tedavisinde uygulanabilir bir tedavi yöntemi olup olmadığının ele alınması gereklidir. Gen tedavisi başlangıçta kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde uygun bir tedavi opsiyonu olarak önerilmiştir (11). Bu bağlamda, ED'nin etyolojisinde rol oynayan en önemli nedenlerin başında vasküler patolojilerin yer alması, aynı yöntemin ED tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür. Kardiyovasküler sistemin yapısal özelliği nedeniyle bu sistemin hastalıklarının tedavisinde: gen terapinin hedeflenen bölge dışına rahatlıkla ulaşması gibi bir sakınca bulunmaktadır. Buna karşılık ED tedavisinde benzer bir sakınca minimal düzeye indirilebilmektedir. Penisin köküne uygulanacak basit bir turnike sayesinde, gen enjeksiyonunun ardından oluşabilecek olası sistemik etkinin minimale indirilmesi sağlanabilir. Gen tedavisi ile ilgili bir başka problem de: tedavi etkinliğinin sağlanmasında hedeflenen hücrelerin büyük kısmının transfekte edilmesi gerekliliğidir. Buna karşılık penisde sadece belli bir grup hücrenin transfekte olması terapötik etkinin sağlanmasında yeterli olmaktadır. Bilindiği gibi korpus kavernozum düz kas hücrelerinin arasında gap junctionlar tarafından sağlanan interkonneksiyon ağı mevcuttur. Belli bir hücrede gen nakli sonrası sağlanan terapötik etki, bu konneksiyonlar sayesinde, tüm hücreler transfekte edilmiş gibi penis boyunca yayılabilmektedir. Christ, gap junction yapılarının iyon ve sekonder habercilerin exchange'ine olanak sağladıklarını, bunun da nöronal aktivasyon olmaksızın hücreler arası komünikasyonlar sayesinde korpus kavernozum düz kasının aktif olmasına olanak sağladığını bildirmişlerdir (9). Tüm bunların dışında korpus kavernozum düz kas hücrelerinin rölatif olarak düşük turn-over oranlarına sahip olmaları da tedavi edici genin uzun süreli olarak hedef hücrede eksprese olmasına neden olmaktadır.

Erektil Fizyolojinin Prensibi: Korpus kavernozumda yer alan arteriyel ve düz kas hücrelerinin relaksasyon/kontraksiyon dengesine dayanmaktadır (5,6). Bu hassas dengede rol oynayan önemli moleküllerin en düşük düzeylerde yetersizliği ya da eksikliği ED ile sonuçlanabilecek bir prosese neden olacaktır. Bu gerçekten yola çıkarak, çeşitli organik bozuklukların eksikliğinde ortaya çıkan ve fizyolojide rolü olan ürünlerin, gen nakli ardından konak hücre tarafından üretilmesi ve terapötik etkinin sağlanması, gen tedavisinin temel prensibi olarak görülmektedir. Bu prensibin sonucu olarak, günümüze kadar yapılan tüm bilimsel çalışmalarda da erektil fizyolojide önemli rol oynayan proteinlerin gen nakli yoluyla yerine konulması ve oluşan fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

ED tedavisinde günümüze kadar kullanılan genler

Düz kas relaksasyonu normal bir ereksiyonun sağlanmasında gerekli olan en önemli basamaktır. Bundan dolayı, düz kas hücre relaksasyonunu sağlayan sinyal-transdüksiyon yoluna etki eden molekül ve enzimler, ED'nin gen tedavisinde önemli hedefler olarak görülmektedir. Bu konu ile ilgili ilk gen tedavisi Garban ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmistir. 1997 yılında yayınlanan bu çalışmada: iNOS geni ile kodlanmış çıplak DNA molekülünün yaşlı ratlarda erektil fonksiyon üzerine iyileştirici etkisi gösterilmiştir (12). Aynı dönemlerde Rehman tarafından nNOS ile kodlanmış çıplak DNA molekülünün de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaşlı ratlarda intrakavernozal basınç değerleri üzerine olan olumlu etkisi gösterilmiştir (13). Sonraları Christ ve arkadaşları, maksi-K kanallarını kodlayan hSlo cDNA naklinin yaşlı ve diabetik ratlarda erektil disfonksiyon üzerine olan terapötik etkisini bildirmişlerdir (14). Wessels 1999 yılında, genetik olarak modifiye edilebilen endotelial hücrelerin rat korpus kavernozumuna nakledildikten sonra, yaklaşık olarak 2 hafta süreyle hiç bir değişime uğramadan eksprese edilebildiğini ve konak hücrede de herhangi bir değişikliğin ortaya çıkmadığını göstermiştir (15).

2000'li yıllara gelindiğinde ED'nin tedavisinde gen terapi ile yapılan çalışmaların önemli bir ivme kazandığı göze çarpmaktadır. Bu konuda yapılan en önemli çalışmalardan birinde Bakırcıoğlu ve arkadaşları, nörojenik ED oluşturulan ratların, korpus kavernozuma Adeno Associated Virus (AAV)-Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) enjeksiyonu ile tedavi edilebildiği gösterilmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, BDNF gen tedavisinin majör pelvik ganglionda nNOS sentezleyen nöronların dejenerasyonunu engellediği ve penil dokuda yine nNOS sentezleyen nöronların rejenere ettiği düsünülmüştür (16). Yakın zamanda Lee ve arkadaşları da travmatik arteriojenik ED oluşturulan ratlarda erektil fonksiyonun, kavernozal dokuya Vaskuler Endothelial Growth Factor (VEGF) nakli yapılmak suretiyle geri döndürülebildiğini göstermişlerdir (17). Magee ve arkadaşları ise yaşlı ratların penislerine Adenovirus (AV)-nNOS gen nakli yaptıktan sonra, erektil kapasitenin genç ratların düzeyine getirilebildiğini bildirmişlerdir (18).

Tulane Üniversitesi Tip Fakültesi Deneyimi: Laboratuvarımız, Birleşik Devletlerde gen tedavisi konusunda birçok çalışmanın gerçekleştirildiği ve halen devam ettirilmekte olduğu önemli merkezlerden biridir. ED'un gen terapi ile tedavisi konusunda hedef aldığımız ve üzerinde çalıştığımız başlıklar:

1) Yaşlı ratların ED tedavisinde endoteliyal

nitrik oksit sentetaz (eNOS), süper oksit dizmutaz (SOD), Kalsitonin gen related peptid (CGRP) gen tedavileri.

2) Diabetik ratların tedavisinde eNOS ve dominant negatif RhoA gen tedavileri olmak üzere başlıca iki grupta ele alınabilir.

Laboratuvarımızda ilk olarak yapılan çalışmada, Adenovirus yoluyla yapılan eNOS gen naklinin ratlarda yaşlılığa bağlı ortaya çıkan ED'u tedavi ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada promotor gen olarak sitomegalovirus ya da rous sarcoma virus promotor bölgeleri kullanılmış ve nakledilen eNOS geninin iki ay sureyle penil dokuda eksprese edilebildiği gösterilmistir. Bu çalışmada transfeksiyondan 5 gün sonra yapılan erektil fizyoloji değerlendirmelerinde; yaşlı ratlarda kavernozal sinir stimülasyonuna yanıt olarak oluşan intrakavernozal basınç artışlarının, genç ratlarla eşdeğer düzeyde olduğu gösterilmiştir. Yaşlı rat grubunda yer alan ve 1 ay sonra sinir stimülasyonu yapılan ratlarda da benzer neticelerin alınması, nakledilen genin 1 ay süreye kadar etkin olarak penil dokuda kalabildiğini göstermiştir (19).

Bilindiği gibi yaşlılıkla birlikte penil dokuda süperoksit anyon düzeyleri artmakta ve bu molekül nitrik oksit (NO) ile etkileşime girmek suretiyle hem doku NO düzeylerini azaltmakta, hem de bu reaksiyon sonucu oluşan peroksinitrit düz kas hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır. Yaşlı ratlarda, artan superoksit anyon düzeylerini azaltmak ve bu yolla erektil fonksiyonu tedavi etmek amacıyla yapmış olduğumuz bir başka çalışmada, yaşlı ratların penil dokularında AV-SOD gen transfeksiyonunun etkinliğini araştırdık. Yaptığımız çalışmada eNOS gen nakli çalışmasının sonuçlarına benzer olarak SOD geninin penil dokuda 1.5 ay süreyle eksprese edilebildiğini ve erektil fonksiyonun bu tedavi ile kontrol grubunda yer alan ratların düzeyine getirilebildiğini gösterdik.

Penil dokuda cAMP yoluyla etki ettiği ve yaşlılıkla birlikte azaldığı bilinen önemli mediyatörlerden biri de CGRP'dir. Yine yaşlı rat modellerinde yapmış olduğumuz bir başka çalışmada: yaşlı ratlara yapılan AV-CGRP gen transfeksiyonu ile cAMP yolu üzerinden erektil kapasitelerinin arttırıldığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda; daha önceden de kabul edildiği gibi CGRP'in erektil fizyolojideki rolü gösterilmiş ve yaşlı ratlarda oluşan ED'nin tedavisinde CGRP gen naklinin alternatif bir tedavi modalitesi olabileceği düşünülmüştür (20).

Diabetik rat modellerinde yapmış olduğumuz gen tedavisi çalışmalarında da ilk denediğimiz tedavi modalitesi eNOS gen nakli olmuştur. Öncelikle diabetik rat modellerinde eNOS protein düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiş ve ardından da eNOS gen naklinin diabetik ratlarda ED üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmamız sonucunda: gen naklinden sonra eNOS gen ekspresyonu penil dokuda arttığı gösterilmiş, buna bağlı olarak NO ve cGMP düzeylerinin de tedavi sonrası diabetik dokularda anlamlı olarak yükseldiği tespit edilmiştir. Yapılan elektrofizyolojik değerlendirmeler sonucunda da eNOS gen naklinin diabetik ratlarda erektil fonksiyon üzerine tedavi edici etkinliğinin olduğu saptanmıştır (21). Aynı çalışmanın bir ileri aşamasında; diabetik ratlara eNOS gen nakli ile birlikte sildenafil sitrat tedavisi yapılarak intrakavernozal basınç artışları ile birlikte, ereksiyon sürelerinin de diabetik ratlarda uzatılabildiği gösterilmiştir. Sonuç olarak: kombine eNOS geni ve sildenafil sitrat tedavisinin gelecekte, tek başına sildenafil tedavisine yanıt alınamayan çok sayıdaki diabetik ED hastasının tedavisinde önemli bir alternatif tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür (22).

Daha yakın zamanda, erektil fizyolojide sadece düz kas relaksasyonunu sağlayan moleküllerin değil, aynı zamanda düz kas kontraksiyonunu sağlayan moleküllerin de rolünü göz önüne alarak, bir başka grup gen tedavisi alternatifi üzerinde durduk. Bu grup çalışmamızda, Mills ve arkadaşları tarafından daha önceden bildirilen ve düz kas kontraksiyonu üzerindeki rolü bugün çok iyi bilinen Rho kinase molekülü üzerinde çalıştık (23). İlk olarak yaptığımız çalışmada Rho kinaz aktivatoru olan RhoA'nin bloköru double negative RhoA mutant (T19NrhA) genini AAV yoluyla rat penis dokularına transfer ettik. Bu çalışma sonucunda; gen nakli yapılan grupta etkisiz gen nakli yapılan gruba göre erektil yanıtın anlamlı olarak arttırıldığını gösterdik (24). Ek olarak diabetik ratlarda Rho kinaz gen produksiyonunun penil dokularda arttığı bilgisinden yola çıkarak, aynı geni naklettiğimiz diabetik ratlarda da erektil yanıtın diabetik olup gen nakli yapılmayan gruba göre arttırıldığını gösterdik. Bu çalışma sonuçları da: diabetik ED tedavisinde AAV-dominant negatif RhoA terapisinin gelecekte önemli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürdü (25).

Laboratuvarımızda devam eden en güncel ve sonuçlarını daha henüz tamamlamadığımız bir başka çalışmada; ex-vivo olarak eNOS geni nakledilmiş kemik iliği kaynaklı stem cell hücrelerinin yaşlı ratlarda erektil fonksiyon üzerine olan etkinliğini araştırıyoruz. Bu tedavinin, erektil fonksiyon üzerine olumlu sonuçları, genç hücre ve beraberinde gen nakli kombinasyon tedavisinin değişik etyolojilere bağlı olarak oluşan ED tedavisinde yeni bir alternatif olabileceğini gösterebilecektir.

Tüm bu çalışmaların sonucunda elde edilen veriler, gen terapinin ED tedavisinde gelecekte umut verici bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle penil dokularda uzun süreli gen ekspresyonlarının gösterilmesi, sadece bir tek enjeksiyon ile yaklaşık 2-3 aya kadar varan tedavi etkinliklerinin sağlanabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte eksperimental çalışmalarda görülmemesine karşılık, kullanılan vektörlere bağlı olarak ortaya çıkabilecek lokal ve sistemik etkiler konusunda kuşkular devam etmektedir. Özellikle bu konuda yapılacak araştırmalardan elde edilecek sonuçlar, gen terapisinin insanlarda uygulanmaya başlanma zamanının belirlenmesinde etkili olacaktır.

Kaynaklar

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 270:83-90, 1993.

2. Aytac IA, McKinlay JB, Krane RJ: The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. Br J Urol 84:50-56, 1999.

3. Benet AE and Melman A: The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 22:699-709, 1995.

4. Bivalacqua TJ and Hellstrom WJG: Potential application of gene therapy for the treatment or erectile dysfunction. J Androl 22:183-190, 2001.

5. Lue TF: Erectile dysfunction. N Eng J Med 342:1802-1813, 2000

6. Stief CG, Noack T Anderson KE: Signal transduction in cavernous smooth muscle. World J Urol 15:27-31, 1997

7. Burnett AL, Lowenstein CJ, Breedt DS, Chang TSK, Synder SH: Nitric oxide: physiologic mediator of penile erection. Science 257:401-403, 1992.

8. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ: Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. N Eng J Med 326:90-94, 1992.

9. Christ GJ: The "syncytial tissue triad": a model for understanding how gap junctions participate in local control of penile erection. World J Urol 15:36-44, 1997.

10. Bivalacqua TJ, Champion HC, Rajasekaran M, Sikka SC, Kadowitz PJ, Doherty PC, Hellstrom WJG: Potentiation of erectile response and cAMP accumulation by combination of prostaglandin E1 and rolipram, a selective inhibitor of the type 4 phosphodiesterase (PDE 4). J Urol 162:1848-1855, 1999.

11. Champion HC, Bivalacqua TJ, D'Sousa FM: Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the lung of the mouse in vivo. Effect on agonist-induced and flow-mediated vascular responses. Circ Res 84:1422-1432, 1999.

12. Garban H, Marquez D, Magee T, Moody J, Rajavashisth T, Rodriguez JA, Hung A, Vernet D, Rajfer J, Gonzales-Cadavid NF: Cloning of rat and human inducible penile nitric oxide synthase. Application for gene therapy of erectile dysfunction. Biol Reprod 7:93-109, 2000.

13. Rehman J, Christ G, Melman A, et al: Enhancement of physiologic erectile function with nitric oxide synthase gene therapy. J Urol 157:782A, 1997.

14. Christ G, Rehman J, Day N, Salkoff L, Valcic M, Melman A, Geliebter J: Intracorporeal injection of hSlo cDNA in rats produces physiologically relevant alterations in penile function. Am J Physiol 275:H600-H608, 1998.

15. Wessells H, Williams SK: Endothelial cell transplantation into the corpus cavernosum: moving towards cell-based gene therapy. J Urol 162:2162-2164, 1999.

16. Bakircioglu ME, Lin CS, Fan P, Sievert KD, Kan YW, Lue TF: The effect of adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor in an animal model of neurogenic impotence. J Urol 165:2103-2109, 2001.

17. Lee MC, El-Sakka AI, Graziottin TM, Ho HC, Lin CS, Lue TF: The effect of vascular endothelial growth factor on a rat model of traumatic arteriogenic erectile dysfunction. J Urol 167: 761-767, 2002.

18. Magee TR, Ferrini M, Garban HJ, Vernet D, Mitani K, Rajfer J, Gonzales-Cadavid NF: Gene therapy of erectile dysfunction in rat with penile neuronal nitric oxide synthase. Biol Reprod 67:20-28, 2002

19. Bivalacqua TJ, Chamion HC, Mehta YS, Abdel-Mageed AB, Sikka SC, Ignarro LJ, Kadowitz PJ, Hellstrom WJG: Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penis improves age related erectile dysfunction in the rat. Int J Imp Res 12 Suppl 3:8-17, 2000.

20. Bivalacqua TJ, Champion HC, Abdel-Mageed AB, Kadowitz PJ, Hellstrom WJG: Gene transfer of prepo-calcitonin gene-related peptid restores erectile function in the aged rat. Biol Reprod 65:1371-1377, 2001.

21. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadwitz PJ, Hellstrom WJG: Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase partially restores nitric oxide synthesis and erectile function in streptozotocin dxiabetic rats. J Urol (Basimda).

22. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Leungwattanakij S, Dabisch P, Kadowitz PJ, Hellstrom WJG: Effect of combination of endothelial nitric oxide synthase gene therapy and sildenafil on erectile function in diabetic rats. Int J Imp Res (Basimda)

23. Mills TM, Chitaley CJ, Wingard RW, Lewis RW, Webb RC: Effect of Rho-kinase inhibition on vasoconstruction in the penile circulation. J Appl Physiol 91:1269-1273, 2001.

24. Chitaley CJ, Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Hellstrom WJG, Mills TM, Webb RC: Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative Rho A enhances erectile function in rats. Biochem Biophys Res Com 298:427-432, 2002.

25. Bivalacqua TJ, Usta MF, Chitaley CJ, Champion HC, Webb RC, Lewis RW, Mills TM: Adeno-associated viral gene transfer of dominant negative RhoA improves erectile function in streptozotocin diabetic rats. Biochem Biophys Res Com (Basımda).

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde kadın faktörünün araştırılması

Doç. Dr. Kaan Aydos
İnfertilite Teşhis ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi

Evli çiftlerin yaklaşık %15'inde çocuk olmaması sorunu ortaya çıkmaktadır. Özellikle son 3 dekat içerisinde bu olguların tetkik ve tedavilerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yine de üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bazıları halen araştırılmakta olan yöntemlerin yanı sıra etkinliği kanıtlanmış olanları ise yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, gerek tanı gerekse tedavi maksatlı uygulamaların maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle mümkün olduğu kadar etkinliği bilinen, invazivitesi minimal ve maliyeti düşük olanları tercih edilmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle, infertilite nedeniyle baş vuran çiftlerde erkeği muayene ederken kadına ait temel faktörlerin de araştırılması, gerekirse bir jinekoloji uzmanına danışılması hem tedavinin planlanması için yol gösterici olacaktır hem de gereksiz uygulamaların yapılmasını önleyecektir. Aşağıda androlojik açıdan kadının değerlendirilmesi sırasında önerilen konular özetlenmeye çalışılmıştır.

İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerde erkeğe ait değerlendirimin ve sperm analizi ile morfoloji analizinin yanı sıra kadında yapılması gereken temel infertilite tetkikleri şunlardır:

1. Ovulasyonun değerlendirilmesi
2. Tuba uterinaların (fallop tüpleri) açıklığının kontrolü (Histerosalpingografi)
3. Serviksin değerlendirimi (Postkoital test)
4. Geç luteal faz endometrium biyopsisi
5. Peritoneal kavitenin değerlendirilmesi (laparoskopi)

Ovulasyonun Değerlendirilmesi

Normalde menstral siklus folliküler ve luteal faz olmak üzere iki fazda gerçekleşir. Mensin ilk günü siklusun birinci günü olarak kabul edilir. Folliküler faz siklusun ilk gününden başlayarak ovulasyondan hemen önceki LH yükselmesine kadar süren devredir. LH'nın pik yapmasından 36-38 saat sonra ovulasyon olur. Eğer ovulasyonda ovum

Graf follikülünden dışarı atılmışsa, geride kalan follikül corpus luteumu oluşturur. Corpus luteum ise progesteron salgılar. Progesteronun 3 ng/ml'nin üzerine çıkmasıyla birlikte, vücut ısısında da bazale göre belirgin yükselme başlar. Ancak vücut ısısındaki yükselme ovulasyonun değerlendirilmesinde her zaman güvenilecek bir yöntem değildir.

İnfertilite olgularının yaklaşık % 30-35'inde kadında ovulasyon bozukluğu söz konusudur. Ovulasyonun sağlıklı biçimde gerçekleşip gerçekleşmediğini ortaya koyacak çeşitli metodlar vardır. En ucuz ama en fazla değişken sonuçlar vereni bazal vücut ısısı (BBT)'nın saptanmasıdır. Kadının sabahları uyandıktan hemen sonra ağız yoluyla vücut ısısını ölçmesi şeklinde yapılır. Bu testin gerekçesi, eğer ovulasyon gerçekleşmiş ise korpus luteum oluşacak ve buradan salgılanan progesteron da vücut ısısını 1 derece yükseltecektir. Eğer bifazik bir ısı eğrisi elde edilirse, bu ovulasyona işaret eder. Her ne kadar ucuz ve kolay bir uygulama olsa da çok sayıda çekinceleri de bulunur. Birincisi, ovulasyondan önce follikküllerin boyutu hakkında bilgi vermemektedir. İkincisi, retrospektif bilgi verdiği için inseminasyon yada zamanlı koit için ileriye yönelik bir program yapılması olanaksızdır. Üçüncü, follikül gelişimi ve ovulasyon bakımından ultrasonografi ile karşılaştırıldığında yeteri kadar uyum göstermediği görülmektedir. Son olarak, oositin atıldığı ve follikülün kollaps olduğu konusunda bir değeri de bulunmamaktadır.

Ovulasyonu kontrol etmede bir diğer yöntem ise idrarda LH'nın yükseldiğinin (LH piki) gösterilmesidir. LH, hipofizden, siklusun follikuler fazı boyunca salgılanır ve ovulasyon olmadan 36-40 saat önce en yüksek değerine ulaşır. LH'nın bu yükselişi hazır kitler kullanılarak idrarda saptanabilir. Eğer idrarda LH'nın pik yaptığı gözlenirse bunun anlamı 24-36 saat içerisinde ovulasyonun olacağıdır. Bugün dikkate alınarak çifte o tarihte koitte bulunmaları önerilir ya da inseminasyon işlemi o tarihte yapılabilir. Aynı bazal vücut ısısı tayininde olduğu gibi bunda da follikül dinamiği hakkında bir fikir edinmek mümkün değildir.

Ancak günümüzde daha sık kullanılan yöntem serumda progesteron düzeyinin ölçülmesidir. Follikuler faz boyunca progesteron overlerde granüloza hücreleri tarafından minimal düzeyde salgılanır. LH'daki artışa paralel olarak bu hücrelerdeki lüteinizasyon arttıkça, progesteron sekresyonları da artar. Ovulasyonu takiben 7. günde progesteron en yüksek değerine ulaşarak pik yapar. Progesteron pikinin saptanması ovulasyonun gerçekleştiğine işaret eder. Ancak, progesteronun eşik değeri konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Sıklıkla 5 ng/ml'nin üzerine çıkması ovulasyonun olduğunu bildirmesi bakımından yeterli kabul edilmektedir. Ancak, tek ölçümde 10 ng/ml veya ardı ardına 3 ölçümün toplamının 30 ng/ml'nin altında olmasının ovulasyonda bir sorun olduğunu bildirmesi bakımından anlamlı olacağı da önerilmektedir. Bu da ovulasyon hakkında sadece retrospektif bir fikir verir. Bazı yazarlar serum progesteron ölçümünün luteal fazın değerlendirilmesinde endometrial biyopsiden daha fazla bilgi verdiğini savunmaktadırlar (Jordan J, 1994).

Ovulasyon hakkında en kesin bilgiyi seri halde yapılan ultrasonografi verir. Transvajinal yolla yapılan ultrasonografi ile follikülün gelişimi ve kollaps olması açıkça görülebilir. Kollaps olan bir follikül ise ovulasyonun gerçekleştiğine işaret eder. Tek sakıncası maliyetinin yüksek oluşudur.

Tuba uterinaların değerlendirilmesi

Fallop tüpleri geçirilmiş pelvik enfeksiyonlar, endometriyozis veya abdominal-pelvik cerrahiler sonrasında hasar görebilir. Mukus plaklar tarafından tıkanabilir de. Tubaların açıklığını araştıran öncelikli test histerosalpingografi (HSG)'dir. İnfertilite araştırmasının temel taşını oluşturur. Mens kanamasından 2-5 gün önce yapılarak, erken gebelik riskini elimine etmek gerekir. % 1 enfeksiyon komplikasyonu gelişebilir. Serviksten girilerek uterus içerisine radyoopak bir maddenin verilmesi şeklinde yapılır. Opak madde buradan fallop tüplerine geçer. Fluoroskopi altında görüntüler kaydedilir. 2 film alınması hastayı sadece 500 mRad radyasyona maruz bırakır. Proksimal ve distal tubal tıkanıklık bulunup bulunmadığını açık biçimde gösterir. Ayrıca endometrial polipler, fibroidler, septa varlığı ve diğer anomaliler gibi uterusun yapısal patolojileri hakkında da fikir verir. İyi yapılırsa uterus ve tubaların mobilitesini de ortaya koyabilir. Tanısal faydasının yanı sıra, tedavi edici etkisi de bildirilmektedir (Soules M, 1982).

Donör inseminasyonu ile yapılan çalışmalarda, HSG normal bulunursa, bunu takip eden dönemde gebelik gelişme şansı % 46'dır. Eğer uterusta bir anomali var ama her iki tüp de açıksa, gebelik şansı % 34, normal uterus ama tek taraflı tıkanıklık da ise % 40 bulunmuştur (Stovall DW, 1992).

Tubaların durumu laparoskopi sırasında da değerlendirilebilir. Buna kromotubasyon adı verilir. Laparoskopi yapılırken aynı zamanda uterus içerisine bir kateter vasıtasıyla indigo carmine veya metilen mavisi verilir ve laparoskop ile fimbrialardan çıkışı gözlenir. Her ne kadar tubaların açıklığını ortaya koymaktaysa da uterus kavitesinin durumu hakkında bilgi vermediği için, birlikte histeroskopi'nin de yapılması gerekmektedir. Laparoskopi + kromotubasyondan elde edilecek bulguların HSG ile uyumluluğu % 62'dir, yani HSG'den daha fazla bilgi verir. Ama eğer HSG normal ise, laparoskopi + kromotubasyon da olguların %96'sında normal bulunacaktır (Adelusi B, 1995).

Tubal açıklığı değerlendiren bir başka yöntem ise sonohisterografi'dir. Bir çok çalışma uetrus kavitesini değerlendirmede faydalı olarak görülmekteyse de, tubaların durumu hakkında değeri sınırlıdır.

Serviksin değerlendirilmesi

Kadında serviksin primer görevi siklus boyunca mukus yapmaktır. Hormonlardaki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak mukusun karekteri ve miktarı da değişiklik gösterir. Siklusun büyük kısmında mukus kalın, koyu olup, sperm geçmesine müsaade etmez. Ama ovulasyona yaklaştıkça, yani mid-siklus döneminde, belirgin değişiklik göstererek ince, akıcı ve sulu bir karakter kazanır. Volümü de artar. Bu özelliği spermin rahatça uterusa ve fallop tüpleri içerisine geçmesini sağlar. Bol miktarda ve sulu bir mukus, aynı zamanda sperm için bir depo da oluşturarak sürekli olarak spermin uterus içerisine verilmesini mümkün kılar.

Servikal mukusun durumu ve spermin mukus içerisindeki fonksiyonları postkoital test (PKT) ile anlaşılabilir. PKT, ovulasyon döneminde (mid-siklus) eşlerin koitte bulunmalarını takiben 2-8 saat içerisinde bir kateter vasıtasıyla alınan mukus örneğinin incelenmesi şeklinde yapılır. Normalde 0.1 ml'-

den fazla miktarda, açık renkli, sünme derecesi (spinbarkeit testi) >8 cm ve içindeki lökosit sayısı < 5/hpf olmalıdır. Her büyük büyütme alanında en az 2 adet motil sperm içermelidir.

Servikal mukus incelemesinin patolojik bulunması geçirilmiş serviks ameliyatlarından, biyopsilerden, kryoterapiden, lazer ablasyonundan veya konizasyondan kaynaklanabilir. Renk bozukluğu enfeksiyonu düşündürmelidir. Spinbarkeit testinin azalması sıklıkla testin uygun zamanda yapılmamasından kaynaklanır. Östrojen yetersizliği (anovulasyonda olduğu gibi) ya da klomifen gibi antiöstrojenik ilaç kullanımı da bunda etken olabilir. İçindeki sperm sayı ve motilite bozuklukları ise sperm patolojisine veya enfeksiyona ya da antisperm antikorların varlığına bağlı olabilir. Fazla lökosit bulunması ise serviks ya da vajende bir enfeksiyon veya enflamasyona işaret eder.

PKT'in patolojik bulunması en sık olarak testin ovulasyondan çok önce veya çok sonrasında yapılması gibi zamanlama hatasından kaynaklanmaktadır. Yine de servikal mukusun normal olduğunu ve enfeksiyon ya da antisperm antikor bulunmadığını ortaya koymak için rutin takipte kullanılması önerilmektedir (Collins JA,1984). Sperm tahlili normal olmasına rağmen PKT'te sperm görülememesi, sperm motilitesinin bozuk olması veya aglütinasyon izlenmesi, antisperm antikor aranması için endikasyon teşkil eder.

Geç luteal faz endometrium biyopsisi

Menstrual siklusun folliküler döneminde östrojen salgısı artar ve neticede endometrium büyür. Luteal dönemde ise korpus luteumdan salgılanan progesteron etkisiyle endometrium oluşacak embriyonun yerleşmesi (implantasyonu) için hazırlanır. Ovulasyonun olup olmaması endometrial fazı da etkiler. Ovulasyon ve endometrial değişikliklerin her ikisinin senkronize çalışması gerekir. Eğer bu senkronizasyon bozulursa, luteal faz defektinden söz edilir. Tekrarlayan düşüklerde luteal faz defektleri sorumlu tutulmaktadır.

Luteal dönemde endometriumdan alınan biyopsilere bakılarak hem ovulasyonun gerçekleşme durumu hem de oluşacak embriyonun yerleşmesi için endometriumun gelişimi incelenmiş olunur. Biyopsi sırasında myometriuma kadar tüm tabakaların kürete edilmesi gerekir. Biyopsi örnekleri Noyes, Hertig ve Rock kriterleri kullanılarak değerlendirilir. Burada da zamanlama çok önemlidir. Pratikte mens kanaması başlamadan 1-2 gün önce yapılması gerekir. Bu da siklusun 27-28. günlerine karşılık gelir. Eğer bir sonraki siklusun başlayacağı tarih biliniyorsa bundan 2 gün önce biyopsi yapılır. Normal siklus 28 gün olarak kabul edilir. O halde bu biyopsinin 26. güne uyan bulgular vermesi beklenir. Ama 24. veya 21. güne uyan bulgular veriyorsa bunun 26. günden 2 veya 5 gün saptığı anlaşılır. Bu sapma 3 veya daha fazla gün ise sonuç patolojik kabul edilir.

Endometrial biypsi ile luteal fazın değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem ise seri ultrasonlar ile veya diğer metodlarla ovulasyon zamanının saptanmasıyla yapılır. Biyopsi, ovulasyondan 10-13 gün sonra, idrarda LH pikinin gözlenmesinden ise 11-14 gün sonra yapılmalıdır. Değerlendirim aynıdır.

Endometrial biyopsilerin 20-24. günlerde yani erken luteal dönemde yapılmasının, blastosist implantasyonu için endometriumun durumunu da ortaya koyması bakımından daha faydalı olacağı da ileri sürülmektedir (Blasco L, 1994).

Daha ucuz ama kısmen aynı sonucu verebilecek bir diğer yöntem ise, ovulasyon ile takip eden mens kanamasının ilk günü arasındaki günlerin sayısının hesaplanmasıdır (luteal faz süresi). Bu luteal faz süresinin 11 gün ya da daha az olması luteal fazda bir anormallik bulunduğuna işaret eder. 12 gün ya da daha fazla olması böyle bir patolojiyi ekarte eder. Daha gerçekçi bir yaklaşım, önce luteal faz süresini tespit etmek ve eğer bu süre kısalmış bulunursa o zaman luteal faz biyopsisi yapılmasıdır. Luteal faz endometrium biyopsisi günümüzde herkes tarafından kabul edilen ve rutin uygulanan bir yöntem değildir.

Periton kavitesinin değerlendirilmesi

Klasik infertilite araştırmasında kadında önerilen en son tetkik laporoskopi ile endometriozisin ve diğer pelvik patolojilerin araştırılmasıdır. İnfertilite nedeniyle araştırılan kadınların % 25-65'inde endometriyozis bulunur (Cramer DW, 1987). Endometriyozisin derecesi ile semptomları her zaman uyumlu olmayabilir. İleri derecede endometriyozise rağmen klinik belirti vermeyebilir. Endometriyozis tuba-ovarial ilişkiyi anatomik olarak bozarak, tubalarda tıkanma yaparak veya salgıladığı sitokinlerle tubaların motilitesini, oosit ve sperm fonksiyonlarını bozarak etki gösterir.

Kadında endometriyozis ile infertilite arasındaki ilişki halen tartışma konusudur. Özellikle evre 3 ve 4 endometriyozisin infertiliteye neden olabileceği kabul edilirken, daha hafif formları olan evre 1 ve 2'de bu ilişki şüpheli karşılanmaktadır. Evre 1 ve 2 hastalığı olan kadınlarda cerrahi tedavi sonrasında % 31 gebelik elde edilirken, tedavi edilmeyenlerde bu oran % 18'de kalmıştır (Marcoux S, 1997). Diğer yandan tedavi edilen ve edilemeyenler arasında bir fark bulunmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Gruppo Italiano, 1999).

Endometriyozisin yanı sıra, pelvik yapışıklıklar da fertiliteyi bozabilirler. Özellikle geçirilmiş enfeksiyonlar ve cerrahi girişimler tuba-ovarial anatomiyi ve oositin fimbriyalar tarafından tutulmasını engelleyecek adezyonlara yol açabilirler. Böyle patolojiler laparoskopik olarak tanınabilir ve tedavi edilebilirler. Laporoskopi ile hem endometriyozis odakları rezeke veya vaporize edilebilir, hem de yapışıklıklar açılabilir, aynı seansta tubal açıklığı değerlendirmek için kromotubasyon yapılabilir.

Her ne kadar laporoskopi infertilite araştırmasının önemli bir parçası olarak görülmekteyse de bu işlemin belirli hasta grupları için sınırlandırılması önerilmektedir. Örneğin HSG ile tubalarında bir patoloji tespit edilen, endometriyozis belirtileri veren, geçirilmiş pelvik enfeksiyon, PID ve operasyonlar tanımlayan kadınlar ile ultrasonografide endometriyozis ve diğer pelvik patolojiler saptanan kadınlar laporoskopi için aday olabilirler.

İnfertilite araştırmasında kadında yapılacak ileri tetkikler

Temel infertilite testleri dışında yapılacak ileri tetkikler konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu testler araştırılan çiftlerde spesifik bir neden bulunduğunda ya da temel testlerle bir

sonuca varılamamış ve kesin olarak izah edilemeyen infertilite tanısı koymak için yapılmalıdırlar.

Eğer kadında ovulasyon bozukluğu saptanmış ise bir sonraki basamak efektif tedavinin yapılabileceği bir nedenin ortaya konmasıdır. Bu amaçla serum FSH, LH, prolaktin, TSH, testosteron ve DHEA-S bakılması önerilmektedir (Speroff L, 1983). Ancak son yayınlar bu testlerin hastadaki semptomlara göre istenmesi yönündedir. Örneğin hipogonadotropik hipogonadizmden şüpheleniliyorsa FSH, LH ve östradiol istenmelidir. Menapoza yaklaşmış kadınlarda da FSH istenilebilir. 35 yaş ve üzeri kadınlarda overlerin rezervini tayin etmek için siklusun 3. günü serum FSH ve östradiol ölçümleri yapılabilir (Toner JP, 1991).

Testosteron ve DHEA-S ise hirsutizimli kadınlarda endikedir. Her ne kadar prolaktin ovulasyon bozukluğu olan tüm kadınlarda istenmekteyse de, TSH sadece klinik olarak hipotiroidizm veya hiperprolaktinemi belirtileri veren kadınlarda araştırılmalıdır.

Fertilizasyon için gerekli olan sperm-oosit etkileşimini araştırmaya yönelik fonksiyon testleri de önemlidir. Örneğin hemi-zona testi, mannoz bağlanması ve zonası çıkarılmış hamster yumurtası-sperm etkileşim testi bu amaçla kullanılabilir. Hiç kuşkusuz spermin ileri düzeyde değerlendirilmesi morfolojik analizi ve ultrastrüktürel yapısı da bu konuda yardımcı olacaktır.

Kadında histeroskopi genellikle ileri evre bir tetkik yöntemi olarak kabul edilmektedir. HSG ve histerosonografiden daha detaylı bilgi verir. Bunlarda gözden kaçırılmış intrauterin patolojiler saptanabilir. Eğer HSG veya sonohisterografide bir patoloji görülmüş ise tanısal ve operativ histeroskopi yapılabilir.

Bazı izah edilememiş infertilite olgularında antisperm antikorların rolü üzerinde durulması nedeniyle, immünolojik testlerin yapılması da gerekir. Bu testler hem erkekte hem de kadında yapılmalıdırlar.

İzah edilmemiş infertilite

Yukarıdaki testlerin hiç birisiyle nedeni izah edilememiş infertilite olgularında idiyopatik infertilite söz konusudur. İnfertil çiftlerin yaklaşık % 10-15'inde bir neden ortaya konamamaktadır (Crosignani PG, 1993). Bunlarda prognoz yaş ve süre ile yakın ilişkilidir. Çünkü, normalde her ay gebe kalma şansı % 25 iken, izah edilemeyen infertilite olgularında beklemekle her siklusta % 1.5-3'ünde spontan gebelik görülebilmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde böyle çiftlerde sabır ve zamanın geçmesi sonucunda % 60'ında gebelik elde edilebilir (Verkauf BS, 1983). Bu nedenle, eğer bir neden bulunamaz ise ampirik uygulamalardan kaçınarak beklemek de bir tedavi alternatifi olarak düşünülebilir. 3 yıl içinde hala gebelik elde edilememiş ise klomifen sitrat, daha iyisi hMG veya FSH ile stimülasyon yapılarak IUI düşünülebilir. 4-6 ay geçmesine rağmen yine de gebelik olmamış ise IVF-ICSI denenebilir. Bu tedavi şeması ile, kümülatif değerlendirim sonuçlarına göre 6 siklus ovulasyon indüksiyonu yapılmasını takiben veya 3 siklus IVF yapıldıktan sonra izah edilemeyen infertilite olgularının % 40'ında gebelik sağlanabilmektedir (Simon A, 1993).

Pratikte infertilite araştırması

Daha önceki veriler ve literatür bulguları değerlendirildiğinde, aynı sonuçları verecek ama daha ekonomik algoritimler geliştirilmeye çalışılmıştır. İnfertilite konusunda uzman 473 doktorun verileri değerlendirildiğinde, hangi tetkikin ne sıklıkta istendiği aşağıda verilmiştir (Collins JA, 1988):

Semen analizi	% 99.9
Ovulasyonun değerlendirilmesi	% 98
Histerosalpingografi	% 96
Laparoskopi	% 89.1
Postkoital test	% 79
Prolaktin tayini	% 66.4
Endometrial biyopsi	% 62.5
Luteal progesteron ölçümü	% 60.4
TSH	% 58.9
Bazal vücut ısısı takibi	% 55.3
Ultrasonografi	% 54.5
FSH ölçümü	% 54.3
Histeroskopi	% 53.2
Klamidya araştırması	% 54.3
Antisperm antikor araştırması	% 23.9

Buradan da anlaşılacağı üzere kadın faktörü açısından değerlendirime başlanıldığında, doktorların en az %89'u semen analizi, ovulasyon takibi, HSG ve laporoskopi yapmakta, % 79'u PKT istemekteler.

Kaynaklar

1. Adelusi B, Alnuaim L, Makanjuola D, Khashoggi T, Chowdhury N, Kangave D: Accuracy of hysterosalpigography and laparoscopic hydrotubation in diagnosis of tubal patency. Fertil Steril 63: 1016-20, 1995.

2. Blasco L: Dyssynchrony in the maturation of endometrial glands and stromae. Fertil Steril 61: 596-7, 1994.

3. Collins JA, So Y, Wilson EH, et al: The post-coital test as a predictor of pregnancy among 355 infertile couples. Fertil Steril 41: 703, 1984.

4. Collins JA: Diagnostic assessment of the infertile female partner. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 11: 1, 1988.

5. Cramer DW: Epidemiology of endometriosis. In: Wilson EA (ed) Endometriosis. New York, Alan R, Liss Inc., 5-22, 1987.

6. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfaulsy E, Rubin B: Unexplained infertility. Hum Reprod 8: 977-980, 1993.

7. Gruppo Italiano Per lo Studio Dell'Endometriosi. Ablation of lesions or no treatment in minimal mild endometriosis. Hum Reprod 14: 1332, 1999.

8. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR: Luteal phase defect: the sensitivity of diagnostic methods in common clinical use. Fertil Steril 62: 54-62, 1994.

9. Marcoux S, Maheux R, Berube S, et al: Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. N Engl J Med 337: 217, 1997.

10. Simon A, Laufer N: Unexplained infertility: a reappraisal. Assist Reprod Rev 3: 26-31, 1993.

11. Soules M, Spadoni L: Oil versus aqueous media for hysterosalpingography: a continuing debate based on many opinions and few facts. Fertil Steril 38: 1, 1982.

12. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 3th ed, Baltimore, MD Williams Wilkins, 1983.

13. Stovall DW, Christman GM, Hammond MG, Talbert LM: Abnormal findings on hysterosalpingography - effects on fecundity in a donor insemination program using frozen semen. Obstet Gynecol 80: 249-52, 1992.

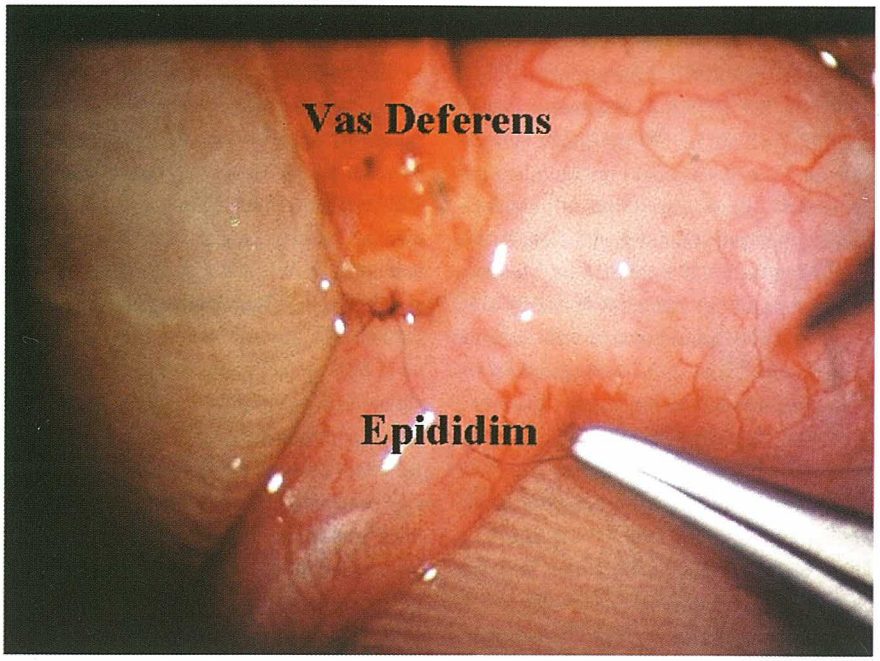
14. Toner JP, Philput CB, Jones GS, et al: Basal follicle stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. Fertil Steril 55: 784, 1991.

15. Verkauf BS: The incidence and outcome of single-factor, multifactorial and unexplained infertility. Am J Obstet Gynecol 147: 175-81, 1983.

Obstrüktif azoospermi

Dr. Hamdi Özkara

Obstrüktif azoospermi, 60 µm boyundaki spermatozoanın, rete testisden sonra prostatik üretrada verumontanum'a (Latince: püskürme tepesi) kadar ki kanal sisteminde herhangi bir nedenle tıkanma sonrası dışarı çıkmaması durumudur. Tanısı en az 2 kez tekrarlanan ve santrifüj edilen semende spermatozoa bulunmaması ile konur. Spermatozoanın kat etmek zorunda olduğu yukarıda tanımlanan mesafe duktus'ten sonra insanda 3-4 metre olarak ölçülen epididim, bunu takiben 30-35 cm olan duktus deferentes (vas deferens) daha sonra prostat bezi içinde seyreden ejakulatuar kanal ve prostatik üretradır. Obstrüktif azoospermi infertil erkeklerin yaklaşık % 7'sinde görülür (1). Bu uzun yolun çeşitli bölgelerinde enfeksiyon, travma, konjenital ve iatrojenik nedenler başta olmak üzere çeşitli etyolojik faktörler obstrüksiyona neden olur.



Resim 1. Epididimo vazostomi işleminin mikroskopik görüntüsü.

Bu yazıda obstrüktif azoospermiye neden olan kanal sistemi 4 ayrı bölümde ayrı ayrı neden, klinik bulgu, tanı ve tedavi şeması içinde incelenmeye çalışılacaktır.

1) Epididim Bölgesinde Obstrüksiyon

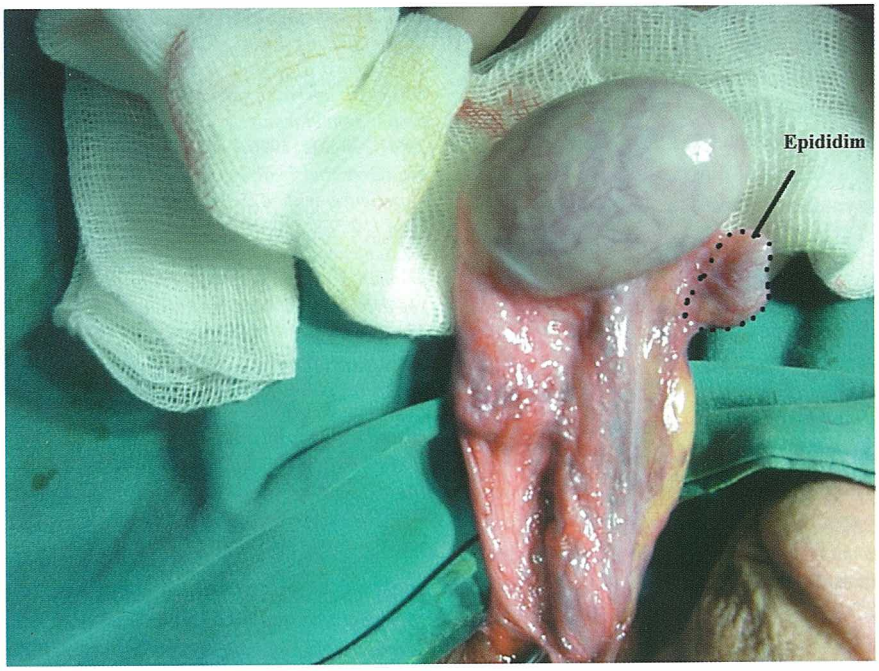
Epididim, skrotumda testisin arkasında, 2-4 cm uzunluğunda baş, gövde ve kuyruk (Kaput, korpus, kauda) bölgelerinden oluşur. Baş bölgesi, seminifer tubulusların açıldığı rete testis bölgesi ile duktus eferentesler aracılığı ile bağlantılıdır. Duktus eferentesler insanda 6-15 kadardır, bu kanallardan birinde obstrüksiyon meydana gelirse spermatosel gelişir (2). Spermatosel içindeki sıvıda spermatozoa bulunması ile karakterizedir ve eğer bu kistik yapı kendi kitlesi ile komşu duktus eferenteslere bası yaparsa obstrüksiyona yol açabilir. Diğer testisde sperm üretiminde de bir sorun varsa azoospermiye neden olabilir. Spermatosel tanısı muayene ve ultrasonografi ile konur. Spermatoselin obstrüksiyon şüphesi varsa perkutan aspirasyon veya eksplorasyon ve cerrahi yolla kist marsulizasyonu tedavisidir.

Epididimin baş bölgesi en geniş bölgesidir, çapı ~1 cm kadardır. Gövde ve kuyruk bölümleri giderek çap olarak incelir ve kıvrımlı vas deferens ile devam eder. Bu makroskopik tanımı yapılan organın içinde 3-4 metre boyunda çok ince cidarlı yaklaşık 0.1-0.3 mm çapında tek bir tubulün üst üste kıvrımlar yaparak yumak haline gelmesiyle oluşmuştur. Bu ince kanal sisteminin travma veya enfeksiyon sonrası tıkanması ile o taraf testis spermatozoa üretse de dışarı çıkması engellenecektir. Çift taraflı lezyonlar azoospermi şeklinde sonuçlanır.

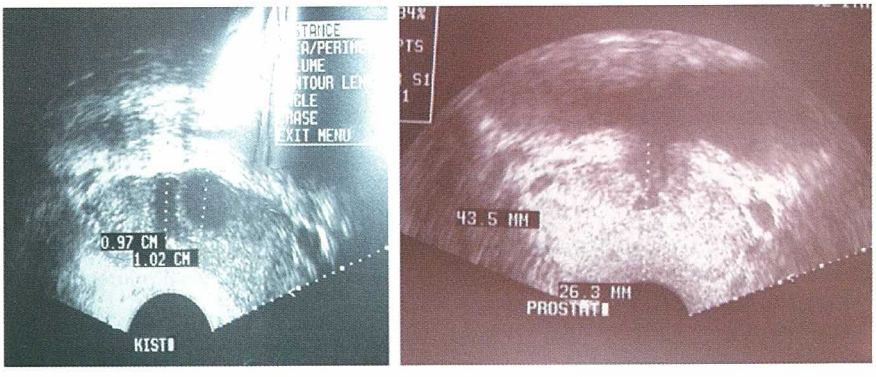
Epididim bölgesinde oluşan obstrüksiyon nedenleri; başlıca enfeksiyon ve travmadır ve epididim obstrüksiyonları obstrüktif azoospermilerin % 20-30'u yapmaktadır (3,5). Epididim de iatrojenik obstrüksiyona da rastlanabilmektedir. Testis biyopsisi yaparken yanlışlıkla epididime girilmesi ve oradan örnek alınması, tek bir kanal olan epididim de obstrüksiyona yol açacaktır.

Bu vakalara özgün klinik bir bulgu yoktur. Özgeçmişinde enfeksiyon veya travma tanıda yardımcı olur. Normal FSH ve testis yapısı olan vakalarda obstrüktif azoospermiden şüphelenilerek skrotal eksplarasyon yapılmalıdır. Eksplarasyonda testisden hem histolojik inceleme için, hem de daha sonra yardımcı üreme yöntemlerinde (YÜY) kullanılmak üzere doku örnekleri alınır. Bu sırada epididim düzeyinde obstrüksiyon tespit edilirse bunu düzeltmek için cerrahi işleme devam etmek gereklidir. Bu da mikrocerrahi yolu ile yapılmalıdır, çünkü uğraşılan organlar milimetreden daha küçük çaplıdırlar. Son yıllarda bu şekilde obstrüktif azoospermili hastaları bulmak ve mikrocerrahi ile tedavi etme şansı ülkemizde olduğu gibi, diğer ülkelerde de YÜY'in uygulanmaya başlamasıyla zorlaşmıştır (6).

Mikrocerrahi uygulaması sırasında 10 cc Ringer Laktat'ın vas deferen içine angio kateter ile verilir ve bu sıvı rahat giderse proksimal vas deferensi açık olarak kabul edilir. Proksimal vas defernes açıksa Epididimo-vasostomi (EVS) uygulamak gereklidir. Anastomoz epididimin ne kadar proksimal bölgesine yapılırsa patensi oranı artırmakta; fakat ne kadar distal epididime anastomoz yapılırsa da gebelik oranı artmaktadır. Anastomoz yeri kararı verilirken, amaç gebelik olduğundan, ilkin epididimin distal bölgesinden başlanmalıdır. Tunika açılıp dışarı çıkan epididim kanalından alınan sıvıda sperm saptanması sonrası anastomaz yapılmalıdır. Eğer açılan kanaldan gelen sıvıda sperm yoksa, daha proksimal epididim bölgesine gidilmelidir. Elde edilen sıvıda sperm görülmesi şartdır, fakat anastomozu yapmak için



Resim 2. Skrotal eksplarasyonda gelişim defekti olan epididim.



Resim 3. Ürogenital sinüs kisti saptanan ve TUR-ED uygulanan bir hastanın A. Preop, B. Rezeksiyondan 6 ay sonrası TRUS görüntüsü.

hareketli sperm bulunması konusunda görüşler farklıdır. Hareketli spermin bulunması anastomoz patensini olumlu yönde etkilediği gösterilmişse de, gebelikte hareketli spermin korelasyonu bulunamamıştır (6,7). Cerrahi uygulamalarda başarı oranları patenside - % 60, gebelik oranları ise ~ % 30 civarındadır (8,9).

Bizim kendi 28 hastadaki sonuçlarımız da ise patensi % 50 ve 2 hastada YÜY ile gebelik % 29.1'dir (10) (Resim 1).

II) Konjenital vas deferens yokluğu

Obstrüktif azoospermi vakalarının % 15 kadarı bu gruptadır (11). Vas Deferens yokluğu konjenital bir patoloji olduğundan bu bölgenin embriyolojik gelişimini hatırlatmakta fayda vardır. Embriyolojik olarak epididimden başlayarak ejakulatuar kanala kadar olan bölge mesonefrik kanaldan gelişir (Wolf kanalı). Mesonefroz gebeliğin 4 haftasından başlayan pronefroz sonrası geçici böbrek yapısıdır. Mesonefrozdaki geçici glomerullerin eksternal uçları mesonefrozun hemen lateralinde bulunan mesonefrik kanala (Wolf kanalı) açılırlar. Gebeliğin 4. haftasında başlayan mesonefroz gelişimi 8. haftadan itibaren regrese olmaya başlar ve yerini insandaki kalıcı böbreği yapan metanefroza bırakacaktır. Dişi yönde farklılaşan embriyoda mesonefroz ve mesonefrik kanal tamamen regrese olurken, erkek embriyoda, mesonefrik kanal farklılaşmasını sürdürür ve erişkin erkekte duktus eferentes, epididim, vas deferens, semina vesikalis ve ejakulatuar kanalı oluşturur. Mesonefroz, regrese olurken kranial kısmı bazen rudimenter artık olarak apendiks epididimisi yapacaktır (Apendiks testis ise Müllerian kanalın kranial kısmının artığından gelişir). İşte bu gelişim süresinde meydana gelebilecek bilateral patolojilerde vas deferensin başta olmak üzere tüm mesonefrik kanal kökenli yapılarda gelişim bozukluğu/yokluğuna rastlanır. Bu klinik tablo seminer tubullerde normal spermatogenez olsa da azoospermi ile neticelenir. Bu hastalarda unutulmaması gereken bir husus da, embriyolojik yakınlığın nedeniyle konjenital mesonefrik kanal malformasyonu olan kişilerde, o taraf böbrek gelişim bozukluğu olabileceğidir. Bu vakalarda böbreklerin ultrasonografi ile incelenmesinde fayda vardır (12).

Klinik Bulgu: Azoospermik hastanın muayenesinde testisden sonra epididimden başlayarak vas deferens dikkatlice ayırt edilerek muayene edilmelidir, vas deferens yokluğu hemen dikkati çekecektir. Ayrıca epididimde de gelişim bozukluğu sıkça eşlik eder. Epididim kaput, korpus ve kauda yapıları olması gerektiği gibi değildir (Resim 2).

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu olan kişilerde sıklıkla eşlik eden kistik fibrosis hastalığının varlığı da unutulmamalıdır (13). Kistik fibrosisli hastalarda 1989 yılından beri bilinen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) gen mutasyonun saptanması o erkeğin kendisi hasta değilse, taşıyıcı olduğu ve doğacak erkek çocukların bu hastalığı aktarabileceğini aileye anlatmak şeklinde genetik danışmanlık verilmelidir.

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu vakalarının tanı sonrası tedavi seçeneği, klasik TESE ile yani mikroskopik uygulamaya gerek olmadan spermatozoa elde edildikten sonra ICSI olmaktadır.

III) Vas Deferensde Obstrüksiyon

Vas deferens obstrüksiyonu nedenleri arasında Türkiye'de çok sınırlı uygulandığından dolayı az gördüğümüz vasektomi ve iatrojenik nedenler ön planda bulunmaktadır. Biz Cerrahpaşa'da yalnız bir Avusturalyalı vasektomize hastada Türk bayanla evlenmesi sonucu lipididimo vasostomi uygulama şansı bulduk fakat patensi ve gebelik temin edilememiştir. Bu hastalarda vesektomi bölgesi bulunup, proksimal vas deferensden elde edilen sıvıdan eğer spermatozoa saptanırsa vaso-vasostomi (VVS) uygulanabilir. Bu ameliyat cerrahi olarak EVS'den çok daha kolay olduğundan tercih edilmektedir. Başarısı da hem patensi de ve gebelikte daha yük-

sektir (% 80 ve % 50) (14,15).

Vas Deferens obstrüksiyonlarında iatrojenik olarak en sık neden pediatrik dönemde uygulanan inguinal cerrahi girişimlerdir, bunların da başında inguinal herni ameliyatı gelmektedir (16). Bu vakalarda genellikle inguinal bölge vas deferensinde uzun bir segment defekti olmaktadır. Vas deferensi sağlam ve o taraf testisinde spermatogenez bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan azoospermi vakalarında trans VVS başarılı olmaktadır.

IV) Ejakulatuar Kanal Obstrüksiyonu

Seminal plazma volümünün 2/3'den daha fazlasını prostat ve semina vesikalisler yapar (17). Ejakulatuar kanal bölgesinde oluşan kistik lezyonlar ve patolojilerde obstrüksiyon meydana gelirse, prostat ve seminal kese salgılarının dışarı açılması engellenecek ve öncelikle seminal plazma hacmi azalacaktır. Azoospermi veya ağır oligospermide eşlik edilecektir, ayrıca hemospermi de eşlik eden bir diğer bulgu olabilmektedir. Tekrarlanan spermiogramlarda ejaklasyon hacmi 1 cc az olması durumunda bu patolojiden şüphelenilmelidir. Rektal muayene normal olabileceği gibi, deformite de saptanabilir. En iyi tanı transrektal ultrasonografi (TRUS) ile konulmaktadır. Tedavi olarak kistik bir lezyon saptanırsa TRUS rehberliğinde aspirasyonda önerilmektedir. Bizim tercihimiz Transurethral resection-ejaculatory duct) TUR-ED olmaktadır. Azoospermik ve TRUS ile ürogenital sinus kisti olan hastalarda uyguladığımız TUR-ED sonuçlarında gebelik oranı düşük olmakta % 22, fakat semende spermatozoa bulunma oranı % 50 kadar çıkmaktadır (18) (Resim 3).

Kaynaklar

1. Dubin L, Amelar RD: Etiologic factors in 1295 consecutive cases of male infertility. Fertil Steril 22:469-474, 1971.

2. İlio KY, Hess RA: Structure and function of the ductili efferentes. A review. Microscope Res Tech 29:432-467, 1994.

3. Kim ED, Winkel E, Orejuela F, Lipshultz LI: Pathological epididymal obstruction unrelated ot vasoctomy: results with microsurgical reconstruction. J Urol 160:2078-2080, 1998.

4. Inaba Y, Fujusawa M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S: Clinical outcome of microsurgeryf or obstructuve asoospermia. Int J Urol 139-144, 1999.

5. Hibi H, Yamaha Y, Honda N, Fukatsu H, Katsumo S, Ohshima S, Yamamoto: Microsurgical vasoepididymostomy with sperm cryopreservation for future assisted reproduction. Int J Urol 7(12):435-439, 2000.

6. Kim ED, Winkel E, Orejucla F, Lipshultz LI: Pathological epididymal obstruction unrelated to vasectomy: results with Microsurgical reconstruction. J Urol 160:2078-2080, 1998.

7. Matsuda T: Microsurgical epididymovasostomy. Int J Urol 7 Suppl: S39-41, 2000.

8. Eguchi J, Nomata K, Hirose T, Nishimura N, Igawa T, Kanctate H, Saito Y, Higami Y: Clinical experiences of microsurgical side-to-end epididymovasostomy for epididiymal obstruction. Int J Urol 6(5):271-274, 1999.

9. Paick JS, Hong SK, Yun JM, Kim SW: Microsurgical single tubular epididymovasostomy: assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 74(5):920-924, 2000.

10. Özkara H, Alıcı B, Akkuş E, Hattat H: Obstrüktif infertilite vakalarında epididimo-vasostomi sonuçlarımız. Türk Üroloji Dergisi 22(3):299-302, 1996.

11. Greenburg SH, Lipshultz LI, Wein AJ: Experience with 425 subfertil male patients. J Urol 119:507-510, 1978.

12. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M: Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. J Urol 155(6):1644-1648, 1996.

13. Aitken ML, Fiel SB: Cystic fibrosis. Dis Mon 10:17-27, 1989.

14. Inaba Y, Fujusawa M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S: Clinical outcome of microsurgeryf or obstructive azoospermia. Int J Urol 6(3):139-144, 1999.

15. Heidenreich A, Altmann P, Engelmann UH: Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiraton/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost-benefit analysis. Eur Urol 37(5):609-614, 2000.

16. Sheynkin YR, Hendin BN, Schlegel PN, Goldstein M: Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. J Urol 159(1):139-141, 1998.

17. Coffey DS: Androgen action and the sex accessory tissues. Kitap bölümü: The physiology of reproduction, Knobil E, Neil JD: New York, Raven Press, 1988.

18. Özkara H, Tüfek İ, Akkuş E, Alıcı B, Hattat H: Azoospermia due to obstruction of ejaculatory duct and its endoscopic treatment. Endoscopi 7(3):130-134, 1996.

Obstrüktif azoospermili hastanın değerlendirilmesi

Doç. Dr. İrfan Orhan
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Tüm erkek popülasyonun % 1'inde saptanan azoospermi, infertil hasta popülasyonunun yaklaşık % 15'inde belirlenmektedir (1,2,3,4). Başlangıç tanısı olarak, WHO kriterlerine göre en az iki santrifüje (15 dakika, 3000 devir) ejakülatta sperm olmaması olarak tanımlanan azoospermi, pretestiküler, testiküler ve posttestiküler olarak ayrı gruplarda incelenmektedir (5). Nadir olarak saptanan pretestiküler azoospermi daha ziyade endokrinolojik patolojiler olarak saptanmakla birlikte, testiküler azoospermi testisteki intrensek spermatogenez patolojileri sonucu gelişmektedir. Azoospermik hastaların yaklaşık olarak % 40'ın da saptanan posttestiküler azoospermi ise ejakülatuar patolojiler ve obstrüksiyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (4).

Obstrüktif azoospermik hastaları, proksimal veya distal obstrüksiyonlar olarak incelemek mümkündür (1,2). Proksimal obstrüksiyonlardan, intratestiküler obstrüksiyonlar obstrüktif infertil hastaların yaklaşık % 15'inde saptanmakla birlikte, daha ziyade postinflamatuar ve posttravmatik patolojilerden kaynaklanırlar. Proksimal obstrüktif azoospermik hastalarda en sık saptanacak patolojiler ise epididimal obstrüksiyonlardır. Bu patolojiler Young's sendromu gibi doğumsal patolojiler olabilmekle birlikte, akut gonokokal, subklink klamidyal infeksiyonlar gibi edinsel patolojiler sonucunda ortaya çıkabilirler (1).

Proksimal vaz deferens obstrüksiyonlarında ise vazektomi ve iatrojenik vazal yaralanmalar önemli ölçüde rol oynamaktadır.

Distal ejakülatör kanal obstrüktif (EDO) patolojileri, obstrüktif azoospermik hastaların % 1-3'ünde saptanmaktadır. Kistik veya postinflamatuar patolojiler sonucu oluşabilmeleri yanında, fonksiyonel obstrüksiyonlarda distal obstrüksiyonlarda rol oynayabilmektedir.

Hastaların başlangıç değerlendirilmesi

Azoospermi olduğu, en az iki santrifüje ejakülatta sperm olmaması ile saptanan hastalar, başlangıçta ayrıntılı medikal anamnez, fizik muayene ve hormon profili ile değerlendirilmelidir. Medikal anamnezde, önceki fertilite anamnezi, çocukluktaki viral orşit, inmemiş testis, genital travma, pelvik, vazal, inguinal operasyonlar, ateşli hastalıklar, gonadotoksik ajanlar ve infeksiyon gibi çeşitli patolojiler sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede testis hacim (20 mL), kıvamı, vaz deferens ve epididim palpasyonu, sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi ve rektal muayene yapılmalıdır.

Başlangıç hormon tetkikinde ise özellikle testosteron ve FSH değerlendirilmelidir.

Spesifik patolojilerin değerlendirilmesi

Azoospermik hastalarda temel değerlendirmelerden sonra, asıl amaç spesifik etyolojik sebebi saptamaktır.

Azoospermik hastada vazal agenezi, retrograd ejakülasyon ve testiküler atrofi saptanmadığı durumlarda etyolojiyi belirlemek için anahtar parametreler semen volümü ve serum FSH düzeyidir.

Normal ejakülat volümlü obstrüktif azoospermik hasta

Serum FSH düzeyi normal olan, en az bir vaz deferensi palpabl olan, testis büyüklüğü normal ve normal volüm ejakülata sahip hastalarda, obstrüktif ve nonbstrüktif azoospermi ayırımı için testis biopsisi yapılmalıdır. Ancak bu biopsinin unilateral veya bilateral yapılması konusunda halen bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte unilateral biopsi yapılacaksa ve testis boyutlarında bir asimetri varsa, biyopsinin büyük olan testisten yapılması önerilmektedir.

Serum FSH düzeyinin normal sınırlarda olması spermatogenezin normal olduğu anlamına gelmediği gibi, normalden yüksek olması spermatogenezin olmadığı anlamına da gelmeyecektir. Ancak normalin iki katından daha yüksek FSH düzeyinin saptanması durumunda diagnostik testis biyopsisi yapılması konusunda halen tartışmalar vardır.

Normal testis biyopsisi saptanan, normal ejakülat volümlü hastaların tanısındaki bir sonraki basamak, obstrüksiyonun yerinin saptanmasıdır. Bu hasta grubunun büyük bir kısmında daha önce vazal travma anamnezi yoksa, obstrüksiyonlar epididimaldir. Epididimal obstrüksiyonlarda sadece cerrahi eksplorasyonla belirlenebilmektedir. Bu sırada vazografi yapılabileceği gibi olası skar ve obstrüksiyonlardan dolayı, diagnostik testis biyopsisi yapılan hastalarda eğer aynı seansta rekonstrüktif cerrahi planlanmıyorsa vazografi önerilmemektedir.

Düşük ejakülat volümlü obstrüktif azoospermik hasta

Testis biyopsisi normal, vaz deferensi palpabl olan ve düşük volüm azoospermi saptanan hastalar distal obstrüksiyon yönünden değerlendirilmelidir. Özellikle bu hasta grubunda distal obstrüktif patolojiler araştırılmalı ve bu amaçla transrektal ultrasonografi yapılmalıdır. Tanıya yardımcı olması açısından TRUS eşliğinde seminal vezikül aspirasyonu ve seminal vezikülografide bu hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilemektedir. Alternatif tanı yöntemi olarak vazografi önerilmesine rağmen, aynı seansta rekonstrüktif cerrahi planlanmayan hastalarda vazografi yapılmamalıdır.

Düşük volüm azoospermik hastalarda distal ejakülatör kanal patolojilerinin yanında nadiren de olsa, hipogonadizm, bilateral vaz deferens agenezisi, retrograd ejakülasyon gibi ejakülasyon bozukluklarının saptanabileceği de unutulmamalıdır. Bu hasta grubunun değerlendirilmesinde semen pH ve fruktoz ölçümleri tanıda yardımcı olabilir, ancak bu parametrelerin yanlış tanılara neden olmaması için kesin tanı kriteri olarak kullanılmaması önerilmektedir.

OBSTRÜKTİF AZOOSPERMİDE TEDAVİ

Obstrüktif azoospermik hastalar gerek rekonstrüktif cerrahi, gerekse yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olabilecek hasta grubudur. Ancak çeşitli etyolojik sebeplerden dolayı ortaya çıkabilecek obstrüktif infertilite tedavisine geçmeden önce, her iki partner de infertilite açısından değerlendirilmeli ve tedavi için son karar buna göre verilmelidir.

Azoospermik hastaların yaklaşık olarak % 40'ında sapanan obstrüktif patolojiler, intratestiküler, epididim, vaz deferens veya ejakülatör kanallardan kaynaklanabilmektedir (4). İntratestiküler obstrüksiyon saptanan azoospermik bir hastada obstrüksiyonun tedavi imkanı olmadığından dolayı, TESE veya ince iğne aspirasyonu ile elde edilecek spermlerle direkt ICSI uygulanmalıdır (1,2).

Epididimal, vazal veya distal ejakülatör kanal obstrüktif patolojilerinde ise ya rekonstrüktif cerrahi, yada çeşitli yöntemlerle elde edilecek spermler kullanılarak yardımcı üreme tekniklerinin uygulanması tedavi alternatifleridir.

Cerrahi tedavi

Obstrüktif azoospermili hastalarda cerrahi tedavi, vaz ve/veya epididime yönelik mikrocerrahi, yada distal ejakülatör kanal obstrüksiyonlarına yönelik TUR ED'dir.

Mikrocerrahi rekonstrüksiyon, obstrüktif azoospermili hastaların tedavisinde başarılı sonuçlar vermesine rağmen, bu grup hastalarda kadın fertilite değerlendirilmesinin tedavi planlanmasından önce mutlaka yapılması gerekmektedir.

Mikrocerrahi rekonstrüksiyonlarda en sık yapılan operasyonlardan biri olan vazovazostomiler daha çok vazektomi sonrası yapılmaktadır. Tekniğine uygun olarak yapıldığında, vazektomi sonrası rekonstrüksiyonla gebelik oranları % 30-75 oranların da bildirilmektedir.

Diğer bir mikrocerrahi rekonstrüktif işlem ise vazoepididimostomidir. Bu hasta grubunda işlem sonrası normal yoldan gebelik oranları % 20-40 oranlarında bildirilmektedir.

Mikrocerrahi işlemleri sırasında elde edilecek spermlerin dondurulması da, mikrocerrahinin başarısız olduğu durumlarda ikinci bir cerrahi işlemden önce bir şans olarak kullanılabilecektir.

Obstrüktif azoospermili hastalarda bir başka cerrahi tedavi yöntemi distal obstrüktif

azoospermi için uygulanan TUR ED'dir. Bu yolla tedavi edilen hastaların yaklaşık olarak % 25'inde normal yolla gebelik sağlandığı bildirilmektedir.

Obstrüktif azoospermide sperm elde etme teknikleri ve IVF-ICSI

ICSI, standart IVF'e yardımcı bir tekniktir. Testisten ya da obstrüktif azoospermili bir hastada epididimden elde edilen spermlerle ICSI uygulanabilmektedir. Çünkü, bu sperm elde etme teknikleri ile çok nadir olarak intrauterin inseminasyona yetecek kadar ya da standart IVF'le optimal sonuç alacak kadar motil sperm elde edilebilmektedir. Cerrahi yolla elde edilen epididimal ya da testiküler spermatozoa kullanılması ile ICSI için fertilizasyon oranı enjekte edilen oosit başına % 45 ile % 75 oranında bildirilmiştir (7,8). Yakın dönemde bildirilen klinik gebelik oranı % 26- % 57, doğum oranı ise % 18- % 54'dür (8,9).

Sperm elde edilmesi

Obstrüktif azoospermili bir erkekten sperm elde etme metodu, primer olarak deneyim, sperm elde edecek hekimin tercihi ve IVF laboratuar embriyoloğuna bağlıdır. Sperm elde etme tekniğinin (açık ya da perkütan yolla) veya sperm kaynağının (testiküler, epididimal, vazal veya seminal veziküler) gebelik oranını anlamlı olarak etkilediğine dair yeterli veri olmaması yanında, her bir teknik ve sperm kaynağı genellikle ICSI'ye yetecek sayıda sperm ve dondurularak saklamaya yetecek kadar canlı sperm sağlamaya olanak verir.

Sperm elde edilmesi, kadın partnerden yumurta alımıyla eşzamanlı ya da daha önce gerçekleştirilmelidir. Bununla birlikte, başarılı bir ICSI için testis ya da epididimden alınan taze spermin dondurularak saklanan sperme karşı üstünlüğünü ispatlayacak yeterli kanıt yoktur. Pek çok laboratuarda taze sperm kullanımı tercih edilmektedir. Ancak, uygun tarihin ayarlanması ve finansal sorunlar nedeni ile sperm elde edilmesi oosit alımından önce gerçekleştirilmeli ve geçerli sonuçlar elde etmeyi bekleyerek daha ileri bir tarihte kullanılmak üzere bu spermler dondurularak saklanmalıdır.

Mikrocerrahi rekonstrüksiyon veya IVF-ICSI ile sperm elde etme metodunu seçme

Başarılı bir sonuç alma şansı ve tedavi risklerine ilave olarak mikrocerrahi rekonstrüksiyon ile IVF-ICSI ile sperm elde edilmesi arasındaki seçimi etkileyen başka faktörler vardır.

Mikrocerrahi rekonstrüksiyonu destekleyen diğer faktörler: IVF-ICSI ile sperm elde edilmesine oranla mikrocerrahi vazo-vazostomi ve vazo-epididimostomi daha ucuz bir yöntem olarak bildirilmiştir (10,11). Başarılı olduğu takdirde, rekonstrüktif cerrahi çiftlere ilave bir medikal tedaviye ihtiyaç duymadan başka çocuk sahibi olma imkanını da verebilecektir.

IVF-ICSI ile sperm elde edilmesini destekleyen diğer faktörler: Vazektomi ile vazektomi geri dönüşümü arasında geçen süre uzun ise, ICSI ile sperm elde edilmesi tercih edilebilir. Çünkü 15 yıldan daha uzun süreli obstrüktif zamana sahip olan erkeklerin eşlerinde sadece % 30-40 oranında gebelik bildirilmişir (12). Kadın infertilite faktörleri de IVF-ICSI seçeneğini öne çıkarmaktadır. Burada önemli faktör kadın yaşıdır. Fertilite kadınlarda 35 yaşından sonra progressif olarak düşer ve 40 yaşından sonra çok sınırlıdır (13). Vazektomi geri dönüşümünden başarılı gebelik arasındaki ortalama süre 12 aydır. Bu nedenle, kadın eş 37 yaşından büyükse çiftler ICSI ile sperm elde edilmesi yolunu seçebilirler. Ancak, 40 yaşını geçen kadınlarda ICSI ile ya da ICSI olmadan IVF'in başarısı dramatik olarak düşer (14). Bu da vazektomi geri dönüşümü yolu ile ya da IVF-ICSI ile sperm elde ederek oluşturulması planlanan gebelik şansını azaltır.

Daha önce vazektomi uygulanan ve obstrüktif peryot 15 yıldan az olan ve herhangi bir kadın risk faktörü taşımayan olgularda, üreme sisteminde mikrocerrahi bir rekonstrüksiyonun, IVF-ICSI'ye tercih edilmesi önerilmektedir. Ancak bazı otörler, kadın risk faktörü olmadığı olgularda obstrüktif peryodun herhangi bir aralıkta olmasını hatta 15 yıldan fazla olduğunda bile mikrocerrahi rekonstrüksiyonun tercih edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Epididimal bir obstrüksiyon varlığında, IVF-ICSI ya da mikrocerrahi rekonstrüksiyon arasındaki seçim bireye bağlı olarak kararlaştırılmalıdır. Vazoepididimostomi mikrocerrahide deneyimli bir cerrah tarafından gerçekleştirilmelidir. Sonuç olarak ilerlemiş kadın eş yaşı, IVF gereksinimi duyan kadın faktörleri, IVF-ICSI ile başarı şansı mikrocerrahi rekonstrüksiyon ile gebelik başarı şansından daha yüksek veya çiftler tarafından finansal nedenlerle tercih edilmişse, IVF-ICSI için sperm elde edilmesi tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Weidner W, Colpi CM, Hargreave TB, Papp GK, Pomerol JM. EAU Guidlines on Male Infertility. European Urology, 42(4),313,2002

2. Jarow JP, Sharlip ID, BelkerAM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R. Best practice Policiesfor male infertility. J Urol 167: 2138, 2002

3. Willott GM: Frequency of azoospermia. Forensic Sci Int, 20: 9, 1982.

4. Jarow JP, Espeland M. A. and Lipshultz, LI: Evaluation of the azoospermic patient. J Urol, 142: 62, 1989

5. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen-Cervical Mucus Interaction. New York: Cambridge University Press, 1999

6. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al: AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. Hum Reprod 13: 2812, 1998

7. Nagy Z, Liu J, Cecile J, et al: Using ejaculated, fresh and frozen-thawed epididymal spermatozoa gives rise to comparable results after ICSI. Fertil Steril, 63: 808, 1995

8. Mercan R, Urman B, Alatas C, et al: Outcome of testicular sperm retrieval prosedures in non-obstructive azoospermia: percutaneous aspiration versus open byopsy. Hum Reprod, 15: 1548, 2000

9. Tournaye H, Merdad, T, Silber S, et al: No difference in outcome after intracytoplasmic sperm injection with fresh or with frozen-thawed epididymal spermatozoa. Hum Repdrod, 14: 90, 1999.

10. Pavlovich CP and Schlegel PN: Fertility options after vasectomy: a cost- effectiveness analysis. Fertil Steril, 67: 133, 1997.

11. Kolettis PN and Thomas AJ: Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol, 158: 467, 1997

12. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, et al: Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the vasovasostomy study group. J Urol, 145: 505, 1991

13. Hull MGR, Fleming CF, Hughes AO, et al: the agerelated decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. Fertil Steril, 65: 783, 1996

14. Assited reproductive technology in the United States: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Sciety for Assisted Reproductive Technology Registry. Society for Assisted Reproductive Technology and American Society for Reproductive Medicine. Fertile Steril, 71: 798, 1999.

Hayat kalitesi ve erektil disfonksiyon

Stanley F. Althof
Urology 59(6): 803-810

Cinsel fonksiyon bozukluğu klinik araştırmalarda önemli bir hedef haline geldi. Yapılan çalışmalar çeşitli komorbiditesi olan kişilerde erektil disfonksiyonu (ED) tedavisinin hayat kalitesini arttırdığını ortaya koydu. Ancak ED'li kişilerde hayat kalitesindeki değişimi saptamada mevcut yöntemler yeterince duyarlı değildir.

ED ve hayat kalitesi arasındaki bağlantı

Yaklaşık 10-20 milyon Amerikan erkeğinin ED'li olduğu saptandı. ED ile bağlantılı olan medikal durumlar hipertansiyon ve kalp hastalığı, prostat hastalıkları ve onunla ilişkili tedaviler, diabetes mellitus, spinal kord hasarı, multiple sklerozis, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ve depresyondur. Cinsel fonksiyon yetersizliği kişinin özgüvenini bozduğu ve emosyonel ve evliliği ile ilgili ilişkilerinde gerginlik yaptığı için, ED'li erkeklerde hayat kalitesinin azalıyor olması şaşırtıcı değildir. Cinsel yaşamla ilgili tatminin, bir bütün olarak yaşamla ilgili tatminin önemli bir belirleyicisi olduğu gösterildi. Hayat kalitesinin komorbid medikal durumlar nedeniyle bozulduğu pek çok erkekte, ED ek bir negatif etki oluşturur. Gerçekten, ED'e bağlı psikolojik ağrı kronik hastalıklarla ilişkili fiziksel problemlerden daha fazla rahatsız edici bir durumdur. ED'nin erkek üzerindeki kötü etkisi iyi bilinmesine karşın, bir çiftin ilişkisi üzerindeki etkisi çok detaylı çalışılmamıştır. İsveç'te yapılmış 1135 kadını içeren bir çalışmada, ED'li partneri olan kadınlarda ED'si olmayan partneri olanlara göre daha fazla cinsel fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Genel sağlığın bir parçası olarak hayat kalitesi Dünya Sağlık Örgütü'nün sağlık tanımında da vurgulanmıştır. Genel hayat kalitesi; fiziksel fonksiyon, rol fonksiyonu, canlılık, mental sağlık ve sosyal ilişkileri içeren geniş bir yelpazeden oluşur. Ayrıca genel hayat kalitesi, kişinin kendi sağlığı ile ilgili hissettiklerini ve bir bütün olarak yaşamsal fonksiyonlarını yapabilmelerini de içerir. Hastalığa özel hayat kalitesi ile ilgili en önemli parametreler cinsellik, ilişki kalitesi ve psikolojik olarak iyi olma halidir.

ED tedavilerinin etkinlik ölçümleri primer olarak hastanın ereksiyonuna ve bununla ilişkili cinsel fonksiyonlarına odaklanır. Hastalığa özel hayat kalitesi ölçümü genelde dikkate alınmaz. Örneğin uluslararası erektil disfonksiyon indeksi (İEFF) skalası, hastaların cinsel fonksiyonlarındaki düzelmeyi ve kısa bir zaman periyodu içinde cinsel olayların meydana gelmesini sorgular, ancak emosyonel iyi olma, tedaviden tatmin veya partner ve çiftlerin ilişkilerinde uzun dönem etkileri gibi konuları kapsamaz. Erektil disfonksiyonun tedavi tatmin dökümü (EDTTS), hayat kalitesi ölçütlerinden birisi olan hastanın ve partnerlerinin tedaviden tatmin düzeyini inceler. Bu, tedavinin sürdürülmesine karar vermede çok önemlidir. ED tedavisinin hastanın hayat kalitesini nasıl etkilediğini tam olarak saptamak için, cinselliği, ilişki kalitesini ve psikolojik iyi olma durumunu ölçen parametreler mutlaka sorgulamada olmalıdır.

Hayat kalitesi ölçümü

Hayat kalitesi ölçümleri vakum cihazların, intrakavernozal/intrauretral enjeksiyon tedavilerini ve oral medikasyonları içeren ED tedavileriyle ilgili bazı klinik araştırmalarda yapıldı. Bu çalışmalar, sınırlı ve farklı hayat kalitesi ölçütleri kullanmış olsalar bile ED tedavisinin hayat kalitesini arttırdığını ortaya koydular.

Eksternal vakum cihazı kullanan partneri olan 21 kadını içeren bir çalışmada, bu tedavi ile erkeklerin potensinin arttığı ve ayrıca kadınlarda da seksüel fonksiyonların düzeldiği ortaya konuldu. Bu çalışmada, ED'nin çiftlerin ortak sorunu olduğunu teyit etmiştir.

Onyedi soruluk DUKE sağlık profili ile yapılan 2 çalışmada da mental sağlık ve daha az oranda da sosyal parametrelerinde ED tedavisi sonrası olan düzelme ortaya kondu.

Onbir soruluk, 249 hastayı içeren, çok merkezli bir Avrupa çalışmasında ise Alprostadil ile partnerle ilişki sorusunda % 34'lük ve ereksiyon kalitesinde ise % 70'lik bir düzelme sağlandı. Ayrıca kişisel iyilik, memnuniyet ve özgüven konularında da istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı.

Bazı hayat kalitesi parametrelerini ölçen kısa bir yöntem olan "Yaşam Tatmin Kontrol Listesi (YTKL)" 413 erkeği içeren bir İsveç çalışmasında kullanıldı. YTKL'nin organik/psikojenik ED'li erkekler ile ED siz erkeklerin ayırımında başarılı olduğu bulundu. Organik/psikojenik ED'li hastaların PGE enjeksiyonu ile tedavi sonrasında cinsel hayat tatmini ve genel yaşam tatmini düzeylerinde anlamlı düzelme olduğu saptandı. Ancak anlamlı düzelmeye rağmen, organik ED'li hastalardaki cinsel tatmin düzeyi ED'siz hastalarınkinden belirgin olarak daha azdı. Bu çalışma, cinsel tatminin genel hayat tatmini için çok önemli bir belirleyici olduğunu gösterdi.

Çok sorulu hayat kalitesini değerlendiren sorgulamalar yerine, intrakavernöz enjeksiyon uygulayan kişileri sadece "Bu tedavi ile hayat kalitemizde bir düzelme oldu mu?" sorusuyla değerlendiren 2 çalışmada hastaların % 80'inde hayat kalitesinde bir düzelme olduğu bulundu.

Pek çok çalışmada, ED tedavisi ile hayat kalitesinin anlamlı derecede düzeldiği ortaya konuldu. Hayat kalitesi ölçümlerinde, direk olarak cinsel fonksiyon ile ilgili soruda (cinsel yaşamdaki genel tatmin-IEFF 13), partnerle cinsel ilişki sorusunda (IEEF 14) ve ereksiyon problemleriyle ilgili endişe sorusunda (Ereksiyon Distres Skalası) en belirgin düzelme saptandı. Ayrıca Psikolojik Genel İyi Olma İndeksine göre (PGWB1) mental sağlık, depresyon ve iyi olma gibi daha genel hayat kalitesi parametreleri ile düzeldi. Ancak Rosenberg Self-Esteem skalasında, MOS (Medical Outcomes Study) Aile surveyinde, MOS-SF (Short Form) 12 fiziksel özet skorunda ve PGWBI'e göre hayat kalitesinde bir düzelme saptanmadı. Bunun nedenleri tam olarak açık değildir.

ED'li prostat kanserli ve SDBH'ı olan hastaların hayat kalitesi ölçümü

ED, radikal prostatektomi yapılmış hastaların % 16-82'sinde ve eksternal radyoterapi almış kişilerin % 2-34'ünde meydana gelir. Prostat kanseri için cerrahi veya ışın tedavisi almış kişilerin hastalık spesifik hayat kalitesi izlem-gözlem yapılan prostat kanserli hastalara göre daha kötü olduğu bulunmuştur. Ayrıca sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılmış olanlarda sinir korunmamış olanlara oranla hastaların hayat kalitesi ve cinsel fonksiyonlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Kronik hemodiyaliz alan SDBH olan hastaların % 82'sinde ED olduğu saptanmıştır. SDBH'ı erkekler, "Böbrek Hastalıkları Hayat Kalitesi Kısa Formu" ile değerlendirildiğinde ED'si olanlarda olmayanlara göre emosyonel iyi olma ve emosyonel fonksiyon parametrelerinde daha fazla bir düşüklük saptandı.

ED için spesifik olarak geliştirilmiş hayat

kalitesi ölçütleri

Son yıllarda, Amerika'da ve İngiltere'de ED'li erkeklerde hayat kalitesini değerlendiren 27 soruluk sorgulama formu geliştirildi. Her 2 ülkede de iç uyumu olması ve farklı ölçümlerde aynı sonuçları vermesine karşın ED ciddiyetinin kişisel derecelendirilmesi ile hayat kalitesi arasındaki ilişkide 2 ülkede beklenmeyecek derecede farklılık bulunmuş. İngiltere'de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken Amerika'da fark anlamlı değildi. Bu ölçütün geçerliliği henüz tam olarak yapılmadı.

Kapsamlı ED spesifik hayat kalitesi ölçümü için ihtiyaç

ED ve bazı komorbiditesi olan erkeklerde, hayat kalitesi genel popülasyondan % 10 daha azdır. Bazı hayat kalitesi parametrelerinde, klinik ve istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler (mental ve sosyal sağlık ve özgüven) ED tedavisi sonrasında saptanmıştır. Ancak diğer parametreler (fiziksel ve kognitif fonksiyonlar, global sağlık ile ilgili hissettikleri) etkilenmediler. Yapılmış olan çalışmalarda bazı metodolojik eksiklikler vardır. Bunlar:

1. Birkaç çalışma eş zamanlı ve prospektif olarak hayat kalitesi üzerinde ED'nin etkilerini ortaya koydu. Çoğu değerlendirmeler retrospektif olarak yapılmış ve bundan dolayı spesifik hayat kalitesi değişikliklerini saptayamamış.

2. Pek çok klinik çalışmada, hastaların tedavi aldıkları periyot nisbeten kısadır (3 ay) ve birkaç longitudinal çalışma mevcuttur. Alprostadil çalışmasında görüldüğü gibi tedaviden 3 ay sonra herhangi bir hayat kalitesi parametresinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme bulunmamış. Bazı parametrelerde 6. ayda anlamlı düzelmeler bulunmasına karşın, diğerlerinde 18. aya kadar düzelme olmamış. Tek bir noktada ölçüm hatalı olabileceği için, tedavi esnasında hangi noktada hayat kalitesinin en iyi şekilde ölçüleceği açık değildir.

3. Tedavi edilmemiş ED'li hastalarda hayat değişimlerini gösteren hiçbir longitudinal çalışma bulunmadı. Bundan dolayı, medikal tedavi alan erkekler ile plasebo verilen erkekler arasında hayat kalitesi değişimlerinin karşılaştırılması yapılamıyor.

4. Yapılan çalışmalarda, çok farklı sorgulama formları kullanılmıştır. Bu ölçütlerin çoğu başka kronik hastalıklar için planlanmıştır. Bu nedenle, mevcut ölçütler ED gibi anlamlı morbidite ve mortalite nedeni olmayan durumu olan hastalarda spesifik hayat kalitesi değişimlerini saptamak için gerekli duyarlılığa sahip değildir.

5. Çoğu hayat kalitesi ölçümleri genel ölçümlerdir. Bu nedenle, ED'li hastaların tedavilerini belirlemede ve modifiye etmede faydalı, klinik olarak önemli değişimleri ölçmede bir hastalığa spesifik tanı grubunda yoğunlaşan hastalık spesifik sorgulamalar daha uygun olacaktır.

6. Mevcut hastalık spesifik ölçütlerde bile, cinsel fonksiyonla ilgili olanlar dışındaki parametreleri içermemekte ve/veya çok az içermektedir ve kullanılan parametrelerin standardizasyonu yoktur veya çok azdır. Sıklıkla kullanılan DUKE gibi ölçütlerde bile hayat kalitesinin daha kapsamlı ölçümü için temel olan partneri veya ilişkiyi içine alan domainleri tam olarak içermez.

7. Ayrıca, bu ölçütlerin psikometrik geçerliliği ile ilgili bilgi azlığımız vardır.

8. Sonuç olarak, çok sorulu ölçütler ile karşılaştırıldığında, tek sorulu ölçütler ED tedavisi esnasında hastalarda hayat kalitesinin bazı parametrelerinde meydana gelen çok belirgin olmayan ancak kompleks olan değişiklikleri yakalamada yeterli olmayacaktır.

Özet olarak, tedavi kararlarında yardımcı olacak ve tedavi sonuçlarını tamamen değerlendirecek kapsamlı, geçerliliği kanıtlanmış ED spesifik bir sorgulama gereklidir. Bu ölçüt ideal olarak, a) Cinsel hayat kalitesi parametresini, b) İlişki/evlilik ile ilgili hayat kalitesi ve c) psikolojik iyi olma parametresini içermelidir.

Hayat kalitesi ve tıbbi karar verme

Hayat kalitesi ölçümleri herhangi bir ED tedavisinin maliyet/fayda değerlendirmesinde temeldir. Cinsel disfonksiyonun morbidite ve mortalite üzerinde direk bir etkisi olmadığı için, tedavi sonrası değişiklikleri saptamada yeterince güvenilir ve duyarlı ölçümler kullanarak tedavinin etkisi saptanmalıdır. Hayat kalitesi araştırmalarının temel amacı tıbbi bakımı ve bilgilendiren tıbbi karar verme işlemini düzeltmektir. Hayat kalitesini tedaviye karar verme işleminin bir parçası yapan hastalar tedavilerinin seçiminde kendilerini daha iyi hissederler ve tedavilerinden daha fazla tatmin olurlar. Komplikasyonlar ve etkinlik açısından tedavi alternatifleri karşılaştırılabilir ise hayat kalitesi hastanın tedaviyi seçmesinde karar verdirici bir faktör olabilir.

Sonuçlar

Çalışmaların hemen tamamında, ED'li hastaların azalmış hayat kalitesi, uygulanan tedavi ne olursa olsun, ED tedavisi ile düzelir. Hayat kalitesi ölçümleri tedavi sonuçlarının cinsel ilişkisel ve emosyonel parametrelerindeki düzelmeyi saptayan önemli araçlardır. Bu ölçütler ile anlamlı veriler elde etme olasılığı ispatlanmış, duyarlı ve hastalığa özel sorgulamaların kullanımı ile artar. ED tedavileriyle ilgili eski çalışmalar gözden geçirildiğinde, ED'li hastalarda hastalık spesifik hayat kalitesi ölçümü için psikomerik olarak anlamlı, kapsamlı bir ölçüt henüz mevcut değildir. Genel hayat kalitesi ölçümlerinden elde edilen veriler dikkatle değerlendirilmelidir. Çünkü bu özel hasta popülasyonundaki değişiklikleri saptamada yeterince duyarlı olmayabilir. Ayrıca, ED'da hayat kalitesi ölçümü daima hastanın partneri ve ilişkileri ile ilgili konuları da içermelidir. Çünkü ED çiftlerin bir problemidir.

Çeviren: Doç. Dr. Ali Atan
Ankara Numune Eğt. ve Araş. Hast.
3. Üroloji Kliniği

AKADEMİK

ESSIR

October 12-15, 2003 İstanbul - Turkey
6th CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR SEXUAL AND IMPOTENCE RESEARCH (ESSIR)
Chairman:
Dr. Emre Akkuş (Turkey)
ESSIR Secretariat:
Mrs. Stephanie Arnds,
Neuer Jungfernstieg 6c,
20354 Hamburg, Germany
Tel: +90 40 35 01 59 16
Fax: +49 40 35 01 59 17

March 10-14, 2003 Havana City, Cuba
XVI CONGRESO MUNDIAL DE SEXOLOGIA: "SEXUALIDAD Y DESARROLLO HUMANO. DEL DISCURSO A LA ACCION"
Contact:
National Center of Sex Education Calle 10 No. 460 esquina a 21, Vedado
C.P. 10400 Ciudad de la Habana, Cuba
Tel: +537 55 25 28
Fax: +537 30 22 95
E-mail: cenesex@infomed.sld.cu
Website: http://www.cubasexologia.com/

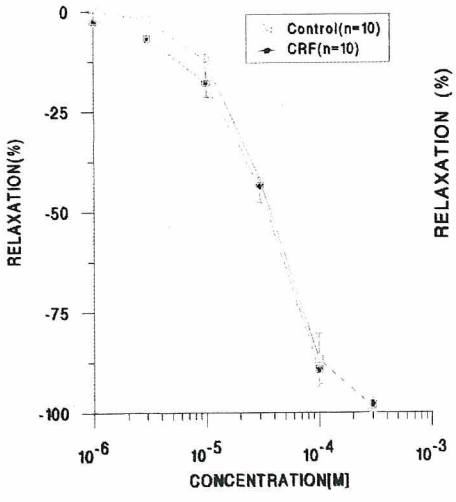
March 14-18, 2003 Madrid, Spain
18th CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY (EAU)
Contact:

Kronik böbrek yetmezliğinin tavşan korpus kavernozum düz kasında pürünerjik cevaplar üzerine olan etkisi

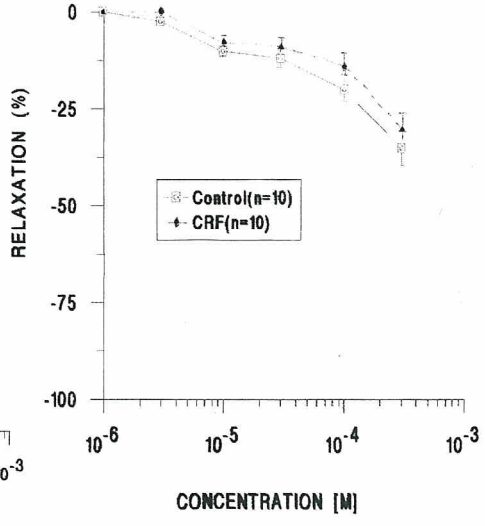
Hakan Kılıçarslan, Şahin Yıldırım, İhsan Bağcıvan*, Semih Ayan, Bülent Saraç*, Yusuf Sarıoğlu**
BJU International 2002; 90: 596-600
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ve Farmakoloji Anabilim Dalları*

ÖZET

Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliğindeki (KBY) erektil disfonksiyonda pürinerjik sistemin olası tutulumunu incelemek amacıyla deneysel tavşan modelinde pürinerjik gevşeme cevapları araştırıldı. Kontrol ve KBY oluşturulan tavşanlardan alınan korpus kavernozum düz kas şeritlerinde adenozin ve adenozin 5' trifosfatın (ATP) gevşeme yanıtları ölçüldü. KBY daha önce tanımlandığı şekilde 10 adet Yeni Zelanda beyaz tavşanında oluşturuldu. Korpus kavernozum dokuları üremi oluşturulduktan 4 hafta sonra çıkarıldı. Kontrol ve KBY'li tavşanlardan alınan doku şeritleri doku banyosunda fenilefrin ile kasıldı ve artan dozlarda adenozin ve ATP doku banyosuna eklendi. Daha önce kasılan tavşan korpus kavernozum düz kas şeritlerinde adenozin ve ATP ile olan gevşeme yanıtları KBY'li tavşanlarda değişmedi. İzole tavşan korpus kavernozum düz kas şeritlerindeki adenozin ve ATP ile olan gevşeme yanıtlarının KBY'de bozulmamış olmasının gözlenmesi, adenozin ve ATP'nin gevşetici etkilerinin endotelden bağımsız olması ve endotelyal pürinerjik reseptör sayısında değişiklik olmaması ile açıklanabilir.



Şekil 1.



Şekil 2.

GİRİŞ

Kavernozal düz kas tonüsünün kontrolü kompleks olmasına rağmen, nitrik oksit (NO) kavernozal düz kas gevşemesinde çok önemli kimyasal mediyatör olduğu, nonadrenerjik nonkolinerjik sinir sonlarından ve endotelyumdan salındığı açıktır. Düz kas hücresinde, NO guanilat siklaz enzimini uyararak GTP'yi aktif ikincil haberci olan cGMP'ye dönüştürmektedir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, cAMP ve cGMP'nin kavernozal düz kasta ve çeşitli düz kas hücrelerindeki gevşemede önemli ikincil haberciler oldukları gösterilmiştir. Adenozin ve adenin nükleotidleri çeşitli vasküler yatakta etkili vazodilatatörlerdir ve fizyolojik fonksiyonlarda ve patolojik durumlarda önemlidir.

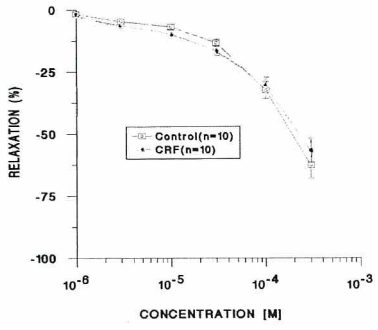
Adenozinin vasküler yataktaki etkisi NO aracılığı ile değildir fakat ATP ve ADP'nin periferal vasküler yataktaki etkisi NO aracılığı iledir. Bundan dolayı adenozin ve ATP NO yolağından farklı mekanizma ile etki göstererek korpus kavernosum üzerine potent gevşetici etkiye sahiptir. Adenozin

TAKVİM

EAU Central Office
Mr E.N. van Kleffenstraat 4
6842 CV Arnhem, The Netherlands
Tel: +31 26 38 90 680
Fax: +31 26 38 90 686
E-mail: congress.consultants@uroweb.nl
Website: http://www.uroweb.org/

April 26-May 1, 2003 Chicago, Illinois
ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION (AUA)
McCormick Place
Secretariat:
1120 North Charles Street,
Convention Dept., Baltimore,
Baltimore, Maryland 21201-5559
Tel: +1 410 7271100
E-mail: convention@auanet.org
Website: http:/www.auanet.org/

June 28 - July 1 2003, Paris, France
2nd INTERNATIONAL CONSULTATION ON ERECTILE DYSFUNCTION
Contact:
Prof. Dr. Shoury
Service Urologie
Hopital de la Pitié
83 Boulevard de l'Hopital
75013 Paris, France
Tel: +33 1 42 17 71 20
Fax: +33 1 42 17 71 22
E-mail: consulturo@aol.com
Website: http://www.congress-urology.org/



Şekil 3.

cAMP seviyelerini düz kas hücrelerindeki adenilat siklazı aktive ederek arttırmaktadır.

MATERYAL VE METODLAR

Çalışmada 20 erkek yeni zellanda tipi beyaz tavşan (2.5-3 kg) lokal etik komitenin izni alınarak kullanıldı. Tavşanlar iki eşit guruba ayrıldı; bir gruba daha önce tanımlandığı şekilde cerrahi olarak üremi sağlandı.

Diğer gruba sham operasyonu yapıldı. Hem üre hem de kreatinin seviyelerinin yükselmesi renal yetmezlik olarak kabul edildi. Dört hafta sonra intravenöz pentobarbital ile genel aneztezi altında her bir gruptaki tavşanların penisi alındı.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve sham operasyonunun korpus kavernosum dokusu üzerine olan etkileri değerlendirildi. Doku banyosunda 2x2x15 mm olarak hazırlanan korpus kavernosum şeritleri fenilefrin (% 70-80) ile kasıldı. Fenilefrin ile kasılma sonrası adenozin ve ATP ile kasılma gevşeme cevapları incelendi.

Gevşeme cevapları fenilefrin ile sağlanan kasılmanın yüzdesi olarak belirtildi. Kontrol ve KBY oluşturulan tavşanlardaki kasılma ve gevşeme cevaplarındaki farklılığı belirleyebilmek için her bir şerit KCl ile kasıldı papaverin ile gevşetildi.

SONUÇLAR

KBY oluşturulan tavşanlardaki ortalama vücut ağırlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$). Serum kreatinin, üre ve serum kalsiyum fosfat seviyeleri KBY'li tavşanlarda belirgin olarak daha yüksekti ($p<0.05$), diğer biyokimyasal değerler değişmedi.

KBY'li tavşanlarda tiroid ve paratroid hormon seviyeleri anlamlı olarak yüksek testosteron ise düşüktü. Prolaktin FSH, LH ve TSH seviyeleri değişmedi. Plazma lipit seviyeleri her bir grupta normal sınırlardaydı.

Dokular KCl ile kasıldığında her bir gruptaki kasılmalar benzerdi. Gruplardaki papaverin ile oluşturulan gevşeme cevapları benzerdi (Şekil 1). Fenilefrin ile kasılan tavşan korpus kavernosum şeritlerinde Adenozin ve ATP'nin neden olduğu gevşeme cevapları KBY'li tavşanlarda belirgin olarak değişmedi (Şekil 2, 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada ki sonuçlar KBY'li tavşanlarda adenozin ve ATP'nin neden olduğu gevşeme cevaplarının değişmediğini göstermiştir. Erektil disfonksiyon (ED) KBY'de üremik nöröpati, hipertiroidizim, hiperparatiroidizim, hiperprolaktinemi, otonomik sinir sisteminin disfonksiyonu ve düşük testosteron seviyelerinin sonucu olarak sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Bu çalışmada tiroid hormonları ve testosteron düzeyleri KBY'li tavşanlarda belirgin olarak değişmiştir. Testosteron ve metoboliti 5alfa DHT nöronal NO sentaz gen ekspresyonunu stimüle eder ve korpus kavernozumda ve ereksiyon sırasında penil arterlerde oluşan NO miktarını attırır. Hipertiroidizim sekonder hipogonadizime sebep olabilir ve seks hormonu bağlayıcı globulini artırarak serbest testosteron seviyelerini azaltır.

ATP ve diğer pürinler tavşan korpus kavernozumunda bazal tansiyonu ve fenilefrin ile olan kasılmaları azaltırlar. Adenozin ve adenin nükleotidleri çeşitli vasküler yataklarda etkili gevşeme sağlarlar fakat adenozinin vazodilatatör etkisi NO aracılığı ile değildir. ATP ve ADP çeşitli vasküler düz kaslarda endotel bağımlı gevşemeye neden olur. ATP nin gevşetici etkisi ATP resöptörleri aracılığı ile veya endonükleotidaz aracılığı ile ATP'nin adenozinine yıkılımı ile olabilir.

Adenozinin A2 subtip reseptörlere etkili olduğu gösterilmiştir. ATP'nin adenozine metabolik yıkılımı ile etki gösterebilir fakat gevşetici etkisi p2 resöpterlerini direk stimülasyonunun bir sonucuda olabilir.

Bizim daha önceki yapmış olduğumuz çalışmada KBY'nin NANK aracılıklı ve karbokolün neden olduğu gevşemelerin tavşan korpus kavernozum düz kasında bozulduğu fakat sodyum nitroprussidin neden olduğu gevşeme cevaplarının bozulmadığı gösterildi (BJU International da baskıda). Bu çalışmada purinerjik cevaplar KBY'li tavşanlar ile kontrol gurubu karşılaştırıldığında değişmedi.

Sonuç olarak bu bulgular KBY'nin adenozin ve ATP'nin neden olduğu tavşan korpus kavernosum düz kasındaki gevşeme cevaplarını bozulmadığını bunun da adenozin ve ATP'nin gevşetici etkilerinin endotelden bağımsız olduğunu göstermektedir. Diğer olası sebep endotelyal reseptör dansitesi KBY'de değişmemiş olabilir.

Dr. Hakan Kılıçarslan
Cumhuriyet Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Pediatrik penil travma

M.S. El-Bahnasawy and M.T. El-Sherbiny
BJU International, 2002;90:92-96

Penis travmaları, bulunduğu anatomik yerinden ve mobil olmasından dolayı nadiren görülür. Ancak adult yaşta ereksiyon esnasında travmaya maruz kalma olasılığı fazladır. Pediatrik yaş grubunda travmanın şekli ve sebepleri erişkinden daha farklıdır ve bu konuda az sayıda çalışma vardır. Travmanın sebebi olarak sirkümsizyona bağlı iyatrojenik, hayvan ısırıkları, taşıt kazaları, fermuarda sıkışma, insan saçı veya iplikle penisin strangülasyonu gibi etkenler rapor edilmiştir.

Bu çalışmada 20 yıllık süre içerisinde, yaşları 1-18 (ort:7.5) yıl olan 65 penil travmalı çocuk retrospektif olarak incelenmiştir. Olgularla ilgili veriler tabloda belirtilmiştir.

Sirkümsizyon sırasında oluşan travmalar en sık karşılaşılan penil yaralanma çeşididir. Travmanın çeşidi deri yaralanmasından total penis amputasyonuna kadar değişen geniş bir yelpazeyi içine alır. En sık rastlanan komplikasyon hemoraji ve infeksiyondur. Wiswell ve Geschke 136.086 sirkümsize çocukta toplam komplikasyon oranını % 0.19, birlikteki yaralanma oranını ise % 0.025 olarak bildirmişlerdir. Uzman olmayan kişiler (berber vb.) tarafından yapılan sirkümsizyonlarda ölümü de içine alan çok daha ciddi komplikasyonlarla bu oranların % 1.6'lara kadar yükselmiş olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Mevcut çalışmada ise sirkümsizyonla ilişkili travmaların oranı % 67 olarak bildirilmiştir ve Mısır gibi, bu prosedürün rutin olarak uygulandığı bir ülkede bu sayının çok da abartılı olmadığı ifade edilmiştir. Bu travmaların 3/4'ünü üretrokutaneal fistüller oluşturmakta idi. En ciddi komplikasyonlardan birisi glans amputasyonudur. Özkan ve Gürpınar böyle olgularda başarılı glans reattachmenti rapor etmişlerdir. Ancak bu hastalar genellikle geç dönemde müracaat ettikleri için tedavi başarısı oldukça düşüktür.

Yüzükten kauçuk bantlara kadar çeşitli objelerle penil strangülasyonunun oluştuğu rapor edilmiştir, ancak insan saçıyla yapılan penil strangülasyon bu çalışmaya kadar literatürde yoktur. Böyle vakaların çoğunda travmanın tamamen kaza sonucu ve önceden planlanmadan oluştuğuna inanılmaktadır. Ancak annelerin bu olgulardaki rolü hala tartışmalıdır. Saç teli kronik iskemi oluşturarak, çocukta hafif bir rahatsızlığa yol açmaktadır. Zamanla glansta giderek artan ödem, infeksiyon ve ciltte ülserasyon oluşmaktadır. Konstriktör ajan eğer bu devrede uzaklaştırılırsa genellikle uzun dönem komplikasyonlara yol açmamaktadır. Geç farkına varılması durumunda ise çok ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Nörovasküler bundle'ın kesilmesi sonucu glansta duyu kaybına veya spongioz cisim ve üretranın kesilmesi sonucu üretrokutaneal fistüle neden olmaktadır. Bazı nadir durumlarda saç teli kavernöz cisimleri çapraz bir şekilde keserek parsiyel veya komplet glanuler amputasyona yol açabilir. Mevcut çalışmada şiddetli saç teli hasarı olan 5 çocuktan (glansın penise ince bir pediküle yapıştığı) 4'ünde one-stage onarım başarılı olmuş, diğerinde ise birinci stagede glans reattachmenti yapılmış, daha sonra geç dönemde üretra onarılmıştır.

Evcil hayvan saldırılarına bağlı total emaskulasyona kadar gidebilen penil travmanın şiddetli formları farklı otörlerce rapor edilmiştir. Bu çalışmada penil travmanın diğer çeşitleri ile karşılaştırıldığında hayvan saldırılarına bağlı yaralanmalar kozmetik ve fonksiyonel olarak en kötü sonuçlara sahiptir. Hayvan ısırığı ile oluşan penil yaralanmalarda doku destrüksiyonu ve kontaminasyonundan dolayı komplikasyon riski oldukça yüksektir ve daha fazla debridman gerektirmektedir.

Sonuç olarak, dinsel nedenlerle sirkümsizyon yapılan Mısır'da bu prosedüre bağlı komplikasyonlar ve saç teli ile oluşan travmalar en sık karşılaşılan penil travma sebepleridir. Çoğu olguda iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar vardır. Ancak hayvan saldırılarında uzun dönem fonksiyonel ve kozmetik başarısızlık oranı fazladır ve daha büyük cerrahi girişimler gerektirmektedir.

Tablo. Travma sebepleri, sirkümsizyonla ilişkili travma tipleri, üretrokutaneal fistül için sirkümsizyondan sonra onarım metodları ve takip sonuçları

Travma Sebebi	Olgu Sayısı (%)
Sirkümsizyon komplikasyonu	43 (67)
Saç-iplik	10 (16)
Trafik kazası	4 (6)
Hayvan saldırısı	4 (6)
Fermuarda sıkışma	2 (3)
Elektrik kazası	1 (2)
Total	64 (100)
Sirkümsizyonla ilişkili travma	
Üretrokutaneal fistül	32 (74)
Glanduler travma(parsiyel/complet)	6 (14)
Cilt travması	3 (7)
Meatal stenoz	2 (4)
Total	43 (100)
Onarım metodu	
Simple onarım	21 (66)
Onlay flap/duplay	7 (22)
Rezeksiyon-anastomoz	3 (9)
Tedavi edilmeyen	1 (3)
Total	32 (100)
Sonuçlar	
Tam olarak normal	40 (74)
Küçük fistülle normal	3 (6)
İyi penil stump	2 (4)
Kısa Penil stump/emasculation	3 (6)
Persistent uretrokutaneal fistül	6 (11)
Total	54 (100)

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

Stres inkontinans tedavisinde tension-free vaginal tape (TVT) cerrahisi sonrasında cinsel fonksiyonlar

Maaita M, Bhaumik J and Davies AE
BJU Int 90; 540-543, 2002

Giriş

Tension-free vaginal tape (TVT) operasyonu polipropilen bantında gerginlik yaratmayacak şekilde midüretrayı desteklemek amacı ile transvajinal olarak yerleştirilmesi prensibine dayanır. Kalıcı bir bantın midüretra seviyesinde yerleştirilmesi bantın çok sıkı yerleştirilmesine veya vajinayı erode etmesine bağlı olarak cinsel fonksiyonları olumsuz etkileyebilir. Kadınlarda oldukça duyarlı bir bölge olan G noktasının yeri kadından kadına değişmektedir ve bazı kadınlarda anterior vajinal duvarda yer alır. Kalıcı TVT gerek G noktasını etkileyerek gerekse erkek tarafından bantında hissedilmesine bağlı olarak cinsel fonksiyonları olumsuz etkileyebilir. Vajinal innervasyon daha çok vajenin anterior duvarında yoğunlaşmaktadır. Bu nedenle stres inkontinans operasyonlarında vajinal uyarı etkilenebilir. Bu çalışmanın amacı kalıcı TVT yerleştirilmesinin cinsel fonksiyonlarda bir değişikliğe neden olup olmadığını saptamaktır.

Hastalar ve Yöntem

1998-2001 yılları arasında 67 hastaya sters inkontinans nedeni ile TVT yerleştirilmiş. Hastalara operasyondan 6-36 ay sonra cinsel aktivite ve memnuniyet ile ilgili bir sorgulama formu gönderilmiş. Cinsel aktif hastalara cerrahiden sonra cinsel fonksiyonlarda iyileşme veya kötüye gidiş olup olmadığı, cinsel birleşme sonrasında ağrı veya rahatsızlık olup olmadığı ve cinsel birleşme sırasında üriner inkontinans olup olmadığı sorulmuş.

Sonuçlar

Hastaların ortalama yaşı 52.6 (32-72) imiş. 3 ay sonraki başarı oranı % 93.5 olup hastaların 52'si (% 91) operasyondan memnun kalmış. Anket formu geri dönen cinsel aktif 43 hastanın 31'inde (% 72) operasyon öncesine göre seksüel fonksiyonlar aynı kalırken 6'sında (% 14) kötüye gitmiş. Cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olan faktörler libido kaybı ve partnerin olmaması olarak yorumlanmış. Cinsel birleşme sırasında idrar kaçırma ile ilgili soruda hastaların 41'inde (% 95) kaçırma olmadığı saptanmış. İdrar kaçıran hastaların birinde ağrı ve işeme disfonksiyonu nedeni ile TVT çıkarılmış. Diğer hastada ise ara sıra kaçırma oluyormuş. Hastaların % 80'i operasyondan 8 hafta sonra cinsel yaşamlarına tekrar geri dönmüş.

Tartışma

Üriner inkontinans ile cinsel fonksiyon bozukluğu oldukça yakın ilişkili olmasına rağmen cinsel fonksiyon üzerine inkontinans cerrahisinin etkilerini inceleyen sadece birkaç çalışma yapılmıştır. Üriner inkontinans cerrahisi genellikle seksüel aktif yaşlarda yapılır. Disparoni, vajinadaki insizyon ve sütüre bağlı olarak ortaya çıkabilen bir komplikasyondur. Vajinal suspansiyon operasyonlarının cinsel fonksiyonlar üzerine etkilerini araştıran bazı çalışmalar operasyon geçiren kadınların büyük oranında cinsel fonksiyonların etkilenmediğini göstermektedir. Ancak vajinal cerrahi cinsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkide bulunabilir. Bunun sebepleri arasında vajende daralma ve skar dokusu, askı materyalinin neden olduğu erozyon, askı materyalinin çok sıkı yerleştirilmesi, ameliyatın başarısız olması sonucu ilişki sırasında idrar kaçırma ve cinsel ilişkinin cerrahi sonucu bozacağı korkusu gibi operasyon ile ilgili psikolojik problemler sayılabilir.

Bu çalışmada operasyon sonrası sadece birkaç kadında cinsel fonksiyonda olumlu gelişme olması sürprizdir ve bu durum, kadınların yaş ortalaması veya kadınların beklentileri ile yakından ilgili olabilir. Hastaların çoğu daha önce pelvik veya abdominal operasyon geçirmiş. Seksüel aktif kadınların hiçbirinde disparoni veya hassasiyet kaybı yakınması olmamış. 1 hastada operasyon yerinde gerilme hissi, 2 hastada cinsel ilişki sırasında idrar kaçırma yakınmasının devam etmesi şeklinde yakınma olmuş. 2 hastada cinsel fonksiyonda iyiye gidiş olmuş. Cinsel fonksiyonların kötüye gidiş nedeni libido kaybı ve vajinal kaşıntı olarak ifade edilmiştir. Bazı kadınlarda cinsel fonksiyonların daha kötüye gidiş nedenini açıklamak güçtür ve gerek fizyolojik gerekse psikolojik daha detaylı sorgulamaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; TVT stres inkontinans tedavisinde yüksek başarı oranına sahip bir yöntem olup stres inkontinansı tedavi edilen hastaların sonraki cinsel yaşamlarına etkilerini sorgulamak önemlidir. Eğer cinsel aktif iseler tüm hastalar tedavi edilmelidir. İnkontinansın ortadan kalkması cinsel fonksiyonlarda iyileşmeye neden olabilir. Cerrahi öncesi kadınlara TVT operasyonu sonrası cinsel fonksiyonların aynı kalacağı veya iyiye gidiş olabileceği söylenmelidir. Cerrahi sonrasında libido kaybı tanımlayan birkaç hastaya daha detaylı cinsel sorgulama yaparak libido kaybının cerrahi ile ilişkili olup olmadığı araştırılmalıdır.

Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi

Komplet spinal kord hasarı olan kadınlarda vajinal-servikal self stimulasyona beyin (PET) cevabı: İlk bulgular

Beverly Whipple, Barry R. Komisaruk
Journal of Sea&Marital Therapy 28:79-86, 2002

Kadın genital organlarının esas duysal sinirleri pelvik ve hipogastrik sinirlerdir ve spinal kordona sırasıyla S2-4 ve T10-12 düzeylerinden girerler. Ancak deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler, spinal kordonla ilgisi olmayan N. Vagus'un da genital organların duysal innervasyonunda rol aldığını öngörmektedir. Toraks düzeyinde komplet spinal kordon hasarı olan kadınlarda, vajinal ve/veya servikal self stimulasyona ağrının baskılanması ve orgazm gibi cinsel yanıtlar alınabilmektedir. Deneysel olarak da sıçanlarda iç genital organların N.Vagus'a ait duysal sinir lifleri ile çevrelenmiş olduğu gösterilmektedir. Gerek sıçanlarda gerekse insanda, vajinal uyarı pupillalarda dilatasyon, taşikardi ve kan basıncı artışı gibi vagal yanıtlara sebep olmaktadır.

Bu çalışmada da, N. Vagus'un vajina, serviks ve uterusun duysal innervasyonunda direkt olarak görev alıp almadığı hipotezi sınanmakta. Bu amaçla, T10 düzeyinde komplet spinal kord hasarı olan 2 bayan ve 1 sağlıklı bayan denek olarak kullanılmakta. Özel olarak tasarlanmış vajinal-servikal self-sti-mulasyon cihazı ile yapılan uyarıya yanıt, N. Vagus'un primer duysal terminali olan 'Nucleus of Solitary Tract (NST)' daki aktivitenin PET-MRI ile ölçülmesiyle değerlendirilmekte. Spinal kord hasarı olan bayanlarda, duysal olarak spinal kordonu kullanan ayak stimulasyonu ile PET-MRI ile hiçbir aktivite artışı saptanamazken, vajinal-servikal self-stimulasyon ile NTS'de, sağlıklı denektekine benzer aktivite artışı gözlenmekte. Ayrıca, vajinal-servikal self-stimulasyon ile tüm bayanlarda anlamlı biçimde ağrı algılama eşiğinin yükseldiği bildirilmekte.

Bu bulgular, kadın iç genital organlarının duysal olarak spinal kordonla ilgisi olmayan N. Vagus tarafından innerve edildiğini ve spinal kodon hasarı olanlarda, bu organların duysal innervasyonunun etkilenmediğini göstermekte.

Dr. Ahmet Tefekli
Doç. Dr. Ahmet Y. Müslümanoğlu

Tavşanlarda penil rekonstrüksiyon için tunika albuginea aselüler matriks greft: Peyronie hastalığının tedavisi için bir model

Wefer J, Scholete N, Sekido N, Sievert KD, Wefer AE, Nunes I, Bakırcıoğlu ME, Dahiya R, Tanagho EA. BJU International (2002), 90: 326-331

İlerlemiş peyroni hastalığının tedavisinde cerrahi yöntemler fonksiyonel penis rekonstrüksiyonunda etkilidir. Plak çıkarılmasından sonra tunika replasmanı ve plikasyon veya plak çıkartılmadan tek başına plikasyon sıklıkla penis boyunda kısalmaya neden olmaktadır. Tunika defektinin replasmanı için henüz ideal bir materyal bulunamamıştır. Tunika albuginea defektinin otolog ven greftleri ile onarımının sonuçları oldukça tatmin kardır. Ancak ven grefti uygulaması bazı olgularda olanaksız olduğundan yama için kutanöz flepler, duramater ve silikon gibi materyaller kullanılmıştır. Henüz tunika albuginea için standart bir greft bulunamamıştır.

Bu çalışmada peyroni hastalığının tedavisinde fonksiyonel penil rekonstrüksiyon için tunika albuginea homolog aselüler matriks greft kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 18'i deney ve 4'ü de kontrol grubunda olmak üzere toplam 22 erişkin erkek Yeni Zellanda tavşanı kullanılmıştır. Deney grubundaki tavşanlar 6'şarlı 3 gruba ayrılmış ve cerrahiden sonraki 1., 3. ve 6. aylarda değerlendirilmiştir. Tavşanlarda genel anestezi altında lokal temizlik sağlandıktan sonra serum fizyolojik ile ereksiyon oluşturulmuştur. Penis dorsalinden orta hat kesi ile girilerek sinir ve damarlardan uzak bir bölgede 4x8 mm'lik bir tunika defekti oluşturulmuştur. Defektler, daha önce Yeni Zellanda tavşan tunika albuginealarından hazırlanmış 10x15 mm'lik aselüler tunika albuginea yaması kullanılarak 7-0 poliglaktin sütür ile kapatılmıştır. Yamanın her köşesine 7-0 monofilamen naylon ile işaret amaçlı sütürler konulmuştur. Hemostazı takiben penis iki kat halinde kapatılmıştır. Gruplar 1, 3 ve 6. aylarda anestezi altında intrakavernöz 30 mg papaverin injeksiyonu yapılarak ereksiyon, penil eğrilik ve rijidite dereceleri yönüyle değerlendirilmiştir. Aynı zamanda kontrast madde yardımıyla kavernozografi yapılmıştır. Bulgular kaydedildikten sonra hayvanlar öldürülerek penisleri eksize edilmiştir. Histolojik değerlendirme için preparatlar hazırlanmış, her spesmende greft bölgesindeki hücre tipi ve sayısı, kollajen liflerinin tipi ve miktarı, elastik liflerin miktarı kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular değerlendirildiğinde deney grubundaki 18 hayvanın 11 tanesinde düzgün ve rijit ereksiyon gerçekleştiği görülmüştür. Bu grupta 4 hayvanda önemsiz derecede penil deviyasyon saptanırken, 3 hayvanda ereksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür. Penil deviyasyon saptanan hayvanların yama yerinde organize hematom ve bunların da ikisinde kalsifikasyon saptanmıştır. Kavernozografi bulguları papaverin sonuçlarını desteklemiştir. Ereksiyon gerçekleşmeyen 3 hayvanda kavernozografide opak maddenin kavernozal yapı içinde yama bölgesinde bloke olduğu görülmüştür.

Histolojik olarak, 1. ayda incelenen grupta kullanılan greftin, komşu tunika albuginea dokusundan daha kalın olduğu görülmüştür. Deney grubu ile kontrol grubu arasında hücre sayısı açısından önemli bir farklılık saptanmamıştır. Hücre tipleri değerlendirildiğinde deney grubunda inflamatuar hücreler % 10'un altında ve fibrositler çoğunlukta bulunmuştur.

Kontrol ile deney gruplarının kollajen liflerinin tipi ve miktarları arasında istatistiksel önemli bir farklılık saptanmamıştır. Birinci ayda değerlendirilen deney grubunda saptanan elastik lif miktarı kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur. Ancak 3. ve 6. ayda değerlendirilen gruplarda saptanan elastik lif miktarları ile kontrol grubunda saptanan elastik lif miktarları arasında önemli fark bulunmamıştır. Deney grubunda hiçbir hayvanda greft reddi saptanmamıştır.

Homolog aselüler matriks greftkolay elde edilebilmektedir ve tunika albuginea defektlerinde doğala yakın rejenerasyon gösterebilmektedir. Bu teknik, peyroni hastalığında gelecekteki tedavi alternatifleri içerisinde değerlendirilebilir.

Çeviren:
Dr. Mustafa Çağlar
Doç. Dr. Ramazan Aşçı
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Penis uzunluğu normal olan birçok erkekte penis uzatma prosedürlerini araştırma

N Mondaini, R Ponchietti, P Gontero
İnternational Journal of Impotence Research (2002) 14,283-286

Uzun penis isteği erkek populasyonunda oldukça yaygındır. "Kısa penis sorunu nedeniyle androloji kliniklerine müracaat eden hasta sayısı giderek artmaktadır. İki yıllık periyodda üniversite androloji kliniğine gelmiş olan hastaları izlenmiş ve kendi normlarıyla hastaların penis büyüklükleri arasında korelasyon yapmışlar. Ortalama yaşı 27±16-55 yaş arası) olan 67 hasta tarafımızdan değerlenilmiş. Anamnez, HEF 5 anketi ve tam bir fiziksel muayene uygulanmış. Penisin uzunluğu ve çevresinin ölçümleri flask ve tam olarak gergin durumlarda kaydedilmiş. Bu bilgileri yakın zamanda yayınlamış oldukları nomogramdaki referans değerler ile karşılaştırılmış.

Hastalardan 44 tanesi (% 65,7) sadece flask halde "kısa penis"ten şikayetçi olmuş. 22 hasta (% 32.8) erekt ve flask halde kısa penisten şikayetçi olmuş. Sadece 1 hasta penisin erekt uzunluğundan kaygılıymış. 15 hasta (% 22,4) penis çevresinin küçük olduğundan yakınıyormuş. Hastaların 57 tanesi (% 85) "normal penis" uzunluğunu 10-17 cm. (ortalama değer:12 cm) olarak düşünmekteymiş. 10 hasta (% 15) ise "normal penis" uzunluğunu tahmin edemiyorlarmış. Nomgramlarına göre 2,5 persantilin altında penil uzunluğa sahip hasta yokmuş. Verilerine göre; erkeklerin çoğu penis uzatma operasyonunun "normal penis"i olduğundan daha yetenekli göstermek için yapıldığına inanırlar. Nomogramına göre aşırı "kısa penis"e sahip olan hasta yokmuş ve penil anomaliye rastlanmamış.

Çalışmalarında ereksiyon halindeki penisi ölçememişler. Chen tarafından gösterildiği gibi gerilmiş penisin uzunluğu güvenilir bir fikir temin eder. Gerilmiş penis ereksiyon sırasında penisin var olan maksimal uzunluğa erişmesidir. Bütün veriler nomogramlarıyla ile karşılaştırılmış ve 2,5 persantilin üzerinde olanlar normal kabul edilmiş.

Nomogramlarında sadece 5 hasta (% 7,5) flaksid durumda ve 3 hasta (% 4,5) gerilmiş durumda 5. persantilin altında imiş. Penil uzunluk; flask haldeki 60 hastada (% 89,5) ve gerilmiş durumdaki 61 hastada (% 91) 10. ve 90. persantil arasında imiş. Flask haldeki 2 vakada (% 2,9) ve gerilmiş haldeki 3 vakada (% 4,5) değerler 90. persantilin üzerinde idi. Hastaların hiçbirinde erektil disfonksiyon yokmuş. 42 hasta (% 62,7) problemlerinin çocukluk çağında başladığını anımsamışlar, sıklıkla bu hastalar arkadaşlarından daha küçük penise sahip olduklarını hissettiklerinde sorun başlamış. 25 hastada (% 37,3) problem sonraki yıllarda magazin okuma veya erotik film seyrettikten sonra başlamış.

Persantil Nomogramı

Persantil	1.	2,5.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	97.5.	97,5
Flask uzunluk (cm)	1,5	4	5	6,5	8	9	10	11	12	12	12
Gerilmiş uzunluk (cm)	6	7	8	9	11	12,5	14	15	16,5	17	17

Penil büyüklük erkek popülasyonunda zihni meşgul eden yaygın bir durumdur. Batılı erkeklerin çoğunda; pornografide görülen penis imajlarının normal penis hakkında bir fikir oluşmasında baz teşkil ettiği görülür. Bu tip hastaların yüzdesinde yakın gelecekte olası bir artış olacaktır. Bu artış, internetten ve medyadan gelen yanıltıcı mesajların bir sonucudur.

Nomogramlarına göre penil ölçülerin hepsi normal sınırlar içerisinde imiş. Penil anomalinin yokluğu çalışmayı daha anlamlı kılar. Çünkü bu hastalar genital organlarının büyüklüklerini değerlendirmede tecrübesizdirler. Bu da "Dismorphobia" olarak bilinen psikolojik bir rahatsızlıktır. Düşüncelerize göre bu çeşit hastalarda özellikle önerdikleri ilk klinik yaklaşım penis boyutlarının dikkatlice ölçülmesidir. Nomogramda gösterilenlerle bulunmuş değerlerin tartışılması hastaların normal kavramı üzerine bilimsel kanıtlar sağlar. Uzun dönem sonuçlarının bilinmemesine rağmen, hastalarının % 702'i penislerinin normal sınırlarda olduğunu anladıktan sonra kendilerine tekrar güven gelmiş. Bu hastaların cerrahi müdahaleye olan ilgileri uzun sürmemiş.

Çalışmalarında; "uzatma phalloplastisi" diye adlandırılan prosedürü yerine getirmek için birkaç anatomik düşünce vardır. Bu prosedür flask durumdaki penis şaftının hacmini arttırmayı amaçlar. Yeni deneysel çalışmalar Perovic tarafından tanımlanmıştır. Penis uzatmada en yaygın kullanılan teknikler (Penil suspensory ligamentin kesilmesi, suprapubik liposuction ve suprapubik derinin V, Y ve Z plastisi) hastada yüksek hoşnutsuzluk oranları ile birlikte sadece rudimanter sonuçlar sağlar.

Bununla birlikte hastaların çoğunda ilginç olarak flask penisin görünüşüne ait endişe varmış. Objektif olarak normal büyüklükte penisin demonstrasyonuna rağmen, hastalarının % 30'u hala penis büyütme prosedürünü istemekteymişler. Çünkü onlar hala penislerini kısa olarak algılamaktalarmış. İnançlarına göre; cerrahi sonrası hayal kırıklığından sakınmak için bu hastalara psikoseksüel danışma teklif edilmektedir. Bu gibi hastalara aşağıdaki prosedürler tatbik edilmelidir.

*Hastaya penis ölçüleri ile nomogram arasındaki ilişki gösterilmelidir.

*Deneyimli bir psikoseksüel danışmandan alınan fikir, hasta için fiziksel bir prosedürden yararlı olabilir.

*Cerrahi için hasta ile anlaşmaya deneysel olarak bakmak zorunludur. Erekt penisin anlamlı olarak büyütülmesi olanaksızdır.

Sonuç olarak kısa penis problemi için androloji kliniklerine kabul edilmiş hastaların penis ölçülerini karşılaştırmak için nomogram kullanılması faydalı bir araçtır. Bu bazı hastaların şüphelerini gidermede kabul edilebilir görünmektedir ve kanıtlanmamış cerrahi prosedürlerin talebini azaltabilir. Bu hastalarda bu gibi nomogramların kullanılmasının zorunlu olduğuna inanmışlar.

Op. Dr. Abdurrahman Besler
İstinye Devlet Hastanesi

Yaşlanmakta olan erkeklerde sildenafil ile yapılan klinik çalışmalar

Akira Tsujimura, Masaki Yamanaka, Toru Takahashi, Hidenobu Miura, Kenji Nishimuran, Minoru Koga, Atsushi Masami Takeyama, Kiyomi Matsumiya, Shiro Takahara, Akihiko Okuyama Iwasa
International Journal of Andrology, 25:28-33, 2002

Giriş

Erektil disfonksiyon (ED), tatminkar seksüel aktivite için yeterli ereksiyonun oluşmasında ya da sürdürülmesinde süreğen yetersizlik olarak tanımlanmıştır. Yaş ve eşlik eden diyabetes mellitus, vasküler hastalık, hepatik yetmezlik, kronik renal yetmezlik ve nörolojik hastalıklar gibi kronik hastalıkların etkileri iyi tanımlanmıştır. Ayrıca çeşitli ilaçlar ve bazı cerrahi girişimler ve zedelenmeler de etkenler arasında sayılabilir. Sigara ve alkol kullanımı ve uygunsuz diyet alışkanlıkları gibi yaşam biçim faktörleri de sorumlu tutulmuştur. Yaşlanan erkeklerde oldukça sık oranda ED var olduğuna inanılmaktadır. Massachusets Erkek Yaşlanma Çalışmasında, 50, 60 ve 70 yaşındaki erkeklerde sırasıyla % 48, % 57 ve % 67 oranlarında ED tespit edilmiştir.

Çeşitli etyolojilerden kaynaklanan ED hastalarında yürütülen klinik çalışmalarda sildenafil % 75 oranında etkili bulunmuştur. Sildenafil, en iyi etkiyi hipertansiyon, depresyon ve spinal kord zedelenmeleri bulunan hastalarda göstermekte fakat diyabetli veya önceden radikal prostatektomi geçiren hastalarda sildenafilin başarısı düşmektedir.

Bu çalışmada, genç ve yaşlı hastalar arasında sildenafilin başarısının farklı olup olmadığı ve varsa farklılıkların, hormonal faktörler ve beraberindeki hastalıklar göz önüne alınarak, olası nedenleri araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Hastalar

Altı aydan daha uzun süredir ED hikayesi olan toplam 306 hasta Mart 1999 ve Aralık 2000 tarihleri arasında tedavi edilmişler. ED'un etyolojik tanısına yönelik standart yaklaşımların yanısıra nokturnal penil tumesans testi, intrakavernozal enjeksiyon testi, penil dupleks ultrasonografi ve endokrin muayeneleri yapılmış. 306 hastanın 194'üne (% 63.4) ED tedavisi için sildenafil kullanılmış. 194 hastanın daha genç olarak tanımlandığı 150'si (% 77.3) 65 yaşın altında iken daha yaşlı olarak tanımlanan 44'ü (% 22.7) 65 yaş üzerindeymiş.

Yöntemler

Tüm hastalar için başlangıç dozu 25 mg tek tablet kullanılmış. Kısıtlı yanıt alınan hastalara dozun en fazla 50 mg.'a yükseltilmesi önerilmiş. Tedavi öncesi hormon analiz çalışmalarının yanısıra yaşlanan erkeklerde daha sık görülen diyabet, hipertansiyon ve BPH varlığı ya da öyküleri kaydedilmiş. Hastaların sildenafil tedavisine yanıtları; erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, seksüel istek, ilişki doyumu ve toplam doyuma dayanan 5 maddelik skorlama sistemine (HEF-5) dayalı uluslar arası erektil fonksiyon indeksi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler ki-kare analizi ve eşleştirilmemiş Student t testi kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar

194 ED hastasının daha genç ve daha yaşlılarının ortalama yaşları 46.2 ile 69.8 idi. HEF-5 skorları tedavi öncesinde sırasıyla 7.6 ve 7.8 olarak bulundu. Daha genç grupta sildenafil % 89.1 oranında etkili olurken diğer grupta % 65.7 hastada etkili bulunmuştur ($p<0.01$).

Serum FSH ve LH değerleri daha yaşlı grupta anlamlı olarak yüksek saptanmasına rağmen ($p<0.01$) yine bu grupta ortalama testosteron değerleri daha genç gruptan anlamlı olarak düşük bulunmamıştır. Prolaktin seviyeleri arasında ise yine anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak tedaviye olumlu yanıt alınan daha yaşlı gruptaki hastalardaki prolaktin düzeyleri yine bu grupta olumsuz yanıt alınan hastaların prolaktin düzeylerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Bu farklılık daha genç grupta saptanamamıştır. LH, FSH ve testosteron düzeyleri ise her iki grup içinde değerlendirildiğinde yanıt alınan veya alınmayan hastalar arasında farklı bulunmamıştır.

Diyabet, hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisi olan ve olmayan ve sildenafil uygulanan ED hastalarında, ilacın etkinliği arasındaki farklılıklar incelendiğinde, tüm hastalara göre diyabeti olan ve olmayan ED hastalarında sildenafilin başarısı % 71.8 ve % 87.8, hipertansiyonu olan ve olmayanlarda % 87.3 ve % 83.3 ve benign prostat hiperplazisi olan ve olmayanlarda % 72.5 ve % 87.5 olarak saptandı. Bu hastalıklar içinde ilacın başarısı sadece diyabetli olgularda anlamlı olarak düşük bulunmuş ($p<0.019$) bununla beraber, hipertansiyon ve benign prostat hiperplazili olgularda farklılık saptanmamıştır ($p=0.6688$ ve $p=0.3029$). Ancak yaş grupları gözönüne alındığında her bir grup içerisinde diyabetli olan ve olmayan olgular arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Her iki grupta istenmeyen etkiler ayrı ele alındığında her iki grupta en sık görülen etkiler ateş basması ve geçici baş ağrısı idi. Ancak hiçbir yan etki daha yaşlı grupta anlamlı olarak daha fazla saptanmadı.

Tartışma

Yaşlanan erkeklerde görülen seksüel disfonksiyonu yaşla birlikte azalan androjen düzeylerine bağlayan ve hatta bu etkiyi Leydig hücrelerinin yaşla birlikte LH'a karşı duyarlılığın azalmasına bağlayan çalışmalara karşın biz çalışmamızda daha yaşlı grupta anlamlı düşük serum LH ve FSH düzeylerine rağmen serum testosteron düzeyleri arasında bir farklılık saptayamadık.

Ayrıca yaşları 45-74 arasında değişen 77 sağlıklı evli erkekte yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki hormonlardaki değişikliklerin erektil disfonksiyonla ilgisi konusunda hiçbir ipucu bulunamamıştır (Schiavi ve ark., 1990). Bizim verilerimiz daha genç ve yaşlılar arasında serum testosteron seviyeleri açısından herhangi bir farklılık göstermemesine rağmen, sildenafilin başarısı yaşlı hastalarda daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular serum testosteronunun sildenafilinin etkinliğini etkilemediğini düşündürmektedir.

ED ve prolaktin arasındaki ilinti de net değildir. ED'lu erkeklerin % 3 ila % 8'inde hiperprolaktinemi tespit edilmiş olmasına ek olarak (Leonard ve ark., 1989; Netto & Claro, 1993) bizim çalışmamızda ilaca cevap veren daha yaşlı erkeklerdeki prolaktin se-

viyesi, ilaca cevap alınamayan aynı gruptaki olgulardan daha düşük seviyede bulunmuştur. Daha genç grupta ise böyle bir fark bulunamamıştır.Bu bulgu sildenafil etkinliği için daha yaşlı erkeklerde belirleyici bir faktör olabilir.

ED'lu erkeklerde hipertansiyon prevalansı % 45 civarındadır (Rosen ve ark., 1991). Hipertansif ED hastalarında sildenafilin etkinliği % 70 olarak rapor edilmiştir (Kloner ve ark., 2001). Bizim çalışmamızda ise sildenafilin etkinliği göreceli olarak daha yüksek (% 87.3) olmasının yanısıra başarı oranı normotansif hastalarla benzer (% 87.3) bulundu. Ayrıca BPH daha yaşlı erkeklerde daha sık görülmesine rağmen sildenafilin etkinliğini anlamlı olarak kısıtlamadığı saptandı (BPH'li olgularda % 72.5 ve BPH bulunmayanlarda % 87.5). Diyabetli olgularda ED prevalansı yaşla aramakla beraber % 35 ile % 75 arasındadır. Diğer bir çok çalışmada sildenafil kullanan diabetik hastalarda etkinlik oranı % 60 dolayında bulunurken bizim verilerimizde bu oran % 71.8 idi. Ancak diyabeti olmayanlarda ise bu oran (% 87.8) anlamlı şekilde yüksek bulundu. Yine daha yaşlı grupta diyabet prevalansının daha yüksek olması bu gruptaki olgularda sildenafilin etkinliğini kısıtlayan bir çok nedenden biri olabilir. Hipertansiyon ve BPH daha yaşlı grupta daha sık görülmelerine karşın sildenafilin bu gruptaki etkinliğini kısıtlamadığı gösterilmiştir.
İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı diğer çalışmalardaki sonuçlarla benzer olup en sık rastlanan etkiler ateş basması (flushing) ve geçici başağrısı idi. Bu etkilerin her iki grupta da benzer oranlarda görülmesi sildenafilin daha yaşlı grupta da güvenle kullanabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, yaşlılarda sildenafilin etkinliğini sınırlayan birçok faktörden birisinin, bu yaşlarda en sık ED nedenlerinden olan diyabetin yüksek prevalansı olduğu düşüncesindeyiz. Son olarak, şunu diyebiliriz ki, daha yaşlı grupta sildenafile üçte iki oranında iyi yanıt alınması ve bu gruba özgün yan etkilerin olmaması nedeniyle bu ilaç yaşlı erkeklerde güvenle kullanılabilinir ve etkilidir.

Dr. İsmet Yavaşçaoğlu
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

ICSI hamileliklerinin prenatal dönemde test edilmesi: 1586 karyotipteki kromozomal anomali insidansı ve sperm parametreleri ile ilişkisi

Marse Bondule, Elvire van Assche, Hubert Joris, Kathelijn Keymolen, Paul Devroey, Andre van Steiteghem, Inge Leibaers. Free Universitesi Medikal Genetik ve Üreme Merkezi, Belçika

Giriş

Literatürde ICSI ile ilgili 2 grup riskten bahis edilmektedir. Bunları ICSI'nin kendisinden kaynaklananlar ve kaynaklanmayanlar diye sınıflandırabiliriz. ICSI'nin kendisine bağlı problemler; 1) Ooplasma veya meiotik döngüdeki fiziksel ve/veya biyokimyasal bozukluklar 2) enjeksiyon yerinin seçimindeki hatalar, 3) biyokimyasal olarak kontamine maddelerin enjekte edilmesi ve 4) yabancı veya sperm ile ilişkili eksojen DNA'nın enjeksiyonu şekilde özetlenebilir.

ICSI'nin kendisine bağlı olmayan problemler ise; 1) kromozom anomalisi olan spermin mikroenjeksiyonu, 2) genetik defektin nakli (Yq delesyonları veya kistik fibrozis gibi), 3) erkek gamet yapısal defekti, 4) sperm aktive edici faktörlerdeki anomaliler, 5) sperm mitokondrial DNA'sında birleşme olması ihtimali ve 6) kadın gamet anomalileri (yaşa bağlı oosit problemleri) olarak sayılabilir.

ICSI sonrası karyotip anomalilerinin genellikle fazla olmadığını bildiren çalışmalar olmakla beraber, bazı çalışmalarda ise bunun aksine çok yüksek oranlarda karyotip anomalileri bildirilmiştir. Her ne kadar, bunlar büyük oranlarda major kongenital malformasyonlara yol açmasalarda, artmış oranlarda kromozomal kısalmalar, özellikle seks kromozomlarında aneuploidiler saptanmıştır. Dolayısıyla ICSI'nin güvenliğini değerlendirmede, ister ejekülasyon yoluyla elde edilmiş isterse ejekülasyon olmadan (epididimal veya testiküler) alınmış spermlerle yapılan ICSI sonrası elde edilen hamileliklerde, prenatal testlerinkullanılması önerilmektedir. Bu çalışmada, 2602 ICSI hamileliğinde yapılan prenatal testlerde elde edilen sonuçlar değerlendirilmiş.

Hastalar ve Metod

1990 ve 2001 yılları arasında ICSI planlanan çiftlere genetik hastalıklar hakkında çok dikkatli bir bilgilendirmeyi takiben koryonik villus örneklemesi (KVÖ) veya amiosentez önerilmiş. Amniosentez tekil hamileliği olanlara, KVÖ ise multiple hamileliklerde yapılmış. 2622 ICSI hamileliğinde, ejeküle edilen sperm, epididimal veya testiküler sperm kullanılmış. Tümünde taze embiryo transferi yapılmış. Tüm çiftler, ICSI öncesi muhtemel genetik problemler yönünden değerlendirilmiş ve rutin olarak prenatal karyotipleme yapılmış.

Sonuçlar

Taze embiryo transferi sonrası toplam 1586 ICSI fetusu elde edilmiş ve bunların 698'i KVÖ ile, 888 tanesi ise amniosentez ile test edilmiş. Anormal fetal karyotip 47 örnekte (% 3, % 95 CI:2.2-2.9) saptanmış. Bunların 25'i de novo (% 1.6, % 95CI:1.0-2.3) anomali imiş. Bu anomalilerin 10'u seks kromozomal anomalisi, 15'i otozomal veya strüktürel anomali ve 22'si ise kalıtımsal anomali imiş. 22 kalıtımsal anomalinin 17'sini babadan kalıtımsal olarak geçmiş. De novo kromozomal yapısal defekt oranı, sperm konsantrasyonu $<20X10^6$ olanlarda % 2.1 iken, sperm konsantrasyonu ($20X10^6$ olan vakalarda ancak % 0.24 oranında izlenmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı imiş ($p<0.006$). Sperm konsantrasyonu $20X10^6$'dan daha düşük değerler arasında ($<1X10^6$, $5X10^6$, $10X10^6$, $15X10^6$) kromozomal anomali sıklığı açısından anlamlı fark izlenmemiş.

Tartışma

Bu çalışmanın sonuçları, de novo anomalilerin seks kromozomu anomalileri, otozomal ve striktürel anomaliler olduğunu göstermesinden dolayı, ICSI hastalarında prenatal değerlendirmenin önemli olduğunu düşündürtmektedir. Özellikle erkek partnerin sperm konsantrasyonu $20X10^6$ altında ise mutlaka çiftlere prenatal değerlendirme önerilmelidir. Ancak bu kararı alırken, çiftler mutlaka anormal kromozom anaomalisi olasılığının yanı sıra prenatal işleme bağlı oluşabilecek muhtemel riskler ve bu kromozom anomalilerin kısmen iyi karakterli olabileceği de net olarak belirtilmelidir.

Doç. Dr. N. Aydın Mungan
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Üroloji Anabilim Dalı

Penisin sık görülen cilt lezyonları

S. A. BUECHNER
Departman of Dermatology Univ. of Basel, Switzerland
BJH International (2001); 90:498-506

ÖZET

Erkek genital sisteminin hastalıkları, infeksiyöz lezyonlardan inflamatuar ve neoplastik hastalıklara kadar birçok kısmı sıklıkla deri hastalıklarını içermektedir. Herpes Genitalis ve HPV'nin neden olduğu hastalıklar özellikle genç seksüel aktif insanlarda artmaktadır. Scabies ve pedikülozis deriden deriye kontakt ile ve seksüel geçiş ile sık olarak bulaşmaktadır. Sık rastlanan deri hastalıkları, örneğin psoriazis ve liken planus genital bölgede atipik görünüşe sahip olabilir. Genital bölgenin allerjik kontakt dermatiti kondomlardan, hijyenik deodorant spreylerden ve spermisitlerden kaynaklanabilir. Liken skleroz glans penis ve fore skin üzerindeki atrofik beyaz patch olarak oluşan kronik bir inflamatuar hastalıktır. İnsitu squamoz cell karsinom, örneğin queyratın eritroplazisi ve bowen hastalığı, benign klinik görünüşe sahiptir ve bu görünüş yanlış teşhise yol açabilir. Squamos cell karsinom penisin en sık rastlanan malinitesidir. Penisin squamos cell karsinomunun önlenmesi; risk faktörlerinin identifikasyonu, tüm prekanseröz lezyonların erken tanınması ve fimozis tedavisi ile sağlanabilir.

VİRAL ENFEKSİYONLAR

Genital Siğil: Bu lezyona HPV enfeksiyonu neden olur ve sıklığı 15-25 yaş arası seksüel aktif insanlarda % 1 oranında tahmin edilmektedir. Fakat subklinik ve latent enfeksiyon % 30-50 arası yaygınlıkta görülebilir. Günümüzde HPV tiplerini 90'dan fazla farklı çeşidi vardır. Sık görünen genital siğiller genellikle düşük riskli HPV 6 ve 11 enfeksiyonu sonucu oluşmaktadır. HPV 16-18-31-33-39-42-51 ve 54 tipleri servikal kanserle bağlantılıdır ve yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır. HPV 16 ve 18 tiplerinin genital kanserle ilişkisi daha yüksektir. Lezyonlar sık olarak multifokaldir. Kondülomaların artan sıklıktaki lokalizasyonu; glans penis, koronal sulkus, frenilum, prepisiyum, şaft ve skrotumdur. Ayrıca üretral meatusta ve intraüretral olarakta yerleşim gösterebilir.

Genital siğilde tedavi seçenekleri:
1) Podofilotoksin % 0,5 solüsyon

Genital Herpeste Tedavi Seçenekleri

İmmunkompetan.....	oral asiklovir 200*5,5 (mg*/gün, duration in days)
1.Episod	oral valsiklovir 500*2,5
	oral famsiklovir 250*3,5
Tekrarlayan episod.....	oral asiklovir 200*5,5
	oral valsiklovir 500*2,5
	oral famsiklovir 125*2,5
Devamlı supresyon.....	oral asiklovir 400*2
	oral valsiklovir 500*1
	oral famsiklovir 250*2

2) Bikloroasetik veya trikloroasetik asit % 35-85
3) Liquid nitrojen ile krioterapi
4) Elektrofulgurasyon
5) CO_2 Laser
6) İmmiquimod % 5 krem.

Genital siğillerin % 10-30'nun 3 ay içinde hücresel bağışıklık ile spontan gerilediğide gösterilmiştir.

Genital Herpes: HSV, genital ülserasyonun en sık sebebidir. Daha sık olarak HSV 2 ile olur. Sero prevelans çalışmalar sonucu genital herpesin son iki dekad boyunca arttığı görülmüştür. HSV'nin bulaşması hem semptomatik lezyonlardan hem de asemptomatik viral taşıyıcılık yoluyla olabilir. Klinik olarak primer genital herpes makül ve papül olarak görülmektedir, bunu takip eden vezikül, püstül ve ülser ortaya çıkar. Sistemik şikayetler ateş, myalji, letarji olarak görülebilir, ancak nadirdir. Genital herpesin tekrarlayan episodları daha az şiddetlidir ve 5-10 gün içerisinde iyileşmektedir. Genital HSV 2 enfeksiyonunun semptomatik ilk episodu % 80-90 oranında takip eden yılda tekrar görülmektedir, ama çoğu hasta rekürren enfeksiyondan asemptomatik olduğu için habersizdir. Genital herpes enfeksiyonu tanısı hücre kültüründe virüsün izolasyonu veya PCR ile kanıtlanabilir. HSV enfeksiyonunun serolojik tanısı sadece geçmişteki bulaşmanın belirlenmesinde değerlidir. Verilen tedavi rekürrenslerin sıklığına, şiddetine ve de seksüel partnerin enfeksiyon durumuna göre belirlenir. Herpes virüs nöronlardan elimine edilemediği için tedavi hastalığın mukokütanöz ekspresyonunu kontrol etmeyi amaçlamaktadır.

ENFESTASYONLAR

Scabies: Scabies, sarcoptes scabie var hominis ile oluşan bir enfestasyondur. Enfestasyonların klasik yerleşimleri parmaklar arası aksilla ve bileğin fleksör yüzüdür. Scabiese karşı immün cevabın gelişmesiyle hastalarda eritamatöz papül ve nodül meydana gelmektedir. Multipl tipik scabietik tüneller ve papüller glans peniste, skrotumda ve penis şaftında sık olarak yerleşirler. Baskın klinik semptom geceleri veya sıcak banyodan sonra kaşıntının olmasıdır. Scabies, HIV pozitif hastalarda % 2-4 oranında görülebilir. Scabieste önerilen tedavi % 5 permetrin kremin boyundan topuğa kadar uygulanmasıdır. Krem 8-14 saat sonra silinmelidir. Lindan % 1 losyon veya krem scabies için ayrı bir tedavi seçeneğidir. İvermektin tek doz halinde 200 mg/kg olarak uygulanır.

Pedikülosis Pubis: ''Phthuris pubis'' adında bir ekto parazitle oluşur ve sık olarak seksüel geçiş gösterir. Lezyon kahverengi veya gri renkte ve kıl kökünü tutan bir görünümdedir. Pedikülosis pubisin tedavisi, topikal permetrin ve lindan ile yapılmaktadır. Permetrin şampuanı pubik bölgeye 10 dakika boyunca uygulanmalı ve daha sonra yıkanmalıdır. Seksüel partnerler de tedavi edilmelidir.

KUTANÖZ HASTALIKLARIN GENİTAL TUTULUMLARI

Psoriazis: Erkek genital sistemini etkileyen en sık enflamatuar reaksiyondur. Çoğu vakada erkek genitalinin psöriatik hastalığı, yaygın kutanöz hastalığın bir parçası şeklindedir. Lezyon, keskin sınırlı, parlak, kırmızı

plak şeklindedir ve inguinal kıvrım ile intergluteal bölgeyi tutmaz. Nadiren bütün skrotum ve penis tutulabilir. Sadece penis üzerinde de olabilir. Tedavisi genellikle lokal klinik uygulama ile yapılır. Tipik kırmızı plakların dirsek, diz ve kafa derisinde bulunması klinik tanıyı kolaylaştırır. % 1 hidrokortizon krem içinde % 3 liquor carbonis detergens çok faydalı olabilir.

Liken planus: Bu hastalıkta vakaların % 25'nde erkek genital sistemi tutulur ve en sık etkilenen bölge glans penistir. Tipik olarak hastalar glans ve penis şaftı üzerinde papüller gösterir. Genellikle glans penis, diğer bölgelerde yaygınlaşmış liken planus hastalığının bir parçası şeklinde tutulur fakat tek başına tutulumda gösterebilir. Bilek, el, ön kol ve lumbosakral bölgede tipik liken planus papüllerinin görülmesi teşhiste çok yararlıdır. Genital liken planus vakalarının çoğu topikal glukokortikoidlerle tedavi edilebilir.

Penil liken skleroz: Kronik, atrofik, sklerotik bir proses olarak glans ve foreskin üzerinde görülür ve meatal stenoza ve fimozise yol açabilir. Penil liken skleroz, orta yaş sünnetsiz erkeklerde daha sık görülmektedir. Liken sklerozun başlangıç lezyonu; beyaz, poligonal papül ve plaklar şeklindedir. Lezyon fil dişi renginde atrofik ve sklerotik beyaz plaklara dönüşür. Frenulum, üretral meatus ve anterior üretra da tutulabilir. Eğer glans tutulmuşsa hemoraji sık olarak görülebilir. Eksternal meatusta meydana gelen yavaş yavaş daralma, striktüre ve idrar akım yolunda obstriksiyona yol açabilir. Semptomlar kaşıntı, yanma, ağrılı ereksiyon, disüri ve foreskinin retraksiyonunda güçlük ve idrar akımında bozukluktur. Potent ve ultrapotent topikal steroidler çocuk ve yetişkinlerdeki tedavi seçeneklerindendir.

Allerjik ve irritan dermatit: Klinik olarak eritem ile karakterizedir, aynı zamanda ödem ve mikrovezikülasyon ile eksüdasyon gösterir. Bazı ilaçlara, kontraseptiflere, hijyenik deodorantlara duyarlılık bu hastalığa yolaçabilir. Condomlarla kontakt sonucu anaflaksi vakaları belirlenmiştir. Diğer sık rastlanan kontakt allerjenler, hijyenik deodorantlar, benzokain gibi lokal anestetikler ve spermisitlerdir. Allerjen maddelerin eliminasyonu ve topikal kortikosteroidlerle yapılan uygun tedavi allerjik kontakt dermatitin çözümü olmaktadır. Hafif vakalar düşük potensli kortikosteroid kremlerle tedavi edilebilir. Ağır vakalarda ise sistemik kortikosteroid kullanılmalıdır.

Fikse drug erüpsiyonu: Sık rastlanan bir durumdur ve karakteristik olarak her zaman ilacın uygulanmış olduğu aynı yerde meydana gelir. Lezyon oval, eritematöz ve ödematöz plak şeklindedir. Lezyon ortasında santral bir bül de olabilir. Lezyon zamanla iyileşir ve hiperpigmente iz bırakabilir. Fiksed drug erüpsiyonunda barbituratlar, sülfanamidler, salisilatlar ve tetrasiklinlerle fenazonlar etken olabilir.

Balanitis ve Balanoposthiti

Plazma hücreli balanit: Orijini belli olmayan bir benign kronik balanittir. Glans veprepisyum üzerinde kırmızı kahverengi soliter bir plakla karakterizedir. Hastalık genellikle orta veya ileri yaş sünnetsiz erkeklerde görülmektedir. Teşhisin biopsi ile doğrulanması çok önemlidir. Topikal steroidlerle tedavi geçici bir iyileşme sağlayabilir. Dirençli vakalarda CO_2-laser veya crbium-YAG laser ablasyonu denenebilir.

Balanitis circinata: Reiter sendromunun mukokutanöz manifestasyonudur. Reiter sendromu, multisistemik bir hastalıktır ve non-gonokokal üretrit, artrit ve konjuktivit ile karakterizedir. Circinata balanitis, glans penis üzerinde beyaz sınırlı eritematöz plak şeklinde belirir. Sünnetli hasalarda lezyon kuru ve hiperkeratotiktir, psoriatik plak benzeri bir görünüme sahiptir.

PREMALİGN VE MALİGN GENİTAL TÜMÖRLER

Dev condylom; (Buschke-löwenstein tümör): Condylomanın bu varyantı derin büyümeyle karakterizedir ve alttaki dokuda destrüksiyona sebep olmaktadır. Tümör 5cm büyüklüğe ulaşabilir. Bu tümöre sünnetsiz erkeklerde yatkınlık olduğu gösterilmiştir. Genellikle penil glans ve prepisium tutulmaktadır ancak bu tümör üretra, anal kanal ve kasıkta da görülebilir. Çoğu vakada HPV 6-11 etkendir. Bu tümör dev malign condylom, verrüköz karsinom ve condylom benzeri karsinom olarak da adlandırılabilir. Dev condylom ve verrüköz karsinomun görünüşünde overlaplar olduğu için hızlı çoğalan lezyonun varlığı multiple, geniş ve derin biyopsi örnekleri gerektirmektedir.

Bowenoid papulozis: Bu hastalık, Bowen hastalığının histolojik özelliğiyle beraber pembe veya hiperpigmente papüllerle karakterizedir. HPV 16 sıklıkla etkendir ancak 18 ve 31 gibi tipler de etken olabilir. Bu hastalık neoplazi için yüksek risk gösterir ve mutlaka tedavi edilmelidir. En etkili tedavi papillerin eksizyonu olmaktadır. Fakat liquid nitrojenle yapılan cryosurgery ve CO_2 laser en sık rastlanılan metodlardır.

Queyrot'un eritroplazisi: Bu hastalık bir insitu karsinomdur ve glans penis ile foreskinin iç tarafında eritematöz plak olarak gözükür. Soliter veya multiple olabilir. Hastalar genellikle kaşıntı, ağrı, kanama ve foreskinin retraksiyonunda güçlükten şikayet ederler. Zamanla klinik ülserasyon meydana gelebilir ve invazif SCC gelişebilir. Çoğu hasta 5. dekatta veya daha yaşlıdır. Tanı biyopsi yapılarak intiraepidermal karsinoma insitunun histolojik bulgularının gösterilmesiyle kesinleştirilir. Cerrahi eksizyon bir tedavi seçeneğidir ama topikal 5-FU ve CO_2 laserde kullanılabilir.

Bowen hastalığı: Glans penisin Bowen hastalığı Queyrat'ın eritroplazisi olarak tanımlanır ve sıklıkla penis saftı üzerinde bulunan soliter bir plak şeklindedir. Kabuklanma, ülsere plak, kanatotik plak şeklinde de görülebilir. Lezyonlar bazen fazla pigmentedir ve melonomayı andırabilir. Tanıyı kesinleştirmek için biopsi gerekmektedir. Tedavi edilmediği takdirde % 5 oranında invazif SCC ya dönüşebilir. Cerrahi eksizyon, küçük lezyonlar için en iyi tedavi seçeneğidir. Ciyosurgery ve CO_2 laser metodlarıyla da uzun yıllardır başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Penil SCC: Penisi etkileyen tüm kanserler arasında SCC, % 95 oranındadır. Hastalık enderdir ve 0,3-1/100.000 oranında görülmektedir. Fakat Afrika ve Güney Amerika gibi şehirlerde oran % 10-20'ye ulaşmaktadır. Penile SCC'nun görülme yaşı 20-90 yaşları arasındadır, 5. dekadda pik yapmaktadır. Risk fakörleri; fimozis, sünnetsiz olmak, kronik inflamatuar hastalıklar, multiple sexuel partner ve HPV infeksiyonudur. Penil SCC sünnetli erkeklerde çok enderdir. Sünnetsiz erkeklerde risk, sünnetli erkeklere göre 3,2 kat daha fazladır. HPV DNA vakalarının % 40-% 50'sinde tanımlanmıştır. En fazla görülen tip HPV-16'dır. SCC'nin önlenmesi erken tanı ve tedaviyle sağlanır. Penil SCC'un klinik görünümü eritematöz plaktan verüköz ve eksofitik lezyona kadar değişiklik gösterebilir. Penil SCC'nin tedavisi tümörün stage'sine göre belirlenir. Tedavi şekilleri cerrahi, radyo terapi, lazer surgery ve kemoterapidir.

Prof. Dr. Erbil Ergenekon
Şişli Etfal Hastanesi
I. Üroloji Kliniği

İnsan sperm motilitesinin regülasyonunda seminal osmolaritenin rolü

M. Rossato, G. Ballercia, G. Lucarelli ve ark.
International Journal of Andrology 25:230-235,2002

GİRİŞ ve AMAÇ

Seminal sıvının biyokimyasal karakteristiği erkek genital traktının çeşitli bölümlerinde farklılık göstermektedir. Özellikle iyon konsantrasyonu ve PH'daki bu farklılıkların, motilite, kapasitasyon ve fertilizasyon kabiliyetinin kazanılması gibi önemli sperm fonksiyonlarının regülasyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Diğer taraftan erkek genital traktında seminal osmolaritenin serumdakine göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Omurgalı ve omurgasızların spermlerinde, seminal plazma osmolaritesinin motilite ve aktiviteyi etkilediği rapor edilmiştir. Bu çalışmada, yazarlar seminal osmolarite ve iyonik kompozisyon ile sperm motilitesi ve kinetik parametreler (curvilinear velocity (VCL), straight progressive velocity (VSL), amplitute of lateral head displacement (ALH) ve linearity coefficient (LIN:VSL/VCLx 100) arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamışlardır.

METOD

Çalışmada 22 normospermik fertil sağlıklı erkek (kontrol) ve 107 astenospermik hasta (sperm konsantrasyonu: 20 milyon/ml, motilite: grade (a+b) < % 50, normal viabilite yüzdesi) değerlendirilmiştir. Astenospermik hastaların 18`inde sol varikosel varken, diğerleri idiopatik astenospermi olarak kabul edilmiştir. İnmemiş testis, testis torsiyonu ve genital trakt enfeksiyonu hikayesi mevcut olmayan hastaların sperm kültürleri ve mikst antiglobulin reaksiyon (MAR) testleri negatif olarak bulunmuştur.

Çalışma protokolünde, toplanan semen örnekleri WHO kriterlerine göre standart seminal parametreler açısından incelenmiştir. Seminal plasma osmolaritesi bir osmometre (Autostat OM 6030) kullanılarak değerlendirilmiştir. Seminal elektrolitler (Na, K, Cl, ve iyonize Ca++) standart metodla ölçülmüştür. Motil sperm yüzdesi ve motil spermlerin kinetik karakteristikleri otomatik analizör (CellTrack VP110) yardımıyla belirlenmiştir.

Plazma osmolariteleri kan örneklerinde ölçülürken, 10 sağlıklı donöre ait sperm örnekleri dört eşit kısma bölünerek, uygun mediumlarla sağlanan farklı osmolarite ortamları (300, 400, 500 ve 600 mOsm) ile muamele edilmiştir. Daha sonra bu spermlerin motilite parametreleri tekrar değerlendirilmiştir.

Seminal plasma osmolaritesinin, sperm motilite karakteristikleri üzerindeki rolünü daha iyi değerlendirmek için 358-391 mOsm/L arasında seminal osmolarite değerine sahip 15 astenospermik kişinin semen örnekleri, uygun bir medium ortamında bu osmolarite düzeyi 300 mOsm/L seviyesine düşürüldükten sonra tekrar sperm parametreleri açısından incelenmiştir.

SONUÇLAR

Bütün çalışma grubu için ortalama semen osmolaritesi 336.1±20.2 mOsm/L olarak bulunmuştur. Normospermik kişilerin ortalama semen osmolariteleri astenospermik hastalara göre önemli ölçüde düşük (sırasıyla 317.8±12.2 ve 345.2±22.6 mOsm/L, $p<0.0001$) olarak tesbit edilmiştir. Astenospermik hastaların idiopatik veya varikosel ile ilişkili olmaları bu değerler açısından fark göstermemiştir. Ortalama plazma osmolarite değerleri ise gruplar arasında bir fark göstermemiştir. Seminal plasma osmolaritesi, spermlerin motilite yüzdesi ve diğer kinetik karakteristikleri ile (ALH hariç) negatif bir korelasyon göstermiştir. ALH ile seminal osmolarite arasında herhangi bir korelasyon kanıtlanmamıştır. Osmolaritenin tedricen 300 mOsm seviyesinden 600 mOsm seviyesine çıkarıldığı ortamlarda fertil gruba ait spermlerin bu parametreleri progressif olarak azalmış ve 600 mOsm seviyesinde tamamen fonksiyonunu kaybetmiştir. Diğer taraftan 358-391 mOsm/L gibi yüksek semen osmolaritesine sahip olan astenospermik kişilerin sperm motilite karakteristikleri (total motilite, VCL ve VHS), osmolaritenin 300 mOsm/L seviyesine düşürüldüğü ortamda önemli ölçüde düzelme göstermiştir.

Sperm motilite parametreleri ile seminal plazma Na K ve Cl konsantrasyonları arasında bir ilişki saptanmaz iken, sadece seminal Ca ++ konsantrasyonu ile VCL arasında zayıf bir korelasyon gösterilmiştir. Yine semen osmolaritesi ile seminal elektrolit konsantrasyonları arasında da herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Standart seminal parametrelerin değerlendirilmesinde rutin "seminal osmolarite belirlenmesinin" yeri yoktur. Ancak seminal osmolaritenin seruma göre yüksek olduğu ve bu parametrenin önemli sperm fonksiyonlarını düzenlediği (Tuck ve ark. 1970, Polak ve ark. 1984), Xenopus larvis`de osmolaritenin düşmesi ile sperm motilitesinin tetiklendiği (Inoda ve ark., 1987), memeli sperm motilitesinin seminal plasma osmolaritesinden etkilendiği (Liu ve ark. 1998) ve nihayet insan spermine bir hipoosmolar medium ortamında ekstrasellüler Ca influx`unun sağlanması ile akrozom reaksiyonunun ve oosit penetrasyonunun aktive edildiği (Rossato ve ark. 1996) bilinmektedir.

Bütün bu bulgular bu çalışmanın sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde; seminal plazma osmolaritesinin insan sperm motilitesinin regülasyonunda önemli bir role sahip olduğu ortaya konulmaktadır. Spermler erkek genital traktında istirahat ortamında bulunurken, kadın reprodüktif traktına ejeküle olduktan sonra motilite ve fertilizasyon kapasitesini kazanmaktadırlar. Kadın reprodüktif sistemi sekresyonları ise seruma benzer bir osmolariteye sahiptir ve dolayısıyla seminal plazma osmolaritesinden düşüktür. Bu nedenle, erkek genital traktındaki yüksek osmolaritenin diğer faktörlerle birlikte sperm-

lerin istirahat ortamında bulunmasına yol açtığı, buna karşılık kadın genital traktındaki düşük osmolaritenin bu inhibitör durumu ortadan kaldırdığı ve dolayısıyla önemli sperm fonksiyonlarının burada aktive edildiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, insanda seminal plazma osmolaritesinin serumdakinden yüksek olduğu, seminal osmolaritenin sperm motilitesini etkilediği ve bu durumun erkek infertilitesinde bazı astenozoospermi formların patogenezisinin anlaşılmasına katkıda bulunabileceği ortaya konulmuştur. Diğer taraftan bu çalışmanın bir diğer sonucu, "osmolarite tayininin" standart semen analizinin önemli bir parametresi olması gerektiği ve yardımcı üreme tekniklerinde sperm yıkama ve hazırlama aşamasında, osmolaritenin sperm fonksiyonları üzerindeki rolünün göz önünde bulundurulmasının önemidir.

Doç. Dr. Özkan Polat
Yrd. Doç. Dr. İsa Özbey
Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Aksoy
Dr. Turgut Yapanoğlu
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Seminal vezikül kistleri ve ek anomalileri

B. Patel, S. Gujral, K. Jefferson, S. Evans, R. Persad
BJU International 2002; 90: 265- 271

Veziküla seminalisler mesane posteriorunda mesane ile rektum arasında uzanan, sakküler yapıda bir çift organdır. Pubertede androjene bağlı olarak gelişimine devam eden veziküla seminalisler, ejakülasyon sırasında fonksiyonları halen tam olarak saptanmamış sekresyonlarla fertiliteye etki etmektedirler.

Veziküla seminalislerin primer patolojileri sık görülmemesine rağmen son zamanlarda gelişmiş yeni görüntüleme yöntemleri ile bu patolojilerin daha sık saptandığı bildirilmektedir.

Erkek reprodüktif sistemi ile üriner sisteminin gerek embriyolojik gerekse anatomik olarak yakın ilişkide olmalarından dolayı bu iki sisteme ait patolojilerde genellikle bir arada saptanmaktadır.

Seminal veziküllerin nadir görülmesine rağmen, en önemli patolojilerinden biri olan kistler doğumsal veya edinsel olabilmektedirler. Doğumsal kistler hemen daima tek olarak saptanmasına rağmen, edinsel kistlerde genellikle bilateral olarak belirlenmektedirler. İlk olarak 1914 yılında seminal vezikül kistleri ile ipsilateral renal agenezinini bir arada saptanabileceğinin Zinner tarafından bildirilmesinden sonra bu kistlerin pek çok diğer patolojilerle birliktelik gösterebileceği bildirilmiştir.

Doğumsal olarak kist gelişiminde ejakülatör kanallarda obstrüksiyon, dolayısıyla distal mezonefrotik kanaldaki anomalilerin rol oynadığı bildirilmektedir. Bu yakın ilişki sonucu veziküla seminalisler, prostatik üretradan sonra en sık ektopik üreter açılım yeri olarak saptanmaktadır. Ayrıca üretrik tomurcuğun bu distal patolojisine ek olarak, metanefrik blastemle füzyon anomalisi sonucu renal displazi, hipoplazi, agenezi veya duplikasyon gibi renal anomalilerde bu klinik tablo içerisinde belirlenebilmektedirler.

Klinik olarak genellikle asemptomatik olan veziküla seminalis kistleri, perineal ağrı, dizüri, ejakülasyon veya defekasyon problemleri, infertilite gibi semptomlarla veya rektal muayanede insidental olarak saptanabilmektedirler. Aynı zamanda enfekte olmuş kistlerin sepsis gibi ağır klinik bir tablo ile de ortaya çıkabileceği bildirilmektedir.

Tanıda özellikle ultrasonografi ile saptanabilecek paramedian kistik bir yapı tipik olarak saptanabilecektir. TRUS, TRUS eşliğinde aspirasyon tanı ve ayırıcı tanıda etkin olarak kullanılan yöntemlerdir. Veziküla seminalis kisti saptanan hastalarda özellikle üst üriner sistemde herhangi bir patoloji olup olmadığı intravenöz ürografi ile değerlendirlilmelidir. Üreter orifis anomalileri açısından sistoskopi, diğer kistik yapılardan ayırıcı tanı için de CT veya MRI önerilen diğer tanı modellerindendirler. Ayrıca VCUG ve seminal vezikülografide üriner sistem ile genital sisitem ilişkisini değerlendirecek görüntüleme yöntemleri olarak bu hastalarda kullanılabilecektir.

Asemptomatik veziküla seminalis kistlerinde herhangi bir tedavi endikasyonu olmamasına rağmen semptomatik hastalarda transuretral drenaj, açık eksplorasyon veya eksizyonda önerilen diğer tedavi modelleridir. Transrektal veya transperineal yaklaşımlarda nüks ve infeksiyon riski fazladır.

Çok nadir olmasına rağmen, diabet, enfekte idrar, uzun süre kateterizasyon ve çeşitli anatomik anomaliler sonucu saptanabilecek seminal vezikül absesi bir başka veziküla seminalis patolojisidir. İşeme disfonksiyonu, perineal, testiküler, abdominal ağrı, halsizlik, ateş, nadiren de erektil disfonksiyon gibi semptomlara sebep olabilecek olan bu abselede TRUS tanı için seçilecek görüntüleme yöntemidir. Aynı zamanda TRUS'la abse aspirasyonu tedavi içinde kullanılabilecektir.

Sonuç olarak veziküla seminalis kistleri, klinik olarak kronik prostatit, rekürren epididimit ve üriner infeksiyonlarla ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda olası renal patolojileride değerlendirmek amacıyla USG en başta önerilen görüntüleme yöntemidir.

Doç. Dr. İrfan Orhan
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Nonobstrüktif azoospermide geleneksel TESE'ye karşı mikrodisseksiyon TESE

Hiroshi Okada; Masaki Dobashi; Takafumi Yamazaki; Isao Hara; Masato Fujisawa; Soichi Arakawa; Sadao Kamidono
The Journal of Urology 2002; 168(3):1063-1067

Giriş

Obstrüktif azoospermide testicular sperm extraction'unu (TESE) takiben (intracytoplasmic sperm injection) ICSI ilk kez 1993'de rapor edildi (Schoysman, Lancet, 1993). Kısa süre sonra TESE'nin nonobstrüktif azoospermide kullanımı bunu izledi (Silber, Hum Reprod, 1995; Devroey, Hum Reprod, 1995). TESE için endikasyonlar, spermatozoa elde edilmesinin çok güç olduğu vakaları içerecek şekilde genişletildi. Zor vakalarda daha fazla testiküler doku alınması sperm elde edilme oranını artıracağından bu hastalarda multiple biyopsi alınması seçkin bir yöntem oldu (Tournaye, Hum Reprod, 1996; Ostad, Urology, 1998). Bununla birlikte testiküler arterin seyri nedeniyle multiple biyopside arterial kesilme veya hematom nedeniyle oluşan basınç atrofisine bağlı hasarlar rapor edildi (Schlegel, Hum Reprod, 1997; Silber, Hum Reprod, 2000). Operasyon mikroskobu altında seminifer tubulilerin gözlenmesi ile TESE yapıldığında minimal testiküler hasar ile maksimum sperm elde edildiği kaydedilmiştir (Schlegel, Hum Reprod, 1999).

Bu çalışmada, nonobstrüktif azoospermili hastalarda TESE için pratik bir strateji belirlemek amacıyla, mikrodisseksiyon TESE ile geleneksel TESE'yi sperm elde edilme oranları ve postop. 6 aylık dönemdeki komplikasyonları yönünden karşılaştırılmış.

Materyal ve Metod

Retrospektif karşılaştırmalı çalışmada geleneksel TESE uygulanmış 46 (22'si obstrüktif ve 24'ü nonobstrüktif azoospermili) ve mikrodisseksiyon TESE uygulanmış 100 (26'sı obstrüktif ve 74'ü nonobstrüktif azoospermili) hasta incelenmiş. Geleneksel TESE tunika albugineada 5 mm'lik 3 küçük insizyonla uygulanmış. Mikrodisseksiyon TESE operasyon mikroskobu ile testiküler arterden kaçınarak tunika albugineada 3-4 cm'lik insizyonla yapılmış. Dilate ve opak görünen seminifer tubuliler alınmış. Sperm elde etme ve komplikasyon (USG ve endokrinolojik değerlendirmelerle) oranları karşılaştırılmış.

Bulgular

Obstrüktif azoospermili vakalarda her iki yöntemle sperm elde etme oranları % 100'müş. Nonobstrüktif azoospermililerde geleneksel ve mikrodisseksiyon TESE'de bu oranlar sırasıyla % 16.7 ve 44.6 idi ($p = 0.0271$). Histolojik tanısı maturasyon arresti olanlarda bu oranlar sırasıyla % 37.5 ve 75 ($p = 0.22585$) ve Sertoli cell only olanlarda %6.3 ve 33.9 imiş ($p = 0.0494$). Maturasyon arresti olanların % 22.2'si ve Sertoli cell only olanların % 63.2'sinde operasyon mikroskobu ile sperm içeren dilate ve opak görünümlü seminifer tubuliler bulunmuş. Komplikasyon oranları mikrodisseksiyon TESE de belirgin olarak düşükmüş.

Tartışma

Testiküler spermatozoa elde etmek için açık biyopsi, ince iğne aspirasyonu ve perkütan biyopsiler gibi çeşitli spesifik yöntemler kullanılabilir. Bununla birlikte kontrollü çalışmalarda spermatogenezi kıt nonobstrüktif azoospermili hastalarda iğne biyopsisinin açık biyopsiye göre daha zayıf olduğu gösterilmiştir (Silber, Hum Reprod, 1995; Rosenlund, Hum Reprod, 1998; Sheynkin, Hum Reprod, 1998). Kliniklerinde TESE için açık prosedürleri benimsemişler. Bu çalışmada obstrüktif azoospermili tüm hastalarda yeterli sperm elde edilmiş. Bundan dolayı tartışmayı nonobstrüktif azoospermili hastalara odaklanmış.

Nonobstrüktif azoospermili hastalarda sperm elde etmede toplam başarı oranı geleneksel TESE'de % 16.7, mikrodisseksiyon TESE'de ise % 44.6 olarak bulunmuş ve bu önceki raporlardaki % 45 ve % 63 oranlarından oldukça kötü olduğu saptanmış (Silber, Hum Reprod, 2000; Schlegel, Hum Reprod, 1999). Erken raporlarda histolojik tanı belirtilmediğinden bu çelişkinin sebebi açık değildir.

Histolojik tanılara göre sperm elde etme oranları incelendiğinde maturasyon arrestli hastaların % 75'inde mikrodisseksiyonla sperm elde edilmiş ve bu geleneksel TESE sonuçlarından yüksek fakat anlamlı değilmiş. Sertoli cell only'li erkeklerde mikrodisseksiyon TESE'de % 33.9 sperm elde edilmiş ve bu geleneksel TESE'deki % 6.3'den anlamlı şekilde iyiymiş. Bu iki histopatolojik tabloda sonuçlarımız literatürle karşılaştırılabilirdir (Amer, Hum Reprod, 2000). Klinefelter sendromlu erkeklerde histolojik görünüm Sertoli cell only olanlarla aynıydı. TESE yapılan tüm hastalarda büzülmüş tubuli ve fibrotik dokuların çevrelediği dilate ve opak görünümlü seminifer tubulilerde spermatogenez odaklarının belirlenmesinde başarılı olunmuş.

Hastalarda USG ve serum testosteron düzeyleri ile sıkı bir postoperatif izlem sürdürüldü. Geleneksel grupta hastaların yarıdan çoğunda intraparankimal hematom belirlenmesine rağmen, mikrodisseksiyonlu grupta sadece % 12 olarak bulunmuş ve bu oran literatürdekilere tercih edilir bir orandı. Azalmış testiküler hacim mikrodisseksiyonlu grupta onda bir iken geleneksel gruptakilerde yaklaşık dörtte bir olarak kaydedilmiş.

Sonuç

Bu çalışmanın sonucunda nonobstrüktif azoosperminin tedavisi için mikrodisseksiyon TESE yapıldığında sperm elde etme başarısının arttığı gösterilmiş. Bu prosedürün yararı Sertoli cell only olanlarda çok daha belirgin saptanmış. Keza maturasyon arrestli hastalarda da bu prosedür yapılmaya değer bulunmuş.

İnanıyoruz ki minimal testiküler hasarla maksimum sperm elde etme oranı için, yeterli becerilerden yoksun bir çok farklı dal uzmanına karşın, ürologlar güvenle sperm elde edecekleri mikrodisseksiyonu uygulamalıdırlar.

Dr. Ercan Yeni
Dr. Mehmet Gülüm
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Orşiopeksi sonrası kriptorşitik rat testisinde yüksek doz gonadotropin-releasing hormon analoğu tedavisi ile spermatogenezisin düzelmesi

Koichi Udagawa; Mitsumasa Takeda; Masahiko Hosaka; Yoshinobu Kubota; Takehiko Ogawa
The Journal of Urology 2002; 168(3):1279-1283

Kriptorşitizm spermatogenez için olumsuz bir durumdur. Ratlarda oluşturulan birkaç haftadan daha uzun süren cerrahi kriptorşitizmde orşiopeksiden sonra bile spermatogenezisin tam olarak geriye dönmediği gözlenmiştir. Bu çalışmada rat kriptorşitik testisinde bozulmuş spermatogenez üzerinde yüksek doz gonadotropin-releasing hormon (Gn-RH) agonisti leuprorelin acetate'ın etkileri araştırılmıştır.

Her grupta 6 adet erkek Fisher rat bulunan iki grubada bilateral kriptorşitizm oluşturuldu. 5 hafta sonra tüm ratlara orşiopeksi uygulandı. Kontrol grubu ayrılarak diğerine Gn-RH agonisti enjeksiyonları yapıldı. Orşiopeksiden 15 hafta sonra sakrifiye edilmiş. Vücut, testis ve epididim ağırlıkları ölçülmüş ve spermatogenez histolojisi incelenmiş.

Gn-RH rat grubunun testislerinde spermatozoa formasyonu tamamlanıncaya kadar spermatogenezisde anlamlı derecede düzelme gözlenirken kontrol grubunda dejenere haldeymiş. Düzelmiş spermatogenezli seminifer tubullerinin ortalama insidansı Gn-RH rat grubununda anlamlı derecede yüksekti (% 87.8'e karşı % 12.5, $p<0.001$). Orşiopeksiden sonra yüksek doz Gn-RH agonist leuprorelin acetate kullanılması ratlarda spermatogenezin geri dönmesini artırdığı gözlenmiş.

Kriptorşitizmin, erkeklerde testiküler kanser için bir risk faktörü olduğu kadar infertilite için de bir sebep olduğu iyi bilinmektedir. Unilateral olguların yaklaşık % 50'si ve bilateral olguların % 75'inin fertilite problemleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Klinik veriler postnatal periodta serum luteinizan hormon (LH) ve testosteron (T) düzeylerinin kriptorşitik infantlarda düşük olduğunu göstermektedir. Bu hipoteze göre luteinizan hormon-releasing hormon (LH-RH)/human koryonik gonadotropin (HCG) ile hormonal destek tedavisi kriptorşitik testisin inişini indüklemeye ve daha sonraki fertiliteyi sağlamaya çalışır. Bununla birlikte deneysel hayvan çalışmaları kriptorşitizmin hormonal tedavisinin az sayıda faydalı etkisini göstermektedir. 1997'de Meistrich and Kangasniemi radyasyondan sonra Gn-RH analogları ile tedavinin spermatogenezis rejenerasyonunu iyileştirdiğini belirtmişlerdir. Bu serilerde Gn-RH analoglarını dozu fizyolojik düzeylerin çok üzerindedir, böylece pituiter bezden gonadotropinlerin salınımı ve testislerdeki leydig hücrelerinden T üretimi önemli derecede azalmaktadır.

Gn-RH analogları uzun süre ve fizyolojik dozların üzerinde kullanıldığında FSH ve LH hormonlarını suprese edip T üretimini önemli derecede azaltarak spermatogenezi negatif etkiler. Bu nedenle genellikle Gn-RH analoglarıyla yapılan tedavinin spermatogonial proliferasyon da dahil, spermatogenez oranını her basamakta azalttığı düşünülür. Bu hipoteze dayanarak, Gn-RH tedavisinin spermatogenezi kanser kemoterapisinin neden olduğu hasardan koruması beklenirdi. Daha önceki çalışmalarında alkilleyici bir anti-kanser ajan olan busulfan ile ciddi derecede hasarlanmış rat testisinin Gn-RH agonisti leuprorelin acetate ile uygulama öncesi değil uygulama sonrasında önemli derecede geriye döndürdüğünü gözlemlemişler. Gn-RH analog tedavisi testiküler etkilenmeden sonra spermatogenetik düzelmeyi artırmaktadır. Bununla birlikte Gn-RH analog tedavisinin etkilenme öncesi yapılması spermatogenesi korumamaktadır.

Bu çalışma, kriptorşidik testislerde bozulmuş spermatogenezin rejenerasyonunun leuprolin tedavisi ile büyük oranda düzeldiğini açıkça ortaya koymaktadır. Gerçekten de, bu bulgu çelişki oluşturmakta ve pediatrik ürolojinin günlük uygulamalarındaki tedavide şüphelere yol açmaktadır.

Kanıtların gittikçe artması intratestiküler T'un yüksek düzeyinin spermatogonia proliferasyonuna nispeten zıt etki yaptığını belirtmektedir. Bu, spermatogenez için T'un gerekli olduğu ancak spermatogonial proliferasyon için baskılayıcı olduğu anlamını taşımaktadır. Radyasyon veya kimyasal uygulamadan sonra intratestiküler T düzeyinin arttığı belirtilmiştir. Aynı zamanda, radyasyon uygulanmış ratlarda tip A spermatogonya apoptozisinin arttığı ve radyasyon almamış ratlara göre intratestiküler T konsantrasyonunun 3-4 kat yükseldiği belirtilmiştir. Gn-RH analoğu ile intratestiküler T'un azaltılmasının spermatogonya proliferasyonu ve spermatogenezis rejenerasyonu için uygun olduğu mantıklı görünmektedir.

Bununla birlikte Gn-RH ile tedavi edilmiş ratlarda Leydig hücre hiperplazisi olmaması Leuprorelinin testiste kesinlikle etkili olduğunu göstermektedir. Son sonuçlar, yüksek intratestiküler T konsantrasyonunun spermatogonial proliferasyonuna elverişsiz olduğu hipotezini ne desteklemekte ne de karşı çıkmaktadır.

İntratestiküler T'a ek olarak, testisteki interstisyel sıvı retansiyonu, Gn-RH analoglarının spermatogenezisin düzelmesini nasıl stimüle ettiği ile ilgili olarak, anahtar fenomen olarak dikkati çekmektedir. Bu çalışmada Gn-RH ile tedavi edilen ratlarda çok daha az olmakla birlikte kontrol grubunda testislerin çoğunda ödem bulunmaktaydı. Literatürde de belirtildiği gibi, yüksek LH düzeyleri vasküler permeabiliteyi artırır ve testiste ödematöz değişikliklere yol açar. Gn-RH analoğunun verilmesi sadece intratestiküler T düzeyini azaltmaz aynı zamanda muhtemelen LH düzeyini düşürerek testiste sıvı retansiyonunu da baskılar. Testiste biriken interstisyel sıvıda gerçekten kesin ters etkiler varsa, bu çeşit hümoral faktörlerin belirlenmesi, spermatogonial proliferasyon fizyolojisini anlamada önemli bir ilerleme olacaktır.

Doç. Dr. Bilali Gümüş
Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

CD44, insan sperm hücrelerinde ifade bulmaktadır

Bains R, Adeghe J, Carson RJ
Wolverhampton Üniversitesi, UK
Fertility and Sterility, 78(2): 307-12

Bu prospektif çalışmada, 14 fertil donöre ait sperm hücresi örneklerinde CD44 ekspresyonu varlığı araştırılmaktadır. ELISA (Enzyme-linked immunoassay) yöntemi ile CD44 konsantrasyonu ölçülmekte; ayrıca, immunositokimyasal olarak molekülün varlığı teyit edilmekte ve membrandaki lokalizasyonu değerlendirilmekte; nihayet Western blotting yöntemi ile de sperm hücresinde CD44 proteini araştırılmaktadır.

70-95 kDa ağırlığında, polimorfik transmembran bir glikoprotein olan CD44, vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Glikozilasyon derecesinin farklılığı nedeniyle molekül büyüklüğü farklılık göstermektedir. İnsanda, en belirgin olarak hemopoietic formuna (CD44H) rastlanır. Hem mesodermal hem de nöroektodermal kökenli hücrelerde ifadesini bulabilen bu molekülün, 70 kDa ağırlığında bir çözünmüş (soluble) formu da tarif edilmiştir. CD44'ün, hyaluronan reseptörü olarak görev yapan bir adhezyon molekülü olduğu, ancak aynı zamanda bir sinyal reseptörü olarak da işlevi bulunduğu varsayılmaktadır.

Hyaluronik asid (HA), muhtemelen CD44 reseptörleri üzerinden, sperm motilite ve intrasellüler Ca2+ seviyesini artırmaktadır. HA'nın başka bir reseptöre (PH-20) bağlanması ile sperm hücresinde intraselüler Ca2+ hızla artmaktadır. İnsanda bu artışın sperm motilitesini artırdığı gösterilmiştir. HA aktivasyonu, intrasellüler proteinlerin fosforilasyonunu, tirosin-spesifik fosforilasyonu, reseptörlerin oto-forforilasyonunu ve inositol trifosfat yapımını artırır.

İnsan sperm membranında, hyaluronik asid için başka bağlayıcı proteinler de saptanmıştır. Ranganathan insan, sıçan, fare ve boğa spermatozasında 68 kDa'luk HA bağlayan bir glikoproteini, Kornovski ise insan sperminde 58 ve 64 kDa ağırlığında bir hyaluronan reseptörü proteini saptamışlardır. Daha önce insan sperm membranında CD44 varlığı gösterilmemiştir. Gösterilmiş olan CD belirleyicileri, CD52, CD4, CD55, CD46 ve CD59'dur.

Çalışmada, etik komite onayı ve yazılı bilgilendirilmiş onay alınmıştır. WHO standartlarına göre normal sınırlarda olan örnekler seçilmiş ve standart swim-up yöntemi sonrası elde edilen örnekler, yuvarlak hücre içermedikleri ayrıca mikroskopik olarak teyit edildikten sonra, diğer yöntemler için kullanılmıştır. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile nicel bir değerlendirme yapılmıştır. Hassasiyeti 0.023 ng/ml seviyesindedir. Bu yöntemle, dört donöre ait sperm örneklerinin tümünde CD44 saptanmıştır. Bu bulgu CD44'ün sperm membranı yüzeyinde ifade bulduğunu düşündürmektedir. Pozitif ve negatif kontroller ile ölçümün geçerliliği gösterilmiştir. Bu molekülün çözünmesi için uygulanan "sonication" yöntemi sonrası değerlendirmeler, anlamlı bir farka yol açmamıştır. Hazırlanmamış semen örneklerinde çözünmüş CD44 (sCD44) değerlerinin yüksek olması, lökosit veya kan plazması nedeniyle olabilirse de semen, seminal plazma ve sperm suspansiyonlarında saptanan değerler, serum değerlerinin 1/100 - 1/1000'i seviyesindedir. Bu seviyedeki bir miktarın önemi ise, daha önceki çalışmalarda, monoklonal bir antikor ile CD44 reseptörlerinin bloke edilmesi durumunda, HA'a cevabın anlamlı bir şekilde bloke olması ve Ca2+ girişinin önlenebilmesidir. Çalışmada kullanılan semen örneklerinin hepsinin sağlıklı fertil donörlerden elde edilmiş olması, yüksek ve düşük motiliteye sahip semen örneklerinin kıyaslanmasını ve enfekte ya da enfekte olmayan örnekler arasında kıyaslama yapılmasını kısıtlamaktadır.

Immunositokimyasal olarak monoklonal bir antikor (anti-human CD44) kullanılmıştır. Florosan mikroskop ve dijital fotomikrografllarda, hem CD44 varlığı hem de lokalizasyonu değerlendirilmiştir. Altı donörden elde edilen 12 semen örneğinde sperm membranında eşit dağılım gösteren floresan boyanma saptanmıştır ve pozitif / negatif kontroller ile geçerliliği tescil edilmiştir. Akrozom bölgesinin de dahil olduğu bazı lokalizasyonlarda boyanmada artış var ise de bu bulgu konfokal mikroskopi veya ikincil boyama ile doğrulanmamıştır.

Western Blotting yöntemi ile dört donöre ait örnekler incelenmiş ve molekül ağırlığı 73 kDa olan bir protein saptanmıştır. Bu zamana kadar yayımlanan çalışmalarda, CD44'ün molekül ağırlığı için, 70 - 95 kDa arası değerler bildirilmektedir. Bu çalışmada kullanılan monoklonal antikorun yüksek spesifisitesi, bulunan protein bandının sCD44'e ait olduğunu düşündürmektedir.

Üç birbirinden bağımsız yöntem ile yapılan değerlendirmeler, insan sperm hücresi yüzey membranında, CD44'ün ifade bulduğu anlamına gelmektedir ve çalışma, bu konudaki ilk rapordur. Daha önceki çalışmalarında, HA'in sperm motilitesini ve hücre içi Ca2+ seviyesini artırdığı ve bu etkinin CD44'e karşı oluşturulan bir antikor mevcudiyetinde bloke edildiği gösterildiğinden, çalışmacılar, bu bilgilerden hareketle, CD44'ün HA için bir reseptör rolü oynadığı ve insan sperminde bir sinyal molekülü olduğu yorumunu yapmaktadırlar. Bu molekülün, diğer hücrelerde, hücre adezyon sürecinde rol almasında yola çıkan yazarlar, sperm hücrelerinin, tubada epitel hücrelerine hatta ovumun bizzat kendisine tutunmasında da CD44'ün rolü olabileceğine dikkat çekerek, ileri bir araştırma hedefi işaret etmektedirler.

Derleyen
Dr. Haluk Erol
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Değişik nitrik oksit donörlerinin insan seminal vezikül kontraktilitesi ve siklik nükleotid döngüsü üzerine in vitro etkileri

Heuer O, Üçkent S, Machtens SA, Stief CG, Tsikas D, Frölich JC, Jonas U
Urology, 59:958-962, 2002

İnsan ürogenital sisteminde bulunan düz kasların regülasyonu, nörovasküler ve birçok nörotransmiter ile vazoaktif ajandan oluşan kompleks mekanizmalarla sağlanır. Bu mekanizmalardan en önemlisi nonadrenerjik-nonkolinerjik sistem olup, bu sistemin en önemli transmiteri nitrik oksit (NO)'tir. NO-siklik guanozin monofosfat (cGMP) kaskadının penil kavernozal düz kas tonusu ve ereksiyondaki rolü çok detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Yine aynı yolun insan üreter, mesane ve prostat düz kası üzerindeki etkileri de bazı çalışmalarla gösterilmiştir. NO-cGMP yolunun normal ürogenital ve üreme dokuları üzerinde baskın rol aldığının anlaşılması üzerine, erkek cinsel işlev bozuklukları ve benign prostat hiperplazisi tedavisi alanındaki terapötik ve temel araştırmalar bu yolun inhibe edilmesi veya uyarılması üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır.

Ancak bugüne kadar NO-cGMP yolunun memeli seminal vezikülleri (SV)'nin fonksiyonları üzerine olan etkileri konusunda bilgilerimiz oldukça sınırlı kalmıştır. NO'in sperm kapasitasyonu ve seminal plazma vizkositesinin sürdürülmesin de de rol aldığı sanılmaktadır.

Çok yakın bir zamanda Machtes ve ark. insan SV lerinde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-diaforaz ve NO sentaz izoformlarının sellüler ve subsellüler dağılımlarını ve SV şeritlerinde in vitro NO donörlerinin relaksan etkilerni bildirdiler. Yazarlar bu verilerine dayanarak NO'in insan SV'lerindeki düz kas tonusunun regülasyonunda rol alabileceği sonucunu çıkarmışlardır.

Bu çalışmada ise yazarlar bu hipotezi ispatlamak için yani NO'nun SV deki relaksan etkisini göstermek amacıyla NO donörlerinden olan sodyum nitroprussid (NNP), S-nitrozo-glutation (GSNO), S-nitrozo-N-asetilsisteinetilester (SNACET) ile bir adenilat siklaz-stimüle edici ajan olan forskolinin insan SV lerinden elde edilen ve elektriksel uyarı ile kasılması sağlanan doku şeritleri üzerindeki relaksan etkilerini ve doku cGMP ve cAMP düzeyleri üzerine olan etkilerini in vitro araştırmayı planlamışlar.

Çalışmada kullanılacak SV doku şeritleri, pelvik malignite nedeniyle opere edilen ve yaşları 46-72 yıl arasında değişen 27 erkek hastadan elde edilmiştir. Doku şeritleri organ koruyucu solüsyon içerisinde laboratuvara iletildikten sonra çeşitli işlemlerden geçirilmiş ve elektriksel alan stimülasyonu (EFS: Frekans 40 Hz, amplitüd 10V, tek puls 1 ms, total pus zamanı 1 dak, duraklama 90 sn) uygulanmıştır. Stabil amplitüd kontraksiyonlarına ulaşıldıktan sonra NNP, GSNO, SNACET, SIN-1, tetrodotoksin ve forskolin 0.001 µM den 10 µM'e kadar değişen miktarlarda organ banyosuna eklenmiş ve doku şeritlerinin izometrik yanıtları bir data sisteminde toplanmıştır. Ayrıca dokulardaki siklik nükleotidlerin (cAMP, cGMP) bazal değerleri ve değişik dozlardaki droglara olan yanıtları da dokular çeşitli işlemlerden geçirildikten sonra ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir.

EFS'na maruz bırakılan SV doku şeritlerindeki kontraktilite 1 µM ve 10 µM tetrodotoksin varlığında sırasıyla % 70 ve % 85 olarak azalmıştır. Kontraksiyonların azalması verilen drogların dozları ile doğru orantılı olarak saptanmıştır. En etkili ajanlar olarak GSNO ve SNP bulunmuştur (0.1 µM GSNO ve 1 µM NNP ile % 50 oranında kontraktilite azalması olmuştur). SIN-1 ve SNACET'in etkinlikleri NNP'den 2, GSNO'dan ise 100 kat daha düşük bulunmuştur. Bir adenil siklaz uyarıcısı olan forskolin hiperbolik bir doz yanıt eğrisi oluşturmasına rağmen, bu drogun etkinliği GSNO ve NNP'ye oranla oldukça düşük bulunmuştur. İlaçların etkinlik sıralaması yapıldığında GSNO en etkin ve SIN-1 en az etkili bulunmuştur (GSNO> NNP>forskolin>SNACET>SIN-1). GSNO'nun relaksan etkisi bir guanil siklaz inhibitörü olan metilen mavisi ile tamamen antagonize edilebilmiştir. Dokuda cAMP düzeyleri bazal değerlere göre 0.1 µM forskolinle 7 kat, 1 µM forskolinle 9 kat artmış. NNP değişik dozlarda cGMP düzeylerini 8-120 kat artırmış. cGMP düzeyleri GSNO ile 2-3 kat, SNACET ile 3-5 kat, SIN-1 ile 14-18 kat artmış. GSNO ve SNACET'in doku cAMP düzeyleri üzerine etkileri görülmezken, SIN-1 cAMP düzeyini 8-9 kat artırmış. Forskolinle cAMP, NNP ve GSNO ile cGMP düzeylerinin artması, EFS ile oluşturulmuş kontraksiyonların azaltılması arasında uyum ve paralellik gözlenirken, bu paralellik SIN-1 için gözlenmemiş.

Forskolinin GSNO ve NNP kadar etkili bulunmaması, seminal vezikül düz kaslarının kontrolünde cAMP yolunun cGMP yolundan daha az etkili olduğuna işaret etmektedir. NO donörü olarak kullanılan drogların invitro olarak insan seminal veziküllerindeki etkileri norepinefrin ile uyarılan postsinaptik adrenerjik etkilerden çok presinaptik etkiler üzerinden olduğu anlaşılmaktadır. Bu invitro çalışma daha çok elektriksel sinir uyarımı ile yapıldığından invivo ortamın iyi bir taklidi olmuştur. GSNO ve SNACET önemli biyolojik ve medikal etkileri olan birer S-nitrozothiol familyasının üyeleridir. Bu moleküllerin tıpta kullanımı vasküler hastalıklarda ve endotelyal NO üretimi bozukluğu olan hastalıklarda önerilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, insan seminal vezikül kontraktilitesinin NO ve cGMP' nin üretimi ve yıkımları arasındaki denge ile regüle edildiği hipotezine ek kanıtlar sunmuştur. Bu bulgular, NO donörü olan S-nitrozothiollerin ejakülatuvar hipereksitatör bozuklukların farmakoterapisinde kullanılabileceğini göstermektedir. Özellikle GSNO'nun vasküler düz kas tonusunu etkilemekten çok, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği bilindiği için, bu bileşiğin oral formları belki de gelecekte sistemik yan etkilerinin olmaması nedeniyle prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılabilecektir.

Yard. Doç. Dr. İsa Özbey
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Azalmış insan semen kalitesi ve kanda klorlu organik birleşikler

Dallinga JW, Moonen EJC, Dumoulin JCM, Evers JLH, Geraedts JPM, Kleinjans JCS
Human Reproduction 17(8): 1973-1979, 2002

Giriş

İnsanlarda semen kalitesinde azalma olduğu yolundaki veriler yıllardır çeşitli çalışmacılar tarafından bildirilmiştir. Bunun olası nedenlerinden birisi de bazı çevre kirleticilerin östrojenik aktivitesi olabilir. Klorlanmış hidrokarbonlar, örneğin poliklorine bifeniller (PKB) ve pestisidler şüphenelilen ajanlardır. PKB'in invivo metabolitleri özellikle çok güçlü östrejenik aktiviteye sahip hidroksi-PKB önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca antiandrojenik ve antiöströjenik aktiviteler spermatogenezi düzenleyen hassas hormonal dengeyi de bozuyor olabilir.

Kandaki klorlu organik bileşik seviyelerinin erkek faktöre bağlı subfertilitedeki (EFS) fertilite defektinde rol oynayıp oynamadıklarını saptamak için kan örneklerinde PKB ve metabolitleri ve semen parametreleri ile ilişkisi analiz edilmiş. Metabolize olmamış klorlu organik bileşiklerinin seminal plazma ve kan seviyeleri arasındaki ilişki gönüllülerde incelenmiş. PKB metabolizmasını etkileyen genetik faktörlerin potansiyel rolünü saptamak için glutatyon S-transferaz (GTS) GTSMI ve GTSTI genlerin polimorfizmi EFS ve kadın faktöre bağlı subfertilite (KFS) gruplarında araştırılmış.

Gereç ve Yöntem

Maastricht Üniversitesine fertilite tedavisi için gelen çiftlerden 65'nin erkek eşleri çalışmaya alınmış. Progressif motil sperm sayısı (PMSS) ($10X10^6$/ml olan 31 erkek KFS, PMSS $<1X10^6$/ml olan 34 erkek ise EFS grubu olarak kabul edildi. Semen analizinde WHO (1999) ve "srict" kriterleri kullanılmış.

9 adet klorlu organik bileşiği ve 9 adet metaboliti gaz kromatografi yöntemi kullanılarak kan ve seminal plazmada incelenmiş. GTSMI ve GTSTI polimorfizmi PCR yöntemi ile araştırılmış.

Bulgular

PKB ve metabolitlerinin kan düzeyleri arasında çok güçlü bir korrelasyon bulundu. Bu korrelasyon GTSMI ve GTSTI genlerin polimorfizmi tarafından etkilenmemiş. Hasta yaşı ile PKB'in kan düzeyleri arasında güçlü pozitif bir ililişki saptandı.

Tüm hastalar incelendiğinde, klorlu organik bileşiklerinin kan düzeyleri ile semen parametreleri arasında morfoloji dışında korrelasyon bulunamamış. Seminal plazma kombine PKB düzeyleri ile sperm sayısı ve morfolojisi arasında ise korrelasyon saptandı.

Kombine PKB kan ve semen seviyeleri arasında güçlü bir korrelasyon olduğu saptanmış (Kanda 20 kat fazla).

EFS ve KFS subgrupları karşılaştırıldığında, klorlu organik bileşiklerinin kan sevilerinde istatistiksel olarak fark yoktu. Seminal PKB seviyeleri, KFS grubunda EFS grubundan istatistiksel olarak önemli olmayan bir yükseklik gösteriyordu.

KFS grubunda, kombine PKB metabolitlerinin kan düzeyleri ile sperm sayısı ve PMSS arasında negatif bir korrelasyon vardı. EFS grubunda ise, bu korelasyonlar önemsizdi.

Tartışma

EFS ve KFS gruplarının karşılaştırılmasında klorlu organik bileşiklerinin kan seviyeleri arasında önemli bir fark bulunmamış. EFS'da subfertilitenin çok çeşitli nedenlerinin olabilmesi klorlu organik bileşiklerinin sperm parametrelerine etkisini maskeleyebilir.

Hasta yaşı ile PKB'in kan düzeyleri arasında korrelasyon olması süpriz olmayabilir. KFS grubunda PKB metabolitlerinin kan düzeylerinin yüksek olması EFS göre ortalama yaşın yaklaşık olarak 2 yıl yüksek olması ile açıklanabilir. Nitekim PKB seviyeleri yaşa göre düzeltildikten sonra fark kalmamıştır. Çevresel östrojenler ve azalmış semen kalitesi arasındaki potansiyel ilişki esas olarak intrauterin maruz kalma üzerine odaklanmıştır. Çalışmada, erişkinlerde spermatogenezin etkilenebileceği hipotezi araştırılmıştır. Çalışma gruplarında, semen kalitesi ile seminal plazma klorlu organik bileşik seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda semende artmış klorlu organik bileşik seviyeleri, seminal PKB seviyesi ile motilite arasında ters ilişki, mesleki olarak maruz kalma ile sperm sayısında azalma sonuçları bildirilmiştir.

Nispeten homojen olan KFS grubunda klorlu organik bileşik metabolitlerinin kan seviyeleri ile sperm sayısı arasında güçlü bir negatif korelasyon bulunmuştur. Bu, yaygın çevresel kirleticiler ile insan semen parametreleri arasında korelasyon gösterilebilen ilk çalışmadır. Klorlu organik bileşikler ve metabolitlerinin kan seviyeleri ile sperm sayısı arasında güçlü bir korelasyon olmasına rağmen bu korelasyon metabolize olmamış kompenent konsantrasyonu ile gösterilememiştir. Bu da PKB metabolitlerinin biyolojik olarak aktif ve ilgili bileşikler oduğu fikrini desteklemektedir. Alım ve bireysel metabolizma klorlu organik bileşiklerinin erkeklerde üreme üzerine etkilerini yönetmekte olabilir. Çalışmada, GTSTI ve GTSMI polimorfizminin etkilerini gösterilememiş ancak CYPIA1 ve CYPIA2 gibi PKB metabolize edici diğer enzimlerin polimorfizmi araştırılmalıdır. Çalışma sonuçlarına göre, sperm sayısı ve progressif motilite klorlu organik bileşik metabolitlerinin seviyelerince en fazla etkileniyor görünmektedir. Sperm sayısı ve ve PMSS üzerine klorlu organik bileşik metabolitlerinin bu tür etkilerinin doğal konsepsiyon ile hamileliğin oluşmasını etkileyip etkilemediği açıklanmayı beklemektedir.

Dr. Fatih Tarhan
Doç. Dr. Uğur Kuyumcuoğlu
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Üroloji Kliniği

İnsan sperm ve akyuvar hücrelerinde NADPH oksidaz karşılaştırılması

Jeffrey S. Armstrong, Trinity J. Bivalacqua, Walee Chamulitrat, Suresh Sikka, Wayne J.G. Hellstrom
İnternational Journal of Andrlogy. 25: 223-229, 2002

İnsan sperminin reaktif oksijen türleri (ROT) meydana getirme yeteneği ve ROT'un toksik lipid oluşumuyla defektif sperm fonksiyonlarından sorumlu olduğu bilinmektedir. ROT miktarı yada tipi sperm fonksiyonlarında oluşabilecek iyi yada kötü etkilerin oratava çıkmasında belirleyicidir. İnsan sperminde ROT' nin oluşma mekanizmasının, lökositin multikomponent NADPH-oksidasına benzerlik gösteren orjinal bir NADPH-oksidaza (NOX5) bağlı olduğu yakın zamanda bulunmuştur. NOX5'in keşfiyle aktivasyon mekanizmasının ve ROT üretim kapasitesinin belirlenmesi, spermin biyolojik fonksiyonu ile redoks safhası arasındaki ilşikiyi anlamak için önemli bir anahtardır. Ayrıca NOX5 ve protein kinaz C (PKC) kalsiyuma verilen cevap ile aktive olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, lökosit NADPH-oksidazın ve spermdeki NOX5'in aktivitesiyle üretilen ROT miktarını karşılaştırmak ve NOX5'in aktivasyonunda PKC'nin rolünü araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Spermdeki ve lökositdeki ROT üretimini göstermek için elektron paramagnetic resonans (EPR), chemiluminscence (CL) ve nitroblue tetrazolium (NBT) boyanma azalması teknikleri birlikte kullanılmış. PKC'nin NOX5 aktivasyonuna katkısı myristate acetate (PMA) ve PKC inhibitörü GF109203X kullanılarak araştırılmış. ATP ölçümü Firefly Luciferase ile katalize edilen enzimatik reaksiyon ile yapıldı. NOX5'teki b-cytochrome varlığı spektrofotometrik olarak belirlendi.

Sonuçlar

CL cevapları lökositlerde belirgin olarak yüksek bulundu. Superoksid dismutas ise CL cevaplarını inhibe etti. Sperm hücresinde ise PMA stimülasyonlu veya stimülasyonsuz, CL cevaplarında bazal değerlere göre değişiklik saptanmamış. PMA ile stimüle edilen lökositte 60 dakika sonunda NBT boyanması azalmış olarak tesbit edilmiş. Sperm hücrelerinde ise aynı süre sonunda NBT boyanması etkilenmedi. PMA ile stimüle edilen lökositlerde süperoksit ve hidroksil radikallerine ait karakteristik EPR spektrumu elde edilirken, 2 saatlik değerlendirme sonucunda sperm hücrelerinde bu bulgu saptanamamış. PMA ile stimüle edilen lökositlerde 1 saat sonunda stimüle edilmeyen lökositlere göre ATP seviyeleri belirgin olarak düşük bulunmuş. Sperm süspansiyonunda ise belirgin değişiklik saptanmamış. Dithionite eklenen lökositlerde b sitokrom'un karakteristik spektral görünümü oluşurken spermlerde bu bulgu saptanamamış.

Tartışma

CL, ROT ölçümünde olan yüksek sensitivitesine karşın non spesifiktir. Bu çalışmanın sonuçlarında spermlerde CL cevapları spontan CL cevaplarına göre oldukça düşük bulunmuş. Bu sonuç daha önceki çalışmalarda bildirilen germ hücre differansiasyonu ile NADPH-oksidaz aktivasyonu azalması ile uyum göstermektedir.

Sperm hücresindeki CL cevap yokluğu ayrıca sperm oksidaz'ın ROT üretimi için NADPH'a gerek duyması ile de açıklanabilir. Ancak bazı araştırmacılar NADPH aktivasyonuyla süperoksit radikallerinin artışının paralel olmadığını, dolayısıyla spermdeki ROT üretimininin lökositlerdeki NADPH' dan farklı bir enzimle olabileceğini bildirmişlerdir. ROT üretiminin sperm maturasyon derecesine bağlı olduğu ve immatür spermlerdeki sitoplazmik retansiyonların lipid peroksidasyonuna neden olabileceği bilinmektedir. Bu çalışmada immatür spermler Percoll ile ayrıldığından ROT ölçümleri sonuçları etkilenmiş olabilir.

EPR'ın sensitivitesi CL'den daha az olmasına karşın, EPR sonuçlarında da PMA varlığı veya yokluğunda serbest radikal ölçüm sonuçları CL cevapları ile örtüşmekteydi.

Bu çalışmanın sonuçlarna göre NOX5'in aktivasyonunun PKC bağımlı fosforilasyonla olmadığından, spermdeki aktivasyon mekanizmasının, lökositdeki aktivasyon mekanizmasından farklı olduğunu düşünmüşler. Ayrıca ATP'yi substrat olarak ele aldığımızda, sperm hücresinde PMA uyarımı olsun ya da olmasın ATP düzeylerinde lökositlerde görülen düşüşler görülmemiş. Bu bulgu da NOX5 aktivasyonunun PKC'den bağımsız olduğunu desteklemektedir.

Lökositde NADPH-oksidaz için sitokrom b 558 katalizör durumundadır. Dithionite değişim spektroskopisinde lökosit ve spermdeki sitokrom b 558 oldukça farklı bulunmuş. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada Richard ve Ford sperm hücresinde sitokrom b 558 bulunmadığını bildirmişlerdir.

Bu sonuçlar, NOX5'in ROT oluşturma aktivitesinin lökosit NADPH-oksidazdan belirgin olarak daha düşük olduğunu ve spermde NOX 5 aktivasyon mekanizmasının PKC'den bağımsız olduğunu göstermektedir.

Dr. Bülent Öztürk
Ankara Numune Hastanesi
Üroloji Kliniği

Sertoli Cell-Only sendromunda anti-müllerian hormon (AMH) ve M2A immünoreaktivitelerinin yokluğu ve AZF mikrodelesyonlarıyla birlikte olan ve olmayan matürasyon arresti

O. Blagosklonova, C. Joanne, C. Roux, H. Bittard, F. Fellmann ve J. L. Bresson

Giriş

Son 10 yılda pek çok yayın, spermatogenezisi korumada AZF bölgesinin büyük rolünü doğrulamıştır. Ancak, AZF mikrodelesyonu olgularında, spermatogenetik bozulmanın patofizyolojik mekanizması bilinmemektedir ve ağır testikülopatiyle birlikte Yq mikrodelesyonu olanları Yq mikrodelesyonu olmayanlardan histolojik olarak ayırmak mümkün değildir. AZF lokusunda tanımlanan bazı genler (DAZ veya RBMI) sadece germinal hücrelerde eksprese edilir, DFFRY veya DBY gibi diğerleri ise aynı anda her yerde eksprese edilir. Y kromozomu mikrodelesyonları pek çok hücre tiplerini direkt veya indirekt olarak değiştirebilir. Bundan dolayı, AZF delesyonu olan infertil hastalarda gonadların immünohistokimyasal fenotipi farklı olabilir. Son zamanlardaki bir çalışmada, sitokeratin-18 antikoru kullanılarak, AZF delesyonu olan hastalardaki immünoreaktivitede hiçbir farklılık saptanmadı. Ancak Foresta ve ark., Yq delesyonu olan hastalardaki inhibin B üretiminin, delesyonu olmayan hastalardan yaklaşık %70 daha yüksek olduğunu ve FSH ile inhibin B arasındaki fonksiyonel ilişkinin normal olarak korunduğunu yayınladı. AZF delesyonu olan infertil hastalardaki gonadal immünohistokimyasal fenotip modifikasyonlarının saptanmasında diğer markırlarda bize yardımcı olabilir.

Sertoli hücresi fonksiyonel durumunun 2 potansiyel markırı [anti-Müllerian hormon (AMH) ve M2A] dikkat çekicidir; bu markırların ekspresyonu sitokeratin-18'den bağımsız gibi gözükmektedir. AMH, Sertoli hücre diferansiasyonunun fonksiyonel markırıdır. Konvansiyonel immünohistokimyasal metodlar; normal spermatogenezisli adult hastaların testislerinde AMH immünoreaktivitesini saptayamaz, ancak Sertoli cell-only sendromu veya spermatogenez arresti olan hastaların Sertoli hücrelerinde AMH immünoreaktivitesinin yenilenmesi tanımlanmıştır. M2A, Sertoli hücreleri ve fetal gonositlerde eksprese edilen bir yüzey sialoproteinine karşılık gelen onkofetal markırdır. Bu antijen seminoma, CİS ve teratoma gibi pek çok testiküler tümörlerde de tanımlanmıştır.

AMH ve M2A immatür veya dediferansiye Sertoli hücresi durumunun ardışık markırlarıdır. AMH ekspresyon arresti, M2A'dan daha sonra olmaktadır. AZF mikrodelesyonlarının ontogenetik gelişimin çok erken evrelerinde olduğu varsayılmaktadır, böylelikle Sertoli hücresi bazı immatür özelliklerini koruyabilir. Aynı zamanda, Sertoli hücre immünofenotipinin kısmi geri dönmesiyle belirlenen spermatogenezisin progresif azalması infertil hastalarda gözlenebilir. Bu hipotezleri doğrulamak için; immatür Sertoli hücrelerinin 2 immünohistolojik markırını (AMH ve M2A) ölçülmüş ve 2 iyi karekterize spermatogenetik bozukluğu olan hastalarda diferansiyel AMH ve/veya M2A immünoekspresyonunun AZF mikrodelesyonları ile ilişkili olup olmaması ihtimalini incelenmiş.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada 28-48 yaşları arasındaki idiopatik azospermili 39 hastadan alınan 68 testis dokusu incelenmiş. 29 hastada biyopsi bilateralmiş. Örneklerin 31'i diagnostik testiküler biyosi arşivinden, 8'i ise ICSI için testiküler sperm izolasyonu çabalarından elde edilmiş. 6'sı ise AZF mikrodelesyonu olanlardanmış. Tüm örnekler 2 histolojik seriye ayrıldı. Grup I'deki (n=25) Sertoli cell-only sendromlu biyopsilerden 5'inde AZF delesyonu, 4'ünde AZFa delesyonu (DFFRY) ve 1'inde AZFb/c delesyonu saptanmış. Grup II'de (n=14) mayoz I'de matürasyon arresti olan biyopsilerden 1'inde AZFb delesyonu saptanmış. 2 fetal testis (18 ve 20 haftalık) ve 2 postnatal testiküler biyopsiler (2 ay ve 4 yıllık) pozitif kontroller olarak kullanılmış.

Tüm testler fetal, postnatal ve adult kontrol testiküler dokularında yapılmış. Negatif kontrole primer antikor uygulanmamış.

Sonuçlar

AZF delesyonlu 6 biyopsinin tümü anti-M2A ve antiAMH antikorları negatifmiş. Sertoli cell-only sendromu ve matürasyon arrestli örneklerin tümü M2A negatifmiş. Sadece grup I'deki 2 testiste delesyon olmaksızın çok az AMH-işaretli Sertoli hücresi bulunmuş. Bu bulgu her 2 olguda tek taraflıymış. Fetal ve 2 aylık erkek gonadların sertoli hücrelerinde ve spermatogoniada zar ve bazen de perinükleer M2A immün boyanmayı gözlemlenmiş. Ancak, M2A immün boyanması, 2 adult referans dokusunda ve 4 yaşındaki çocuğun testislerinde gözlenmemiş. Anti-AMH antikorlarının kullanımı, hem fetal hem de çocuk testislerinin Sertoli hücrelerinde yoğun stoplazmik immün boyanma sağlamış. Öte yandan, adult referans dokularında Sertoli hücreleri AMH negatifmiş.

Tartışma

Sonuçlar, AZF bölgesindeki moleküler bozuklukla ilişkili veya ilişkisiz spermatogenik bozulmanın M2A ve AMH immünoekspresyonunu modifiye etmediğini göstermiş. AZF delesyonlu erkeklerde bazı Sertoli hücrelerinin matüre olmadığı ve M2A veya AMH'ya immünoreaktiviteyi koruduğu hipotezi bu ön çalışma ile doğrulanmamış. 2 ardışık sertoli hücre matürasyon markırı aynı immünohistokimyasal paterni açığa çıkarmış. Her 2 hasta grubunda, Y kromozom mikrodelesyonlarının varlığı ya da histolojik fenotiple korelasyon olmaksızın, Sertoli hücresinin AMH ve M2A immünofenotipleri matür bulunmuş.

Steger ve ark., M2A immünoekspresyonunun pubertede ortadan kalktığını, neoplastik olaylarda geriye dönebileceğini öne sürmüşler. AMH'de durum daha kompleks ve hatta daha çelişkilidir. Fetal testis önemli AMH immünoreaktivitesi gösterir, ancak bu maddenin üretimi doğumdan sonra ve özellikle pubertede azalır. Kalitatif olarak normal spermatogenezisli adultlarda, immünohistokimyasal metodlar Sertoli hücrelerinde AMH'nın varlığını saptayamaz. AMH'ya in situ immünoreaktivite, bu hormonun seminal sıvıdaki artmış düzeyine karşılık gelmez, ancak değişmiş Sertoli hücrelerinde AMH retansiyonuyla açıklanabilir. Öte yandan, AMH'in situ immünoreaktivitesinin yokluğu, hormon üretim seviyesinde genel bir azalma ya da tümünün seminifer lümene salınımı ile açıklanabilir.

Bu ve benzer çalışmalarda, etyolojisi belli olmayan histolojik sendromu olan hastalar incelenmiştir. Etiyolojik heterojenite ve kullanılan immünolojik tetkiklerin farklı sensitivitelerinden dolayı bu çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak güçtür. Bizim olgumuzdaki gibi AMH immünoreaktivitesinin yokluğu, infertil hastalarda Sertoli hücrelerinin immatür ve/veya dediferansiye fenotipinin oldukça nadir olduğunu kanıtlar.

Son zamanlardaki, non-obstrüktif hastaların Sertoli hücrelerinde sitokeratin-18 ekspresyonunu araştıran bir çalışmada, AZF mikrodelesyonu olan veya olmayanlarda immünoreaktivite paterni arasında fark gösterilememiş. Bu çalışmada, Y delesyonu olan ve olmayan örnekler arasında immünohistolojik farklılıklar gözlenmemiş. AZF bölgesinde delesyonu olan olgularda, AZF mikrodelesyonları AMH ve/veya onkofetal M2A antijeninin immünoekspresyonunu engellememektedir.

Prof. Dr. Güven Sevin
Dr. M. Burak Hoşcan
Süleyman Demirel Ünive. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Erkeklerde insülin bağımlı diabet, hipotalamo-hipofizer aks bozukluğu ve semen kalitesindeki azalma ile ilişkilidir

Baccetti B, la Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F and De Leo V.
Human Reproduction, Vol.17, No.10 pp.2673-2677, 2002

Giriş

Diabet, kadın ve erkeklerde reprodüktif bozukluklara eşlik eder. Bazı araştırmacılar diabette gözlenen nöroendokrin lezyonun hipotalamik düzeyde olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu hipotez de, diabetik koyunlarda lateral ventriküle insülin infüzyonu ile oluşan pulsatil LH salınım artışına dayanan gözlemle desteklenmektedir. Diabet gibi karbonhidrat metabolizması değişiklilerinde gözlenen reprodüktif sistemin fonksiyonel aktivite bozuklukları, yalnızca hipotalamo-hipofizer aksta değil gonadlarda da mevcuttur. İyi kontrol edilen diabete fizyolojik endokrin testiküler fonksiyonlar eşlik edebilir, fakat yine de diabetikler çeşitli dezavantajlara sahiptir.

Materyal-Metod

İnsülinle tedavi edilen, normotansif, böbrek fonksiyonları iyi olan, ketoasidoza girmemiş, diabete bağlı komplikasyonu olmayan 22 diabetik infertil hasta ve kontrol grubu olarak da 24 nondiabetik infertil hasta çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubuna GnRH testi, optik ve Transmisyon Elektron Mikroskobisi (TEM) ile sperm analizi yapıldı; FSH, LH, testosteron ve serbest testosteron düzeylerine bakıldı. TEM'deki değerlendirme Baccetti ve ark.'larının tanımladığı ve 15 değişkenin incelenmesine dayanan formüle göre yapıldı. GnRH cevabı, trapezoidal metod ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan hesabına göre değerlendirildi.

Sonuçlar

Bazal hormon düzeyleri, seminal sıvı volümü, sperm konsantrasyonu ve total sperm sayısı arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken; diabetik grupta sperm hareketliliği anlamlı oranda düşük bulundu. GnRH uygulanan 13 diabetik, 14 kontrol grubu hasta değerlendirmeye alındı. LH yanıtını diabetik grupta daha düşük bulundu. En yüksek FSH yanıtı açısından farklılık bulunmazken; konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan hesaplandığında diabetik grupta anlamlı düşüklük gözlendi. TEM incelemesine 9 diabetik, 10 kontrol grubu hasta dahil edildi. Baccetti formülü uyarınca yapılan değerlendirmede, diabetik grupta kontrol grubuna oranla daha fazla sayıda ultrastrüktürel defekt gözlendi.

Tartışma

Diabetik hastalarda, hipotalamo-hipofizo-testiküler fonksiyon hakkında tartışmalı veriler yayınlanmıştır. Bunun nedeni, çalışmaya alınan küçük gruplar arasındaki diabet süresi ve eşlik eden gonadal hastalıklarla ilgili homojen veriler olmayışı olabilir. İnsülinin hipofiz ve gonadal fonksiyonların düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. İnsülin yoksunluğu olan ratlarda, GnRH verilmesine karşın azalmış FSH-LH yanıtı ve anterior hipofizer hücreler tarafından glikoz kullanımının azaldığı gösterilmiştir.

Diabetik erkeklerdeki GnRH'ya karşı azalmış FSH-LH yanıtı, hipofizer gonadotropinlerin akut salgılanabilir rezervindeki azalmayı göstermektedir. Öte yandan diabetiklerde opiodoerjik ve dopaminerjik salınımının arttığı ve artan opioid ve dopaminin GnRH-LH aksını etkileyerek reprodüktif fonksiyonlar üzerinde zararlı etki oluşturduğu söylenmektedir. Bayanlarda olası reprodüktif bozukluk nedeni olan ve diabete eşlik eden subklinik hiperkortizolizmin, diabetik erkelerdeki fonksiyonel mekanizması bilinmemektedir.

Sınırlı sayıda hasta olmasına rağmen, TEM inceleme sonuçları diabetik erkek sperminde ciddi ultrastrüktürel defekt olduğunu göstermektedir. TEM inceleme sonuçları, insülin ve karbonhidrat metabolizmasının spermatogenezde rolü olduğunu göstermektedir. Diabetik ratlar reprodüktif organ ağırlığındaki azalma oranında sperm sayı ve hareket bozukluğu da gösterirler. İnsülin ile tedavi edilen diabetik ratların oluşturduğu çalışmalar değerlendirildiğinde, insülinin spermatogenik anomalilere karşı koruyucu rol aldığı söylenebilir.

Diabete eşlik eden reprodüktif fonksiyon bozukluğunu anlamak zordur. Gonadotropin salınımındaki kronik bozukluk, defektif spermatogenez nedeni olabilir. Bununla birlikte GnRH'ya karşı azalmış FSH-LH yanıtı, sperm yapısındaki bozukluğun primer nedeni olması açısından, olayın çok küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bizim düşüncemize göre defektif spermatogenez, diabetin direkt testiküler etkisinin sonucunda oluşabilmektedir.

Çeviri:
Op. Dr. O. Melih Beysel
Doç. Dr. Feridun Şengör
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Üroloji Kliniği

Moleküler seviyede insan epididimal fonksiyonlarının incelenmesinde köpek modeli

Christiane Kirchhoff
IHF, Universität Hamburg, Grandweg 64, D-22529 Hamburg, Germany, E-mail: kirchhoff @ ief.de
Molecular Human Reproduction Vol.8, No.8 pp. 695-701, November 2002

Memeli spermi işleyiş mekanizması tam olarak anlaşılmamış epididimal proteinlerin rol aldığı bir süreçten sonra fertilizasyon kapasitesi kazanmaktadır. Epididimin özgül gen ekspresyonunun incelenmesi bu mekanizmanın anlaşılmasına yardımcı olabilir. Bu amaçla fareler kullanılmışsa da farenin evrimsel gelişimindeki ve fizyolojisindeki farklılıklar alternatif hayvan modeli ihtiyacını doğurmuştur. Bilinen köpek genetik hastalıklarının % 58'inin insanda aynı gen mutasyonu yoluyla ortaya çıkması, yaşam süresi ve cüsse açısından da köpeğin insana fareden daha yakın olması köpek epididimal gen ekspresyonu çalışmalarının başlatılmasına neden olmuştur.

Klonlanmış köpek epididimal (Ce) mRNA ların önemli bir kısmı insanlardaki ile benzerlik gösterir ve bazıları epididim kanalı boyunca lokalizasyon itibarı ile de insandaki ile aynıdır. Ce1 geni kanaldaki kolesterol transferi ile ilgili olan insan Human Epididim (HE) 1 geninin aynısıdır. Ce4 mRNA sının insandaki homoloğu 20. kromozomundaki HE4 geni epididimal sperm maturasyonunda rol oynayan proteazları şifreler. En çok köpek distal korpus ve kauda epididimiste bulunan Ce5cDNA ise sperm membran antijeni sperm glikokaliksinin oluşturan glikopeptiti şifreleyen HE5/CD52'nin homoloğudur. Ce7'den 12'ye kadar isimlendirilen altı yeni köpek cDNA'sı daha tanımlanmıştır. Sperm kapasitasyonu ile ilgili seminal proteinleri şifreleyen ve sekretuar epididimal proteinleri kodlayan HE12 insan epididim korpusunda bulunmuş olup Ce12'nin homoloğudur. Köpek epididiminin proksimal bölgesinden salgılanan proteinlerinlerle ilişkili olan Ce 7-8-9 için benzer genler bulunmuş ama henüz fonksiyonel insan homologları bulunmamıştır ve bu nedenle insan proksimal epididimi farklı epiteliyal morfolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu genetik farklılık köpeğin seminal vezikülünün olmaması ile de ilişkilidir.

Epididmal gen ekspresyonunu düzenleyen ana faktör hormonal durum ve pozisyonel bilgidir. Köpek gen üretimindeki hormonal etkiler üzerinde çalışma yapmak pratik sonuçlar ve etik açısından problemli olduğundan; bu faktörler ile ilgili bilgiler ancak patolojik durumlardan elde edilmektedir. İnmemiş testis köpeklerde genetik bir defekt olarak yüksek sıklıkta görülmektedir. Bu köpeklerdeki abdominal testisteki proximal epididimde Ce mRNA düzeylerindeki azalma daha fazla bulunmuştur. Bu durum yaşlı köpeklerde de saptanmışsa da yaşlanmanın epididimal fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştırmada yaşa bağlı hormon düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar olduğundan köpek modelinin uygun olmadığı düşüncesi geçerlidir.

Köpek epididimi primer hücre kültürleri için mükemmel bir kaynak olup, kültür hücreleri epiteloid morfoloji olarak adlandırılan özel karakteristikler gösterirler. Örneğin doku ısıya (37°C) maruz bırakıldığında yalnız Ce5/CD52 mRNA düzeylerinde hızlı ve dönüşümsüz olarak azalma olduğu saptanmıştır. Hücrelerin transkripsiyonel ve translasyonel inhibitörler ile iyileştirilmesi sabit Ce5/CD52 mRNA düzeylerinin transkripsiyon sonrasında kontrol edilebildiğini göstermiştir. Primer hücre kültürlerinin asıl sorunu sınırlı proliferatif potansiyelidir. Sorun epitelden retrovial enfeksiyon ile ölümsüz hücre populasyonu farklılaştırılarak çözülebilir. Köken aldığı doku ile karşılaştırıldığında Ce1mRNA düzeylerinde azalma ve Ce +mRNA düzeylerinde ise artış gözlenmiştir. Nükleer androjen ve östrojen reseptör düzeylerinde ise farklılık olmaz. Böylece in-vitro promoter çalışmaları ve diğer deneysel, hormonal, ilaç ve toksisite etkisini araştıran çalışmalar için kalıcı bir yapı olarak uygun bir araç görevi görür.

Sonuç olarak; köpek modeli epididimal gen ekspresyonu için iyi bir modeldir. Gerçekte memeli erkek üreme proteinlerinin karakteristiğinde yüksek düzeyde ard arda gelen ayrılmalar bulunsa da tüm memeli türleri içinde köpek insana en yakın türdür. Üçyüzden fazla modern köpek türü olduğu düşünülürse, moleküler düzeyde epididimal fonksiyonları araştırmak için Ce cDNA ve hücre kültürleri yoluyla Ce mRNA düzeylerindeki farklılıklar araştırılarak idiopatik erkek infertilitesinde epididimin rolü ortaya konabilir.

Özetleyen
Op. Dr. Uğur Saraçoğlu
S.S.K Okmeydanı Eğitim Hastanesi
1. Üroloji Kliniği

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/andrology

ISIR
http://www.urolog-nl/isir

Spermatology
http://numbat.murdoch.edu.au/spermatology

ESIR
http://www.esir.com

İnfertil erkeklerin testislerinde makrofajların varlığı, sayısı ve dağılımı

Monica B.Frungieri, Ricardo S.Çalandra, Livia Lustig, Viktor Meincke, Frank M.Köhn, Hermann-Josef Vogt, and Artur Mayerhofer.
Fertility and Sterility; 78(2):298-306, August 2002

Memelilerin hepsinde olmasa da çoğunun testislerinde makrofajlar ve lökositler bulunur. Fetal hayatta gonadlara ulaşan monositler testiküler makrofajların ana kaynağıdır; fakat makrofajların sayısı ve fonksiyonları büyük ölçüde lokal çevre tarafından belirlenir.

İnsan testisi ile ilgili ilk morfolojik çalışmalar, interstisyumda ve zaman zaman seminifer tübüllerin lamina propriyasında makrofajların varlığını gösterilmiştir. Bu hücrelerin testis fonksiyonlarındaki fizyolojik önemi bilinmemekle birlikte immünolojik kontrol, immün düzen ve dokunun yeniden şekillenmesi ile ilgili görülmektedir. Makrofajlardan salınan ve sayıları 100'ü aşan sekresyon ürünü tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalar, sitokinler ve 25-hidroksikolesterol gibi testiküler makrofaj ürünlerinin Sertoli hücreleri ve spermatogenik hücrelerdeki gibi Leydig hücre gelişimi ve steroidogenezdeki spesifik etkilerini göstermiştir. Bu sonuçlara rağmen spermatogenik defekt sonucu gelişen erkek infertilitesinde makrofajların rolü bilinmemektedir.

Erkek infertilitesi konjenital, infektif, vasküler, immünolojik ve otoimmün sebeplerle oluşabilmektedir. Vakaların % 40-50'sinde sebep bilinmemektedir. Çalışmada testiküler fonksiyonların lokal düzenleniminde etkili hücresel faktörleri ve bunların infertilitenin patofizyolojisindeki muhtemel rolünü tespit etmeyi amaçladık. Bu sebeple testiküler biyopsilerde makrofaj morfolojisi, sayısı, dağılımı ile birlikte makrofajların sekretuvar ürünlerinin bozulmuş spermatogezin devamı ve/veya patogenezindeki etkilerini araştırdık.

Materyal ve Metod

Yaşları 28-37 arasında değişen ve fertilite problemi olan yetişkin erkeklerin testiküler biyopsileri; belirgin değişim izlenmeyen (n=7), sadece Sertoli hücre sendromu (SCO) (n=7), ciddi hipospermatogenez ve germ hücre arresti (GA) (n=9) ve mikst atrofi sendromu gruplarına ayrılmıştır. FSH değerleri her grup için değerlendirilmiş. Testiküler biyopsilerden hazırlanan materyallerden LCM (laser capture microdissection) ve LPC (laser pressure catapulting) teknikleri ile immün boyalı hücreler toplanarak immünhistokimyasal ve RT-PCR (reverse transcriptase polimerase chain reaction) kullanılarak analiz edilmiş. Her testiküler bölümde toplam makrofajlar, tübüler duvardaki makrofajlar ve tübüler lümendeki makrofajların varlığı değerlendirildi ve seminifer tübül bölümleri sayıldı.

Sonuçlar

Bütün örneklerin incelenmesinde lizozom markeri CD68 makrofajlarda tespit edilmiş. Makrofajlar genellikle interstisyumda yerleşmişler fakat seminifer tübüllerin duvarında ve içinde de bulunmuşlardır. İnsan testislerinde bulunan CD68 immünreaktif makrofajlardan bazıları CD163 için de pozitif boyanmış. RT-PCR analizleri CD68 immünreaktif makrofajlarda CD68, CD163, IL-1α, IL-1β ve TNF-α gen ekspresyonlarını göstermiştir. CD68(+) makrofajlar, morfolojik değişiklik göstermeyen normal biyopsiler ile karşılaştırıldığında GA ve SCO sendromu biyopsilerinde yükselmiştir; GA ve SCO sendromunda total testiküler makrofajların sayısı normal bölümlerle karşılaştırıldığında ikiye katlanmış, MA biyopsilerinde sayı değişmeden kalmıştır. SCO ve GA sendromunda peritübüler makrofaj sayısı normal bölümlerden 3 kat fazladır. GA ve MA sendromlarında intratübüler makrofajlar normal biyopsilerde bulunandan 6 kattan daha fazladır.

Tartışma

İnsan testislerindeki CD68 ve CD163 immünreaktif markerlerinin varlığı ve salınan IL-1 ve TNF-α inflamasyon sitokinleri ve özellikle seminifer tübüllerin lümeninde yerleşmiş makrofajların sayısı, germ hücrelerinin komplet yokluğu veya hipospermatogenezli testislerde belirgin olarak artmıştır; bu da makrofaj ve/veya onların sekretuvar ürünlerinin erkek infertilitesinin sebepleri arasında yer alabileceğini gösterir. Bu çalışma insan testislerinde CD68 ve CD163 (+) makrofajların varlığını gösteren ilk yayındır.

CD68 insan makrofajları için yüksek spesifitede marker olarak bulunabilmektedir. Granülositler, miyeloid, lenfoid, epitelyal, fibroblastik, miyositik, melanositik ve germ hücreleri ile çapraz reaksiyon yapmadan makrofajları tanımlamadaki spesifitesi Fallini ve ark. tarafından daha önceden gösterildi. İnsan testislerinde bulunan CD68 immünreaktif makrofajların bazıları CD163 ile boyanır. Bu farklılık değişik orijin, maturasyon derecesi ve/veya testiküler makrofaj popülasyonunun aktivasyonu ile ilişkili olabilmektedir.

Bu çalışmada seminifer tübüllerin duvarında ve interstisyel kompartmandaki mast hücreleri ve makrofajlar arasında sıkı anatomik yakınlık gösterilmiştir. Mast hücreleri ve makrofajlar arasındaki etkileşim fibroblast proliferasyonu ve kollajen oluşumunu başlatarak sonuçta GA ve SCO sendromlu hastaların tübüler duvarlarında fibrotik değişikliklere yol açabilir. Makrofajların ve onların sekretuvar ürünlerinin steroidogenez ve Sertoli hücre aktivitesindeki düzenleyici rolüne ilave olarak, testiküler makrofajlar hem proinflamasyon hem de anti-inflamasyon sitokinleri sekrete eder ve doku morfogenezinde ve fonksiyonlarında önemli derecede arttırıcı ve/veya arındırıcı rolü vardır.

Sonuçlar, spermatogenezi bozuk erkek testislerinde makrofaj sayısının yükseldiğini gösterilmiş. Patolojik durumlarda tespit edilen testiküler makrofajların sayısının yükselmesine FSH değerinin serumda belirgin oranda yükselmesi eşlik eder. Bununla beraber insanlarda FSH ve makrofaj arasındaki ilişki açık değildir. SCO, GA ve MA sendromlu hastalarda artan sayıda peritübüler ve intratübüler makrofajların bulunması, bu sendromlu infertil erkeklerin testislerindeki makrofajların spermiofaj rolünü gösterir.

Özetle, anormal spermatogeneze sahip testislerdeki CD68 makrofajların sayı ve dağılımındaki değişiklikler tam olarak açıklanamamış olsa da, bu çalışmadaki sonuçlar belirtmektedir ki; testiküler makrofajlar direkt (fagositoz yoluyla) yada indirekt yoldan (salgıladıkları maddelerle gerçekleşen parakrin etkileri sayesinde) steroidogenez, Sertoli hücre aktivitesi ve/veya germ hücre ömrü ve sonuç olarak insan testislerindeki infertilitenin patogenez ve devamında rol almaktadır.

Çeviren
Dr. Özcan Kılıç
Doç. Dr. Önder Yaman
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Normospermik infertil erkeklerdeki artmış sperm nükleer DNA hasarı

Ramadan A. Saleh, MD, Ashok Agorwal, phD
Fertility and Sterility, vol: 78, no: 2, August, 2002

İnfertil çiftlerin % 50'sinde erkek faktörü rol oynamaktadır. Erkek infertilitesinin fizyopatolojisi ise henüz tam olarak anlaşılmamış ve bu konuda uygulanmakta olan tanısal metodlar da sperm disfonksiyonunun ardında yatan nedenleri henüz tam olarak ortaya koyamamıştır. Pratikte en sık başvurulan ve ışık mikroskobu ile birçok laboratuar tarafından yapılan rutin sperm analizi ile, spermin fonksiyonel defektini saptamak oldukça güçtür. Standart semen analizi subjektif bir yöntem olup, sonuçlar inceleyen kişiye bağlı olarak da değişkenlik gösterebilir. Bunun yanında inceleme öncesindeki cinsel perhiz süresi, ateşli hastalık, stres ve örneğin toplanması esnasındaki teknik problemler de sonuçları etkilemektedir.

Standart sperm analizi bu dezavantajlarına rağmen, azoospermi gibi kesin infertilite sonuçlarını saptayabilmekte ve tekrarlayan analizler sonucu anormal bulguların saptanması ile de erkek faktörünü ortaya koyabilmektedir. Birçok olguda ise tekrarlayan standart sperm analizleri sonucu anormal bir bulgu saptanamamakta ve kişinin eşinde de patoloji saptanmadığında, çiftler "idiopatik" veya "açıklanamayan" infertilite olarak kabul edilmektedirler. Diğer bir ifade ile infertil çiftlerin değerlendirilmesinde standart sperm analizi ile mevcut klinik durum nadiren tam olarak siyah ya da beyaz olarak ifade edilebilir.

Sayı, motilite ve morfoloji bozukluğu gibi anormal sperm parametreleri saptanan infertil erkeklerde, artmış sperm nükleer DNA hasarının mevcudiyetini gösteren birçok çalışma yapılmış ise de; standart sperm analizi ile sperm parametrelerinde herhangi bir anormallik saptanmayan infertil erkeklerdeki sperm nükleer DNA hasarı konusunda bir araştırma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı,ı standart sperm parametreleri normal olan infertil erkek popülasyonundaki sperm nükleer DNA hasarı düzeyini değerlendirerek bunu anormal sperm parametreleri olan erkekler ve fertil erkeklerdeki düzeyler ile karşılaştırmaktır.

Çalışmada infertil grubu eşleri normal olan ve sperm analizlerinde parametreleri WHO kriterlerine göre normal olan 21 erkek ile sperm analizlerinde en az bir parametrede anormallik saptanan 71 erkek oluşturmaktadır. Fertil grupta ise son 12 ay içinde çocuk sahibi olmuş ve fizik muayeneleri normal olan 16 erkek bulunmaktaydı. Tüm olgularda standart sperm analizlerine ek olarak "sperm kromatin yapısı analizi" yapılarak DNA hasarlı hücre popülasyon oranı, % DFI (DNA Fragmantasyon İndeksi) olarak ifade edilmiş.

Fertil grupta saptanan en yüksek % DFI değeri % 24 olup bu değer, infertil olguların düşük (<% 24) ve yüksek hasarlı (>% 24) olarak ikiye ayrılmasında da eşik değer olarak kullanılmış. Standart sperm analizlerinde fertil gruptan olan 16 erkeğin sadece birinde (% 6) sayı ve hareket azlığı (10 milyon, % 40 motil) saptanmış.

İnfertil gruptaki 92 olgunun 71'inde (% 77) standart analizde en az bir parametrede anormallik mevcutmuş. İnfertil gruptaki diğer 21 olgu ise WHO kriterlerine göre normal parametrelere sahipmiş (% 23). Sperm DNA hasarı açısından değerlendirildiğinde ise, bu son 21 olgunun 9'unda (% 43) DFI oranı % 24'ün üzerinde iken, en az bir sperm parametresinde anormallik olan infertil gruptaki diğer 71 olgunun ise 44'ünde (% 62) DFI % 24'ün üzerinde imiş. İnfertil grupta, standart parametreler açısından normal ve anormal olarak sınıflanan bu iki grup arasındaki % DFI oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş.

Fertil grup ile normal sperm parametrelerine sahip infertil erkekler arasında sperm parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaz iken, %DFI oranları ise anlamlı olarak farklı imiş (p=0.2). Yine, infertil gruptaki anormal sperm parametreli erkeklerdeki % DFI oranları da, aynı gruptaki normal parametreli erkeklere ve fertil gruptakilere oranla anlamlı olarak fazla imiş (sırasıyla: p=0.2 ve p<0.001). Özellikle bu son bulgu, anormal sperm parametreli erkeklerdeki DNA hasarlı hücre sayısının ciddi boyutlarda olduğunu ortaya koymaktadır ve bu durum, ICSI yapılacak olan olgularda hasarlı DNA transferi açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak infertilitede erkek faktörü açısından prognostik değerlendirme yaparken, DNA hasarlı hücre sayısının araştırılması standart sperm analizine göre çok daha gerçekçi saptamalar yapma imkanı vermektedir. Sperm parametrelerinde anormallik saptanmayan infertil erkeklerde de, önemli oranlarda DNA hasarlı sperm saptanmaktadır. Dolayısıyla, tekrarlanan sperm analizlerinde normal parametrelere sahip olduğu görülen infertil erkekler, sperm DNA analizi açısından değerlendirilmelidir. Böylece, standart sperm analizine göre "idiopatik" olarak gruplandırılmış bir çok olguda, bu test ile gizli kalmış sperm nükleer DNA hasarı ortaya çıkarılabilir ve tedavi planlaması buna göre değerlendirilebilir.

Doç. Dr. Tahir Turan
Pamukkale Üniversitesi
Üroloji Anabilim Dalı

Erektil disfonksiyonun tarihçesi

BJU International 2002; 90: 433-441

İmpotans terimi, cinsel ilişki için ereksiyonun sağlanmasının ve devam ettirilmesinin yetersiz olduğunu anlatmak için kullanılmıştır. Bu terim yüzyıllarca kullanılmış olmasına rağmen karışıklık yaratmamak için 1992'de erektil disfonksiyon ile değiştirilmiştir. Tarihi kaynaklarda yer aldığı şekliyle bu yazıda impotans terimi kullanılacaktır.

İmpotansın modern toplumlarla ilişkili bir hastalık olduğu düşünülür. Ancak tüm tarih boyunca impotansa ilişkin kayıtlar bulmak mümkündür. İmpotans, latincedeki "impotencia" kelimesinden köken alır ve güç eksikliği anlamına gelir. İlk olarak 1420'de Thomas Hoccleve (1370-1454) "De Regimine Principum" şiirinde kullanmıştır.

İlk Çağlarda İmpotans

Yazılı en eski kaynakda Hindistanda Sushruta'lı Samhita MÖ 8. yüzyılda impotansın istemli, konjenital, prekoks ve genital organların hastalığına bağlı olabileceğini yazmıştır. Çeşitli kaynaklarda değişik karışımlarla impotans tedavi edilmeye çalışılmıştır. Hintliler, Araplar, Çinliler, Mısırlılar ve Grekler tarih boyunca çeşitli karışımlarla impotansı tedavi etmeye çalışmışlardır. Yunan mitolojisinde çocukluktaki seksüel anksiyetenin adult dönemde impotansa neden olduğunu gösteren örnekler vardır. Hipokrat, impotansın uzun süre ata binenlerde gelişebileceğinden bahsetmiştir. Ortaçağda, impotansdan cadıları sorumlu tutmuşlardır. "The Malleus Maleficarum" (Cadıların Çekici) 1486'da cadı avcıları için yazılmış bir kitaptır ve cadıların erkekleri nasıl impotan yaptıkları anlatılmış bunun için yapılması gerekenleri belirtmiştir. 13. ve 17. yüzyıllar arasında impotans boşanmanın tek nedeniydi. Aslında impotan bir erkeğin evlenmesi kilisiye göre ölümcül bir günahtı. 19. yüzyılda impotansın nedeni mastürbasyona ve istemsiz ejakülasyona (bunu spermatorrhoea olarak adlandırmışlar) bağlı sperm kaybı olduğu düşünülmüş, bunun için aileleri bilgilendirici kitaplar yazarak çocuklarını bu şeytani eylemden uzak tutmaları gerektiği anlatılmış.

Bilim ve İmpotans

Leonardo da Vinci (1452-1519) penisin anatomisine ilgi göstermiştir. Peniste ereksiyonun hava tarafından sağladığı sanılmaktaydı; da Vinci, rijid penisin, içine dolan abondan kan nedeniyle kırmızı gözüktüğünü yazmıştır. 1573'de Varolio, iskiokavernöz ve bulbokavernöz kasların penis kökünü konstrikte ederek ereksiyon oluştuğunu yazmıştır. Regnier de Graaf (1641-1673) kadavralarda hipogastrik artre sıvı enjeksiyonunun ereksiyona yol açtığını gözlemlemiştir. Eckhar köpeklerde nervi erigentes'in elektriksel stimülasyonuyla ereksiyon oluşturmuştur. Lovén elektriksel stimülasyonun kavernöz doku arteriollerinde dilatasyon yaptığını göstermiştir. 19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında venöz oklüzyonun ereksiyonda baskın mekanizma olduğu düşünülmüş. 1933'de Howell arterial sistemin rolünü ortaya koymuştur. Aynı yıllarda Oswald Lowsey köpekte iskiokavernöz ve bulbokavernöz kas ablasyonu yapılınca ereksiyon olmadığını, bu kasların katgüt ile separe plikasyonu sonucu ereksiyonun kolaylıkla gerçekleştiğini ve plikasyonun sık aralıklı yapılmasının priapizme neden olduğunu göstermiştir.

Endokrinoloji, Transplantasyon ve Testosteronun Keşfi

Penil ereksiyonun endokrinolojisi hakkında ilk çalışma Brown-Séquard (1817-1894) tarfından yapılmıştır. Köpek testis ekstresini kendisine enjekte eden Brown-Séquard, fizik ve mental beceride artış, daha kuvvetli idrar akımı ve konstipasyonun kaybolduğunu yazmıştır. 1902'de Ancel ve Boulin tavşanlarda ductus deferensi bağlamışlar ve seminal epitelde atrofi olduğunu gözlemlemişler. Leydig hücreleri bu durumdan etkilenmemekte ve tavşanların çoğunun seksüel aktivitesi artmaktaymış. Eugen Steinach (1861-1944) vasoligasyonu çeşitli hayvanlarda yapmış ve bu operasyon 1920'lerde kendi adıyla popüler olmuştur. Sigmund Freud ve William Yeats'in de bu operasyondan kendilerine yaptırdıkları yazılmıştır. 1918'de Serge Voronoff (1866-1951) maymun testisinin erkeklere imlpantasyonunun erkekleri "gençleştirdiğini" bildirmiştir. 1935'de Hollanda'da yeni bir hormon tanımlanmış ve buna testosteron (testo=testes, ster=sterol, one=ketone) denilmiştir. Aynı yıl hormon sentetik olarak üretilmiştir.

Afrodizyaklar

Adını yunan aşk tanrısı Aphrodite'den alan ve libidoyu arttırmak için kullanılan ilaçlardır. Romalılar ve çinliler erektil disfonsiyon tedavisi için çeşitli hayvanların penisinden ve kanından çeşitli yemekler ve kremler yapmışlar. Aristho, cantharides'den afrodizyak olarak bahseden ilk kişidir. Aktif madde cantharidin spanish fly diye bilinen bir böcekten ekstrakte edilerek afrodizyak olarak kullanılmıştır.

Protezler

Organik impotanslı hastaların tedavisinde en çok kullanılan yöntem protez implantasyonudur. Nicolai Borgoras, kaburga kemiği kullanarak ilk penil rekonstrüksiyonu yapmıştır. Çoğu hayvanda penisde kemik bulunur. (os penis) Bu kemik, köpeklerde üretra için bir kanal oluşturmada görev alırken ayılarda ve kurtlarda zayıf erektil dokulara yardımcı olarak ereksiyonun sağlanmasına katkıda bulunur. 1950'de Scardino sentetik materyal implatasyonu yapmıştır. 1966'da Beheri her kavernöz cisme birer adet polietilen protez yerleştirmiştir. 1973'de Small silikon implantları intrakavernöz cisme yerleştirmiştir. Aynı yıllarda Scott şişirilebilir (inflatable) silikon silindirlerden oluşan bir protez geliştirmiştir. Son zamanlarda bağımsız erekte olabilen protezler Flexiflate ve Hydroflex uygulamaya girmiştir.

İmpotans İçin Yeni Tedaviler

Son 40 yılda impotans tedavisi için bulunan yeni tedaviler giderek artmıştır. Geddings Osbon 1970'lerde bir vakum cihazı ile ereksiyonu sağlamıştır ve 1982'de ErecAid adıyla FDA onayı alınarak hastalara uygulanmaya başlanmıştır. Ronald Virag 1980'de intrakavernöz papaverin injeksiyonunu tanımlamıştır. İlk anti-impotans ilaç olan alprostadilin lokal injeksiyon formu 1995'de piyasaya çıkmıştır. 1991'de sildenafil sitrat ile kardiak hastalığı olanlarda yapılan bir çalışmada yan etki olarak ereksiyon oluştuğunu gözlemleyen araştırmacılar 1998'de FDA onayı alarak bu ilacı Viagra ismiyle piyasaya sürmüşlerdir. Son olarak da daha kısa sürede ereksiyon sağlayan ve daha az yan etkisi olan apomorfin kullanılmaya başlanmıştır.

Sonuç

Son çalışmalarda dünya çapında 152 milyon erkekde impotans olduğu tesbit edilmiştir ve 25 yıl içinde bu sayının iki katına çıkacağı düşünülmektedir. (23) Farmasötik pazarında 1998 - 2002 yılları arasında impotans ilaçlarının satışının 880 milyon dolardan 4 milyar dolara çıkması bekleniyor. (24) İmpotans tarihi birkaç yıl öncesine kadar impotansın psikolojik ve doğa üstü nedenlere bağlandığını gösterirken artık bugün hasta ve doktorların tedavi için çeşitli seçenekleri mevcuttur.

Dr. Uğur Boylu, Dr. Cengiz Miroğlu
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Pfizer'e bültenin çıkarılmasına katkıları için teşekkür ederiz. AB