ANDROLOJİ BÜLTENİ

Türk Androloji Derneği Yayın Organı Üç Ayda Bir Yayınlanır **Şubat 2003 Sayı 12**

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL 1992)

Türk Androloji Derneği
Yayın Organıdır.

Üç ayda bir yayımlanır

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

Türk Androloji Derneği Adına
Sahibi
Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu

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

Reklam ve Halkla İlişkiler
Deniz Zambak

Mizanpaj ve Dizgi
Ayfer Eryeşil
Arzu Deniz Ölmez

Film ve Montaj
Osman Damlıca

Hazırlık Baskı
Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.



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

EDİTÖRDEN

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

Androloji Derneği'nin Eğitim ve Bilgi Üretmedeki Yeri

Türk Androloji Derneği androloji konusundaki uygulamalarda uluslar arası normların geçerli kılınması için tüm yurtta eğitim toplantıları düzenlemektedir. Ankara-İzmir toplantılarını takiben, üçüncü toplantı nisan ayında Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölge ürologlarının katılabileceği Elazığ'da olacaktır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri Androloji Derneklerinin guidline'larının ışığında, tüm ülkede standardizasyon sağlanmaya çalışılacaktır.

Eğitim faaliyetleri yanında Türk Androloji Derneği bilgi üretiminde de ulusal politikalar belirleme çabasındadır. Türkiye'nin geçen yıl bilgi üretmede 9.303 yayın ile 25. sıradan 22. sıraya yükseldiği bilinmektedir. Bu hızlı yükselişe katkıda bulunmak amacıyla Türk Androloji Derneğinin ulusal bilim ve teknoloji politikasını içeren bir kitapçık önümüzdeki haftalarda elinize geçecektir.

Androlojinin yan dal uzmanlığı için komisyonun kurulduğunu ve bu komisyonun standartları saptamaya yönelik çalışmalarının başladığını biliyoruz. Bu çalışmaları dernek yakından takip etmektedir ve dernek olarak; görüşünü komisyona bildirme isteğindedir.

Haziran ayı Ulusal Androloji Kongresi ile bu sezonun eğitim açısından en önemli günlerini oluşturacaktır. Bu kongreye tebliğle katılımınız kongrenin akademik programının güçlenmesini sağlayacaktır.

Gelecek bültende yeniden sizlere hitap etmek ve haziran ayında görüşmek dileğiyle.

Diğer penis şekil bozuklukları ve tedavisi (Kongenital penil kurvatür, Peyroni hastalığı ve mikropenis dışındaki)

Molecular Human Reproduction
Vol.8, No.10 pp.984-991, 2002

Peniste şekil bozukluklarının büyük çoğunluğunu konjenital penil kurvatür, Peyroni hastalığı ve mikropenis oluşturmaktadır. Ancak bu hastalıklar dışında fimozisten difallusa kadar, hipospadiastan vezikal ekstrofiye kadar bir çok hastalık peniste şekil bozukluğu ile birlikte olabilir veya bu hastalıklar tedavi edilirken peniste şekil bozukuluğuna iyatrojenik olarak sebep olunabilir. Bu derlemede bu patolojilerin bir kısmından söz edilecek ve tedavileri sırasında dikkat edilmesi gereken durumlara işaret edilecektir.

1. FİMOZİS: Doğumda erkek çocuklarının çoğunda glans ile prepisyum arasındaki doğal yapışıklıktan dolayı fizyolojik bir fimozis vardır ve sünnet derisi çoğunlukla retrakte edilemez. Yaşamın ilk 3-4 yılında penis büyüdükçe prepisyumun altında smegma birikir ve sünnet derisi ile glans birbirinden ayrılır ve erkek çocukların % 90'nında prepisyum retrakte olurken, 17 yaşında % 1'i fimotik kalır (1). Ayrıca uygun şekilde sünnet edilmeyen çocuklarda da fimozis görülebilir. Patolojik fimozisin etyolojisinde kötü hijyen ve enfeksiyon vardır. Ayrıca fizyolojik olan fimozisin yanlış bilgi olarak zorla açılması da gerçek fimozise yol açabilir. Tedavisinde 4-5 yaşlarında lokal kortizonlu kremler yararlı bulunmuştur (2). Kesin tedavisi dorsal kesi ve/veya sünnettir.

2. PARAFİMOZİS: İyatrojenik bir patoloji olup, çocuğun ailesi veya doktoru tarafından prepisyumun retrakte edilmesi ve tekrar eski pozisyonuna alınamamasıdır. Önce glansın lenfatik, sonra venöz drenajı bozulur. Arteriyel drenaj en son etkilenir ve glans nekrozuna yol açabilir. Tedavide erken müdahale önemlidir. Erken dönemde manüel düzeltme, geç dönemde ise dorsal kesi ve/veya sünnet yapılmalıdır.

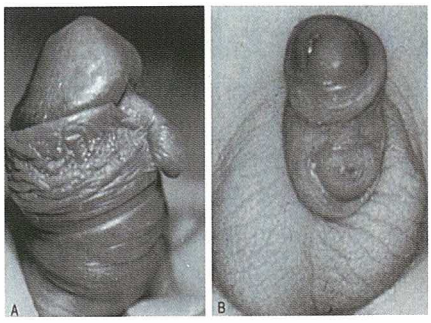
3. PARAMEATAL KİST: Konjenital olabileceği gibi, sünnet veya hipospadias onarımı sonrası subkütan dokuda kalan epitel adacıklarının kistik hal alması sonucu da oluşabilir. Genellikle penil rafede eksternal mea ağzında görülür. Tedavisi basit cerrahi eksizyondur.

4. PENOSKROTAL TRANSPOZİSYON: Doğuştan skrotumun bifid bir şekilde penisin üst kısmında yer almasıdır. Genellikle kordi ve proksimal hipospadias ile birliktedir. Diğer ürogenital anomalilerle birlikte olabileceği için renal US ve VCUG yapılmalıdır (3). Önce hipospadias onarımı, 6 ay sonra skrotoplasti önerilmektedir (4). İzole olgularda ideal cerrahi zamanı doğumdan sonra 6-12. aylardır. Cerrahide iki hemiskrotum arasına vertikal, üst lateral bölümlerine çepeçevre insizyon yapılır ve penis radiksine yapılan insizyonla basit bir şekilde penis yukarı, skrotum ise aşağı alınır ve insizyonlar sütüre edilir. Alternatif bir teknik Kolligian ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (5). Bu teknikte penis radiksinin dorsalinde bir pencere (button-hole) oluşturulur, penis cildi deglove edildikten sonra penis bu pencereden yukarı alınır ve tekrar penil cilt içerisine yerleştirilir, böylece skrotoplasti yapılmadan penis yukarı alınmış olur.

5. EKSTOFİ-EPİSPADİAS KOMPLEKSİ: Bu konjenital hastalıkta kısa ve kalın penis (Anterior korporeal uzunluk normale göre % 50 daha kısa, posterior korporeal uzunluk normal veya % 30 daha kısa, posterior korporeal genişlik artmış, posterior interkorporeal mesafe artmıştır), penil deformite (Dorsal kordi % 77, bilateral rudimenter korpus % 14, unilateral rudimenter korpus % 9) ve dorsal mea ile glansta yaygın skar alanları gibi penil patolojiler görüldüğü gibi, hastalığın ehil olmayan ellerde onarımı sırasında da birçok penil deformite gelişebilmektedir (6).

Bu nedenle cerrahi onarım yapılırken hastanın ilerideki seksüel yaşamı göz önünde bulundurularak penil patolojiler mümkün olduğunca düzeltilmelidir. Onarımda genellikle modifiye Cantwell-Ransley ve Mitchell yöntemleri kullanılır (7). Onarım yapılırken dikkat edilecek noktalar şöyle sıralanabilir: 1. Suprapubik Z insizyonu ile penil suspasuvar ligamentler kesilip dorsal kordi tamamen temizlenmelidir. 2. Üretral oluk (groove) mümkün olduğunca uzatılmalıdır. 3. Birbirinden ayrık olan kruslar orta hatta yaklaştırılmalıdır. 4. Adölesan dönemde ona-

rım yapılıyorsa penisi daha da kısaltmamak için kurvatür düzeltilmesinde plikasyondan kaçınılmalı ve greftleme yöntemleri tercih edilmelidir. 5. Penisi örtecek cilt yetersiz kalırsa, penis radiksine Z insizyonları yapılarak cilt taşınmalıdır. 6. Onarılamayacak düzeyde küçük ve dismorfik penisi olanlarda aile ile konuşarak cinsiyet tayini yapılmalıdır.



Şekil 1.



Şekil 2.

6. PENİL TORSİYON VE KOMPLEKS PENİL DEFORMİTE: Penis şaftının rotasyon anomalisidir. Torsiyon hemen daima sola olmaktadır. Hipospadias ve dorsal hood deformitesi ile birlikte olabilir. Sünnetten önce farkedilmeyebilir. Torsiyon 60-90 dereceden az ise tedavi edilmeyebilir. Hafif formlarda penis cildinin deglove edilmesi ve ye-niden sütüre edilmesi yeterli olabilir. Bu manevra ile düzelme yeterli değilse, penis radiksindeki disgenik fibröz bantlar kesilip temizlenmelidir. Torsiyon kurvatürle birlikte (kompleks penil deformite) "asimetrik tunika albuginea eksizyonu" ile tedavi edilebilir (8,9). Ayrıca bu yönteme ek olarak penis şaftı dorsalden pubik semfize fikse edilebilir (10).

7. WEB'Lİ (PERDELİ) PENİS: Skrotum cildinin penis dorsaline doğru uzanması sonucu oluşan konjenital bir hastalıktır. Penis ile skrotum arasında fibröz bantlar vardır. Bu çekilmelerden dolayı penis skrotuma gömülüdür ve yanlışlıkla mikropenis olarak yorumlanabilir. Tedavide fibröz bantlar transvers kesilir, penis şaftı skrotumdan uzaklaştırılır ve insizyonlar vertikal kapatılır. Penisi örtecek cilt yetersiz kalırsa prepisyumdan flepler kaydırılabilir.

8. GÖMÜLÜ PENİS (CONCEALED, BURIED, HIDDEN PENIS): Penisin suprapubik yağ dokusu ile kamufle edilmesidir. Konjenital olabilir veya sünnet sonrası (trapped penis) ortaya çıkabilir. Konjenital formunda dartos fasyasının inelastik olması sorumludur. Obez çocuk ve adölesanlarda suprapubik yağ dokusunun fazlalığı da penisin gömülmesine neden olabilir. Yanlışlıkla mikropenis olarak yorumlanabilir. Yağ dokusunun geriye itilmesi ile gerçek penis boyutu ortaya çıkmaktadır. Tedavi zamanlaması ve endikasyonları tartışmalıdır. Tedavide, penis dorsalindeki yağ dokusu ve fibröz bantlar kesilerek temizlenir, dorsal penil subkütan dokular pubis fasyasına fikse edilir, skrotal subkütan dokular penis ventraline sütüre edilir (11). Penoskrotal "Z plasti", liposuction veya suspansör ligament diseksiyonu da yapılabilir (12).

9. HİPOSPADİAS VE MEGAMEATUS İNTAK PREPUS: Hipospadias tedavisi ortoplasti, üretroplasti, meatoplasti, glanüloplasti ve penisin düzgün bir şekilde cilt ile kapatılması aşamalarından oluşmaktadır. Bu aşamalardan da anlaşılacağı gibi hipospadias onarımının önemli bir kısmı penisin kozmetik ve fonksiyonel olarak mükemmel olmasına yöneliktir. Onarım zamanlaması sürekli tartışılan bir konu olup, daha önceleri 4-5. yaşlar optimal kabul edilirken, bugün için 6-12. aylar iyi bir zamanlama olarak kabul görmektedir. Yaş arttıkça komplikasyon oranı artmaktadır. Onarım öncesi androjen kullanımı tartışmalı olmakla birlikte, androjenlerin penisi büyüterek operasyonu kolaylaştırdığı da bir gerçektir. Hipospadiasta en sık görülen penis şekil bozukluğu kordi olup, penil cildin serbestleştirilmesi, Nesbit plikasyonu, multiple paralel plikasyon, dermal greft, tunika vaginalis grefti ve medial rotasyon gibi tekniklerle düzeltilir (ortoplasti).

Burada dikkat edilecek konu, penisin aşırı derecede kısaltılmaması ve kurvatürün ileri yaşlarda nüks etmemesi için çaba harcanmasının gerekliliğidir. Hipospadiasın bir varyantı olan megameatus intak prepus tedavisinde Piramid yöntemi ile mükemmel kozmetik görünüm elde edilmektedir.

10. SÜNNET HATALARI: Yeni doğanlarda sünnet komplikasyonları gelişmiş ülkelerde % 0.2-3 oranında bildirildiğine (13) göre, ülkemizde sünnetlerin çoğunluğunun ehliyetsiz ellerde yapıdığı düşünülürse komplikasyon oranlarının daha fazla olacağı da açıktır. Sünnet komplikasyonları kanama, yara infeksiyonu, penil adezyonlar, fazla veya yetersiz deri eksizyonu, sekonder fimozis, penis gömülmesi (trapped penis) ve glans, üretra ile penis şaftının yaralanması ve Galloping gangreni olarak sıralanabilir. Penisin gömülmesi (trapped penis), genellikle obez veya hidrosel, skrotal ödem ve inguinal herni gibi ek patolojileri olan

çocuklarda görülür. Tedavisi primer hastalığın tedavisi+gömülü penis tedavisi (daha önce anlatıldı) şeklinde yapılır. Glans kesisinde komplike mikrocerrahi yöntemlere gereksinim yoktur ve ilk 8 saat içerisinde makroskopik olarak sütüre edildiğinde iyi sonuçlar alınmaktadır. Lazer ile oluşan şaft nekrozunun optimal tedavisi yoktur, bilateral orşidektomi+dişi sekse dönüştürme veya penil rekostrüksiyon(?) düşünülebilir.

11. PENİL LENFÖDEM

A. Konjenital: Milory hastalığında erken, Meige hastalığında ise geç dönemde penil lenfödem ortaya çıkar. Tedavide önce izlem yapılır, rezolüsyon görülmezse cerrahi olarak Buck fasyası ile penil cilt arasındaki dokular eksize edilir. Cilt eksizyonu gerekirse, penis flap veya greftlerle kapatılır.

B. Filariazis: Etkeni Wuchereria bancrofti'dir. Yaklaşık 120 milyon insan etkilenmekte ve % 40'ı Hindistan'da görülmektedir. Penil lenfödemin artışında süperinfeksiyonların rolü fazla olduğundan yara temizliği ve antibiyoterapi ile lenfödem azaltılabilir. Erken dönemlerde Dietilkarbamezin, Ivermectin ve Albendazol ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Geç dönemde doku esizyonu + deri greftleri ile penil rekostrüksiyon yapılabilir.

12. DİFALLUS (ÇİFT PENİS):

Küçük aksesuar bir penisten (glanüler tip), komplet duplikasyona (glans+şaft) kadar değişen bir spektrum göstermektedir. Glanüler tip Resim 1'de, Komplet formu ise Resim 2'de gösterilmiştir. Literatürde 70'e yakın olgu sunusu vardır (14-23). Ülkemizden birisi Kocaeli Üniversitesi'nden (17), diğeri İstanbul Tıp Fakültesi'nden (Koçak T. Kişisel görüşme) olmak üzere iki olgu bildirilmiştir. Penisler genellikle yan yana olup eşit büyüklükte değildir. Olguların bir kısmında her bir peniste tek kavernöz cisim ve tek üretra bulunurken diğerlerinde çift kavernöz cisim ve tek üretra vardır. Difallus genellikle hipospadias, bifid skrotum, mesane duplikasyonu, renal agenezi veya ektopi, pubis diastazı, anal ve kardiak anomaliler gibi ek patolojiler ile birliktedir. Mesane tek veya duplike olabilir. İki penis+üç üreta birlikte olabilir (21). Tanıda penil US ve pelvik-penil MR anatomik detayları göstermesi bakımından önemlidir. Ek patolojileri saptamak için abdominal US, VCUG, üretrosiskopi gibi tanısal girişimler gerekli olabilir. Patoloji geniş bir spektruma yayıldığından, standart bir tedavi modalitesi yoktur. Her olgu ayrı olarak ele alınmalı ve öyle tedavi edilmelidir. Bazı olgularda basit rudimenter bir glans eksizyonu yeterli iken, bazılarında kompleks mikrocerrahi yöntemlere gereksinim olabilir. Huang ve arkadaşları (23) bir peniste kavernöz cisimleri iyi üretrası kötü, diğer tarafta tam tersi bulunan bir olgudaki mikrocerrahi yöntemle sağlam kavernöz cisimlerin diğer üretra üzerine transferini bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Oster J. Further fate of foreskin: Inci-dence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. Arch Dis Child, 43: 200-203, 1968.

2. Monsour MA, Rabinovitch HH, Dean GE. Me-dical management of phimosis in children: Our experience with topical steroids. J Urol, 162: 1162-1166, 1999.

3. macKenzie J, Chitayat D, McLorie G. Penosc-rotal transposition: A case re-port and rewiev. Am J Med Genet, 49: 103-105, 1994.

4. Germiyanoglu C, Ozkardes H, Altug U, Erol D. Reconstruction of penoscrotal transposition. Br J Urol, 73:200-205, 1994.

5. Kolligian ME, Franco I, Reda EF. Correction of penoscrotal transposition: A novel approach. J Urol, 164: 994-999, 2000.

6. Silver RI, Yang A, Ben-Chim J et al. Penile length in adulthood after extrophy reconstruction. J Urol, 158: 999, 1997.

7. Zaontz M, Steckler RE, Shortliffe LM et al. Multicenter experience with the Mitchell techni-que for epispadias repair. J Urol, 160: 1972, 1998.

8. Slawin KN, Nagler HM. Treatment of congenital penile curvature with penile torsiyon: A new twist J Urol, 147: 152-154,1992.

9. Belgrano E, Liguori G, Trombetta C, Siracusano S. Eur Urol, 38:172-176, 2000.

10. Elder JS. Penile torsiyon. In Frank JD, Synder HM III (eds): Operative Pe-diatric Urology, 2nd ed. London. Churchill Livingstone, 2002.

11. Smuelders N, Wilcox DT, Cuckow PM. The bu-ried penis: An anatomical approach. BJU Int, 86: 143, 2000.

12. Shenoy MU, Srinivasan J, Sully L, Rance CH. Buried penis: Surgical correction using liposuction and realignment of skin. BJU Int, 86: 527, 2000.

13. Christakis DA, Harvey E, Zerr DM et al. A trade-off analysis of routine newborn circumcision. Pediatrics, 105: 246, 2000.

14. Azmy AF. Complete duplication of the hindgut and lower urinary tract with diphallus. J Pediatr Surg 1990 Jun; 25(6):647-9

15. Karna P, Kapur S. Diphallus and associated anomalies with balanced autosomal chromosomal translocation. Clin Genet 1994 Aug;46(2):209-11

16. Huang WY, Eid AE, Cheng KX. Di-phallus in an adult: microsurgical treatment- A case report. J Reconstr Micro-surg, 10(6): 387-91, 1994.

17. Mutlu N, Baykal M, Merder E, Cul-ha M, Canbazoglu N. Diphallus with urethral duplications. Int Urol Nephrol 1999; 31(2):253-5

18.Gavali JS, Deshpande AV, Sanghani HH, Hirugade ST, Talpallikar MC, Borw-ankar SS. Glanular diphallus with urethral stricture. Pediatr Surg Int 2002 Jan;18(1):70-1

19. Hollowell JG Jr, Witherington R, Bal-lagas AJ, Burt JN. Embryologic considerations of diphallus and associated anomalies. J Urol 1977 Jun; 117(6):728-32

20. Diphallus with duplication of cloacal derivatives: report of a rare case. J Urol 1980 Oct;124(4):555-7

21. Kaufman A, Guia R, Davila H, Kaufman A. Diphallus with third urethra. Urology 1990 Mar;35(3):257-60.

22. Sarmentero E, Estornell F, Beamud A, Martinez Verduch M, Garcia Ibarra F. Male complete urethral duplication: report of 3 new cases. Eur Urol 1990; 18(4):276-80

23. Rao TV, Chandrasekharam V. Diphallus with duplication of cloacal derivatives: report of a rare case. J Urol 1980 Oct;124 (4):555-7.

Yrd. Doç. Dr. İsa Özbey
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aziziye Araştırma Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı

Peyronie hastalığının cerrahi tedavisinde tunika albuginea rekonstrüksiyonu için kullanılan greftler*

**Leungwattanakij S, Lacy II G, Hellstrom WJG. Tunica albuginea substitution grafts in the management of Peyronie's disease. Contemporary Urol, 51-56 March 2002'den esinlenilmiştir*

Tunika albuginea, korpus kavernozumların trabeküler düz kaslarının çevresini çepeçevre saran fibroelastik yapıda bir kılıftır. Bu kılıfın ana yapısını içte sirküler dışta longutidunal elastik lifler arasında yer alan ince kollajen lifler oluşturur. Bu lifler ayrıca medialde korpus kavernozumlar arasındaki septumu oluşturur. Mikroskopik inceleme de bu lifler detümesans sırasında gevşek ve dalgalı bir halde iken, tümesans sırasında gergin durmaktadır (1).

Peyroni hastalığı penisin tunika albugineası içinde fibröz plak oluşumu ile karakterize idiopatik, lokalize, bağ dokusu bozukluğudur. Oluşan bu plak penis anatomisinde değişikliklere ve erektil disfonksiyona neden olabilir. Peyroni hastalığı genellikle 40-60 yaş arasındaki erkekleri etkilemekte ve insidansı % 0.39-3.2 arasında bildirilmektedir (2). Penil ağrı, penil kurvatür ve erektil disfonksiyon hastaların sıklıkla başvuru nedenleridir (3).

Tunika albuginea penil ereksiyonun önemli bir parçasıdır, çünkü elastikiyete, rijiditeye ve venöz okluzyona katkıda bulunur. Bu nedenle tunika albugineada ki yetersizlik veya zayıflık penisin fibroelastik çatısında ki kompliansı etkileyerek penil kurvatür, korporal kısalma ve erektil disfonksiyon gibi klinik patolojilere neden olabilir.

Peyroni hastalığının tedavisinin amacı; en az invazif bir yöntem ile penis anatomisinin düzeltilmesi ve seksüel fonksiyonların yeniden kazandırılmasıdır. Peyroni hastalığının tedavisinde konservatif medikal ve intralezyonal tedaviler başarısız kalmaktadır. Peyroni hastalığının günümüzdeki en etkin tedavisi tunikal lezyonun cerrahi olarak düzeltilmesidir. Bazı kliniklerde penis eğriliğini düzeltmek için plikasyon veya nesbit gibi yöntemler rutin olarak uygulanırken, bu işlemler sıklıkla penis boyutunda kısalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle hastalığı tedavisinde daha çok plak insizyonu veya eksizyonu sonucu yama greftlerin kullanıldığı yöntemler seçilmektedir.

Uygun hastada optimal greftlerin kullanılması cerrahi başarıyı etkileyen en önemli unsurdur. Peyroni hastalığında tunikal yama olarak kullanılacak greftler konusunda araştırmalar devam etmektedir.

Hasta seçimi

Peyroni hastalığının tedavisinde en önemli faktör hasta seçimi ve hastalığın evresidir. Uygun hastalarda oral veya lezyona yönelik lokal ajanların tek başına veya her ikisinin birlikte 12 ay veya daha uzun süreli uygulanması sonucunda spontan plak rezolusyonu olabilmektedir. Konservatif tedavilerin başarısında plak boyutu ve penil kurvatürün derecesi önemlidir (4,5). Ağrısız, minimal deformiteye yol açan ve rahatsızlık vermeyen lezyonu olan olgular konservatif olarak izlenebilirken, penil deformitenin yol açtığı ağrı ve seksüel güçlük yakınması olanlara cerrahi olmayan tedavi seçenekleri önerilebilir. Penil deformitesi, ağrısı ve seksüel güçlüğü 12 aydan daha uzun süre devam eden olgulara ise cerrahi önerilmelidir (6).

Cerrahi tedavi planlanan olguların preoperatif olarak erektil fonksiyonu sorgulanmalı ve doppler ultrasonografik çalışma ile değerlendirilmelidir. Eğer kan akımı ve rijidite istenilen düzeyde değilse penil protez gündeme gelmelidir. Penil protez işleminden önce hastalar postoperatif erektil disfonksiyon, distal penil yumuşaklık ve peniste duyu kaybı riskleri açısından bilgilendirilmelidir(7).

Cerrahi teknik

Hastalara cerrahi işlemden önce intravenöz antibiotik proflaksisi yapılır. Penis sirkumsizyonal insizyonla deglove edilip, artifisial ereksiyon oluşturularak plağın lokalizasyonu ve penil kürvatürün boyutu konfirme edilir. Hastada dorsal plak bulunması durumunda nörovasküler demet dikkatle diseke edilmeli ve ayrılmalıdır. Eğer ventral plak mevcutsa korpus spongiosum tunikadan dikkatli bir şekilde diseke edilmelidir.

Plak bulunan bölge cerrahın tercihine göre eksize veya H şeklinde insize edilir. Tercih edilen greft materyali 5-0 polidioksanon sütür kullanılarak kontinüe şekilde alana örtülür.

Tablo 1. Tunika albuginea defektinin onarımı için kullanılan bazı greft materyallerinin karşılaştırılması.

	Greft reaksiyonu	Sonuç zamanı	Greft gücü	Esneklik	Maliyet	İkinci insizyon gerekliliği	Erektil işlevin azalması	Penil kurvatür nüksü
OTOGREFTLER								
Dermis	++	+	++	++	-	+	+	+
Ven	+	+	++	++	-	++	-	-
Penil kurura	-	++	++	++	-	+	-	-
SENTETİK GREFTLER								
Teflon	+++	-	++	-	+	-	+	+/-
Dakron mesh	?	-	++	+	+	-	+/-	-
ALLOGREFT VE XENOGREFTLER								
Kadavra perikardiyumu	++	-	++	++	++	-	+/-	+/-
SIS	+	-	++	++	+++	-	+/-	+/-
Dermal allogreft	?	-	++	++	++	-	?	?

İşlem sırasında serum fizyolojik ile artifisial ereksiyon oluşturularak penil düzelme kontrol edilir. Şayet eğrilik devam ediyor ise plikasyona başvurulabilir. Penisin fasyaları ve katlar uygun şekilde polidioksanon sütürler ile kapatılır. Operasyon sonrasında düşük basınçlı bir pansuman yapılır. Hastalara 7-10 gün süre ile oral antibiotik ve 6 hafta seksüel ilişkiye girmemeleri önerilir.

Greft materyalleri

Tunika albuginea yerine kullanılacak greft materyalleri 3 grup altında sınıflandırılabilir. Bunlar otogreftler, inert sentetik maddeler ve allogreftler veya xenogreftlerdir (Tablo 1).

Otogreftler

Bu grup içerisinde dermis, ven, penil crura, duramater, tunika vaginalis, fasya temporalis ve fasya lata gibi greft materyalleri yer almaktadır.

Bugünkü standart yaklaşım tunika albuginea yerine otolog greft materyallerinin kullanımı şeklindedir. Bununla beraber ikinci bir insizyonun gerekliliği, postoperatif greft kontraktürü, skar oluşumu, greftlerden yağ ve diğer dokuların temizlenmesi gerekliliği ve uzun operasyon zamanı ven, dermis veya diğer otolog greftlerin dezavantajlarıdır.

Dermal greftler

Peyroni hastalığında plak eksizyonu sonrasında tunika albuginea yerine dermisin kullanılması ilk olarak 1974 yılında Horton ve Devine tarafından tanımlanmıştır (8). Dermis kolay elde edilebilen bir materyaldir ve geniş tunika defektlerinin kapatılmasında yeterli sağlamlık sağlar. Dermal greftler genellikle aşağı flank veya abdominal duvarda kılsız bir bölgeden ya da iliak çıkıntının anterior süperior tarafındaki bölgeden dermatom ile alınır. İşlem sırasında dermal tabaka ve yağ tabakası titizlikle diseke edilir. Greft büyüklüğünün tunika defektinden % 25 veya daha fazla olması kontraktür eğilimini artırmaktadır. Alınan dermal greft yağlı yüzey aşağıda olacak şekilde defekt üzerine örtülür.

Dermal greft kullanımı ile ilgili bildirilen sonuçlar çelişkilidir. Bazı araştırmacılar genç ve potent erkeklerde dermal greftlerle elde edilen başarı oranlarını mükemmel olarak bildirirken (9), bazıları ise erektil disfonksiyon ve sekonder skar gelişiminin yüksek olduğunu bildirmektedir (10).

Venöz greftler

Otolog ven greftleri tunika defektinin kapatılmasında kullanılabilecek diğer bir materyaldir. Bu greft materyalleri safen veya derin dorsal venlerden elde edilmektedir. Lue ve arkadaşları ile Akkuş ve arkadaşları otolog ven greftleri ile yüksek oranda başarı elde ettiklerini bildirmektedir (11,12). Bu materyallerin major dezavantajları; greft boyutunun küçük olması ve genellikle birden çok parçaların defekte birleştirilmesi sırasında operasyon zamanının uzamasıdır (13,14).

Penil kurura greftleri

Teloken ve arkadaşları 3 cm'lik perineal insizyon yardımıyla hastanın kendi penis kurusundan elde ettikleri greftlerle penisin düzeltilebileceğini rapor etmişlerdir (15). Teorik olarak, otolog tunika albuginea ideal bir greft olarak gözükmektedir. Ancak, pratik olarak bu uygulama küçük tunika defektleri ile sınırlıdır. Çünkü kurural dokunun büyük oranda çıkartılması erektil disfonksiyon riskini artırmaktadır. Ayrıca eş zamanlı veya sonradan uygulanabilecek penil protez implantasyonlarında da güçlüklere yol açabilmektedir.

Tunika vaginalis

İlk kez 1980 yılında insanda denenen tunika vaginalis greftleri ile fonksiyonel penis elde etme şansının daha az olduğu rapor edilmiştir. O'Donnell tunika vaginalis grefti kullandığı 25 hastasında erektil işlevin plikasyon ve proteze göre daha az olduğunu rapor etmiştir (16).

Sentetik inert maddeler

Tunika albuginea yerine kullanılabilecek Teflon, Dakron ve Silastik gibi inert sentetik materyaller bu grupta yer almaktadır. Bu materyaller peyroni hastalığının cerrahi tedavisinde nadiren tercih edilirler.

Teflon

Peyroni hastalarında plak insizyonunu takiben tunika albuginea yerine kullanılan ilk sentetik materyal Teflon greftlerdir. Ganabathi ve ark. 16 hastaya teflon uyguladıkları bir çalışmalarında, hastaları ortalama 47 ay takip etmişler ve sonuçların hoşnut edici olduğunu ayrıca cinsel ilişki için yeterli ereksiyonun sağlandığını bildirmişlerdir (17).

Bu materyallerin önemli dezavantajları; oldukça sert ve katı olması, hastalar tarafından kolaylıkla palpe edilebilmesi, önemli derecede fibrozis oluşturmaları ve reoperasyon sırasında güçlüklere yol açmalarıdır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda greft konulmasından sonraki 4 ve 6. aylarda orta ve ileri derecede fibrozis geliştiği gösterilmiş teflon kullanımının sonuçlarının başarılı olmadığı bildirilmiştir.

Dakron mesh

İnert bir materyaldir. Dakron daha çok 3. dekat ve üzerindeki hastalarda vasküler cerrahide kullanılmıştır. 1982 yılında Lowe ve ark. ileri derecede Peyroni hastalığı olan 4 hastada plak eksizyonu sonrasında dakron greft yerleştirmişler ve sonuçların mükemmel olduğunu bildirmişlerdir (18).

Leungwattanakij ve ark. dakron mesh ile 0,1 mm silikon sentetik grefti beraber kullanmış ve sonuçlar başarılı olarak bildirmişlerdir. Bu araştırıcılar 1988-1996 yılları arasında 16 hastaya plak eksizyonunu takiben silikon greft ile yama yapmışlar ve diğer 18 hastaya ise aynı seansta silikon greft ile yama ve penil protez yerleştirmişler. Toplam 34 olgunun 33'ünde penil kurvatürün tamamen düzeldiği, 1 olguda ise postoperatif ağrılı ereksiyon ve protez üzerinde erezyon olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak da bu materyallerin uzun süreli kullanılabilir olmadıklarını bildirilmişlerdir (19).

Allogreftler ve xenogreftler

Kadavra allogreftleri ve xenogreftler, otolog ve sentetik greftlerin dezavantajları nedeniyle kullanılamadığı durumlarda kabul edilebilir yeni greft materyalleridir.

Kadavra perikardiyumu

İnsan ve sığır kadavra perikardiyumları çok yönlü genişlemeye izin verebilmekte, diğerlerine göre daha ince ve intraoperatif kullanımları daha kolay olmaktadır. Ayrıca ikinci bir insizyona gerek kalmayıp operasyon zamanını kısaltmaktadır. Bu doku enfeksiyon oluşumunu azaltmaktadır ve minimal antijenik potansiyele sahiptir (20).

Hellstrom ve ark. peyroni cerrahisi uyguladıkları 11 olguda kadavra insan perikardiyumu kullandıklarını ve ortalama 30 aylık takiplerinde sonuçların mükemmel olmadığını bildirmişlerdir (21). Chung ve ark. ise 9 hastalık serilerinde ortalama 10 aylık takiplerinde sonuçların diğer materyallerle benzer olduğunu bildirmişlerdir (22).

İnsan kadavra perikardiyumu penil protez rekonstruksiyonu sırasında korporoplasti yapmak için kullanılabilmektedir. Ayrıca, perikardiyum greftler cerrahi ihtiyaç ve kolaylık amacıyla da tercih edilebilir (23). Bu greftlerin doku dayanıklılığının memnun edici düzeyde olması ve sentetik greftlerle karşılaştırıldığında enfeksiyon riskinin daha az olması tercih sebebi olabilir. Ratlarda yapılan bir çalışmada greft replasmanından 4-6 ay sonra doku dayanıklılığının memnun edici düzeyde olduğu gösterilmiştir (24).

İnce barsak submukozası (SIS)

İnce bağırsaktan hazırlanan asellüler bir biyomateryaldir. Ekstrakte edilen matriksin doğal yapısını kollajen (tip I, III, IV), büyüme faktörleri, TGF-ß, FGF-2, VEGF, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve glikoproteinler oluşturmaktadır (25-27).

Bu greftlerin yerine konulacak defektten yaklaşık olarak % 10 oranında daha büyük alınması ve kullanılmadan önce serum fizyolojik ile rehidrate edilmesi gereklidir. Rat modelinde yapılan deneysel bir çalışmada greft replasmanından 2 ay sonraki histolojik incelemede greftin elastik liflerinin komşu tunika albugineadaki yapıya benzer şekilde dizilim gösterdiği bildirilmiştir (28). Monga ve arkadaşları ratlarda yaptıkları bir araştırmada SİS'in, vazoaktif ajanların oluşturduğu erektil cevabın süresini ve kuvvetini sürdürmede yeterli olduğunu göstermiştir. Bu tip tunikal greftler, önemli inflamatuvar yanıt oluşturmadıkları gibi korporeal fibrozise ve kavernöz düz kas içeriğinde azalmaya da yol açmamaktadır. SİS greftlemesi ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) uyarımı sonucu yara iyileşmesi ve normal erektil işlevin sürdürülmesi kolaylaşmaktadır (27).

Tunika albuginea yerine intestinal submukozanın kullanıldığı 12 peyroni olgusunun ortalama 11 aylık takiplerinde bütün olguların penil kurvatürlerinin tamamen düzeldiği, olguların erektil potanslarını devam ettirdikleri, fakat postoperatif intrakavernozal enjeksiyon tedavisine gereksinim gösterdikleri bildirilmektedir (28).

Tunika albuginea asellüler matriks greftler

Wefer ve arkadaşları tavşan modelinde tunika albuginea asellüler matriks greflerle yaptıkları bir çalışmada asellüler matriks greftlerin doku uyumunun çok iyi olduğu ve red reaksiyonu oluşmadığını gösterdiler. Ancak henüz insanda kullanılmamıştır (29).

Duramater

Duramater hazır greft olduğu için ek cerrahi girişime gereksinim duyulmadığı gibi kısa operasyon süresi de sağlamaktadır. Ancak doku uyumsuzluğu ve kurvatürün tekrarlaması gibi geç bulguları saptanmıştır. Sampaio ve arkadaşları 40 hastada uyguladıkları duramater (Lyodura(r) Creutzfeldt-Jacob hastalığına yol açtığı için terkedilmiştir ve Tutoplast(r)) greftlerle tunika albuginea rekonstrüksiyonundan 1-6 yıl sonra işlevsel sonuçların % 85 ve kozmetik sonuçların % 95 oranında iyi olduğunu rapor etmiştir (30).

Sonuç

Peyroni hastalığını tedavisinde plak eksizyonundan (insizyonundan) sonra tunika albuginea defekti yerine kullanılabilecek materyal seçiminde henüz standardizasyon yoktur. Cerrahi prosedürlerin seçiminde hastalığın derecesi, cerrahın deneyimi, greft materyalinin seçimi ve elde edilebilir olması önemlidir.

Greft materyalleri konusunda uzun süre izlemeli çalışmalar sınırlıdır. Geniş (5 cm ve üzerinde) dorsal ve ventral plak eksizyonlarından sonra sıklıkla venöz kaçak olabileceği ileri sürülmektedir. Bu durumda greft replasmanı sonrasında da ek farmakolojik tedavilere veya penil protezlere ihtiyaç duyulmaktadır (20).

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yeni greft materyallerinin sistemik, immünolojik ve lokal reaksiyonlarının değerlendirildiği uzun dönem çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Brock G, Hsu GL, Nunes L, et al. The anatomy of the tunica albuginea in the normal penis and Peyronie's disease. J Urol 1997; 157: 276.

2. Schwarzer U, Klotz T, Braun M, et al. Prevalence of Peyronie's disease: Result of an 8.000 men survey. J Urol 2000; 163: 167. Abstract 742.

3. Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, Oktar T, Tunc M, Tellaloglu S. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. J Urol. 2002; 168:1075.

4. Gelbard MK, Dorey F and James K. The natural history of Peyronie's disease. J Urol 1990; 144: 1376.

5. Benson RC Jr, Knoll LD and Furlow WL. Interferon, alpha-2b in the treatment of Peyronie's disease. J Urol 1991; 145: 342. Abstract 517.

6. Carrier S and Lue TF. Criteria for intervention in Peyronie's disease. Contemp Urol 1994; 6: 54.

7. Kadioglu A, Tefekli A, Erol H, Cayan S, Kandirali E. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. Int J Impot Res. 2000; 12: 263.

8. Devine CJ Jr and Horton CE. Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft. J Urol 1974; 111: 44.

9. Hicks CC, O'Brien DP 3rd, Bostwick J 3rd, et al. Experience with the Horton-Devine dermal graft in the treatment of Peyronie's disease. J Urol 1978; 119: 504.

10. Palomar JM, Halikiopoluos H and Thomas R. Evaluation of the surgical management of Peyronie's disease. J Urol 1980; 123: 680.

11. Lue TF and El-Sakka AI. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: technique. J Urol 1998; 160: 2047.

12. Akkus E, Ozkara H, Alici B, Demirkesen O, Akaydin A, Hattat H, Solok V. Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. Eur Urol. 2001;40:531.

13. El-Sakka AI, Rashwan HM and Lue TF. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis. J Urol 1998; 160: 2050.

14. Brock G, Nunes L, von Heyden B, et al. Can a venous patch graft be a substitute for the tunica albuginea of the penis? J Urol 1993; 150: 1306.

15. Henry GD, Cumming TJ, Makuli MJ, et al. Histochemical analysis of vein grafting of the tunica albuginea in comparison to tunica vaginalis. J Urol 2000; 163: 169. Abstract 749.
16. Teloken C, Grazziotin T, Rhoden E, et al. Penile straightening with crural graft of the corpus cavernosum. J Urol 2000; 164: 107.
17. O'Donnell PD. Results of surgical management of Peyronie's disease. J Urol 1992;148:1184.
18. Ganabathi K, Dmochowski R, Zimmern PE, et al. Peyronie's disease: Surgical treatment based on penile rigidity. J Urol 1995; 153: 662.
19. Lowe DH, Ho PC, Parsons CL, et al. Surgical treatment of Peyronie disease with Dacron graft. Urology 1982; 19: 609.
20. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Reddy S, Hellstrom WJ. Long-term follow-up on use of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. Int J Import res 2001; 13: 183.
21. Hellstrom WJ and Reddy S. Application of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. J Urol 2000; 163: 1445.
22. Chun JL, McGregor A, Krishnan R, et al. A comparison of dermal and cadaveric pericardial graft in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. J Urol 2001; 166: 185.
23. Palese MA and Burnett AL. Corporoplasty using pericardium allograft (tutoplast) with complex penile prosthesis surgery. Urology 2001; 58: 1049.
24. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Caulfield JJ, Hellstrom WJ. Evaluation of cadaveric pericardium in the rat for the surgical treatment of Peyronie's disease. Urology 2000; 56: 1075.
25. Hodde JP, Badylak SF, Brightman AO, et al. Glycosaminoglycan content of small intestinal submucosa. J Cell Biochem 1997; 67: 478.
26. Voytik-Harbin SL, Brightman AO, Kraine MR, et al. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa. J Cell Biochem 1997; 67: 478.
27. Monga M, Jain A, Zupkas P, et al. Squamous intestinal submucosa as a tunica albuginea graft. J Urol 2001; 165: 201. Abstract 833.
28. Knoll LD. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease. Urology 2001; 57: 753.
29. Wefer J, Schlote N, Sekido N, Sievert KD, et al. Tunica albuginea acellular matrix graft for penile reconstruction in the rabbit:a model for treating Peyronie's disease. BJU Int. 2002; 90: 326.
30. Sampaio JS, Fonseca J, Passarinho A, Cristino J, Mendes J. Peyronie's disease: surgical correction of 40 patients with relaxing incision and duramater graft. Eur Urol. 2002 ; 41: 551.

Dr. Mustafa Çağlar
Doç. Dr. Ramazan AŞCI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

HIV ve circumcision

Uz. Dr. Sadi Turkan, Dr. M. İslamoğlu
Kastamonu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

HIV Virüsünün etkeni olduğu edinsel immün yetmezlik sendromu ilk defa 1981 yılında bildirilmiştir. Günümüze kadar AIDS üzerinde sayısız çalışmalar yapılmış olsa da, hastalığın küratif tedavisini sağlayacak etkili bir ajan veya proflaktik aşılama metodu henüz geliştirilememiştir. HIV virüsü sanıldığının aksine kolay enfeksiyon oluşturmaz. Hastalık raslantısal temaslarla bulaşmaz. HIV'e maruz kalanların yaklaşık % 15'i enfekte olmaktadır. Amerika'da 1 milyondan fazla kişinin bu virüsle enfekte olduğu sanılmaktadır. HIV enfeksiyonunun başlıca risk faktörleri; risk grubunda olduğu bilinen partnerlerle ilişki, anal ilişki, seksüel partnel sayısının çokluğu, menstruasyon sırasında ilişki, genital ülser veya siğilllerin olması ve diğer seksüel geçişli hastalıkların varlığıdır. Enfekte kişilerin çoğu; homoseksüel ya da biseksüel erkekler, intravenöz ilaç kullanıcıları ve yeterli analiz yapılmadan kan tranfüzyonu yapılan kişilerdir. Enfeksiyonun tanısında ELISA ve Western Blot testinin kombine sensitivite ve spesifisitesi yaklaşık % 99.9 'dur (1).

Circumcision (Sünnet), tarihsel olarak MÖ 5000 yıllarına kadar uzanan, geleneksel ve dini temellere dayanan özellikle Müslüman ve Yahudi toplumlarında yaygın olarak yapılan en eski cerrahi prosedürlerden biridir. Tevrat ve Luka İncil'inde sünnete ilişkin ayetler yer almaktadır. Hıristiyan dünyasında sünnetin yaygın olmamasının nedeni olarak hıristiyanlığın ilk yıllarında insanların sünnetten korkarak dine girmekten vazgeçmelerini önlemek için sünnetin geri plana itilmesi düşünülmektedir. Geleneksel sünnet uygulamasına özel-

likle Afrika ve Hindistan bölgelerinde daha sık rastlanmaktadır (2).

Son yıllarda HIV enfeksiyonuna karşı koruyucu önlemler üzerine yapılan çalışmalar belirgin şekilde artmıştır. Bu durum tedavi maliyetinin, koruyucu yöntemlere kıyasla daha fazla olması ve henüz etkin tedavi yönteminin bulunamaması ile izah edilebilir.

Patterson ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanan bir çalışması oldukça dikkat çekicidir (3). Bu çalışmada sünnet derisi ve servikal doku örneklerinin kültür ortamında HIV enfeksiyonuna duyarlılığı incelenmiştir. Özellikle erişkin erkeklerin prepusiyal dokularında çocuk prepisyumu ve serviks dokusuna göre daha fazla miktarda T4, makrofaj ve Langerhans hücreleri içerdiği saptanmıştır.

Ayrıca seksüel geçişli enfeksiyon öyküsü bulunanların prepisyumlarında daha fazla HIV-1 co- reseptörlerinin (CC R5) fazlalığı dikkat çekmiştir. Erişkin prepisyum mukozasının servikal mukozaya oranla daha yüksek oranda HIV enfeksiyonuna duyarlı olduğu saptanmıştır. Sonuçta circumcisionun HIV-1 enfeksiyon riskini, prepisyumdaki hedef hücreleri azaltarak etkili olduğu düşünülmüştür. A vitamini (Retinol) immün sistem fonksiyonları ve mukozal koruyuculuğun sağlanmasında kompleks bir etkiye sahiptir. A vitamininin lenfoid hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkisi, özellikle genital ülserli hastalarda mukozanın HIV'e olan duyarlılığını artırma yönündedir. Yani A vitamini seviyesi düşük olan genital ülserli hastaların HIV ile enfekte olma insidansı daha düşük olarak saptanmıştır (4).

Circumcision ve HIV arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların çoğu Afrika ülkelerinde yapılmıştır. Zira bu bölgelerde HIV enfekte popülasyon oldukça yaygındır. Ruanda'da yapılan bir çalışmada düşük risk profiline sahip sünnetsizerkeklerde, aynı özellikte olan sünnetli gruba göre daha yüksek oranda (% 29'a % 21, Prosedürü = 0,02) HIV prevelansı saptanmıştır (5). Aynı şekilde Bongarts ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; sünnetin yaygın olarak uygulandığı 409 farklı Afrika etnik gruplarında, sünnetli erkekler arasında HIV enfeksiyon riskinin daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir (6).

Özellikle son 10 yıl içinde yapılan çalışmalarda HIV enfeksiyonuna karşı sünnetin koruyucu etkisine dikkat çekilmiş olmasına karşın, sünnetin tek başına AIDS'İ kontrol edemeyeceği, ancak kolay uygulanabilir cerrahi bir girişim olması nedeniyle de yaygınlaştırılması önerilmiştir (7). Sünnetin seksüel geçişli hastalıklar üzerinde olan etkisi ne düzeyde olursa olsun, etkinliği kanıtlanmış olan kondom vs. gibi yöntemlerin gözardı edilmemesi gereklidir. Ayrıca HIV(+) sünnetli erkeklerin enfeksiyonu partnerlerine bulaştırmada sünnetsiz olanlardan farklı olmadığı da dikkat çekilmiştir (8).

Sünnetin çok az uygulandığı bölgelerde yapılan çalışmalarda, özellikle HIV enfeksiyonuna karşı koruyuculuğunun bilimsel olarak kanıtlanması halinde sünnetin yaygınlaşabileceği savunulmuştur. Ayrıca özellikle Afrika'daki bazı popülasyonlarda sünnetin HIV'e karşı koruyucu etkisinin aşırı güven duygusuna ve güvensiz seksüel ilişkiye yöneltebileceği de vurgulanmaktadır(9).

Sonuç olarak sünnetin HIV enfeksiyon açısından koruyucu bir faktör olduğuna dair önemli ip uçları olmasına rağmen, daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu kesindir.

Kaynaklar

1. Richard E, Berger MD, Ivan R: Erkeklerde Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar. Chap.15, in Smith Genel Üroloji. 14. ed. Tanagho EA and Mc Aninch (eds). Çeviri ed : Kazancı G. Pg :262-72, 1999.

2. Özdemir E: Sünnet ve Sünnet Komlikasyonları (Uzmanlık Tezi), 1993.

3. Patterson BK, Landay A, et al: Susceptibility to human immunodeficiency virus-1 infection of human foreskin and cervical tissue grown in explant culture. Am J Pathol 2002 Sep; 161(3): 867-73.

4. MacDonald KS, Malonza I et al: Vitamin A and risk of HIV-1 seroconversion among Kenyan men with genital ulcers. AIDS 2001 Mar 30; 15(5): 635-9.

5. Seed J, Allen S et al : Male circumcision, sexually transmitted disease, and risk of HIV. J Acquir Defic Syndr Hum Retrovirol 1995 Jan 1; 8(1): 83-90.

6. Bongarts J, et al: The relationship between male circumcision and HIV infection in African populations. AIDS 1989 Jun; 3 (6) : 373 -7.

7. Bailey RC, Plummer FA, Moses Sorumlusu: Male circumcision and HIV prevention: current knowledge and future research directions. Lancet Infect Dis 2001 Nov; 1(4): 223-31.

8. Bonner K: Male circumcision as an HIV control strategy: not a "natural condom". Reprod Health Matters 2001 Nov; 9(18): 143-55.

9. Lagarde E, Dirk T, et al: Acceptability of male circumcision as a tool for preventing HIV infection ina highly infected community in South Africa. AIDS, 2003 Jan 3; 17(1) :89-95.

Testis torsiyonu ve subpertilite

Yrd. Doç. Dr. Murat Bozlu, Yrd. Doç. Dr. Selahittin Çayan
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Testis torsiyonu sıklıkla genç erkeklerde görülen ve müdahale edilmediği zaman gonad kaybına kadar gidebilen ürolojik acil durumlardan biridir (1). Testis ve tüm eklerinde 25 yaşına kadar torsiyon görülme sıklığı 1/160 iken (2), sadece testis için bu oran 1/4000'dir (3). Her yaş grubunda görülebilmesine rağmen, özellikle pubertal dönem ve ilk 1 yaşta pik yapar. Olguların % 65' i pubertal dönemde ve 13 yaş grubundadır (4,5). Genellikle sol testiste görülürken, olguların % 2'sinde iki taraflıdır.

İnternal spermatik arter, vücuttaki en uzun end arterdir. Bu nedenle de travmaya maruz kalma riski yüksektir. Testis torsiyonu için değişik predispozan faktörler tanımlanmıştır. Normalde tunika vajinalis testisin ön yüzünü sarar ve epididim ya da spermatik kord düzeyinde sonlanır. Tunika vajinalisin spermatik kordonun üst düzeylerinde sonlandığı durumlarda, testis tunikal kavitenin içinde serbestçe hareket eder. Postmortem yapılan çalışmalarda % 12 oranında saptanan bu varyasyon "çan tokmağı deformitesi" olarak adlandırılır (6). Çan tokmağı deformitesi intravajinal torsiyona sebep olup, sıklıkla pubertal dönemde görülen torsiyonlardan sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca pubertal dönemde testis hacmindeki artış, mezenterik yapıya oranla daha hızlı olup torsiyon olasılığı artmaktadır. Torsiyonların % 10'u neonatal dönemde gelişmektedir. Bunların çoğu prenatal dönemde görülmekte, torsiyonun nedeni olarak testisin skrotuma inişinin ve gubernakulumun skrotum duvarına fiksasyonunun tam olmaması sorumlu tutulmaktadır (7). Ekstravajinal torsiyon olarak tanımlanan bu durumda, testis, epididim ve tunika vajinalis spermatik kordonun üst düzeyinde vertikal aksta torsiyona maruz kalır. Kesin olarak torsiyon tanısı konulan olguların yaklaşık % 25'inde, daha önce en az bir kez oluşmuş ve kendliğinden geçirilmiş skrotal ağrı öyküsü mevcuttur (8).

Testis torsiyonu oluştuğunda venöz dönüş bozulur. Buna bağlı olarak ödem, hemoraji ve arteriyel obstrüksiyon gelişir. Kan akımının azalması, tıpkı diğer dokularda gösterildiği gibi testiste de hipoksiye neden olur. Deneysel çalışmalarda testiküler iskemiye en duyarlı olan hücrelerin başta spermatogonia ve spermatositler olmak üzere germ hücreler olduğu gösterilmiştir (9). İskemik dokularda canlılığı korumak için temel prensip reperfüzyonun sağlanmasıdır. Bu nedenle testis torsiyonlu olgularda zaman geçirmeden müdahale edilmelidir. Akgür ve arkadaşları testiste iskemi gelişmesi ve ardından reperfüzyonunun sağlanmasının "reperfüzyon hasarı" na neden olduğunu göstermişlerdir (10).

Reperfüzyon hasarı nötrofil infiltrasyonu ve serbest oksijen radikallerinin (superoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikal) artışıyla yakın ilişkilidir (11). Oluşan serbest oksijen radikalleri hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonu, protein denatürasyonu ve sonuçta DNA hasarına yol açar. Yapılan deneysel çalışmalarda, detorsiyon sonrası ortaya çıkabilecek bu hasarı önlemek için değişik maddeler kullanılmıştır (12-15). Son yıllarda, iskemi ve reperfüzyon sonucu gelişen DNA hasarında en son basamak olarak poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), ya da diğer adıyla poly (ADP-ribose) synthetase (PARS) adlı enzimin rol oynadığı bildirilmektedir (16). Normal salınımında DNA onarımında rol oynayan bu enzim, iskemi/reperfüzyon hasarı gibi aşırı salınımı gereken durumlarda yoğun miktarda ATP kullanır ve enerji kaybı nedeniyle hücre ölümüne yol açar. Değişik doku ve organ modellerinde PARP enzim inhibitörlerinin iskemi ve reperfüzyon hasarını önlediği gösterilmiştir (17). Literatür bilgilerimize göre, iskemi/reperfüzyon hasarının son basamağında rol oynayan PARP enziminin inhibisyonunun testis torsiyonundaki koruyucu etkilerini gösteren tek bir çalışma mevcuttur (18).

Testis torsiyonu gelişen olgularda amaç testis fonksiyonlarının korunması ve fertilitenin devam ettirilmesidir. Tek taraflı testis torsiyonunda, her iki testiste reperfüzyon hasarı gösterilmiştir (19). Bunun aksini gösteren deneysel çalışmalar da mevcuttur (20,21). Karşı taraf testisin nasıl etkilendiği net olarak açıklanamamakla beraber, sıklıkla immünolojik mekanizmalar (22,23) ve testislerdeki doğumsal anormallikler sorumlu tutulmaktadır (24,25). Torsiyon sonucu gelişen testiküler hasar, torsiyonun derecesi ve süresiyle yakın ilişkilidir. Torsiyon derecesi 3600'nin üzerinde ve süresi de 24 saatten fazlaysa ciddi atrofi ve testis kaybıyla sonuçlanmaktadır. İlk 4-6 saatte müdahale edildiğinde prognoz oldukça iyidir. Krarup ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, testis torsiyonu saptanan ve detorsiyone edilen 19 hastanın kontrollerinde, sadece bir hastada semen analizleri normal bulunmuştur (26). Bu hasta grubunda ilk 4 saatte müdahale edilenlerde daha az oranda testis atrofisi izlenmiştir. Müdahale için bekleme süresi 24 saati geçen olguların çoğunda testis atrofisi izlenmiştir. Bir başka

çalışmada, tek taraflı torsiyon saptanan prepubertal ve pubertal yaş grubundaki 42 hastaya detorsiyon-fiksasyon uygulanmış ve 30 olgudaki testiküler endokrin ve ekzokrin fonksiyonlar incelenmiştir (4).

Müdahale için bekleme süresi 8 saati geçen olgularda testis boyutlarında ciddi azalma izlenmiştir. Olgulardan 4 saat içinde müdahale edilenlerin % 50'sinde semen analizi normal bulunmuştur. Semptomları 24 saati geçen ve orşiektomi yapılan 3 olgunun semen analizleri normalken; aynı sürede testisleri bırakılan 4 olguda semen analizi patolojik olarak saptanmıştır. Semen analizinde patoloji saptanan tüm olgularda gonadotropin düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur.

Tek taraflı testis torsiyonunda, karşı taraf testiste görülebilecek hasarın hastanın yaş grubuyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Prepubertal ve adult ratların karşılaştırıldığı çalışmalarda, prebubertal ratların testislerinin kısa dönem torsiyona daha dayanıklı olduğu ve fonksiyonlarını sürdürdüğü bildirilmiştir (27). Puri ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada, prepubertal dönemde tek taraflı torsiyon saptanan ve müdahale edilen 18 hastanın uzun dönem takipleri incelenmiştir (28). Bu hastaların 5'i evlenmiş ve hepsi de çocuk sahibi olmuşlardır. Bekar olan 13 hastanın 10'unda semen analizleri normal olarak bulunmuştur. Hastaların tümünde yapılan MAR (mixed agglutination reaction) testinde otosensitizasyon bulgusuna rastlanılmamıştır. Yine prepubertal dönemde saptanan ve müdahale edilen 75 olguluk çalışmada, 24 saati geçen hastalarda torsiyone testiste atrofinin kaçınılmaz olduğu; buna rağmen karşı taraf testisin büyümesinin etkilenmediği ve semen parametrelerinin normal olduğu bildirilmiştir (29).

SONUÇ

Klinik ve deneysel çalışmaların tartışmalı sonuçlarına rağmen; testis torsiyonunda bilinen gerçek "acil müdahale" edilmesinin gerekliliğidir. Burada amaç testis fonksiyonlarının ve fertilitenin korunmasıdır. Oluşan hasarda torsiyon süresi, derecesi ve hastanın yaş grubu önemli faktörlerdir. Mutlaka 4-6 saat içinde müdahale yapılmalı ve karşı taraf testise de fiksasyon işlemi uygulanmalıdır. Semptomların süresinin 8 saati geçtiği olgularda ciddi atrofi ve 12 saatin geçtiği olgularda testiküler nekroz gelişme riski yüksektir. Semptomları 24 saati geçen olgularda orşiektomi yapılması, karşı testisin fonksiyonlarını sürdürmesini sağlamaktadır. Tek taraflı torsiyonlarda, diğer testisin nasıl hasar gördüğüne dair kesin bilgiler olmamasına rağmen immünolojik mekanizmalar ve testislerdeki doğumsal anormallikler sorumlu tutulmaktadır. Prepubertal dönemde gelişen torsiyonlarda fertilitenin etkilenme olasılığı daha az görülmektedir.

Kaynaklar

1. Sade M, Esen A, Çelebi İ, Mungan U: Ürogenital sistemin acil yaklaşım gerektiren hastalıkları; in Göğüş O., Anafarta K., Bedük Y., Arıkan N. (eds): Temel Üroloji, Güneş Kitabevi, Ankara, 963, 1998

2. Williamson RCN. Torsion of the testis and allied conditions. Br J Surg 63: 465, 1976

3. Barada IH, Weingarten JL, Cromie WJ. Testicular salvage and age-related delay in the presentation of testicular torsion. J Urol 142: 746, 1989

4. Bartsch G, Frank S, Marberger H, Mikuz G. Testicular torsion: late results with special regard to fertility and endocrine function. J Urol 124: 375, 1980

5. Melekos M, Asbach H, Markou S. Etiology of the acute scrotum with regard to distribution. J Urol 139: 1023, 1988

6. Caesar R, Kaplan G. Incidence of the bell clapper deformity in an autopsy series. Urology 44: 114, 1994

7. Backhouse KM. Embriology of testicular descent and maldescent. Urol Clin North Am 9: 315, 1982

8. Knight PJ, Vassy LE. The diagnosis and treatment of the acute scrotum in children and adolescents. Ann Surg 200: 664, 1984

9. Tijoe DY, Steinberger E. A quantitative study of the effect of ischemia on the germinal epithelium of the rat testes. J Reprod Fert 21: 489, 1970

10. Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T. Reper-fusion injury after detorsiyon of unilateral testicular torsion. Urol Res 21: 395, 1993

11. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant Therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. Pharmacol Rev 53: 135, 2001

12. Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T, Olguner M. The effect of allopurinol pretreatment before detorting testicular torsion. J Urol 151: 1715, 1994

13. Prillaman HM, Turner TT. Rescue of testicular function after acute experimental torsion. J Urol 157: 340, 1997

14. Sarıca K, Bakır K. Semiquantitative evaluation of testicular histology afte testicular torsion: protective effect of external cooling. Urol Int 63: 110, 1999

15. Lysiak JJ, Nguyen QA, Turner TT. Peptide and nonpeptide reactive oxygen scavengers provide partial rescue of the testis after torsion. J Androl 23: 400, 2002

16. Szabo C, Dawson VL. Role of poly (ADP-ribose) synthetase in inflammation and ischemia-reperfusion. Trends Pharmacol Sci 19: 287, 1998

17. Tentori L, Portarena I, Graziani G. Potential clinical applications of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. Pharmacol Res 45: 73, 2002

18. Bozlu M, Eskandari G, Çayan S, Canpolat B, Akbay E, Atik U. The effect of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors on biochemical changes in testicular ischemia/reperfusion injury. J Urol (Mayıs 2003)

19. Akgür FM, Kılınç K, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Ipsilateral and contralateral testicular biochemical acute changes after unilateral testicular torsion and detorsion. Urology 44: 413, 1994

20. Turner TT. On unilateral testicular and epidiymal torsion: no effect on the contralateral testis. J Urol 138: 1285, 1987.

21. Ryan PC, Whelan C, Gaffney EF, Fitzpatrick JM. The effect of unilateral experimental testicular torsion on spermatogenesis and fertility. Br J Urol 62: 359, 1988

22. Nagler HM, White DR. The effect of testicular torsion on the contralateral testis. J Urol 128: 1343, 1982

23. Koşar A, Küpeli B, Alçıgır G, Ataoğlu H, Sarıca K, Küpeli S. Immunologic aspect of testicular torsion: detection of antisperm antibodies in contralateral testicle. Eur Urol 36: 640, 1999

24. Hadziselimovic F, Snyder H, Duckett J, Howards S. Testicular histology in children with unilateral testicular torsion. J Urol 136: 208, 1986

25. Dominguez C, Martinez Verduch M, Estornell F, Garcia F, Hernandez M, Garcia-Ibarra F. Histological study in contralateral testis of prepubertal children following unilateral testicular torsion. Eur Urol 26: 160, 1994

26. Krarup T. The testis after torsion. Br J Urol 50: 43, 1978

27. Becker EJ Jr, Turner TT. Endocrine and exocrine effects of testicular torsion in the prepubertal and adult rat. J Androl 16: 342, 1995

28. Puri P, Barton D, O'Donnell B. Prepubertal testicular torsion: subsequent fertility. J Pediatr Surg 20: 598, 1985

29. Tryfonas G, Violaki A, Tsikopoulos G, et al. Late postoperative results in males treated for testicular torsion during childhood. J Pediatr Surg 29: 553, 199

Diyaliz olgularında erektil disfonksiyon tedavisinde sildenafilin etkinliği ve güvenilirliği

BJU International 2002; 90:442-445

Giriş

Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) erkek hastalarda seksüel disfonksiyon sıktır.

Kronik diyaliz hastalarında, erektil disfonksiyon (ED) varlığı % 82'ye kadar yükselmektedir.

PDE Tip 5 inhibitörü sildenafil sitrat, ED'un tedavisinde ilk seçenek olmuş, KBY'de dahil komorbid hastalığı olanlarda da kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, hem hemodiyaliz ve hem de periton diyalizi olgularının ED tedavisinde sildenafilin etkinliği araştırıldı.

Materyal ve Metodlar

Bu prospektif çalışmada, 412 KBY hastası erektil disfonksiyon tanısıyla çalışmaya dahil edildi. Hemodiyaliz (HD) grubunda 30, peritoneal diyaliz (PD) grubunda 11 hastaya Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu (HEF) ve Fugl-Meyer yaşam kalitesi formları sildenafil tedavisi öncesi ve sonrası doldurtuldu.

Erektil fonksiyon alan skoru 25 ve altı ED kabul edildi. Ayrıca, global etkinlik sorusu (GEQ) ile hastaların genel olarak tedaviden yarar görüp görmedikleri değerlendirildi.

İki haftalık ilaçsız tarama periyodunu takiben 6 hafta süreyle sildenafil tedavisi planlandı. Başlangıç dozu 25 mg/gün olmak üzere, bir defada en fazla 50 mg/gün doza izin verildi.

Bulgular

Altı haftalık tedavi sonrası HEF-Erektil fonksiyon ve cinsel ilişki tatmini alanlarında her iki grupta da anlamlı iyileşme gözlendi ($p<0.01$). Sildenafil tedavisi sonrası, HD grubunda % 67 (20/30), PD grubunda % 82 (9/11) oranında başarı sağlandı. Erektil fonksiyon skorlarında HD grubunda % 66, PD grubunda % 35 yükselme gözlendi. GEQ'na göre HD ve PD grubunda sırasıyla % 80 ve % 82 iyileşme bildirildi.

Sildenafil tedavisine yanıt veren toplam 29 hastanın HEF ve cinsel istek dışındaki diğer alanlarda tedavi öncesi skorları, yanıt vermeyen 12 hastaya oranla anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

ROC eğrisine göre, tedavi öncesi erektil fonksiyon skoru 17 ve üstü olanların sildenafil tedavisine yanıt verebileceği öngörüldü (duyarlılık % 71, özgüllük % 67).

17 hastada (% 43) en az bir yan etki gözlendi (HD grubunda % 47, PD grubunda % 30). Yüzde kızarıklık (12 olgu; 10'u HD ve 2'si PD grubunda) ve hafif başağrısı (7 olgu; 6'sı HD ve 1'i PD grubunda) en çok bildirilen yan etkiler oldu.

PD grubunda bir olguda, 25 mg sildenafil ile iki başarılı denemeyi takiben 3. tabletten sonra ilaca bağlı ciddi hipotansiyon (85/60 mmHg) gelişti. Konservatif tedavi ile iyileşme sağlandı.

Sonuç

Sildenafil, KBY olgularında erektil disfonksiyon tedavisinde etkili ve güvenli bir ilaçtır. Hemodiyaliz hastalarında olduğu kadar, peritoneal diyaliz hastalarında da tatmin edici sonuçlar elde edilmektedir.

Erektil disfonksiyonlu, diyaliz hastalarında HEF skorları, sildenafil tedavisinin başarısını öngörebilir.

Y. Yeniçerioğlu*,
A. Kefi, G. Aslan,
C. Çavdar*,
A.A. Esen,
T. Çamsarı*,
İ. Çelebi
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ve Nefroloji * Bilim Dalları

Sildenafil bırakma insidansı ve belirleyicileri: Hollandalı sildenafil kullanıcı grubunun değerlendirilmesi

PC Souverin, ACG Egbersts, EJM Meuleman, J Urquhart ve HGM Leufkens
İnt. Journal of İmpotence Research (2002) 14, 259-265

Prospektif olarak yapılan bu çalışmada ED (Erektil Disfonksiyon) hikayesi olan, sildenafil kullanımından önce ED reçetesi olan 153 hasta ve yeni ED reçetesi kullanıcısı 164 hasta sildenafil kullanımı açısından incelenmiş. Buna ilave olarak sildenafil tedavisinin bırakılmasındaki belirleyici etkenler tanımlanılmış. 18 aylık ortalama takip süresi içerisinde hastaların % 45'inin daha önceki tedavi hikayesinden bağımsız olarak sildenafil tedavisini bıraktıkları saptanılmış. Bununla birlikte daha önce bir ED tedavisi hikayesi olan hastaların daha önce tedavi almamış sildenafil kullanıcılarına oranla 8 kat daha fazla tedaviyi değiştirmiş veya tekrar eski tadavilerine dönmüş oldukları görülmüş. Sildenafil bırakma oranının artması ile yaşın 60 üzeri olması, diabet tedavisi alınması, nitrat kullanımı ve inkontinas pedleri kullanımı ilişkili bulunmuş. Sildenafil kullanımının tanıtılması ile ED nedenli tıbbi yardım alma engeli azalmış olmasına karşın, sildenafil tedavisinin, tedaviye sildenafil ile başlayan hastalarda daha önce herhangi bir ED tedavisi almış hastalara oranla daha yüksek oranda bırakılması ile sonuçlandığı görülmüş.

Giriş

Hollanda'da yaklaşık 300.000 ED'lu hasta olduğu tahmin edilmektedir. Sildenafil birçok açıdan incelenmiş olmasına karşın günlük klinik kullanımda kullanım şekli ve ilaca bağlı istenilmeyen olayları saptamak amacı ile Hollandalı sildenafil kullanıcıları grubunda yapılan bu çalışma ile sildenafil tedavisi hakkında daha fazla bilgi edinilmesi amaçlanılmış. Bu çalışmada sildenafil kullanıcı grubunda sadece hastaların % 6,3'ünde gruba giriş tarihinden 1 yıl önce ED için reçetelenmiş diğer ilaçları kullanma öyküsü olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, sildenafilin ED şikayeti olan yeni ve daha önce tedavi edilmemiş bir gruba tanıtıldığını ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın amacı, bu hastaların arasında sildenafil kullanım paternini ortaya çıkarmak ve gruba katılmadan 1 yıl önce ED ilaç tedavisi almayan katılımcılarından randomize bir grup oluşturarak Sildenafil kullanımını karşılaştırmak, ayrıca Sildenafil kesilmesinin belirleyicilerini ortaya koymaya çalışmaktır.

Hastalar ve Metodlar

Ocak 1999'da Hollanda'da bulunan her eczacıyı davet ederek (n=1571) ertesi yıla kadar eczanedeki ilk 20 sildenafil reçetesini prospektif olarak tespit etmeye çalıştık. Eczacıya; hasta özelliklerini ve sildenafil reçetelenme karakteristiklerini içeren, aynı zamanda şimdiki ve daha önceki reçetedeki ilaç kullanım farklılıklarının bulunduğu bir formu doldurması için verdik ve böylece 3477 hastadan data toplandı.

Çalışma grubu

Gruba katıldıktan sonra 1 yıl içerisinde sildenafil kullanan eczanenin sürekli müşterilerini (n=195) ve daha önce ED için başka bir ilaç reçetelenen (fentolamin / papaverin, alprostadil, yohimbine) kişileri saptadık. Daha önce ED için ilaç reçetelenmeyen, eczanenin sürekli müşterileri olan sildenafil kullanıcıları ve grup üyelerinden eşit sayıda seçilerek referans grubu oluşturuldu. Seçilen hastaların gruba katılmadan önceki 12 aylık periyod boyunca ve gruba katıldıktan sonraki 12 aylık tedavi öyküleri mektupla temin edildi. Sildenafilin ilk kez reçete edilişleri kayıt edildi.

Takipler Sırasında İlaç Reçetelenişinin Tayini

Sildenafil Kullanımı

Takipler sırasında sildenafil kullanımının tayini için; sildenafilin tekrar alınması, tablet sayısı, dozda değişiklikler ve başka ilaçlara geçiş

saptandı. Sildenafil kullanımı irregüler bir patern izleyebildiği için hastalar üç kategoriye ayrıldı:
(1) Sildenafil kullanmaya devam eden,
(2) Sildenafili kesip başka bir ED ilaca geçen,
(3)Tüm ED için yazılan ilaçları kesen ve sildenafile devam etmeyen.

Sildenafili bırakmanın belirleyicileri

Hastaların sildenafili bırakma sebepleri, diğerleri ile karşılaştırılma, ilacın etkisiz olması, yan etkileri veya sağlık durumunda değişiklikler olabilir. Sildenafil kullanımının kesilmesinin potansiyel blirleyicileri olarak; yaşın etkisi (< 60, >60y), diabetes mellitus (insülin veya oral hipoglisemik ajanlar), antihipertansif ilaçların kullanımı (beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler veya ACE inhibitörleri), angina pektoris (nitrat kullanımı), hiperkolesterolemi (lipid düşürücü ajanlar), oral antikoagulan kullanımı, düşük doz asetilsalisilik asit kullanımı, antidepresanlar, BPH için kullanılan ilaçlar, inkontinans pedleri kullanımı (pelvik bölgedeki cerrahi girişimler sonrası) alındı.

Veri analizleri

İlk kez sildenafil reçete edildiği gün hastalar gruba alındı. Gruba katılım günü ile sildenafil tedavisi bırakılma zamanı arasındaki gün sayısı hesaplanarak her hasta için takip zamanı hesaplandı. Sildenafil bırakılması RR (Relatif Risk) olarak gösterildi ve % 95 CI (Confidans Interval) Cox proportional risk analizi kullanılarak hesaplandı. Hastaları daha önce ED tedavisi öyküsü olanlar (ED+) ve olmayanlar (ED-) diye ayırldı. Sildenafil bırakılmasının diğer potansiyel belirleyicileri multivariate Cox regresyon modelinde ele alındı. p değeri 0,20 olarak kabul edildi. Diğer analizlerde, sildenafil tedavisini bırakan hastaları başka bir ED ilacına geçenler ve ED ilaçlarını tamamen bırakanlar olarak ayrıldı.

Tablo 1. Sildenafil tedavisi almadan önce ED(+) ve ED(-) hastaların karakteristikleri:

Karakteristikler	ED(+) (n=153)	ED(-) (n=164)
Yaş (y; mean, s.d.)	57 (s.d. 10.5)	57.4 (s.d. 11.0)
<60	90 (58.8 %)	87 (53.0 %)
>60	63 (41.2 %)	77 (47.0 %)
Sildenafil başlanılmadan 1 yıl önce kullanılan ilaçlar		
Kardiovasküler		
Antihipertansifler	53 (34.6 %)	63 (38.4 %)
Nitratlar	15 (9.8 %)	13 (7.9 %)
Lipid düşürücü ilaçlar	34 (22.2 %)	19 (11.6 %)
Oral antikuagulanlar	8 (5.2 %)	5 (3.0 %)
Asetilsalisilik asit	42 (27.5 %)	25 (15.2 %)
Diabetus Mellitus		
İnsülin	20 (13.1 %)	13 (7.9 %)
Oral antidiabetik ajanlar	21 (13.7 %)	19 (11.1 %)
Ürolojik		
BPH ilaçları	12 (7.8 %)	16 (9.8 %)
İnkontinans	10 (6.5 %)	8 (4.9 %)
Depresyon		
Antidepresanlar	20 (13.1 %)	18 (11.0 %)
Sildenafil Tedavisi Sırasında ED+ ve ED- Hastaların Takibi		
Karakteristikler	**ED(+) (n=153)**	**ED(-) (n=164)**
-Süre	18 ay	17 ay
-Sildenafil reçete sayısı		
1	35 (22,9%)	46 (28,1)
2-3	49 (32,0%)	44 (26,8%)
4-5	19 (12,4%)	21 (12,8%)
>5	50 (32,7%)	53 (32,3%)
-Doz Değişiklikleri		
Yok	48 (40,7%)	65 (55,1%)
Doz artırımı	68 (57,6%)	52 (44,1%)
Doz azatlımı	2 (1,7%)	1 (0,9%)
-Ek Tedavi Kullanımı		
Var	16 (10,5%)	0 (0%)

Sonuçlar

Hastaların % 89,7'sinde bilgiler toplanabildi. Tablo 1'de çalışma popülasyonunun karakteristikleri bulunmaktadır.

Her iki grupta en sık kullanılan kardiyovasküler ilaçlar; antihipertansif ilaçlar, asetilsalisilik asit ve lipid düşürücü ajanlardır. Son iki ilaç grubu kullanımı ED(+) grupta, ED(-) gruba oranla daha sıktır. Her iki grupta doldurulan reçete sayısı farklı değildir. ED(+) gruptaki hastaların % 10 kadarı sildenafil ve kavernozal enjeksiyon tedavisi almışlardır. Her iki grupta da sildenafil tedavisini bırak-

Tablo 2.

Belirleyici	Hasta sayısı	Bırakılma oranı (%)
ED ilaç tedavisi öyküsü		
Hayır	104	% 45.4
Evet	153	% 47.6
Tedavi başlangıç yaşı (y)		
60 yaş altı	177	% 40.9
60 yaş üstü	140	% 53.4
Antidiabetik ilaçların kullanımı		
İnsülin kullanmayan	284	% 44.5
İnsülin kullanan	33	% 62.5
Oral antidiabetik kullanmayan	277	% 44.5
Oral antidiabetik kullanan	40	% 59.0
Lipid düşürücü ilaçların kullanımı		
Hayır	264	% 46.7
Evet	53	% 44.9
Nitratların kullanımı		
Hayır	289	% 44.6
Sadece çalışmaya katılmadan önce	5	% 20.0
Sadece çalışmaya katıldıktan sonra	14	% 71.4
Çalışmaya katıldıktan önce ve sonra	9	% 77.8
Antidepresanların kullanımı		
Hayır	279	% 44.8
Sadece çalışmaya katılmadan önce	5	% 80.0
Sadece çalışmaya katıldıktan sonra	16	% 64.3
Çalışmaya katıldıktan önce ve sonra	17	% 46.7
İnkontinans petleri kullanımı		
Hayır	302	% 43.9
Evet	15	% 85.7

ma oranları benzerdir (% 47,6 ve % 45,4).

Bununla beraber ED(+) grupla, ED(-) grup arasında tedaviyi bırakma tiplerine göre belirgin farklılıklar bulunmuştur. Daha önceden ED ilaç tedavisi alan hastaların başka bir ED ilaç tedavisine geçmeleri (tüm hastaların % 26,6'sı, sildenafil tedavisini bırakanların % 55,9'u); daha önce ED tedavisi almamış hastalarla karşılaştırılınca (tüm hastaların %2,6'sı, sildenafil tedavisini bırakanların %5,8'i) oldukça yüksektir.

Sildenafil reçetelenme sayıları incelendiğinde ise: Tek bir sildenafil reçetelenmesi sonrasında ED(-) grupta %93 (n=39) hasta ED tedavisini bıraktığı halde; ED(+) grupta bu oran %25 olarak bulunmuştur. Birden fazla sildenafil reçetesi alan hastalar arasında, ED tedavisini bırakan hastalardan daha önce ED tedavisi alma öyküsü olanlar (%20) ve olmayanlar (%24) arasında fark bulunamamıştır. İkinci kez sildenafil reçetesi alanlar daha gençtirler.

Tablo 2'de sildenafil kesilmesiyle ilişkili faktörler gösterilmiştir.

60 yaş ve üzerinde sildenafil tedavisini bırakan hastaların oranı (% 53,4) 60 yaş ve altı hastalarla karşılaştırıldığında (%40,9) belirgin olarak yüksektir. Sildenafil tedavisini bırakan hastaların oranı bu grup hastada en yüksektir. Tedaviyi bırakma oranları inkontinans materyalleri kullananlarda (n=15) %85,7, sildenafil kullanmadan önce antidepresan ilaç kullananlarda (n=5) %80,0 ve nitrat tedavisi altındaki hastalarda (n=19) %73,9 olarak bulunmuştur. Bununla beraber, sildenafil kullanımının bırakılması ile insülin kullanımı ilişkilidir. ED tedavisi için daha önceden ilaç kullanım öyküsü olan hastalarda ilk kullanılan ED tedavisine tekrar dönme oranı (%33,6), daha önce ED tedavisi almayanlarla karşılaştırılınca (%4,6) yaklaşık 8 kez yüksek bulunmuştur. ED(+) grupta ED ilaçlarını bırakma oranı (%28,6), ED(-) grupla karşılaştırılınca (%43,9) daha azdır.

Tartışma

Tıbbi literatürde, sildenafil kullanımıyla ilgili toplumsal çalışmalar sınırlıdır. Harrold ve ark. Massachusetts populasyonunda 899 hastada ilk 24 hafta boyunca sildenafil kullanımını araştırmışlardır. İlk reçete sonrasındaki 3 ay içerisinde tüm hastaların % 61'i ikinci kez sildenafil almışlardır ve daha önce tedavi öyküsü bulunan hastaların ikinci bir reçete alma oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada takip periyodu daha uzundur, bu bakımdan daha önce ED tedavisi öyküsü olan hastaların % 77,1'inde ve ED tedavisi öyküsü olmayan hastaların %72'sinde en az iki reçete doldurulmuş olması gibi bir fark vardır. Buvat ve arkadaşları intrakavernozal ilaç kullanıpta sildenafil tedavisine geçen 59 hastanın hiçbirisinin 1 yıllık takip süresi içerisinde tekrar

intrakavernozal injeksiyona geçmediğini göstermişlerdir. Bu sonuç bizim bulgularımızla kontrast oluşturmaktadır. Bizim bulgularımızda daha önce ED reçetesi kullanma öyküsü olan hastaların sadece %53'ü sildenafil kullanmaya devam etmektedir. (Büyük olasılıkla bu hastaların hepsi enjeksiyon tedavisi kullanmaktaydılar). El Galley ve arkadaşları 82 sildenafil kullanıcısının %52'sinin 2 yıllık takip sonunda hala sildenafil kullanmakta olduklarını saptadılar. Bu çalışmadaki gözlemlerle, onların sonuçları karşılaştırılabilir gibi gözükmektedir. Sildenafil etkinliği üzerine yapılan çalışmalar, ED etyolojisinin etkinliğin temel belirleyici olarak alınması gerektiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda, yaşları 60 ve üzerinde olan hastalarda sildenafil tedavisini bırakma oranının arttığını gözledik. Ancak bu aynı zamanda diabetik hastalar ve inkontinans olan hastalar için de geçerlidir. Klinik deneylerdeki veriler sonucu diabetik hastaların %56-63'ünde ereksiyonda düzelme saptanmıştır. Bu çalışmada, diğer çalışma populasyonlarıyla karşılaştırılınca diabetli hastalarda sildenafil tedavisine devam oranı %40 olarak bulunmuştur. Jones ve arkadaşları antihipertansif tedavi başlanan hastaların %40-50'sinin 6 ay içerisinde tedaviyi bıraktıklarını saptamışlardır. İnkontinans pedlerinin kullanımıyla sildenafil tedavisinin bırakılması arasında belirgin olarak artmış bir ilişki bulunmuştur.

ED ve inkontinans birlikteliği sıklıkla pelvik travmayı ve geniş pelvik cerrahiyi takiben (sinir koruyucu olmayan radikal prostektomi gibi) ortaya çıkmakta ve bu durumlarda sildenafil etkinliği belirgin olarak azalmaktadır.

Bu çalışmada, sildenafil bırakılması üzerinde antihipertansif ilaç kullanımının kesilmesinin etkinliğinin olmadığını bulduk. Bu bulgu Jackson'ın yazdığı gibi çoğu ED'nin kardiovasküler hastalığın sonucu olarak ortaya çıkması nedenli olup ilaç tedavisinin yan etkisi değildir. Sildenafil tedavisi başlamadan önce antidepresan reçete alanlar, daha sonra antidepresan kullanmazlar ise, sildenafil tedavisini bırakma oranları da belirgin olarak artmaktadır. Depresyon ve antidepresan ilaç kullanımı ED ile ilişkilidir. Antidepresanların kesilmesi depresif semptomlarda ve erektil fonksiyonda düzelmeyi göstermekte böylelikle sildenafil yazılmasına daha fazla gerek kalmamaktadır.

Hollanda'da yapılan ED çalışması ve hayat kalitesi üzerindeki etkisi Hollanda pazarına giren sildenafilin tanıtımını; ED'si olan hastaların %25 inin ortalama 13 ay içerisinde doktorlarına başvurmalarını sağlamıştır. Oral sildenafilin tanıtımı erektil problemler için ilk başvuru basamağını aşağı çekmiştir. Hollanda'da tedavi guidelinelarında oral sildenafilin daha invazif tedavi formlarına oranla ilk seçenek olduğu yer almıştır. Bununla beraber, 164 yeni hastanın 46'sında (%28,1) sadece tek bir reçete doldurulmuştur ve bu hastaların % 93'ünde daha sonra tüm ED tedavisine son verilmiştir.

Mc. Cullough ve arkadaşları 654 erkekte yaptıkları çalışmada hastalar 8 kez başvuru yapmışlardır. Doz titrasyonunun etkili olduğunu ve sildenafil tedavisinin hastalarca bırakılmaması gerektiğini belirtmişlerdir. Daha önce ED tedavisi almayan hastalarda daha invazif bir tedaviye geçmeye karşı (intrakavernozal enj. gibi) bir direnç vardır. Sildenafil bırakılmasının ek bir açıklaması, bu hastalarda zaten ED olmaması ve sildenafilin afrodiziak etki amaçlı kullanmış olmasıdır. ED nedeni psikolojik ise sildenafil hastaların kendisine olan güvenini sağlayarak bir daha kullanmasına gerek kalmayabilir.

Sonuç olarak Hollanda'lı sildenafil kullanıcı grubun araştırıldığı prospektif bu çalışmada ortalama 1,5 yıllık bir takip peryodu içerisinde % 45 hastanın sildenafil tedavisini bıraktığını saptadık. Bu hastalarda sildenafil kesilmesiyle artmış olarak ilişkili olan tıbbi durumları saptamaya çalıştık. Çalışma gerçek hayatta uygulanmış ve çeşitli komorbiditesi olan hastalar arasında, klinik deneylerle saptanmış olan sildenafil etkinliğinin farklı olduğunu da göstermek amaçlıdır. Kontrollü çalışma popülasyonlarında rapor edilene oranla tedaviye devam eden hasta oranını daha düşük bulduk. Bununla birlikte erektil problemler için medikal tedavi almak isteyen hastalardaki direnç sildenafil ile birlikte azalmıştır. Daha önce ED tedavisi almayan hastalarda sildenafil tedavisini bırakma oranı, ED tedavisi alıpta sildenafil tedavisini bırakanlara oranla daha yüksektir.

Çeviren:
Yrd. Doç. Dr. Ali Serdar Gözen
Dr. Tevfik Aktoz
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Peyronie hastalığında gen ekspresyonu

NF Gonzalez-Cadavid, TR Magee, M Ferrini, A Qian, D Vernet and J Rajfer
International Journal of Impotence Research, 2002-14, 361-374

Peyronie fibrotik plağının patofizyolojisi

Peyronie hastalığı (PH), tunika albugineanın (TA) fibromatozisidir. Bu durumun sık sekelleri; penil deformasyon, lokalize ağrı ve erektil disfonksiyondur. Son çalışmalara göre, PH erkeklerin %2-3'ünü etkilemektedir, bunların çoğu 50 yaşın üzerindedir. Buna karşın, PH hakkındaki bilgiler azdır ve hastalığın progresyonunu azaltacak medikal tedavi konusunda eksiklik vardır. Bundan dolayı, yeni tedavi formlarına ihtiyaç vardır ve hastalığın moleküler düzeyde patofizyolojisinin anlaşılmasıyla ortaya çıkabilir.

PH fibrotik plağının gelişiminde başlatıcı olayın genellikle seksüel aktivite sırasında erektil durumdaki penisin TA'na olan eksternal stres olduğuna inanılır. En ağır formuna penil fraktür denir. Detümesans durumunda hastalığın tek belirtisi plağın palpasyonudur. PH, Dupuytren kontraktürü ve Ledeshore hastalığı gibi fibrotik durumlarla ilişkili olduğundan genetik predispozisyon da olabilir. PH patofizyolojisinde TA'da lokalize bozulma, mikrovasküler permeabilitede lokal artış, persistan fibrin ve kollajen birikimi, perivasküler inflamasyon, elastik liflerin disorganizasyon ve kaybı, TGFβ1 (Transforming Growth Faktör Beta1) sentezinde artış olur.

PH plağının gelişiminde anormal iyileşme prosesi üzerinde yoğunlaşma moleküler mekanizmaların anlaşılması için yeterli değildir. Çeşitli hipertrofik skar ve diffüz organ fibrozisi (ör: BPH, karaciğer sirozu, miyokardiyal hipertrofi, renovasküler ve glomerüler fibrozis vs) türlerinin incelenmesinde PH model oluşturur. Fibrozisin temel mekanizmalarının incelenmesinde PH'nın model olmasının değeri, PH plağının lokalize doğası ve cerrahi uygulanmasının kolay olmasındandır. Lue ve ark bu hastalık için ratların TA'sına fibrogenetik ajan TGFβ1'in sentetik heptapeptidinin uygulanmasıyla bir hayvan modeli geliştirmişlerdir. 45 gün sonra, TGFβ1 enjekte edilen hayvanlarda insan PH plağında gözlenenlere benzer değişimler saptamışlardır.

Fibrozisin hücresel ve moleküler temeli

Pek çok fibrotik durumda başlatıcı hücresel olay, inflamatuar prosesdir. Miyofibroblast ve fibroblastlar, sadece normal yara iyileşmesinde rol oynamaz, fibrotik durumlardan da sorumlu oldukları düşünülür. Miyofibroblastlar, inflamasyon sırasında salınan büyüme faktörlerinin otokrin veya parakrin etkileri altında fibroblastlardan farklılaşır. Bu oluşum sırasında, diferansiye fibroblastlar, α düz kas aktininin (ASMA) ekspresyonuyla tanınan bir düz kas hücresi ve progenitör hücre arasındaki bir ara fenotipi gerektirir. Fibroziste replike olur ve kollajen üretimi için aktive olurlar.

Basitçe fibrozisle ilişkili genler şu gruplara ayrılabilir: (a) fibrogenik genler, (b) miyofibroblast ve fibroblastların proliferasyon, diferansiasyon ve apoptozisini kontrol eden genler, (c) antifibrotik etki için ekspresyonları gereken genler.

Pro-fibrotik genler

TGFβ1 en iyi tanımlanmış fibrotik faktördür ve pek çok fibrotik durumlarda aşırı eksprese olur. Hem kollajen sentezini artırır hem de diğer potent fibrojenik faktörlerin üretimini artırır, ayrıca fibrinolizisi de inhibe eder. Pek çok fibrotik durumda nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen türleri (ROS) arasındaki denge değişir. NO azalırken ROS artar.

Endotelin (ET) ve anjiyotensin II, TGFβ1'deki artış yoluyla renal ve kardiyak vasküler fibrozisin önemli mediatörleridir. Selektif ET antagonisti ile ET reseptörlerinin blokajı, kollajen birikimini azaltmış ve kollajen promotör I'in aktivasyonunu bozmuştur.

Miyofibroblastları etkileyen genler

Miyofibroblastlar, ASMA ve vimentinin saptanması ile ayırt edilebilir. Bu hücreler desmini eksprese edip etmemelerine göre VAD veya VA türlerine ayrılır. Miyofibroblastların, fibroblastlardan köken aldığı önerilmektedir. TGFβ1 ve PDGF'e ek olarak, ET, IGF-2, stem cell faktör ve diğer ajanlar, fibroblast kültürlerinde aktive miyofibroblastlara diferansiasyonu stimüle eder. Aktive miyofibroblast; sitokinler, TGFβ1 ve diğer büyüme faktörleri, inflamatuar mediatörler, NO ve ROS'u sekrete etme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, yara iyileşmesi ve fibroziste rol oynayan kollajen I, III, IV ve XVIII, la-

mininler, proteoglikanlar, adezyon molekülleri ve matriks modifiye edici proteinlerin üretimini sağlar.

Anti-fibrotik genler

NO, penil fibrozisin potansiyel anahtar inhibitörü olabilir. NO, normal yara iyileşmesinin erken fazları sırasında pozitif bir modülatör olarak rol oynar. Ancak, inflamatuar yanıt fazını takip eden yara iyileşme fazlarında ve jeneralize organ fibrozisinde NO antifibrotiktir. Fizyolojik olarak, NO seviyelerindeki azalma pek çok mekanizma yoluyla fibrozise yol açabilir: testis ve penis gibi organlarda yaşlanmayla gözlenen spontan iNOS indüksiyonunun transkripsiyonel blokajı, inflamasyonda eNOS veya nNOS düzeylerinde down-regülasyon, ADMA gibi NOS aktivitelerinin endojen inhibitörleri yoluyla. NO'nun antifibrotik etkileri sadece ROS seviyelerindeki azalmadan kaynaklanmaz. Anjiotensin II/ET etkileşimi, metalloproteinazların aktivasyon ve ekspresyonuyla da antifibrotik etkisini gösterir.

Peyronie hastalığında gen ekspresyonu

Bireysel gen ekspresyonuna yönelik çalışmalar

Kollajen: İlk bulunan gen ürünüdür. Daha önceki çalışmalarda PH plağında kollajen III/I oranında artış saptanmış olmasına rağmen son çalışmalarda tam tersi sonuçlar elde edilmiştir. Kollajen I mRNA düzeyleri plak içinde TA'dan belirgin olarak yüksektir.

NO/ROS dengesinde rol oynayan genler: TGFβ1 en uygun pro-fibrotik gendir. Hem protein hem de mRNA'sı insan PH plağında up-regüle olur. TGFβ1, kollajenazı inhibe etmesi ve kollajen sentezini uyarmasına ek olarak ROS seviyelerini artırır bazı hücre türlerinde iNOS transkripsiyonel indüksiyonunu inhibe eder. TA'daki NO'in inhibisyonunun, ET/anjiyotensin II sisteminin fibrotik etkilerini kontrol etmesi muhtemeldir.

Miyofibroblast-ilişkili genler: Çalışmalar lezyondaki miyofibroblast birikiminin kollajen birikimiyle korele olduğunu göstermiştir. Normal TA ile karşılaştırıldığında, fibrotik lezyonda ASMA artmıştır. Doku hasarı ve onarımı sırasında, fibroblast ve pluripotent stem hücrelerinin miyofibroblastlara diferansiasyonunu myostatinin yönettiğine dair yeni kanıtlar vardır.

Yardımcı yolları etkileyen genler: Hastaların % 95'inde PH plağında fibrin birikimi saptanmıştır ancak kontrol hastalarının normal ve hasarlı tunikalarında yoktur. Ancak, PH plağında elastin, elastaz, kollajenaz veya metalloproteinaz inhibitörlerini saptamaya yönelik çalışma yoktur.

DNA ekspresyonuyla ilgili çalışmalar

DNA çalışmaları gen ekspresyonundaki varyasyonları saptamak içindir. PH plağı üzerinde bu yaklaşımla ilgili çalışma yoktur. PH için TA ve plak içindeki mRNA seviyeleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, kollajen I veya TGFβ1'in up-regüle, prokollajenaz IV'ün ise down-regüle olduğunu göstermiştir. Ayrıca PH plağında elastaz IIB up-regüle olmuştur. Kronik inflamasyonun göstergesi olarak ta MCP1 (monosit kemotaktik protein) de belirgin artış saptanmıştır. Doku remodellingi ve protein turnoverının kanıtları da kalpain ve HSP28'in up-regülasyonudur.

Terapötik yaklaşımlar

Tartışılan bilgiler ışığında, PH tedavisinin fibrozis ve kontraktürden sorumlu biyokimyasal yollara dayalı aşağıda listelenen hedefler üzerinde odaklanacağına inanılmaktadır. En belirgin hedef kollajenolizisin manüplasyonuyla plak yıkımını artırmak olsa da bu güne kadar ki veriler kollajen sentezi ve doku remodellinginin tüm plak yaşamı süresince sürdüğünü düşündürmektedir. Araştırılması gereken ümit verici terapötik ajanlar şunlardır:

(a) NO/ROS oranı
(b) TGFβ1 etkisi
(c) ET/AT2 sistemi
(d) Miyofibroblast apoptozis ve diferansiasyonu
(e) Kollajen katabolizması
(f) Kollajenin post-translasyonel sürecinin inhibitörleri
(g) Elastin yıkım inhibitörleri
(h) Kalsifikasyon ve ossifikasyon
(i) Yardımcı yollar

Özet olarak, PH'nın araştırılmasında plak gelişimi sırasında TA'daki multipl genlerin ekspresyonunun araştırılması önemlidir. DNA ve protein çalışmalarının sonuçlarıyla kısa sürede yeni farmakolojik tedavi seçenekleri geliştirilecektir. PH'nda elde edilen bilgiler diğer pek çok fibrotik ve anormal yara iyileşmesi bozukluklarının anlaşılması ve tedavisinde önemli rol oynayacaktır.

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

Erektil disfonksiyonun oral terapisi- Ufukta ne var?

Dr. Arnold Melman ve Dr. Albert C. Leung
Bronx, New York, AUA News, Kasım 2002

Oral Sildenafil'in, erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde 1998 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmasından sonra toplumun ED konusuna ilgisi çok arttı ve bu gelişme ED tedavisinde bir çığır açtı. İlacın alım kolaylığı ve oral farmakoterapinin çekiciliği ve bunlarla birlikte ED patofizyolojisinin anlaşılmasıyla fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) dışındaki oral ajanlar dışındaki ajanlara da yönelik araştırmaları hızlandırdı.

Penis ereksiyonu otonomik sistem regulasyonu altındadır ve seksüel stimuluslar nörolojik impulslar yaratarak somatik ve otonomik motor yollar aracılığıyla peniste tümesans ve ereksiyona yol açarlar. Penil ereksiyonun santral modulasyon mekanizmaları henüz tam olarak analaşılmamasına rağmen penil son organa yönelik ajanların dışında santral sinir sisteminine (SSS) yönelik yeni terapötik ajanlar da araştırılmaktadırlar. Apomorfin SL, paraventriküler nükleus (PVN)'deki D2 dopamin reseptörü stimulasyonu aracılığıyla hipotalamik-hippokampal oksitosinerjik yolu aktive eder. PVN'nin aktivasyonu oksitosinerjik nöral sinyal kaskadını tetikleyerek artmış parasempatik akım ve nitrik oksid salınımı ile sonuçlanır ve nihayet korporal düz kas relaksasyonu sonucunda tümesans ortaya çıkar. Etkisinin SSS'nde hızlı olarak ortaya çıkması (10 ile 25 dakika) ve güvenli bir etki profili olması nedeniyle, apomorfin uzun yıllar süren hayvan çalışmaları sonrasında artık sublingual formda verilen bir klinik ilaç olarak ortaya çıkmıştır. Veriler, apomorfinin geniş bir spektrumda ED etyolojilerinde ve ciddi ED'de de etkin ve güvenilir olduğunu göstermektedir.

PDE5 inhibitörlerine benzer şekilde apomorfin de seksüel stimulasyon olmaksızın ereksiyon sağlamaz. Faz 3 çalışmaları sonuçlarına göre 4 mg, 2 mg ve plasebo grupları penetrasyon için yeterli sertlikte ereksiyonu sağlamada sırayla % 54, % 46 ve % 34'lük iyileşme sağlamakla beraber, International Index of Erectile Function indeksindeki erektil fonksiyon bölümünde de düzelme sağlanmıştır. 2 ve 3 mg'lık dozlarda gözle görülür yan etkiler olarak bulantı (% 6.8), baş ağrısı (% 6.7) ve baş dönmesi (% 4.4) doza bağımlı olarak ortaya çıkmıştır. Apomorfin'e bağlı olarak herhangi bir ölüm, myokard enfarktüsü veya serebrovasküler olay bildirilmemiştir.

Senkop'un kardiyak orijinden ziyade vazovagal olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir ve düşündürücü bir yan etki olarak sıklıkla bulantı, baş dönmesi, solukluk veya diaforez gibi semptomlar sonrası ortaya çıkar. Oral sildenafil, nitrat alan hastalarda kontrendike olmasına rağmen Fagan ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada apomorfin SL'nin önerilen dozların üzerinde bile anti-hipertansif ilaçlarla ve kısa etkili nitratlarla beraber alınmasına rağmen kan basıncında ve kalp hızında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. 2 ve 3 mg'lık apomorfin SL 2001 yılında Avrupa'da onaylanmasına karşın 2000 yılında FDA'e bağlı Yeni İlaç Aplikasyonu tarafından geri çekilmiştir. Şu anda doz optimasyonu/titrasyonu çalışmaları yapılmakta olup bu çalışmalardan alınan veri sonuçları çok az yan etkiler göstermektedir. SSS hedeflenmesi ve dopaminerjik agonistlerin libido üzerindeki potansiyel etkilerine rağmen henüz klinik çalışmalarda seksüel motivasyon üzerinde etkisi gösterilememiştir. Apomorfin SL'nin etki mekanizmasının Sildenafil'den farklı olması nedeniyle ED tedavisinde yararlı ek bir tedavi alternafi olacaktır.

Fentolamin, selektif alfa-1 adrenerjik reseptör agonisti, papaverin ve prostaglandin E1 (PGE1) kombinasyonu olarak intrakavernozal enjeksiyonda iyi sonuçlar vermektedir. Oral formu, ereksiyon oranında % 42.3 ile % 68.88 arasında değişen etkinlik göstermektedir. Etkisi hala araştırılmakla beraber, etkisinin penil düz kaslarında plazma katekolaminlerini bloke ederek gösterdiği şeklindedir. Ciddi yan etkilere neden olmaksızın oral fentolaminin uykudan önce alındığı takdirde ereksiyonların kalitesini artırdığı gösterilmiştir ve ED riski altındaki erekeklerde ED'yi önleyebilme potansiyeli vardır. Ancak, çok selektif alfa1 adrenerjik reseptör blokeri R070-0004/003'ün erektil fonksiyonu artırmada plasebodan farkı gözlenmemiştir.

Yan etki olarak priapizm yapması ile bilinen antidepresan Trazodon'un da erektil fonksiyonu artırdığı düşünülmektedir. Trazadon, geri-alım inhibisyonu ile seretonin reseptörü için agonist etki yaratabilir. İyi tolere edilen ve güvenlik profili iyi olan bir ajan olmasına rağmen, Trazodon'un

erektil fonksiyon üzerindeki yararlı etkilerini destekleyen kesin kanıtlar henüz mevcut değildir. Lancet ve arkadaşları, ED için risk faktörleri olmayan 60 yaşından genç hastalarda erektil kapasitede % 78 oranında iyileşme saptamışlardır. Bununla birlikte bir başka çalışmada ise Trazodon'un ereksiyonu ve seksüel fonksiyonu düzeltmede plaseboya bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Araştırılmakta olan yeni kuşak ajanlar adrenokortikotropik hormon ve alfa-melanosit stimule edici hormondur (MSH). Bu ajanların intraserebroventriküler veya hipotalamik periventriküler alanlara enjeksiyonun hayvanlarda ereksiyonu artırdığı gösterilmiştir. MSH peptidlerin etkileri melanokortin reseptörleri aracılığıyla ortaya çıkar ve alfa-MSH'ın overektomize-adrenalektomize dişi ratlarda lordoz davranışını artırdığı gösterilmiştir. Melanokortin 4 reseptörlerinin penil ereksiyonlara aracılık yapan dokularda eksprese edildiği bulunmuştur ve melanokortin 4 reseptör agonistlerinin genetik, farmakolojik ve anatomik tekniklerle verilmesinden sonra birleştirici davranışlarda ve pre-erektil etkilerde artma gözlenmiştir. Bu veriler melanokortin reseptörlerinin erektil aktivitede rolü olduğunu düşündürtmektedir.

Melanotan II'nin, siklik nonselektif melanokortin reseptör agonisti, penil ereksiyonun potent başlatıcısı olduğu gösterilmiştir. Wessels ve arkadaşları, melanotan II verilmesinden sonra seksüel arzuda % 68 bir artış gözlerken plasebo ile aynı etki % 19 oranında gözlenmiş ve yan etki olarak esneme ve bulantı ortaya çıkmıştır. PT-141 (Palatin Technologies Inc., Princeton, New Jersey), alfa-MSH'ın bir peptid analoğu olup intranazal olarak uygulanır ve faz 2 klinik çalışmaları ümit vaad etmektedir. İyi tolerabilite ve güvenlik profiline ek olarak PT-141 etkisini hızlı bir şekilde gösterir ve ereksiyon süresini % 80'den fazla uzatır. Bu heyecan verici veriler bir melanokortin reseptör agonistinin terapötik bir alternatif olarak ortaya çıkmasını desteklemektedir.

Melanokortin yanısıra, Oksitosin'in de hayvanların lateral serebral ventrikülüne, hipotalamusun PVN'na veya hippokampusuna enjekte edildiğinde ereksiyonu artırdığı saptanmıştır. Oksitosin'in erektojenik etkisini PVN'da nitrik oksid sentazı aktive ederek gösterdiği saptanmış olup bu etki oksitosin reseptör antagonisti tarafından engellenir. N-metil-D-aspartik asid'in de PVN'de oksitosinerjik transmisyonu artırarak ereksiyonu artırdığı ortaya atılmıştır. Oksitosin veya reseptörlerini etkileyen herhangi bir ilaç ED tedavisinde yararlı olabilir.

Potent intrakavernozal erektojenik bir ajan olan PGE1'in oral formu da tartışmasız olarak üzerinde durulması gereken bir konudur. Bununla birlikte, oral PGE1'in kısa yarılanma ömrü terapötik bir ajan olarak kullanılmasını engellemektedir. Oral limaprost'un, uzun yarılanma süreli PGE1 derivesi, hafif ED'li hastaları tedavi etmede pro-erektil aktivitesi olan bitkisel bir Çin ajanı olan gosyajinkigan'dan daha etkili olduğu ispatlanmıştır. Arteriyollerdeki relaksasyon etkisi ile arteriyel kan akımında ve periferik sirkulasyonda artış etkisi açısından limaprost'un erektil fonksiyondaki definitif yararını göstermek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Afrika yohimbe ağacı kabuğundan elde edilen bir alkaloid derivesi olan yohimbin'in uzun zamandır afrodizyak etkisi bilinmekle beraber ED'deki terapötik etkisi yeni araştırılmaya başlanmıştır. Selektif bir alfa-2 antagonisti olan Yohimbin'in organik ED'de % 42 psikojenik ED'de % 62 etkin olduğu saptanmıştır. 0.6 saatlik yarılanma ömrü ile Yohimbin etkisini santral olarak seksüel uyarılmayı artırarak ve norepinefrin ile artmış penil düz kasın kontraksiyonunu antagonize ederek gösterir. Maalesef, dikkatli yapılmış kontrollu çalışmalar sonucunda 2 tane selektif alfa-2 antagonisti ajanın kullanımı yasaklanmıştır ve Yohimbin'in organik ED'de yararlı olmadığı bildirilmiştir.

Seksüel fonksiyonu artıran nörotransmitterler veya modulatörler şunlardır: asetilkolin, dopamin, serotonin, kortikotropin, nörepinefrin, vazoaktif intestinal peptid, endotelin-1, nitrik oksid ve oksitosin. Ek olarak, veriler detümesansa ve ereksiyona katılan nörotransmitterlerin korporal kas tonusunu büyük oranda gap junction'lar, kalsiyum ve potasyum kanallarını etkileyek gösterirler. Sonuç olarak, bu nörotransmitterleri ve mekanizmaları potansiyelize eden yeni ajanlar erektil fonksiyonu artırabilir. Ayrıca, çalışmalarda oral Sildenafil ve intraüretral PGE1 ve oral alfa-blokerler ve intrakavernozal enjeksiyonların kombinasyonlarının sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir. Tekli tedavilerden sonuç alınamadığı zaman kombinas-yon tedavileri önerilebilinir. Son olarak ED için gen terapisi, penis içerisindeki intraselüler olayların manipulasyonu ile ciddi bir tedavi potansiyeli olarak ortaya çıkmakta olup farmakoterapinin gelecekteki formu olarak ortaya çıkabilir.

Çevirenler:
Dr. Burak Turna
Dr. Barış Altay

Peyronie hastalığı hücre kültür modelleri: Fenotipik, genotipik ve fonksiyonel analizler

International Journal of Impotence Research
2002; 14: 397-405

Giriş

Peyronie hastalığı tunika albugineanın fibromatözisidir. Travmanın başlatıcı olduğuna inanılmasına rağmen hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Dupuytren kontraktürü (aponörotik palmar fibrosis) ve Ledderhose hastalığı (aponörotik plantar fibrosis) ile birlikteliği sıktır. Hücresel seviyede ovaryen fibromata gibi benign neoplazmlarla bazı benzelikleri vardır.

Peyronie plağının mikroskopik görünümünde artmış fibroblastlar, inflamatuar hücreler ve organize olmamış kollajen depositleri vardır. Önceki çalışmalarda fare penisine enjekte edilen TGF- ß benzeri maddelerin fibrotik reaksiyon yaptığı görülmüş (El-Sakka ve ark.).

Hücre Kültür Metodu

Hasta Populasyonu

Çalışmaya en az 12 aydır Peyronie hastalığı olanlar alındı. Hastalardan penil kurvatür yada protez operasyonu esnasında kibrit çöpü başı kadar doku alındı.

Doku Elde Etme

Her hastadan biri plaktan diğeri plaktan uzak normal tunikadan olmak üzere 2 örnek alındı. Örnekler hemen transport ortamına konup laboratuara gönderildi. İki tip kontrol dokusu kullanıldı; neonatal prepisyum ve tunikal doku (konjenital kurvatüre bağlı operasyon geçiren hastalardan).

Hücre İzolasyonu ve Kültür

Doku 1 mm^2'lik parçalara kesildi ve santrfüjle doku fragmanları ve hücrelere ayrıldı. 48 saat sonra ve daha sonra her 5-6 günde bir ortam değiştirildi. Tek bir tabaka oluşturmaya başlayınca, hücreler bu ortamdan alınıp yıkandı, pasajlar yapılıp hücreler saklandı.

Fenotipik Analizler

Fenotipik özellikler, mikroskopik morfolojik kriter ve intraselüler antijen sunumuna göre tanımlandı. Kültürde hazırlanan hücreler, indirekt immünofloresan yardımıyla intermediate filament proteinleri, aktin içeren mikrofilamanlar olarak karakterize edildi. Kültürler bir dizi pasaj, soğutma, yıkama işlemine tabi tutuldu. Her bir chamber, vimentin, sitokeratin ve düz kas spesifik aktine karşı antikorlarla inkübe edildi. Şu ana kadar 10 ayrı plak kültürü, yine aynı hastalardan 8 normal doku kültürü ve birçok neonatal prepisyum ve kurvatürlü tunika hücre kültürleri başarıyla sürdürüldü.

Düşük pasajda plak kültüründe hücrelerin şişmiş gövdeleri, sitoplazmik uzantıları ve rastgele gelişimleri vardı. Buna karşın prepisyum fibroblastları daha paralel, yakın ilişkili haldeydi. Daha geç pasajlarda plak hücre kültürlerinde (özellikle pasaj 8-12'de) sitoplazmik uzantı kaybı ve kontakt inhibisyon eksikliği dikkati çekti.

İmmünofloresan analizde anti-vimentin antikorlar kullanılarak normal tunikal ve plak kaynaklı fibroblast benzeri hücreler ile kuvvetli boyanma görüldü. Plak ve normal doku hücrelerinde az seviyede düz kas aktin antikoru ile sitoplazmik boyanma görüldü ama bu prepisyum kaynaklı hücrelerde görülmedi.

Tüm hücreler (tunika ve prepisyum fibroblastları) sitokeratin ve desmin ekspresyonu için immünofloresanda negatif idi. Tüm bu bulgular Peyronie hastalarının hem plak hem de normal dokusundaki hücrelerin myofibroblastlar olduğunu düşündürdü.

Genotipik Analizler

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği kullanılarak spesifik kromozomlarda (7,8,17,18,X,Y kromozom) sayısal çalışmalar yapıldı. Sentromer-spesifik probların sayısı floresan mikroskop kullanılarak belirlendi. Bütün kontrol prepisyum hücrelerinde 7, 8, 17, 18. kromozomların iki kopyası tespit edildi ama plaktan alınan fibroblastlarda 7, 8, 17, 18. kromozomlar için anosmi vardı. Prepisyum fibroblastlarının birer kopya X, Y kromozomları bulunmasına rağmen plak fibroblastlarının Y kromozom kopyaları hemen hiçbirinde yoktu.

Bulguların erken pasajlarda ortaya çıkması bize kültür artefaktının olmadığını (Poisson istatistiği ile onaylandı) gösterdi.

Fonksiyonel Analizler

Bu model plak fibroblastlarının
i) Proliferasyon profilleri

ii) Temel FGF (bFGF) ekspresyonu

iii) Biyolojik ajanların inhibisyon etkisini

iv) Hücre siklusu regulatör ekspresyonu için kullanıldı.

Fibroblast Proliferasyon Profilleri

Burada MTT assay kullanılmış. Bu yöntem genel olarak canlı hücrelerin toplam sayısını ölçer ancak canlılık kaybından sonra bazı enzimlerin aktiviteyi sürdürmeleri nedeniyle spesifitesi azalmaktadır.

Düşük pasajlı plak fibroblastları ve neonatal prepisyum fibroblastları 24-96 saat arası odak başına 10^3-$5x10^5$ hücrelerle artan hücre konsantrasyonunda eşleştirildi. 10^3 hücreli başlangıç konsantrasyonlarında anlamsız MTT boya metabolizması gözlendi. Bu bulgular normal fibroblastlar gibi Plak kaynaklı hücrelerin minimal hücre yoğunluğunda büyümeyeceğini düşündürdü.

Başlangıç hücre konsantrasyonlarının artması ile prepisyum fibroblastlarında olduğu gibi plak hücreleri de kontakt inhibisyonla uyumlu olarak bir büyüme platosuna ulaştı.

Sonuç olarak bu bulgular plak hücrelerinin 2 karakteristik büyüme paternini gösterdi; kritik bir değer altında büyüme eksikliği ve yüksek hücre yoğunluğunda büyümenin durması.
Besin gereksinmelerini değerlendirmek için kültür ortamına fetal calf serumu (FCS) eklendi.

Plak kaynaklı fibroblastlar % 0,1'lik FCS ortamında büyütülebildi. Bu onların biyolojik olarak transforme hücreler olduğunu göstermektedir. Prepisyum kaynaklı hücreler ise aynı ortamda büyütülemedi.

Temel FGF (bFGF) Ekspresyonu

Eski çalışmalarda olduğu gibi plak ve kontrol gruplarındaki bFGF konsantrasyonları bakıldı. ELISA, plak kaynaklı fibroblastların diğer kontrol elemanlarına göre anlamlı olarak daha fazla bFGF ürettiğini gösterdi ($p=0.011$).

Biyolojik Ajanların İnhibitör Etkisi

Prostaglandin E1 (PGE1), verapamil, kolşisin, IFN-α'nın plak fibroblastlarının proliferasyonu üzerindeki etkisi araştırıldı. Canlılık oranı biyolojik ajanlarla inkübe edilmemiş hücrelerde % 88, kolşisinle % 87, PGE1 ile % 70, IFN-α2b ile % 65 olarak bulundu. Bu oran verapamil ile anlamlı olarak daha düşüktü (% 40).

Hücre Siklusu Regülatör Ekspresyonu

Peyronie hastalığı aktivatörler, supresorlar veya apoptosis mekanizmalarındaki hatalar nedeniyle gelişiyor olabilir. P53 hücre siklusu, apoptosis ve DNA hasar tamir yollarında rol almaktadır. Bozulmuş p53 fonksiyonu kontrolsüz hücre replikasyonuna sebep olabilir. Bu da bazı koşullarda malignitelere bazı koşullarda fibromatozlara neden olabilir.

Plak kaynaklı hücre kültür populasyonları ile prepisyum kaynaklı hücreler arasında p53 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).

Dr. Metin Öztürk
Dr. Serdar Sayan
Dr. M. İhsan Karaman
Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Üroloji Kliniği

Travmatik arteriel erektil işlev bozukluğu modeli oluşturulmuş ratlarda vasküler endotelyal growth faktörünün etkisi

Ming Chang Lee, Ahmedi El-Sakka, Tulio Graziottin, Hao-Chung Ho, Ching-Shwun Lin, Tom Lue
Kruppe molecular Urology Laboratory of Urology, University of California School of medicine , San Francisco
The Journal of Urology, 167:761-767, Feb 2002

Penil arter yetersizliği erektil disfonksiyonun en yaygın sebeplerindendir. Bu yetersizlik hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, Diabetes Mellitus, ve pelvik irradiasyon gibi genel damarsal yetmezlik yaratan durumların yanında pelvik veya perineal travmalara sekonder olarak da oluşabilir.

Anjiogenez, endotelyal hücrelerin aktivasyon, migrasyon ve proliferasyonunu ve yeni damar oluşumunu kapsar. Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF)'ün, bu aşamalar esnasında etkinliği gösterilmiştir. VEGF'ün 7 isoformu bulunmakla birlikte VEGF 165 en çok kullanılan ve en etkin olan isoformudur. Bunların ışığında bir rat modeli oluşturularak VEGF'ün erektil fonksiyonun geri dönüşüne etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada 50 adet 3 aylık ratlar kullanılmıştır. Bunların 44'ünün bilateral internal iliak arterleri bağlanmış, 6 tanesi de Sham grubu olarak ayrılmıştır. Bunun ardından 16 rata fosfat tamponlu izotoniğe ek olarak sığır serum albumini, 12 rata 2 µg VEGF + fosfat tamponlu izotonik + sığır serum albumini, 16'sına da 4 µg VEGF + fosfat tamponlu izotonik + sığır serum albumini verilmiştir. Bunların ardından birinci, ikinci ve altıncı haftalarda her gruptaki ratlar elektrostimulasyona maruz bırakılarak erektil fonksiyon oluşturulmaya çalışıldı ve daha sonra sakrifiye edildi. Penil dokular histokimyasal ve elektron mikroskobi incelemesi için toplandılar.

Sonuçta tüm ratlarda intrakavernöz basınç 20 cm/H_2O seviyesinin altına indi ve nörostimulasyona ya hiç yanıt vermedi ya da minimal yanıt verdi. İzotonik verilen ratlarda 1. ve 2. haftalarda çok zayıf erektil cevap gelişti ve 6. haftada çok az erektil fonksiyon görüldü. VEGF uygulanan ratlarda 1. ve 2. haftalarda 4 µg kullanılan grupta iyileşme sağlanırken, 2 µg kullanılan grupta bu iyileşme görülmedi. 6. haftada, izotonik verilen grupla karşılaştırıldığında dikkate değer bir gelişme sağlandı. 4 µg kullanılan grupta intrakavernöz basınç, 2 µg kullanılan gruba göre anlamlı olarak yüksekti.

Çalışmanın ardından 2 hafta sonra nöronal nitrik oksit sentaz immunoreaktivitesinde düşme eğilimi olduğu görüldü. 6 hafta sonra VEGF uygulanan grupta orta dereceli bir düzelme tespit edildi. Fakat bu farklar izotonik verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ligasyon uygulanan ve PBS tedavisi verilen ratlarda Schwann hücrelerdeki artış, non-myelinize ve myelinize sinir fibrillerinin sayısında ise azalma tespit edildi. 6 hafta sonunda izotonik uygulanan gruptaki sinir fibrillerinin kontrol grubuna göre hala daha küçük olduğu tespit edilmiştir. 6 hafta sonunda VEGF tedavisi alan gruptaki myelinize fibrillerin çapı, izotonik grubundakilere göre daha büyüktür. Bunun yanında non-myelinize fibrillerin çapları

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:

arasında pek farklılık yoktur.

2. haftada ligasyon uygulanıp izotonik verilen ratlarda düz kas kücreleri atrofik görünüp geniş bağ dokusu tarafında ayrılmışlardır. 6. haftada ise düz kas hücrelerinde artış görülmesine rağmen yine de myofilamanların kaybı çok önemli ölçüdedir. VEGF verilen ratlarda 2. ve 6. haftalarda düz kas hücreleri yüksek myofilaman oranı ve dar intraselüler boşlukla oldukça normal bir görünüme sahiptir.

Endotelyal hücreler açısından izotonik verilen grupta 2. ve 6. haftalarda kapiller ve kavernöz sinuzoidal endotel normal olarak gözlenmiştir. Bunun yanında 4 µg VEGF verilen ratlarda çok çarpıcı değişiklikler görülmüştür. Sinuzoidleri ve kapillerleri döşeyen epitelde sayısal ve yapısal olarak bir gelişim görülmüştür.

Histolojik bulgular internal iliak arterlerin bilateral ligasyonu sonucu gelişen bulgular nöronal nitrik oksit sentaz içeren sinirlerin dejenerasyonudur ve bu çalışmadaki bulgular da VEGF uygulamasının bu tip sinirlerin fonksiyonlarını tekrar kazandırmada etkili olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak bu çalışma VEGF'in ligasyondan dakikalar sonrasındaki uygulaması sonrasındaki fonksiyonunu göstermektedir. Aynı zamanda haftalar veya aylar sonra verildiğinde etkisinin ne olacağı veya özellikle Diabetes Mellitus gibi veya penil arterleri de tutabilen kronik damar hastalıklarındaki tek veya ardışık kullanımlarının sonuçlarının da ne olacağı ayrı bir merak ve çalışma konusu olabilir.

Bu çalışmada VEGF'un erektil fonksiyonu tekrar kazandırabildiği rat modelinde gösterilmiştir. VEGF'un sham grubuna veya izotonik uygulanan gruba göre, myelinize, nonmyelinize sinir liflerine ve damar düz kas hücrelerine ve damar endoteline etkisi de histolojik olarak gösterilmiştir. Bu çalışma ve yapılacak olan başka çalışmaların ışığında VEGF uygulamasının optimal dozu, uygulama şekli ve optimal dozu da tam olarak tespit edilip, böylece de günlük kullanımda yer alabilir.

Çeviren:
Dr. M. Ahmet Tunçkıran
Yrd. Doç. Dr. Selahittin Çayan
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

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/

Tavşanlarda penil rekonstrüksiyon için tunika albuginea aselüler matriks greft: Peyroni 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 rekonstruksiyonunda 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 tatminkardır.

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 4 x 8 mm'lik bir tunika defekti oluşturulmuştur.

Defektler, daha önce Yeni Zellanda tavşan tunika albuginealarından hazırlanmış 10 x 15 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 greft kolay elde edilebilmektedir ve tunika albuginea defektlerinde doğala yakın rejenerasyon gösterebilmektedir. Bu teknik, peyroni hastalığında gelecekteki tedavi alternatifleri içerisinde değerlendirilebilir.

Çeviri:
Dr. Mustafa Çağlar
Doç. Dr. Ramazan Aşcı
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu olan 92 hastada 100 kistik fibrosis gen mutasyonunun kitle spektrometri analizleri

Z. Wang, J. Milunsky, M. Yamin, T. Maher, R. Oates and A. Milunsky
Human Reproduction, Vol.17, No:8 pp.2066-2072, 2002

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CBAVD) infertillerin % 1-2'sinde, diğer taraftan sağlıklı erkeklerde azospermik obstrüktif vakaların % 6'sından fazlasında gösterilmiştir. Bilateral vas agenezisi olanların ayrıca % 97'inde kistik fibrozis (CF) vardır. Kistik fibrozisli bu erkekler, Wolfian kanal değişim yapılarındaki anomaliye bağlı, epididimin gövde ve kuyruğu, vas deferens, seminal veziküller ve ejekulator kanal atrofisi veya yokluğu nedeniyle azospermikdirler. 1971 yılında Holsclaw ve arkadaşları bilateral vas agenezisin erkek kistik fibrozisli hastaların tamamına yakınında olduğunu gösterdiler.

Yapılan çalışmalarda CBAVD'li sağlıklı erkeklerin sıklıkla kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyonlarına sahip olduğu gösterildi. CBVAD'de bileşik heterozigot sık olup, çoğunda bir şiddetli ve bir hafif mutasyon veya iki hafif mutasyon vardır. Mutasyon analizi iki farklı mutasyon saptanan sadece az sayıda erkekle ilişkilidir. Amaç daha kapsamlı mutasyon analizinin genetik danışmanlık ve prenatal tanıda yararlı olup olmadığının saptanmasıdır.

Hastalar

Bu çalışmadaki 92 hastanın örnekleri rutin CF mutasyon panel analizi yaptırılan Human Genetik Merkezine gönderildi. Hiç birinin CF bulgu ve belirtilerinin varlığı bilinmiyordu. CDAVD, ürolog tarafından klinik muayene ve ultrasonografi ile konuldu.

Metotlar

100 Mutasyon Paneli (CF100): DNA araştırılması ve PCR çoğaltılması rutin CF25 mutasyon panelinde zıt primer ard arda gelen diziler hariç, aynı metotla yapıldı ve 3. primer aynı genel diziler de reaksiyona eklendi. 3. primerin streptovidin çevrili magnetik boncuklar biyotin ile 5. kromozomun sonuna etiketlendi. CFTR geninin exonları 3, 4, 5, 6a, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14b, 15, 16, 17b, 19, 20, 21 ve onlar yakın komşu intronik dizi ile 19. intron yanında çoğaltıldı. CRP primerleri 13 ve 17b haricinde tamamen exonları sarmak için seçildi. 3 veya daha fazla exonlar çok kısımlı PCR'de birlikte çoğaltıldı. Mutasyon bölgesindeki oligonükleotidler çok kısımlı (multiplex) primer çoğalması ile izlenildi. Uzatılan diagnostik ürünler MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorbtion ionization-time of flight) kitle spektrometrisi ile ölçüldü.

CBAVD'li 92 erkekte kitle spektrometri ve primer oligonükleotid temel genişletilmiş analizini aşama sırasına göre yerleştirerek kullanılan çoğu yaygın 100 CF mutasyonu çalışıldı.

Sonuçlar: CF100 panel analizinde ACMG25 panel indeksine göre 5 fazla mutasyon, CF25 paneli ile 7 farklı mutasyon bulundu. Çalış-mada toplam 14 farklı mutasyon 92 hastanın 62'sinde (% 67.4) belirlendi. F508 mutasyonu en sık bulunan mutasyon ve mutat alellerin % 41'inde açıklandı. 5T aleli sonra gelen en sık mutasyon şeklindedir ve % 35'de görüldü. 5T alelinden sonra relatif sık görülen mutasyonlar R117H (4 alel), W1282X (4 alel), G551D (3 alel), L206W (3 alel), D1270 (2 alel), kalan 7 alel sadece tek bir hastada görüldü. CF100 analizi ACMG25 ve CF25 paneli ile karşılaştırıldığında en az bir mutasyonlu hastaların total sayısında % 26.5 ve % 24.0 artışla sonuçlandı.

100 CF mutasyonunun analizinde 33 hastada (33/92, % 35.9) iki mutasyon, 29 hastada (29/92, % 31.5) bir mutasyon, bileşik heterozigosite de iki mutasyonu olan hastaların 31'inde (31/33, % 94) değerlendirildi. Bu panel CBAVD'li erkeklerde % 12'sinden fazlasında en az bir mutasyon saptandı ve iki rutin 25 mutasyon panel analizinde heterozigot olarak değerlendirilenlerin % 50'sinden fazlasında ikinci mutasyon saptanmıştır.

Tartışma

Bizim CF100 mutasyon analizleri daha önce tanınmayan homozigot ve heterozigotların 4 (% 4.3) tanesinin tanınmasını ve CBAVD'li heterozigot hastaların 8-9 (% 8.7-9.8) tanesinin bulunmasını sağlamıştır. İlave olarak bu panel CF25 ve ACMG25 panellerine göre 46 heterozigotun % 50'den fazlasında ikinci mutasyon saptamıştır.

Mak ve arkadaşları 1999'da, CBAVD'li hastaların çalışmasında tüm 27 CFTR exonlarının gen dizilimini takip ederek daha geniş saha kullandılar. Onların gayretleri panellerindeki 31 mutasyon üzerinde ilave % 46 mutasyon saptadı. Çalışma CF100 mutasyon panel analizinin geniş saha ve ardışık protokoller sayesinde potansiyel olarak yaklaşık % 82 mutasyon saptanacağını gösterir.

Multiple heterodupleks ve tek dal belgeleme polimorfizm analizi kullanarak gen taraması, kitle spektrometri ile direkt mutasyon analizinden daha az hassas ve düşük saptama oranlarına sahiptir. Bundan başka ilginç bir not olarak, CF'de ACMG25 panelinde daha önce beş ilave mutasyon belirtildi ve onların üçü CBAVD'de gerçekten sıktı. Bununla beraber genel taşıyıcı popülasyonda CF100 mutasyon analizinin etkinliği hala daha fazla çalışmaya ihtiyaç gerektirmektedir.

CBAVD'deki mutasyon genotiplerinin dağılımı CF popülasyonunda görülenden açıkça farklıydı. Çalışmada iki mutasyonlu 33 hastanın 30'u (% 90.9) şiddetli/hafif bileşik heterozigot ve 3'ü (% 9.1) hafif/hafif mutasyona sahipti. CF'de çoğu mutasyon, genotipi ?F508 ve diğerleri (nonsense ve frameshift mutasyonlar) gibi homozigot veya şiddetli mutasyonla birlikte bileşik heterozigotdur. Bileşik heterozigot ve homozigotun şiddetli/şiddetli mutasyonu çalışmadaki CBAVD'li erkek gurubunda bulunmadı. Bu sonuçlar daha önce yazılanlarla tutarlıdır.

ICSI için cerrahi sperm aspirasyonu planlanan çiftlerdeki CBAVD'li erkeklerin kadın partnerinde CFTR gen mutasyon analizi önerilir. Kadın partnerdeki negatif sonuç sadece majör CF mutasyonla yapılan testlerle spermlerin etkilenmesinde rezüdüel risk taşıması söz konusudur.

Bundan dolayı en kapsamlı ve en ucuz test majör ve az sık/hafif mutasyonların güçlü önerilmesini kapsar. Kullanılan CF100 Mutasyon analizleri bu riski azaltmaya yardım eder.

Özet olarak, 100 CF mutasyonu, sadece klasik CF'de bulunmadığı, hem CF hem de CBAVD'li hastalarda hafif/daha az sık mutasyonların bunduğunu belirlendi. Kitle spektrometrenin (MALDI-DOF) tanı aleti olarak kalıtsal özelliklerinin yüksek doğruluk ve kolaylık sağlayan otomasyonu için yararlı olduğunu gösterdi. İki rutin ile karşılaştırdığı zaman, CF100 panelinde % 4.3 daha fazla homozigot ve bileşik heterozigot ayrıca % 8.0 daha fazla heterozigot saptadı.

Ayrıca CF25 ve ACMG25 analizlerindeki belirtilen heterozigotlarda % 50'den fazla ikinci mutasyon saptandı. CF100 mutasyon analizi ACMG25 panelindeki 7 taşıyıcıdan birinde yeni tanınan mutasyon saptadı. Bu panel özellikle CBAVD'li erkeklerin CF taşıyıcısı olduğu bilinen eşlerinde ve nadir mutasyonlu hafif CF'li kişilerde mutasyonların ortaya çıkarılmasında belirgin büyük olanaklar sağlar.

Çeviren:
Op. Dr. Namık Yılmaz
Gümüşhane Devlet Hastanesi

İnsan ejakülatında kaspas aktivitesi ve apoptotik belirleyiciler

Weng SL, Taylor SL, Morshedi M, Schuffner A, Duran EH, Beebe S, Ochninger S.
Molecular Human Reproduction Vol.8, No.10 pp.984-991,2002

Apoptozis (programlı hücre ölümü), metazoanların dokularındaki hücre sayısını kontrol etme yeteneğini sağlayan ve hayvanlardaki yaşamı tehdit eden hücreleri yok eden bir mekanizmadır. Ayrıca gamet matürasyonu ve değişik organ ve dokuların şekillenmesinde katkıda bulunan embriyogeneziste de esas rölü apoptotik kaskad üstlenmektedir.

Hayvan modeli ile yapılan çalışmalarda normal spermatogenez boyunca germ hücresi ölümünün apoptozis yoluyla olduğu gösterilmiştir. Yine infertil hastaların testis biyopsilerinde rölatif olarak yüksek oranlarda apoptozis olduğu TUNEL yöntemi ve morfometrik çalışmalarla ortaya konmuştur. Yeni yapılan çalışmalarda ise, infertil hastaların ejakülat spermlerinde apoptozisin tipik göstergeleri olan DNA parçalanması ve fosfatidil serin (PS)'in plazma membranı translokasyonu saptanmıştır. Bu belirleyicileri rutin semen analizleri ile göstermek olası değildir ve bu spermler normal olarak değerlendirilip, ICSI yöntemi ile oosite injekte edilirse hasarlı genomdan dolayı ciddi sorunlara yol açabilir. Bugün

için apoptotik kaskadın en önemli komponentinin aspartik asit-sistein proteazlar familyasından olan caspasların olduğu kabul edilmektedir. Sağlıklı hücrelerde caspaslar inaktif proenzimler olrak eksprese edilir ve üç bölümden oluşurlar. Bu enzimler proapoptotik sinyallere yanıt olarak tetiklenen bir kaskada katılır ve sonuçta hücre homeostazisi için gerekli olan proteinlerin lizisi yoluyla hücre ölümüne yol açmaktadırlar. Caspaslar içerisinde en önemlisi caspas-3'tür. Yapılan tüm çalışmalarda esas amaç caspas regülasyonu yolu ile tedavi yöntemi geliştirmeye yöneliktir.

Bu çalışmanın amaçları;

1. İnsan ejakülat sperminde caspas-3 aktivitesinin varlığını ortaya koymak,

2. İnsan sperminde caspas bağımlı apoptotik belirleyicilerin olup olmadığını araştırmak,

3. Apoptotik belirleyicilerin infertilite tedavisinde kullanılıp kullanılamayacağı yönünde yorum çıkarmak olarak sıralanabilir.

Çalışma materyali olarak toplam 25 infertil hastadan elde edilen 25 semen örneği ve 5 fertil donörden elde edilen 9 semen örneği kullanılmıştır. Her iki gruptaki semen örnekleri yüksek sperm motiliteli ve düşük sperm motiliteli olmak üzere iki fraksiyona bölünerek çalışmalar yapılmıştır. Caspas aktivitesi üç farklı yöntemle (in-vitro florometrik yöntemle caspas-3,-6,-7,-8 aktiviteleri, inaktif ve aktif caspas-3 için immünoblot yöntemi ve insitu aktif caspas-3 için immunositokimyasal çalışma) çalışılmıştır. Ayrıca apoptozisin erken dönem belirleyicisi olan PS plazma membranı translokasyonu annexin-V bağlanması ile, geç dönem belirleyicisi olan DNA fragmantasyonu ise TUNEL yöntemi ile çalışılmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına baktığımızda, hasta ve donörlerin her iki grubunda da düşük motiliteli sperm fraksiyonlarının yüksek motiliteli sperm fraksiyonlarından daha yüksek oranda immun boyandığını görmekteyiz. Yine her iki grubun düşük motiliteli spermlerinin tümünde inaktif procaspas-3'ün olduğunu, ancak aktif caspas-3'ün hasta grubunun düşük motiliteli sperm fraksiyonlarında az miktarda, dönor grubunda ise daha az saptandığı ifade edilmektedir. Her iki grubun yüsek motiliteli spermlerine bakıldığında az miktarda inaktif procaspas-3'ün az oranda, aktif caspas-3'ün hiç olmadığı saptanmıştır. Ayrıca caspas 6, 7, ve 8 oranları hasta grubunda dönorlardan yüksek bulunduğu halde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Apoptozisin erken belirleyicilerinden olan annexin-V bağlanma oranları hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Yine apoptozisin geç belirleyicilerinden olan DNA fragmantasyon oranları her iki grubun düşük aktiviteli spermlerinde yüksek aktiviteli spermlerden anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, iki grup arasındaki fark anlamlı değerlere ulaşmamıştır.

Çalımanın sonuçları irdelendiğinde, bu çalışmanın sağlıklı donör ve infertil hastaların ejakülat spermlerinde başta caspas-3 olmak üzere caspas aktivitesinin olduğuna ilişkin önemli kanıtlar sunduğunu görmekteyiz.

Yine ejakülat sperminde apoptozisin önemli markırlarından olan PS plazma membranı translokasyonu ve DNA fragmantasyonu gibi önemli aşamaların olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir. Caspas aktivitesi spermlerde nötrofillerdekinden 100 kat daha düşük bulunmuş ve sperm sitoplazmasının daha az olması ile açıklanmıştır.

Çalışmada yalnızca ejakülat spermi kullanıldığı için spermatogenezin erken dönemlerinde ve sperm transportu sırasındaki caspas aktiviteleri hakkında her hangi bir bilgi sunulamamıştır. Caspas aktiviteleri bu erken aşamalarda daha yüksek olabilir, bu nedenle bu konuda yeni çalışmalara gereksinim vardır. Değişik çalışmalarda fertil ve infertil hasta spermlerindeki DNA fragmantasyon oranları oldukça geniş bir aralıkta verildiğinden, şu aşamada belirli bir DNA fragmantasyon oranı vermek oldukça güçtür.

Sonuç olarak, infertil hastalarda caspas aktivitesi olan sperm fraksiyonlarında aynı zamanda yüksek oranda DNA fragmantasyonu vardır ve bu da caspas bağımlı apoptozisin infertillerdeki rolünü göstermektedir. Spermin orta parçasında caspas-3 boyanmasının yoğun olması, spermde caspas bağımlı apoptozisin sitoplazmik artık veya mitokondride olduğuna işaret etmektedir.

Ancak bütün bu kanıtlara rağmen, spermde caspas-bağımsız apoptotik yolların olmadığı söylenemez Caspas-bağımlı ve caspas-bağımsız apoptotik yolların postejakülat spermdeki rolleri için daha çok çalışma-ya gereksinim vardır. Bu mekanizmaların iyi anlaşılabilmesi, gelecekte tedavi amacıyla apoptozisin manipüle edilebilmesine olanak sağlayacaktır.

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

Sperm morfolojisinin fertilizasyon ve embriyo morfolojisi üzerine etkisi ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu sonucu oluşan gebelikler

Anick De Vos, Hilde De Velde, Hubert Joris, Greta Verheyen
Centre for Reproductive Medicine, University Hospital, Dutch-speaking Brussels Free University, Brüksel, Belçika

Bu çalışmada spermatozoanın morfolojisinin fertilizasyon ve oluşan gebelik üzerindeki etkileri retrospektif olarak araştırılmıştır. Sperm morfolojisine göre fertilizasyon ve embriyo kalitesi ardışık 662 ICSI işlemi sonuçları ile değerlendirilmiştir. Oluşan gebelikler de bunlara göre ve bunlara ek olarak 1005 ICSI işlemine göre değerlendirilmiştir. ICSI uygulanırken epididimal ya da testiküler orijinli ejakulat kullanılmış ve mikroskop altında sperm morfolojisi incelenmiştir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ICSI esnasında kullanılan semen içerisindeki anormal morfolojili sperm bulunması, fertilizasyon açısından normal sperm morfolojisine sahip örneklerden farklı bir sonuç vermemektedir.

Bu çalışmada ICSI yapılan hastalarda sperm morfolojisinin etkileri fertilizasyon aşamasında, embriyo gelişiminin 2. gününde ve embriyo transferi sonrası implantasyon oranına bakılarak değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Bu merkezde Nisan 1998 ve Kasım 1998 tarihleri arasında 4824 spermatozoanın 568 siklüs içerisinde kullanıldığı (bunların çoğunda (% 84,9) daha önce fertilizasyon bozukluğu ya da IVF'de başarısızlık mevcut) bir araştırma yapılmıştır.

94 ICSI siklüsünde boşaltıcı kanallarda obstruksiyona bağlı ya da obstruktif olmayan azospermilerde epididimal ya da testiküler sperm kullanılmıştır. Obstrüktif azospermisi olan hastaların yer aldığı (n=108) 15 siklüste frozen epididimal spermatozoa, 59 siklüste (n=598) fresh testiküler spermatozoa kullanılmış, non-obstruktif azospermisi olanlarda ise 21 siklüste (n=195) fresh testiküler spermatozoa, 20 siklüste ise (n=156) frozen testiküler spermatozoa kullanılmıştır.

Sperm morfolojisinin gebeliğe etkisini araştırmak için normal ya da anormal spermin sadece tek çeşidinin kullanılması (morfolojik açıdan karışık olmaması) gerekmektedir. Çalışma sırasında 1393 adet unmixed embriyo transferi gerçekleştirilmiş olup bunun 1304'ü normal sperm morfolojisine ait gruptan, 89'u ise anormal morfolojili gruptan alınmıştır.

Mikroskopta 400 kat büyütme ile sperm morfolojisi normal ya da anormal olarak tespit edilebilmektedir. Bu değerlendirme Kruger kriterlerine göre yapılmaktadır. Çalışma öncesi klinik embriyologlar ve laboratuar teknisyenleri tarafından morfolojik klasifikasyon normal ve anormal olarak standardize edilmiştir. Sadece sperm morfolojisinin etkisi araştırılacağından spermatozoaların hareketli olmasına özellikle dikkat edilmiştir.

En sık karşılaşılan sperm morfoloji anomalileri; uzamış ya da sivri baş, kırılmış boyun (30 derece) ve sitoplazmik droplet anomalileridir.

ICSI'de enjeksiyon sırasında kullanılan oositlerin tümü olgun ve normal morfolojide bulunmaktadır. Enjeksiyon yapılan oositler B_2 medium kültürüne alınmıştır.

Bu oositler fertilizasyon açısından ICSI sonrası 16-18. saatte değerlendirilmiştir. Kültüre alındıktan sonraki 24. saatte fertilize oositin yarık karakteri incelenip, blastomer sayısı ve anuclat stoplaz-mik fragmanlar kaydedilmiştir.

Tip A'da (yüksek kalitede embriyo) bütün blastomerler eşit boyda ve anuclat fragman bulunmamaktadır. Tip B'de (iyi kalitede embriyo) blastomerler eşit ve embriyonun en fazla %20'lik kısmında anuclat fragmanlar mevcut, Tip C'de (kötü kalitede embriyo) blastomerler eşit boyutta

değil ve embriyonun % 20-50'si anuclat fragmanlardan oluşmaktadır.

Eğer embriyolar morfolojik olarak yeterli kalitede bulunursa enjeksiyondan 48 saat sonra 2 ya da 3 embriyo uterin kaviteye yerleştirilir. İntravajinal progesteron uygulaması ile luteal faz ortamı oluşturulur.

Gebelik, embriyo transferinden 10 gün sonra ölçülen b-HCG değeri ile değerlendirilir. USG ile klinik gebelik tayini 7. haftada fetal sak görülmesi ile mümkündür.

İstatistiksel analiz için her 3 cerrahi yöntemle de alınan spermatozoa grupları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Spermin ejekülatla atılıp atılmadığı, normal ya da anormal morfolojide olduğu gibi faktörlerin etkileri aşağıdaki prosedüre göre değerlendirilir.

Her siklüs için, her sperm orijini ve morfolojisi için normal fertilize olmuş oositler hesaplanır. Embriyo kalitesini ve gelişimini araştırmak için bir analog prosedür kullanılmıştır. Her sperm orijini ve morfolojisi için Tip A ve Tip B oranları saptanır.

Gebelik, klinik gebelik, implantasyon, ve canlı doğum global oarak karşılaştırılır ve bunun için Fisher Exact Testi kullanılmıştır.

Tablo 1. ICSI uygulamasında sperm morfolojisinin ve orijininin oosit fertilizasyonu ve embriyo kalitesi üzerine etkisi.

	Mikroenjeksiyonda bireysel sperm morfolojisi					
	Normal			Anormal		
Değişkenler	Ejakülatla	Ejakülatsız	Toplam	Ejakülatla	Ejakülatsız	Toplam
Enjekte edilen oosit sayısı	4.406	465	4.871	418	397	815
Fertilizasyon oranı	72.5±25.1	65.7±30.6	71.7±25.9	64.4±38	54.7±32.5	60.7±36.2
Embriyo kalitesi	73.6±29.8	73.8±34.2	73.7±30.4	72.5±35.9	72.1±35.2	72.3±35.5

Tablo 2. Morfolojik olarak normal ve anormal spermatozoa enjeksiyonu ile meydana gelen embriyo transferi ile oluşan gebelik.

	Sperm Morfolojisi ve Orijini					
	Normal			Anormal		
Değişken	Ejakülatla	Ejakülatsız	Toplam	Ejakülatla	Ejakülatsız	Toplam
Transfer sayısı	1.226	78	1.304	41	48	89
Anne yaşı	34.1±5.4	32.8±4.8	-	32.3±6.7	32.6±4.7	-
Transfer başına embriyo sayısı	2.5±0.9	2.3±0.8	-	2.3±0.9	2.3±0.9	-
Gebelik yüzdesi	37	30.8	36.7	22	18.8	20.2
Klinik gebelik yüzdesi	33	25.6	32.6	22	18.8	20.2
İmplantasyon oranı	19±31.7	14.3±29.4	18.7±31.6	11.2±23.2	8.3±23.5	9.6±23.3
Canlı doğum oranı	14.9±28.4	11.6±24.5	14.7±28.2	7.9±18.1	6.6±21.3	7.2±19.8

SONUÇLAR

568 ICSI siklüsünde bütün oositlerin mikroenjeksiyonunda ejekülat içeriğindeki motil spermler kullanılmıştır (n =4,824). Morfolojilerine göre spermler Kruger kriterine göre %14 ve üstünde normal, % 5-14 normal, % 1-4 normal ve % 0 normal şeklinde 4 farklı gruba ayrıldığında oosite enjekte edilen normal spermatozoaların oranı sırasıyla % 98.2, % 94.6, % 91, % 82.2 olarak sıralanmaktadır. Burada tama yakın teratozoospermik örneklerde bile fertilizasyon oranı kabul edilebilir bir düzeydedir (% 64.7).

Tablo 1'de başlangıçtaki sperm morfolojisinin ICSI sonuçlarına etkisi görülmektedir. Anormal spermato-

zoolar kullanıldığında sonuçlar normal morfolojideki spermatozoolara göre daha kötüdür.

Ayrıca ejakulat olmaksızın alınan spermatozoolarda fertilizasyon oranı da ejakulat içerisindeki spermatozoolara göre daha azdır.

Ejakulat olmaksızın alınan spermlerde, sperm hücrelerinin orijinine göre de fertilizasyon konusunda farklılık vardır. Epididimal sperm hücrelerinin fertilizasyon oranı ejakulat spermleri ile hemen hemen aynıdır.

Morfolojik olarak normal olan ve olmayanlarda oran sırasıyla % 77.4 ve % 66.7'dir. Bu oranlar taze testiküler spermatozoolarda % 69.0 ve % 57.3 iken donmuş testiküler spermatozoolarda % 57.6 ve % 49.5'dir.

Anormal sperm kullanılan grupta hiç biokimyasal gebelik gözlenmedi. Morfolojik olarak normal spermler enjekte edildiği halde en yüksek biokimyasal gebelik oranı % 5.1'le non-ejakulat sperm grubundaydı.

Bu oran, biokimyasal gebelik oranı % 4.0 olan ejekulat grubuyla anlamlı olarak farklılık göstermiyordu. Düşük oranları da, anormal morfolojili spermlerde % 5.6 ve normal morfolojili grupta % 4.7 olarak tespit edildi ve bunlar da anlamlı olarak farklı değildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada ICSI için kullanılan spermlerin morfolojilerinin başarıya etkisi incelenmiştir. Erkek faktörlü ciddi infertilitede ICSI uygulanırken daha fazla anormal sperm hücresi kullanılmaktadır. Çünkü aralarından seçim yapılması gereken spermler zaten çok azdır.

Bu yüzden elde olanla yetinme zorunluluğu ortaya çıkar. Bu da ICSI'deki düşük inplantasyon oranlarını açıklayabilir.

Aynı zamanda, katı Kruger kriterleri faydalı gibi gözükse de bazen de birçok, fonksiyonel olabilecek sperm hücresinin anormal olarak ayrılabilmesine sebep olmaktadır. Halbuki ICSI uygulaması için kullanılan spermatozoa oosit içine enjekte edildiğinde zaten zona pellucida ve oolemma tabakalarını geçmiş olacaktır.

Bütün bunların yanısıra embriyo oluşumu başlangıçtaki sperm hücrelerinin morfolojisi veya sperm hücrelerinin orijinine göre etkilenmemektedir, fakat ejakulat veya nonejakulat olsun morfolojik olarak anormal sperm hücreleri kullanıldığında anlamlı olarak daha düşük gebelik ve implantasyon oranları görülmüştür.

En yüksek gebelik oranı % 5.1'le nonejakulat ve morfolojik olarak normal sperm grubunda görülmüştür.

Bu da gösteriyor ki sperm hücresi morfoljik olarak ne kadar normal görünse de bazı defektleri barındırıyor olabilir ve bunlar da embriyo gelişimini etkleyerek iyi giden bir gebeliği sonlandırabilirler.

Sonuçta ICSI için cerrahi olarak elde edilen spermlerin kullanılması morfolojik olarak anormal ve immatür sperm hücrelerinin kullanılmasını beraberinde getirir.

Anormal sperm hücrelerinde kromozomal bozukluklar da düşük klinik gebelik oranları ve implantasyon oranlarının sebebi de olabileceği için embriyoya yapılacak bir kromozomal görüntüleme bu konuda aydınlatıcı olabilecektir.

Dr. Mesut Tek
Dr. Ahmet Tunçkıran
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

WEB

Human Reproduction
http://www.humrep.oupjournal.org/

Molecular Human Reproduction
http://www.molehr.oupjournals.org/

Human Reproduction Update
http://www.humupd.oupjournals.org/

Human Reproduction-editor webpage/ contents
http://www.oup.co.uk/humrep/comment

International Society of Andrology
http://Andrology.org

American Society of Andrology
http/godot.urol.uic.edu/androlog

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

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

ESIR
http://www.esir.com

Konvansiyonel multipl ve mikrodiseksiyon ile testiküler sperm ekstraksiyonun karşılatırılması

A Tsujimura, et al. Human Reproduction Vol.17 No:11 pp.2924-2929, 2002

GİRİŞ

Nonobstrüktif azoospermili (NOA) olgularda testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile ICSI ilk tercih edilen tedavi seçeneği olmuştur. Son zamanlarda mikrodiseksiyon TESE ile sperm elde etme oranının, konvansiyonel TESE'ye oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ancak, bu iki yöntemi histolojik bulgularıyla birlikte karşılaştıran geniş çaplı bir çalışma mevcut değildir. Histolojik bulgularına göre maturasyon arresti (MA), hipospermatogenez veya Sertoli Cell Only sendromlu (SCOS) olgularda, mikrodiseksiyon TESE ve konvansiyonel multipl TESE uygulanarak sperm elde etme oranları karşılaştırıldı.

YÖNTEM VE GEREÇ

NOA tanısı almış 56 olguya mikrodiseksiyon TESE, 37 olguya multipl TESE uygulandı. Grupların yaş, infertilite süresi, testiküler hacim, karyotip analizi ve hormon profili açısından preoperatif özellikleri benzerdi. Multipl TESE işlemi spinal veya lokal anestezi altında her testisten en fazla 3 odaktan olmak üzere toplam 6 odaktan yapıldı. Mikrodiseksiyon TESE ise genel anestezi altında Schlegel'in (1999) ve Silber'in (2000) tarif ettiği gibi tunika albuginea antimezenterik alandan geniş bir kesi ile açılarak testiküler parenkim x20-40 büyütme altında incelendi. Büyük çaplı ve opak görünümlü tubüller seçilerek içlerinde sperm varlığı araştırıldı. Matür sperm bulunamayanlarda round spermatid elde etme oranları karşılaştırıldı. Ek olarak, mikrodiseksiyon TESE sırasında mikroskopik bulgular da değerlendirilerek, tubüller homojen kalın, homojen ince ve heterojen görünüm olmak üzere üç alt grupta incelendi. Bu alt gruplarda da mikrodiseksiyon ile sperm elde etme oranları karşılaştırıldı. Tüm tubüller aynı morfolojik görünümde ise multipl TESE'de olduğu gibi her testisten 3 odak biyopsi alındı.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Multipl TESE'ye (68,2±24,5 dk) göre mikrodiseksiyon TESE'de (146,8±52,8 dk) operasyon süresi daha uzundu . Histolojik olarak incelendiğinde mikrodiseksiyon grubunda da spermatogenezin daha çok etkilendiği ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Bununlu birlikte, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sperm elde etme oranları mikrodiseksiyon grubunda (% 42,9), multipl TESE'ye (% 35,1) göre yüksekti. Histolojik tanılarına göre sperm elde etme oranlarına bakıldığında SCOS (mikrodiseksiyon TESE'de %22,5; multipl TESE'de % 13) ve hipospermatogenez (mikrodiseksiyon TESE'de % 100; multipl TESE'de % 76,9) olguları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. MA saptanan olgu sayısı az olduğundan değerlendirmeye alınmadı. Matür sperm saptanamayan olgularda round spermatid elde etme oranları benzer bulundu (multipl TESE'de %25; mikrodiseksiyon TESE'de % 20,8). Heterojen tubül saptanan 26 olgunun 17'sinde (% 65,4) sperm elde etmede başarılı olundu. Mikrodiseksiyon TESE'nin en büyük avantajı spermatogenez açısından aktif görünen geniş, opak tubüllerin ayırt edilebilmesidir. Çalışmada 56 olgunun 26'sında heterojen tubül yapısı gözlenmiş, bunların 17'sinde (% 65,4) sperm elde edilmiştir. Ayrıca, heterojen tubüllü SCOS alt grubundaki 18 olgunun 9'unda (% 50) sperm elde edilmiştir. Hepsi dikkate alındığında, özellikle heterojen tubüllü olgularda mikrodiseksiyon yönteminin en iyi yöntem olduğunu düşündürmektedir. Her iki grupta da operasyona ait bir komplikasyon gözlenmedi, hiçbir hastada hipogonadizme yönelik hormon replasman tedavisine gereksinim duyulmadı.

SONUÇ

Mikrodiseksiyon tekniği ile TESE cerrahi ve endokrinolojik açıdan güvenli bir yöntemdir. Multipl TESE ile karşılaştırıldığında daha az testiküler dokunun çıkartılmasına rağmen yüksek oranda sperm ve spermatid elde edildiği gözlenmektedir. Özellikle heterojen tubüllü testisleri olan NOA olgularında sperm elde etme oranlarını iyileştirebileceği düşünülmektedir.

Yard. Doç. Dr. Aykut Kefi
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Östrojen-alfa-reseptör geni polimorfizmi, idipatik azoospermi ile ilişkilidir

Suzuki Y, Sasagawa I, Itah K, Ashida J, Muroya K, Ogata T
Yamagata Üniversitesi, Uroloji ve Pediatri Bölümleri, Japonya
Fertility and Sterility 78(6):1341, 2002

Normal erkek üremesi için, Testosteron'un (T) testiste, p450 aromataz enzimi ile östojenlere çevrilmesi gereklidir. Bu östrojenler etkilerini alfa ya da beta östrojen reseptörleri (ER) üzerinden gösterirler. Alfa ve beta reseptörlere ait genler, sırasıyla 6p25.1 ve 14q22-24 kromozomlarından klonlanmıştır ve 8 exon mevcuttur. Exon 1 transkripsiyon aktivitesi, exon 2 ve 3 DNA bağlanması ve exon 4-8 ise hormon bağlanması ile ilgilidir.

ER-α geni, çeşitli polimorfizm alanları gösterir. Bunlardan exon 4 codon 325, ailesel meme kanseri ile ve artmış sporadik meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, ER-α knockout erkek farelerde infertilite bildirilmiştir. Ancak, spermatogenez bozukluğu olgularında ER-α genini sistematik olarak araştıran bir çalışma yoktur ve bu çalışma ile obstrüktif olamayan idipatik azoospermi olgularında, ER-α exon 4 codon 325 polimorfizmi analize edilmektedir.

MATERYAL VE METOD

Yaşları 27-44 (ortalama 35.6) arasında değişen, tekrarlanmış pellet negatif azoospermili, 31 Japon erkeği çalışma grubunu oluşturmaktadır. İnfeksiyon, obsrüksiyon, hipofizer yetmezlik ya da testiküler hasarı olan veya DAZ ya da RBM gibi Y kromozom mikrodelesyonları saptanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. İdiopatik azoospermili olguların tümü 46,XY karyotipi göstermektedir. 46 sağlıklı fertil erkek (46,XY), kontrol grubunu oluşturmaktadır.

[Çevirenin Notu: metotla ilgili detayı, teknik riskler nedeniyle çevirmiyorum]

Genomik DNA, periferal lenfositlerden [QIAGEN midi kiti ile] elde edilmekte ve ER-α polimorfizmi, direkt DNA sequencing yöntemi ile incelenmekte ve exon 4, codon 325'in, CCC > CCG variasyonu test edilmektedir.

Ayrıca, plazma LH, FSH, E2 ve total T değerleri RIA yöntemi ile ölçülmekte, tüm hastalardan lokal anestezi altında alınan bilateral açık testis biyopsileri (üniversite onayı ve hasta onamı mevcut), >20 farklı seminifer tubül kesiti incelenerek, germ hücresi değerlendirmesi "100 Sertoli hücresi başına" olacak şekilde yapılmaktadır. İstatistiksel değerlendirme için, Fisher's exact testi kullanılmaktadır.

BULGULAR

Azoospermik hastaların hiç birinin seminifer tubulüslerinde spermatozoaya rastlanmamıştır. Exon 4, codon 325'de üç genotip saptanmıştır (CCC-CCC, CCG-CCC, ve CCG-CCG). Azoospermik olguların % 10'u C/C, % 55'i C/G ve % 35'i G/G genotipi sergilerken, fertil erkeklerde aynı genotiplerin görülme sıklığı sırası ile % 34, % 44 ve % 22'dir. İki grubun genotip prevalansları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<.05$).

Testis hacimleri arasında anlamlı fark saptanmazken, azoospermik olguların FSH değerleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Azoospermik olgular arasında ise, C/G ve G/G fenotiplerinde FSH değerleri C/C fenotipine kıyasla belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<.01$-$.001$).

YORUM

ER-α knockout farelerde anormal sperm üretimi ve azalmış fertilite daha önce bildirilmiştir. Bu reseptörler sıçanlarda, Leydig hücrelerinde, efferent duktuslarda ve epididimde gösterilmiştir. Östrojenin, epididim başında luminal sıvı reabsorpsiyonunu düzenlediğinden hareketle, sperm üretimindeki azalmanın, efferent duktuslarda sıvı emiliminin bozulması sonucu olduğu düşünülebilir. İnsan sperm hücresinde ER-α, immunohistokimyasal olarak kuyrukta gösterilmiş ve motilite, oksidatif metabolizma, oosit penetrasyonu ve canlılıktan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile, östrojen sperm matürasyonu ve işlevi için şart olan bir moleküldür.

SONUÇ

ER-α geni, doğal polimorfizmler göstermektedir (exon 1 codon 10 ve 87; exon 3 codon 243; exon 4 codon 325 ve exon 8 codon 594). Bu çalışmada, exon 4 polimorfizmi ile idiopatik azoospermi arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur. Azoospermik olgulardan C/G ve G/G genotipine sahip olanlarda (C/C genotipine kıyasla) plazma FSH seviyeleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. ER-α geninin 4.exonu hormon bağlama bölgesini kodladığından, bu polimorfizmin idiopatik azoospermik olgularda spermatogenez bozukluğu ile ilgili olduğu düşünülebilir.

Çeviren: Dr. Haluk Erol
Adnan Menderes Üniversitesi
Üroloji Anabilim Dalı

Hepatit-C virus (+) erkeklerin semeninde viral RNA taramasında modifiye RT-PCR tekniği

Cassuto NG, Sifer C, Feldmann G ve ark.
Human Rep 17(12): 3153-3156, 2002

GİRİŞ

HCV (+) erkeklerin spermlerinde hepatit C virus RNA'sının varlığı hala tartışmalıdır. Kullanılan tekniklerin duyarlılık azlığı ve seminal amplifikasyon inhibitörlerinin varlığı bu uyumsuzlukları açıklayabilir.

Şimdiye kadar, semende HCV RNA sının saptamasındaki zorluklardan dolayı yardımcı üreme teknikleri HCV (+) erkeklerde Fransa da otorize edilmedi. Şubat 2000'den beri, Fransız yardımcı üreme merkezlerinde erkek partnerde HCV (+)'liği olan infertil çiftleri de içeren bir ulusal araştırma programı başlatıldı. Bu protokol yardımcı üreme merkezlerinin herhangi bir nosokomial viral bulaşma riskini önlemek için özel bir organizasyon önermektedir. Özellikle, semende HCV RNA'sının araştırılması yardımcı üreme yöntemlerine başlamadan önce bir zorunluluktur.

Bu çalışmanın amacı, yardımcı üreme programına katılmış HCV pozitif erkeklerin semeninde ve farklı dansite gradiyentli semen fraksiyonlarında HCV varlığını ortaya koymada modifiye RT-PCR tekniğini değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Erkeklerinde aktif viral replikasyonlu HCV (+) 35 çift çalışmaya alındı ve 50 semen örneğinden sperm alınarak yardımcı üreme için kullanıldı. Hastaların hiçbirisi programa dahil olduktan sonraki 7 aylık dönemde antiviral tedavi almadı. Serum viral yük 600 IU/ml'den $12x10^6$ IU/ml arasındaydı. Hastaların ortalama yaşı 41'di.

Motil sperm sayısı $5x10^5$'in altında ise veya standart IVF işlemleri başarısız olmuşsa ICSI yapıldı. Oosit alınma gününde, spermlerin % 45 ve % 90'lık gradient-dansite fraksiyonları elde edildi ve -80°C HCV RNA saptama işlemine kadar saklandı. % 45 ve % 90'lık semen fraksiyonlarında HCV RNA'sı saptamak için Cobas Amplicor HCV 2.0 Ölçümü kullanıldı.

Bu yöntem ile 1 ml'de 50-100 HCV RNA kopyasının saptanması mümkün oldu ve seminal amplifikasyon inhibitörlerinin etkisi de ortadan kaldırıldı.

HCV(+) ve HCV(-) semen gruplarında serum viral yükleri (standart sapma ile ifade edildi ve istatistiksel analiz için, Wilcoxon rank sum testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi % 5 olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

35 HCV (+) erkekten alınmış 50 semen örneğinin 7'sinde (% 14) ve 35 erkeğin 5'inde (% 14.3) HCV RNA'sı (+) bulundu. İlk pozitif sonuç sonrasında 4. ve 9. aylarda elde edilmiş spermler tekrar HCV pozitifliği gösterdi. Beş hastanın 1'inde ayrıca % 45 dansite gradient fraksiyonunda HCV RNA'sı vardı.

Ancak hiçbir hastada % 90'lık fraksiyonda HCV RNA'sı yoktu. HCV (-) (n: 43) semenlerdeki serum viral yük ve HCV (+) (n: 7) semenlerdeki serum viral yük sırasıyla 1498 (2693 ve 3587 ($5149x10^6$ IU/ml idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. HCV RNA sının miktarı HCV (+) semenlerde 600 IU/ml'nin altında idi. HCV RNA'sı embriyo kültür ortamında saptanmadı.

IVF 4 kadında gebeliği sağladı, ancak 2 sinde abortus meydana geldi. Bir çocuk doğdu ve diğeri ise terme çok yakındı.

ICSI 10 gebelik oluşturdu. İkisinde abortus oldu, 8 tanesi devam ediyor. Tüm kadınlar ve yardımcı üreme yöntemi ile doğmuş bebekler HCV RNA'sı açısından negatif kaldı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada kullanılan modifiye RT-PCR yöntemi tek basamaklı etkili bir yöntem gibi görünmektedir. Enfekte erkeklerin semeninde HCV RNA sının saptanma sıklığı ile ilgili çalışmalarda % 0, % 5, % 24, % 33, % 57 ve hatta % 100 gibi sonuçlar

vardır. Bizim çalışmamızda bu oran %14 bulundu. Kadınlara ve çocuklara HCV aktarılmasının görülmemesine karşın yinede HCV (+) spermler ile temasta aktarım tamamen göz ardı edilmemelidir. HCV RNA (+) olan erkeklerin semenlerdeki virüs yükü yeterlilik eşiğinin altındadır.

Bu sonuç daha önceki diğer çalışma sonuçlarıyla da uyumludur. HCV'nin cinsel ilişki ile aktarılması olasılığı çok düşüktür. Bu epidemiyolojik veriler ile de koreledir.

Mevcut çalışmada HCV virüsünün devamlılık gösterdiği de bulundu. İki hastada semen örnekleri 4. ve 9. aylarda tekrar alındığında HCV pozitifliği devam ediyordu. Bu gözlemin, semende HCV varlığının devamlı mı yoksa aralıklı mı olduğunun saptanması ve devamlı bir mevcudiyetin zaman içerisinde yardımcı üreme yöntemleri veya cinsel ilişki esnasında kontaminasyon riskini arttırıp arttırmayacağının teyit edilmesine gerek vardır. HCV RNA'sı % 45 lik fraksiyonda pozitif olarak bulunurken % 90'lık fraksiyonda hiç saptanmadı.

Hiç HCV RNA'sının % 90'lık fraksiyonda bulunmaması, yardımcı üreme yöntemi için spermleri seçmede rutin olarak kullanılan düşük hızlı santrifüje bağlı olabilir. Sonuçta % 90'lık fraksiyonda HCV'i konsantre edilemez ve seminal sıvıda HCV yükü çok düşük kalır.

Bununla birlikte, yardımcı üreme yöntemleri esnasında HCV negatif çiftlere kontaminasyon riski vardır. Çünkü aynı cihazlar HCV pozitif çiftlerde de kullanılmaktadır ve daha sonra HCV negatif çiftlere bu yolla kontaminasyon meydana gelebilir. Ayrıca yardımcı üreme yöntemi esnasında rol alan biyolog ve teknisyenlerde kontaminasyon riski taşımaktadır.

Bizim bu ön çalışmamızın sonuçları gösterdi ki, standart IVF ve ICSI yöntemleri çiftlerde ve bebeklerde kontaminasyon riskini arttırmaz. Ancak her şeye rağmen semende HCV varlığı kesinlikle dikkate alınmalıdır ve yardımcı üreme yöntemleri esnasında güvenlik kurallarına kesinlikle uyulmalıdır.

Çeviren:
Doç. Dr. Ali Atan
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Üroloji Klinik Şefi

Varikosel onarımı - Ne zaman gerekli ve ne zaman değil?

Dr. Joel L. Marmar, Dr. Susan Benoff
AUA News, November 2002

Ürologlar dekadlar boyunca erkek infertilitesinin tedavisinde varikosel onarımını kullanmışlardır. Ancak hastalar arasında boyut, bilateralite ve semen fluktuasyonları açısından klinik farklılıklar bulunmaktadır Öte yandan yardımcı üreme teknolojilerinin varlığı klinisyeni hangi hastaların tedaviye ihtiyacı olduğu hangilerinin olmadığı konusunda karar verme zorluğuna sokmaktadır.

Örneğin, varikoseli olan bazı erkeklerin normal semen parametreleri vardır ve çocuk sahibi olabildiği iyi bilinmektedir (1). Bu grup için cerrahinin gerekli olmadığı açıktır. Ancak, sürekli olarak semen parametrelerinden en az biri düşük seyreden infertil erkeklere varikoselleri için cerrahi önerilmektedir. Adolesanlar için varikoselektomi, testis gelişimindeki retardasyon nedeni ile semen datası olmadan (2) önerilirken, küçük veya subklinik varikoseli olan erişkinlere semen değerlerini dikkate almadan (3,4) uygulanan cerrahinin faydalarını araştırmacılar sorgulamaktadır. Bu nedenle cerrahi adaylarının seçilmesinde daha güvenilir markerları olan protokollerin geliştirilmesi önemlidir ve arzu edilmektedir.

Azoospermisi olan erkeklere ait yakın zaman ait bir data varikoselekto-

minin sonucunu predikte eden moleküler/genetik markerın rolünü işaret etmektedir (5,6). Araştırmacılar cerrahi sonrası ejakulatta % 44-55 arası sperm rapor etmektedirler. Düzelme sadece testis bulgusu hipospermatogenezis ve spermatid aşamasında arrest olanlarda görülmüş, Sertoli cell-only olanlarda görülmemiştir.

Çayan ve ark. Y kromozom mikrodelesyonları olanlarda ve anormal karyotipi olanlarda varikoselektomiye cevap olmadığını bildirdiler (7). Genetik bozukluğu olmayan erkeklerin % 64'ünde varikoselektomi sonrası ejakulatında sperm görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak laboratuarımızda yeni markerlar araştırmalı ve çeşitli amaçlar için testiküler biyopsi materyalini incelenmelidir.

Seminifer doku perkutan yaklaşım kullanılarak minimal morbidite ile elde edilebilir (8). Testis biyopsi materyali periferik lökositlerde olmayan moleküler/genetik bilgiyi gösterebilir. Toksik materyallerin normal kan seviyelerine rağmen testisde biriktiği gösterilebilir (10).

Seminifer doku molekuler/genetik problemler, testiküler histoloji ve apoptozis gibi spermatogenezisi ilgilendiren spesifik olaylar ile belirgin ilişki gösterebilir (11). Varikosel ve apoptozis arasındaki ilişki, ısı stresi (12), androjen deprivasyonu (13) ve toksik madde birikimi (14) gibi varikoselin etkileri ile ilişkili bir çok yolun apoptozise yol açması nedeni ile karmaşık hale gelmektedir.

Sigara içmek ve varikosel infertilite için kofaktör olarak belirtilmektedir (15) ve ayrıca kadmiyum sigara içiminde majör toksinlerden birisi olarak şüphelenilmektedir (16). Bu nedenle sigara içmeyen, varikoseli olan kişilerin testis dokusuda kadmiyum araştırıldı ve apoptozis üzerine toksik etkisi incelendi.

Testis dokusunun gramı başına 0.453 ng eşik değer alınarak, varikoseli olan 54 infertil erkeğe ait testis biyopsisi 18'i normal (% 33) ve 36'sı yüksek (% 76) olarak sınıflandırıldı ($p<0.0001$). Bu vakalarda TUNEL testi kullanılarak incelenen seminifer tubuller içinde apoptotik hücre sayısı ve kadmiyum içeriği açsından anlamlı korelasyon bulunmadı.

Ayrıca kadmiyum birikimi aktin kaybı ile yüksek korelasyon gösterdi; bu durum varikoseli olan erkeklerin spermlerindeki aktin iskeletinin bozulmasına bağlı anormal morfolojiyi açıklayabilir (17). İlave olarak aktin kaybı seminifer tubulus bazal membranının bozulması ile ilişkili olabilir; bu durum adolesan varikoseldeki erken dönem değişiklikler ile ilişkili olabilir (18).

Kadmiyumun seminifer tubulus içine giriş bölgesinin araştırılması noktasında,"pore" bölgesine ait primerlerle yapılan RNA reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu assay ile L tipi-voltaj bağımlı kalsiyum kanalına ait sekans dizisi oluşturuldu (19).

Varikoseli olan erkeklerin % 40'ında kalsiyum kanalının pore bölgesinde kadmiyum, nikel, çinko ve kurşun gibi ağır metallerin girişine yol açan mikrodelesyonlar tespit edildi. Son zamanlarda çalışmalarda kalsiyum kanal mikrodelesyonlarının varikoselektomi sonucunu öngörebilmesine ait bulgu kullanılmıştır (20). Kalsiyum kanalları intakt olan hastalarda varikoselektomi sonrası ortalama preoperatif sperm yoğunluğu 12.3 milyon/ml'den 31.8 milyon /ml'ye yükselmiştir ($p<0.001$). Mikrodelesyonu olan hastalarda düzelme gerçekleşmemiştir.

Sonuç olarak varikoseli olan erkeklerde multipl moleküler/genetik değişiklikler spermatogenezi etkileyebilir. Her ne kadar, adolesanlar testis büyümesinde retardasyon ve infertil hastalar sürekli tespit edilen düşük semen parametreleri nedeni ile varikoselektomi için seçiliyorlarsa da, diğer markerların varikoselektomi sonucunu daha iyi öngörebileceği gösterilebilir. Perkutan testis aspirasyon biyopsileri bu yeni markerların çalışılması için seminifer tubulusu sağlayabilir.

Her ne kadar testis dokusu üzerindeki moleküler/genetik çalışmalar halen deneysel aşamada iseler de, elde edilen ilk sonuçlar umut verici olarak gözükmektedir. Gelecekte belki ürologlar varikoselektomi öncesi bu markerları araştırmak için bu biyopsileri kullanacaklardır.

Çeviri:
Yrd. Doç. Dr. M. Murat Şamlı
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üroloji Anabilim Dalı

Nonobstrüktif azospermik erkeklerdeki Leydig hücre hipertrofisi, hiperplazisi değil

Jennifer A. Tash, Stewart McCollum, Matthew P. Hardy, Beatrice Knudsen, Peter N. Schlegel,
James Buchanan Urology Foundation, Departments of Urology and Pathology,
New-York Presbyterian Hospital-Weill Medical College of Cornell University,
Journal of Urology, Vol.168, 1068-1070, September 2002

Testiküler yetmezlik erkeklerin toplam % 1'ini, fertilite değerlendirilmesi yapılanların ise yaklaşık % 10'unu etkilemektedir. Sınırlı testiküler doku çıkarılan standart testis biyopsi sonuçları obstruktif azospermik hastaları primer seminifer tübül yetmezliği olanlardan ayırmayı sağlar. Nonobstruktif azospermik hastalarda testisin spermatogenetik fonksiyonu ciddi olarak zarar görmüş olmasına rağmen, çoğunun testislerinde fokal spermatogenez alanları bulunmasından dolayı testis biopsisi yardımcı üreme teknikleri ile fertilite prognozu açısından sınırlı bilgi vermektedir.

Spermatogenetik yetmezlikli erkeklerdeki testiküler histoloji, seminifer tübülleri çevreleyen interstisyumdaki Leydig hücrelerinde aşikar bir artışı göstermektedir. Bu fenomen Leydig hücre hiperplazisi olarak adlandırılır. İnterstisyumdaki Leydig hücreleri hiperplastik veya sayıları artmış olarak tanımlanır. Leydig hücre hiperplazisindeki histolojik fenomen kriptorşidizm, varikosel, Kleinfelter sendromu ve testiküler irradyasyonla ilişkilendirilmiştir.

Nonobstruktif azospermik erkeklerin testiküler biopsi piyesleri normal erkeklerinki ile karşılaştırıldığı zaman Leydig hücre sayılarında belirgin bir artış gözlenmektedir. Önceki Leydig hücre yoğunluğu ile ilgili kuantitif çalışmalarda oligospermisi ve varikoseli olan erkeklerde seminifer tübül başına düşen Leydig hücre sayısı ile tübül başına düşen ortalama Leydig hücre kümeleri arasında önemli bir korelasyon gösterilmiştir. Yine de, nonobstruktif azospermik erkeklerde testis başına düşen Leydig hücrelerinin toplam sayısında gerçek bir artış olup olmadığını gösteren çalışmalar mevcut değildir.

Bazı gruplar,gerçekte bir Leydig hücre hiperplazisi olmadığını,atrofi ve seminifer tübülün kalabalıklaşmasına bağlı Leydig hücrelerinin baskın gözlendiğini ileri sürmüştür. Bu çalışmada nonobstruktif azospermik erkeklerde testis başına düşen toplam Leydig hücre sayılarında, normal testiküler histoloji ile karşılaştırıldığı zaman gerçekte bir artış olup olmadığı kuantitif olarak araştırılmış. Bunun yanında Leydig hücrelerindeki artışın Leydig hücre hipertrofisi ile bağlantılı olup olmadığı araştırılmış.

İnfertilite değerlendirilmesi yapılan 7 nonobstruktif azospermik erkek ve 10 kontrol obstruktif azospermik erkekten testiküler biyopsi piyesleri alınmış. Piyeslerin kuantitif analizi tek bir gözlemci tarafından mikroskopik lensin önüne 21 noktalı bir ızgara konarak yapılmış. Leydig hücrelerinin kapladığı interstisyum yüzdesi hesaplanmış. Leydig hücre volümü standart elipsoid formül kullanılarak hesaplanmış (uzunluk x genişlik x yükseklik x 0.52). Preoperatif testiküler volüm skrotal ultrasonografi ve orşiodometri kullanılarak ölçülmüş. Testis başına düşen total Leydig hücre volümünü hesaplamak için Leydig hücre yüzdesi testiküler hacimle çarpılmış. Nonobstruktif azospermik hastaların ve kontrol grubu arasındaki farkı analize etmek için ise Student t testi kullanılmış.

Nonobstroktif azospermik gruptaki ortalama FSH düzeyi, kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek bulunmuş (22.2'ye karşın 3.9 ünite, normali: 0.8-9, p=0.02). Nonobstruktif ve obstruktif gruptaki ortalama testesteron düzeyi arasında önemli bir fark tespit edilmemiş (sırasıyla 437.3 ve 413.7 ng/dl, normali: 300-1100 ng/dl, p=0.4) Nonobstruktif ve obstruktif gruptaki ortalama LH seviyeleri arasında da önemli bir fark bulunmamış (sırasıyla 4.5 ve 8.9 ünite, normali:2-12 ünite).

Ortalama testiküler volüm obstruktif grupta nonobstruktif gruba göre önemli ölçüde yüksek bulunmuş (18.0±7.0'a karşın 9.3±8.7 cc, p=0.025). İnterstisyel ve tübüler volüm oranı obstruktif grupta %32, nonobstruktif grupta ise % 63 imiş (p=0.003). Buna dayanarak nonobstruktif durumda testis volümünün büyük bir kısmının interstisyel volümden oluştuğunu belirtilmiş.

Başlangıç histolojik incelemede, nonobsruktif azospermik erkeklerdeki Leydig hücre sayısında, kontrol grubuna göre belirgin bir fazlalık gözlemlenmiş. Leydig hücre hacmi nonobstruktif grupta, normal spermatogeneze karşın orantısal olarak daha büyük bulunmuş (% 13'e karşın % 0.05, p=0.045). Buna karşın obstruktif ve nonobstruktif grupta testis başına düşen Leydig hücre

sayısında önemli bir fark tespit edilmemiş. (sırasıyla 6,17x10 üzeri 9 +5.0 x10 üzeri 9 ve 3.96x10 üzeri 9 + 3.96x10 üzeri 9, p=0.19). Nonobstruktif azospermik erkeklerdeki Leydig hücresi başına düşen ortalama volümde Leydig hücre hipertrofisi ile uygun ölçüde yüksek bulunmuş (253+99'a karşın 174+58 Mm^3, P=0.045).

Yetişkin testisinin 2 önemli rolü spermatozoa üretimi ve sekonder seks karakterlerinin ekspresyonu için gerekli testesteron sekresyonudur. Tesresteronun çok az bir kısmı adrenal bezlerde oluşturulurken bunun haricinde sadece interstisyel dokudaki Leydig hücrelerinde yapılmaktadır. Leydig hücrelerinde yeterli androjen üretimi yeterli LH stimulasyonuna bağlıdır.

Leydig hücre hiperplazisi fenomeni halen açıklanamamıştır. Vakalardaki LH seviyesi değişiklik gösterse de bir teoriye göre hipotalamus hipofiz testis aksında negatif feedback kaybına bağlanmaktadır. Diğer bir teoriye göre ise seminifer tübüllerden salgılanan henüz tanımlanamamış bir parakrin faktörün Leydig hücre proliferasyonuna sebep olabileceğidir.

Çalışmada nonobstruktif azospermik erkeklerde, seminifer tübüllerde toplam Leydig hücre sayısının değişmediği, dolayısıyla Leydig hücrelerinin hiperplastik değil, tam anlamıyla bir hipertrofi gösterdiği saptanmış. Bunun muhtemel açıklaması, nonobstruktif azospermik erkeklerde seminifer tübülün aşırı kalabalıklaşması yüzünden yapay olarak Leydig hücrelerinin sayıca artmış gözükebileceği şeklinde gösterilmiştir. Leydig hücrelerinin hipertrofisinin sebebi ise, hormon transportu için gerekli olan kapiller girişindeki Leydig hücre kümelerinin kaybı sonucu, yeterli serum testesteron seviyesini sağlayabilmek için Leydig hücrelerinin hipertrofiye olduğu ileri sürülmüştür.

Son olarak tüm bu sonuçlara göre nonobstruktif azospermik erkekler ile normal spermatogeneze sahip olanlarda Leydig hücre sayıları farklı bulunmamış, bununla beraber nonobstruktif azospermik erkeklerde Leydig hücrelerinin hipertrofik olduğu ve toplam testis volümünün daha bü-yük bir oranını kapsadığı tespit edilmiştir. Spermatogenetik yetersizliğe sahip erkekler Leydig hücre hipertrofisine sahiptir, hiperplazisine değil.

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

İnmemiş testisli çocuklarda testis histopatolojisi gelecekteki fertilite potansiyeli ile ilişkilidir

Susan L. Rusnack, Hsi-Yang Wu, Dale S. Huff ve ark.
J Urol 2003; 169: 659-662

Gelecekte infertilite gelişme riski yüksek olan inmemiş testisli çocukların tedavisinde GnRH kullanımının germ hücre morfolojisini % 75 oranında düzelttiği gösterilmiştir. Buna karşın hangi hastaya hormonal tedavinin gerektiğini belirlemede testis biyopsisinin gerekliliği tartışmalıdır.

MATERYAL VE METOD

1985 yılından beri çalışmanın yapıldığı merkezde orşiopeksi yapılan tüm hastalara iki taraflı testis biyopsisi de uygulanmaktadır. 1998'den başlayarak daha önceden iki taraflı testis biopsisi ve devamında orşiopeksi yapılmış, 18 yaşını doldurmuş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Fizik muayene, skrotal USG ve semen analizleri yapıldı, serum LH, FSH, Testosteron ve İnhibin-B düzeyleri belirlendi. Germ hücre sayımı testis volümü, spermiyogram sonuçları ve serum hormon düzeyleriyle karşılaştırıldı.

25 tek taraflı, 11 çift taraflı inmemiş testis olgusunun verileri incelendi. Cerrahi uygulandığı zamanki median yaş tek taraflı grupta 9 yıl (4,1-19 arası), çift taraflı grupta 9 yıl (4-16 arası), çalışmanın yapıldığı zamanki median yaşlar sırasıyla 20,4 yıl (18,1-26), 19,6 yıl (18,1-29,6) idi. Tek taraflı grupta 1, çift taraflı grupta 2 hastanın sonuçları çalışma sırasında henüz tamamlanmamıştı.

Patolojik değerlendirme ılımlı, orta ve şiddetli düzeyde histolojik değişiklik olarak sınıflandırıldı. İki taraflı inmemiş testisi olan hastalarda daha şiddetli etkilenen testis inmemiş, daha az etkilenen testis karşı taraf normal testis olarak isimlendirildi. Anormal hormon düzeyleri olan hastalardan diürnal varyasyondan kaçınmak için ikinci kez örnekleme yapıldı. Semen analizleri 48 saatlik cinsel perhizden sonra sağlanan ejakülasyondan sonraki 3 saat içinde yapıldı, testis volümü Lambert formülü kullanılarak USG ile hesaplandı.

SONUÇLAR

Tek taraflı inmemiş testisli hastalarda;
- Şiddetli ve orta derecede histolojik değişiklikleri olanlar karşılaştırıldığında, şiddetli derecede değişiklikleri olanlarda sperm dansitesinin 20 milyon/cc'den az olma olasılığı daha fazladır (şiddetli grupta 8/14, orta grupta 0/10, p=0,0064).
- Total sperm sayısı orta dereceli grupta şiddetli gruba göre anlamlı derecede yüksektir (147,4'e karşılık 55,3 milyon, p=0,008).
- Karşı taraf testis volümü orta derecelde etkilenen grupta şiddetli gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir (33,1'e karşılık 16,4 cc, p=0,02).

Çift tarflı inmemiş testisli hastalarda;
- Histolojik değişikliğin derecesine bakmaksızın semen analiz sonuçları bozuktur.
- FSH düzeyi şiddetli grupta orta grubun iki katıdır (12,6'ya karşılık 6,2 mU/ml, p=0,01) ve İnhibin-B anlamlı derecede düşüktür (3,7'ye karşılık 8,8 U/ml, p=0,02).
- Total testis volümü orta derecede etkilenen grupta şiddetli gruptan daha yüksektir (43,5'e karşılık 22,6 cc, p=0,01).

TARTIŞMA

Merkezimizdeki testis biopsisi programının amacı, gelecekte infertilite riski yüksek olan inmemiş testisli çocuk grubunun belirlenmesi ve hormonal tedaviyle GnRH uyarımının sağlanmasıdır.

Önceki yayınlarda şiddetli derecede histopatoloji, fazla etkilenen testiste tubul başına düşen total germ hücre sayısının 0,2'den ve daha az etkilenen testiste 0,6'dan düşük olarak tanımlanmıştır. Tedavi için seçilecek hasta grubunda bu kriterlerin geçerliliği doğrultusunda, büyüme sırasında bilinen değişikliklerle germ hücre sayısı arasındaki ilişkinin analizinin önemli olduğu bu sonuçlarla ortaya çıkarılacaktır.

İnmemiş ve normal testisli olgularda yaşa bağımlı nomogramın yapılandırılması ek tedavi olmadan gelecekteki subfertilite için yüksek risk grubundaki hastaların belirlenmesine yardımcı olur.

Tek taraflı inmemiş testisli olgularda;
- Orta derecede histolojik değişiklik gösteren testis biopsisi, 20 milyon/cc'den daha fazla sperm dansitesiyle ilişkilidir.
- Şiddetli düzeyde histopatolojik değişiklik gösteren testis biopsili olguların % 57'sinde sperm dansitesi 20 milyon/cc'nin altındadır, bu grupta total sperm dansitesinin anlamlı farklılığı yoktur.
- Orta düzeyde histolojik değişikliğe sahip grupta total sperm sayısı yüksektir, bununla birlikte klinik parametre olarak total sperm sayısının kullanımı sık değildir.

Total hareketli sayısı (Dansite x Volüm x Motilite) normalin alt sınırı 40 milyon olarak alındığında erkek fertilitesinde çok daha kullanışlı bir ölçüm olacağı ileri sürülmüştür (Turek P), buna karşın sunulan makalede fark istatistiksel olarak net değildir (p=0,2), biyopsi serisinin genişlemesiyle birlikte total hareketli sayısı kullanışlı hale gelebilir.

Karşı taraf normal testisin fertilite potansiyelini saptayabileceği düşüncesi, daima bizim için bir önyargı olmuştur ve tek taraflı inmemiş testisli olgularda karşı taraftaki normal testis, eğer orta düzeyde histolojik değişiklik varsa anlamlı derecede daha büyüktür. Karşı taraf normal testisin artmış volümü, iki katı sperm dansitesi ve total hareketli sayısı ile ilişkilidir, tabii ki anlamlı derecede daha fazla total sperm sayısı olduğu gibi.

Orta ve şiddetli düzeyde histolojik değişiklik saptanan gruplar hormonal parametreler açısından bir fark göstermediler.

Çift taraflı inmemiş testisli olgularda; olguların % 75'i 20 milyon/cc'den daha az sperm dansitesine ya da 40 milyondan daha az total hareketli sayısına sahip olduklarından, sunduğumuz sınıflama hangi hastaların bozuk spermiograma sahip olabileceğini saptamada başarısız oldu.

Şiddetli düzeyde histolojik değişikliği olan grupla karşılaştırıldığında, orta derecede histolojik değişikliği olan iki taraflı inmemiş testis olgularında total testis volümü daha büyüktü, FSH normal aralıktaydı ve İnhibin-B düzeyi anlamlı derecede daha fazlaydı. Bu bulgular sadece iki testis etkilendiğinde hormonal parametrelerin anormal değerlere geldiğini ileri sürmektedir.

Bu başlangıç çalışma bir çok faktörden dolayı sınırlıdır. Bu küçük hasta popülasyonunda orşiopeksi yaşı günümüzde kabul gören sınırlara göre yüksektir, sadece bir semen analizi yapılmıştır ve hamilelikle ilgili hiçbir veri yoktur.

İnfertilite için değerlendirilen olguların eğer ilk örnekleri anormalse çoğunlukla 3 semen örneği alınır.

YORUM

Tek taraflı inmemiş testisli büyük çocuklarda testis biopsisi subfertilite için yüksek risk oluşturan grubu saptamada yardımcıdır, özellikle sperm dansitesi 20 milyon/cc'nin altında olanlarda.

Dr. Taner Divrik
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği

Semenogelin I ve II predominan insan seminal plazma proteinleri non-genital dokularda da salgılanıyor

Ake Lundwall, Anders Bhartell, A. Yvonne Olsson ve Johan Malm
Biyokimya ve Uroloji Departmanları, Lund Üniversitesi, MAS Üniversite Hastanesi, Malmö, İsveç
Molecular Human Reproduction, Vol.8 No.9 pp. 805-810, 200

Semenogelin I ve II (Sg I ve II), fibronektinle birlikte taze ejeküle insan semeni tarafından oluşturulan jele benzer koagülüm oluşturan baskın protein komponentleridir.

Sg I 50 kDa moleküler kütleye sahip 439 aa sayısına sahip glikolize olmayan bir proteindir. Sg II ise 63 k Da ağırlığında 559 aa sayısına sahip Sg I ile % 78 yapısal benzerliği olan glikolize bir proteindir.

Başka dokularda daha önce tespit edilememiş olan Sg'in primer üretim yerininin seminal veziküller olduğu, bir miktar Sg II'in epididim kaynaklı olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada; RT-PCR ve immünohistokimyasal yöntemlerle Sg I ve II transkriptler ve proteinleri vaz deferens, seminal keseler, epididim, prostat ve trakeada gösterilmiştir.

Sg I transkriptleri gastrointestinal sistem ve iskelet kasında, Sg II transkriptleri böbrek ve testiste baskın olarak gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak prostat, trakea ve bronşlarda salgılayıcı epitelin bazal hücre tabakasında Sg I ve SgII'yi tanıyan antikorlar boyanırken, seminal vezikül ve vaz deferenste lüminal hücreler boyanmıştır. İskelet kası hücreleri ve santral sinir sistemindeki bazı hücrelerin boyanması semenogelin ekspresyonunun epitelyal hücrelerle sınırlı olmadığını göstermiştir.

Ejekülasyonu takiben Sg I ve II, semen likefaksiyonu olarak adlandırılan işlem sonucunda dakikalar içerisinde PSA tarafından yıkılır. Uzamış enkübasyon, çok küçük fragmanların oluşumuna ve semenogelin immünoreaktivitesinin progresif olarak kaybolmasına neden olur.

Diğer proteazların da Sg'i yıkabilmesi bu proteinin genel yapısının proteolitik sindirime çok yatkın olduğunu düşündürmektedir. Bu proteolitik yıkılım, daha önceki çalışmalarda seminal veziküller dışında bu protein antijenitesinin gösterilememesinin bir açıklaması olabilir.

Önceki çalışmalarda in-situ hibridizasyonla epididimlerde sadece Sg II gösterilmiş olmasına rağmen bu çalışmada RT- PCR ve immünohistokimyasal yöntemle bu dokuda Sg I de tespit edilmiştir.

Literatür gözden geçirildiğinde Sg I'in sperm motilitesinin ve kapasitasyonunun inhibitörü olduğunun bildirildiği çalışmalar göze çarpmaktadır (Robert ve Gagnon, 1996; de Lamirande et al., 2001).

Sg I ve II transkript ve antijenlerinin çeşitli dokularda tespit edilmesi bu moleküllerin önceden düşünüldüğü şekilde erkek fertilitesi ile ilişkili rollerinden daha farklı fonksiyonlarının da olabileceğini düşündürmektedir.

Aslında; bu proteinin seminal keseden salgılanmasının tespiti, erkek genital sisteminde özel bir fonksiyona sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü burada bir aşırı ekspresyon vardır ve bu özel bir durum olarak kabul edilebilir.

Diğer dokulardaki varlığı ve fonksiyonu ise daha genel bir amaca hizmet ediyor olabilir. Bu çalışmada ilginç olan başka bir nokta ise SgI ve II proteinlerinin her ikisinin de küçük hücreli akciğer karsinoma hücre dizilerinin yüzey adezyon komplekslerinde bulunmasıdır.

Akciğer kanseri dışında meme ve prostat kanserlerinde de semenogelin ekspresyonunun varlığı semenogelinin akciğer, meme ve prostat kanserlerinde tanısal ve/veya prognostik tümör belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Dr. Turgut Alp
Dr. Murat Tuğrul Eren
PTT Hastanesi
Üroloji Kliniği

Epididim ve aksesuar seks glandlarının sperm motilitesi üzerindeki etkileri

Human Reproduction Vol,17, No,11 pp, 2904-2911, 2002
S.Elzanaty1, J. Richthoff2, J. Malm3, A. Giwercman1
1 Scanian Androloji Merkezi, Fertilite Merkezi, 2 Üroloji Departmanı,
3 Klinik Kimya Departmanı, Malmö Üniversitesi Hastanesi, SE 205 02 Malmö, İsveç

GİRİŞ

Testiküler ve posttestiküler mekanizmaların sperm motilitesi üzerindeki etkileri konusundaki bilgilerimiz sınırlıdır. Epididimin sperm maturasyonu ve motilitesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Büyük oranda prostattan salgılanan çinko, sperm fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada, homojen erkek popülasyonunda epididim, seminal vezikül ve prostatın sperm motilitesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Gönüllü erkeklerden reprodüktif sistem anamnezi ve muayenesi yapıldıktan sonra ort. 83.4 saat seksüel perhizi takiben semen örnekleri alındı. Ortalama yaşı 18.2±0.4 yıl olan 301 erkek çalışmaya dahil edildi. Semen örneklerinde manuel ve Computer assisted sperm analizi (CASA) ile volüm, sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi (WHO) kaydedildi ve seminal plazmada NAG, PSA, çinko ve fruktoz düzeyleri tespit edilerek korele edildi. İstatistiksel analiz SPSS programı ile yapıldı.

BULGULAR

Epididimal marker (NAG) ve prostatik marker (PSA ve çinko) arasında ve PSA ile çinko arasında anlamlı pozitif korelasyon görülürken, PSA ile vezikal marker (fruktoz) arasında anlamlı negatif korelasyon görüldü. Seminal NAG ve PSA düzeyi ile CASA motil sperm oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilirken (r=0.158, p=0.009; r=0.155, p=0.01), CASA immotil sperm oranı ile anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü (r=-0.206, p=0.001; r=-0.157, p=0.009). Multiple regresyon analizlerinde motil sperm oranını predikte etmede sperm konsantrasyonundan başka PSA düzeyinin en önemli ve bağımsız parametre olduğu görülmüştür (r=0.220, p=0.037).

TARTIŞMA

Bu çalışmada genel İsveç populasyonundan 301 genç erkekten alınan semen örneklerinde, semendeki epididimal marker (NAG), prostat fonksiyonu markerları (PSA, çinko) ve sperm motilite karakteristikleri arasında korelasyon saptandı. Yapılan multivariate doğrusal regresyon analizinde PSA konsantrasyonun, CASA motil sperm yüzdesini göstermede istatistiksel olarak önemli tek prediktor olduğu belirlendi. İlk olarak bu çalışmada genel populasyondan şeçilen ve infertilite problemi olmayan erkeklerde PSA ile motilite arasında direkt korelasyon gösterilmiştir. NAG, epididim epitelinden salgılanan ve muhtemelen sperm maturasyonu için gerekli optimal enerji düzeyini sağlayan bir enzimdir. Biz bu çalışmada bivariate analizde NAG düzeyleri ile sperm motilitesi arasında belirgin ilişki olduğunu bulduk ancak aynı sonucu multivariate analizde elde edemedik. Fruktozun, gamet motilitesi için bir enerji kaynağı olduğu bildirilmiştir. Bizim verilerimiz, epididimal ve prostatik fonksiyonun sperm motilitesinde önemli rol oynadıklarını göstermektedir.

Genel populasyondan alınan 301 erkekten aldığımız semen örnekleri ile yaptığımız bu çalışmada epididimal ve prostatik fonksiyonun motil sperm yüzdesi üzerine pozitif etkisi olduğunu saptadık. Sperm motilitesi erkeğin fertilite kapasitesi için önemli bir parametre olduğu için gelecekteki çalışmalar ve tedavi arayışları açısından bu organlar üzerinde daha dikkatle durulması gerektiğini düşünüyoruz.

Çeviri:
Doç. Dr. N. Aydın Mungan,
Yard. Doç. Dr. Çetin Yeşilli
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Anablim Dalı

Telomeraz aktivitesinin belirlenmesi, spermatogenez bozukluklarının sınıflandırılmasında yeni ve moleküler parametreler, testiküler dokuda porfobilinojen deaminase ve insan telomeraz reverse transkriptaz mRNA ölçümü

M.Schrader, M.Müller, W.Schulze and et al: Quantification of telomerase activity, porphobilinogen deaminase and human telomerase reverse transcriptase mRNA in testicular tissue-new parameters for a molecular diagnostic classification of spermatogenesis disorders.
Int J Andr 25:34-44, 2002

Non-obstrüktif azospermik hastalarda TESE bir tedavi seçimidir. Bu invaziv girişimde sorun haploid testiküler germ hücrelerinin prognostik parametrelerinin olmamasıdır. Spermatogenez'in hangi seviyede olduğunu saptamada histolojik tanı yöntemleri yeterli bilgi veremediğinden germ hücre spesifik gen ekspresyonunun moleküler biyoloji yöntemiyle değerlendirilmesi gerekir. Ribonükleoprotein telomeraz tanıda kullanılabilecek parametre olarak görülmektedir.

Ribonükleoprotein telomeraz, telomerin sentez ve uzatılmasını katalizleyen sellüler revers transkriptaz olarak fonksiyon gösterir. Telomeraz enziminin major komponenti human template RNA (Htr) ve human telomeraz reverse transkriptaz (hTERT)'dır.

Çoğu çalışma son zamanlarda biyopsi örneklerinde spermatogenez bozukluğunun gösterilmesinde telomeraz aktivitesinin önemli olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda; hTERT mRNA kodlanmasının, non-obstrüktif azospermi tanısı konulan erkeklerde testiküler dokudaki telomeraz aktivitesini ölçmekte yüksek sensitivitesi ve spesifitesi olduğu gösterilmiştir.

Materyal ve Metod

Farklı etyolojik sonuçlara göre infertil olan, 49 azospermik hasta çalışmaya alındı. FSH, LH ve testesteron düzeyi sabah biyopsi öncesi bakıldı. Testiküler hacim ultrasonografi ile belirlendi. Tunika albuginea'ya yapılan insizyonla 3x3x3 mm'lik dokular alındı.

Doku örnekleri 7 parçaya bölündü. En büyük parça 1 ml sperm dondurucu solüsyona koyuldu ve sıvı nitrojen transfer edildi. Diğer doku örneklerinden bir parça sperm-Prep solüsyonu içeren petri kabına konuldu, 10 dakika içinde incelendi.

400 büyütmeli faz kontrastlı mikroskopla değerlendirildi. hTERT ekspresyonu gerçek zamanlı flüoresan RT-PCR ile, ek olarak telomeraz aktivitesi kantitatif olarak PCR ELIZA yöntemiyle ölçüldü. Biyopsi materyali histolojik olarak modifiye Johnson skorlamasına göre değerlendirildi.

Sonuçlar

İnceleme sonucunda 12 vakada sertoli-cell only sendromu, diğer 20 biyopside kısmi tubuler atrofi ve maturasyon arresti saptandı. 14 örnekte ise primer ve sekonder spermatositler izlenerek spermatogenez gösterildi. 17 vakada biyopsi örnekleri normal histolojik sınırlardaydı.

Ayrılmış analiz ile hTERT ekspresyonunun prediktif değerinin % 89 olduğu, her üç histolojik subgrubu sınıflandırdığını ve buna karşılık telomeraz aktivitesinin % 58 oranında doğruluk gösterdiği gözlendi.

Tartışma

Moleküler parametreler, değişik histopatolojik dokularda diagnostik özelliklerle uyumlu bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda telomeraz aktivitesi hipergonadotrofik hipogonadizm ile birlikte belirgin olmayan sertoli-cell only sendromlarını ayırmada faydalı olmuştur.

Son olarak hTERT mRNA'yı kodlayan katalitik enzim kompenentinin testiküler dokuda yüksek sensitif ve

spesifik değerlerinin olduğunu, germ hücrelerinde gösterdik.

Bu çalışma, h TERT mRNA'nın kantitatif olarak gerçek zamanlı flüoresan RT-PCR ile testiküler dokuda ölçümünü gösterirken, birçok değişik spermatogenetik bozuklukları da sınıflandırmayı sağlamaktadır.

Telomeraz aktivitesinin tek başına bir değeri yok iken, (örneğin; sertolicell only sendromlu hastalarda hTERT ekspresyonu düşerken buradaki hücrelerde telomeraz aktivitesi pozitiftir ve spermatogenezde defekt vardır) diğer endokrin faktörlerde spermatogenez için önemlidir ve hTERT gen ekspresyonunda rol oynayabilir.

Kantitatif olarak testiküler dokuda hTERT mRNA'nın belirlenmesi non-obstrüktif azospermisi olan hastalarda sağlıklı sperm elde edilmesinde histolojik değerlendirmenin yanı sıra önemli moleküler diagnostik parametreyi de sağlayacaktır.

Bizim hastalarımızda hTERT ekspresyonunun >90 olması tam spermatogenezi, <70 olması maturasyon arrestini göstermektedir. Gri zon olarak tanımlanan 70-90 arasındaki hastaların ise yine maturasyon arresti açısından incelenmesi gerekmektedir.

Çeviren:
Dr. Cemil Kutsal,
Dr. Erem Kaan Başok
S.S.K. Göztepe Eğitim Hastanesi
Üroloji Kliniği

İnsan spermatozoasının reaktif-oksijen ürünleri üretmesi: Süregelen bilinmezlik

R. J. Aitken and Mark A. Baker
International Journal of Andrology, 25:191-194, 2002

Oksidatif stresin erkek infertilitesindeki önemi, İskoç androlog John MacLeod'un aerobik şartlarda enkübe edilen insan spermazoalarının hareketliliğinin katalaz eklenmesi ile arttığını göstermesinden beri bilinmektedir (MacLeod 1943). Mac Leod'a göre insan spermatozoası hidrojen peroksit (H_2O_2) üretebilmektedir ve bu oksidan maddenin varlığı da sperm fonksiyonlarını bozmaktadır.

İnsan spermatozoasının H_2O_2 gibi reaktif oksijen ürünleri (ROS) tarafından oluşturulan oksidatif strese hassas olduğu fikri birçok yayınla konfirme edilmiş ve bunlarda gösterilmiştir ki ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan toksik oksijen bileşenleri insan spermatozoalarının fonksiyonel yeterliliğini bozmakta ve bu etki kuvvetli bir H_2O_2 yokedicisi olan katalaz tarafından tersine çevrilmektedir.

Aynı sistem spermatozoadaki çekirdek DNA'sı üzerine ROS'un yıkıcı etkisini göstermede kullanılmıştır (Lopes 1998). Nitekim insan spermatozoasının H_2O_2 gibi bir spesifik ROS'la direk muamele edilmesi hücrelerin fonksiyonel yeterliliği yanısıra genomik bütünlüğünüde bozmaktadır (Aitken 1993,1998, Kemal 2000).

Teorik olarak erkeklerdeki germ hücrelerinde oluşan oksidatif stresden ya aşırı ROS üretimine maruz kalmaları sorumlu tutulmakta yada antioksidan koruma mekanizmalarındaki azalma hücreleri normal ROS seviyelerinde de kolay hasarlanabilir hale getirmektedir. Her iki iddia içinde bulgular mevcuttur.

Bir yandan aşırı sigara kullanımı gibi çevresel faktörlerin sistemik oksidatif stresi indükleyerek hem insan seminal plazmasında antioksidan vitaminlerin azalmasına hem de spermatozoada DNA hasarına yol açtığı gösterilmiştir.

Diğer yandan aşırı ROS üretiminin yarattığı oksidatif stres bu hastaların sperm preparatlarında tespit edilen yüksek luminol-bağımlı chemiluminescence (kimyasal bileşim oksidasyonu ile ışık oluşması) seviyeleri ile gösterilmiştir (Aitken, 1987) İnfertil erkeklerde yüksek chemiluminescence seviyeleri gösteren spermatozoa alt grupları diskontinü Percoll gradientlerinin düşük yoğunluk bölgelerinden izole edilebilir (Aitken, Clarkson 1988).

İnsan spermatozoa popülasyonundaki ROS'u göstermedeki en önemli problem bu preparatların değişmez bir şekilde lökositlerle kontamine olmasıdır. Fagositik lökositler profesyonel ROS üreticisidirler spermatozoalardan çok daha fazla chemilumi-

nescence sinyalleri verirler.

Bu nokta Armstrong tarafından (2002) açıkça vurgulanmış ve lökositlerde phorbolester stimülasyonuna cevabın (EPR) ROS üretimi olduğu gösterilmiştir fakat diskontinü Percoll gradientlerinin yüksek dansiteli alanlardan izole edilen insan spermatozoa popülasyonlarında böyle sinyaller bulunamamıştır.

Bu problemin çözümüne yönelik olarak hassas biyokimyasal tekniklerle insan spermatozoa popülasyonundaki lökositlerin tespiti için N-formyl chemotaktik peptid kullanılmış ve bu hücresel kontaminantların fiziksel olarak yok edilmesi için protokoller geliştirilmiştir.

Bu teknikler kullanılarak insan sperm popülasyonları lökosit kontaminasyonundan arındırıldığında da değişik yoğunlukta chemiluminescence sinyalleri hala alınabilmektedir ki bunlar muhtemelen spermatozoalardan gelmektedir.

Üstelik lökosit kontaminasyonundan temizlenmiş sperm popülasyonlarının % 50'si phorbol-ester eklenmesi ile tespit edilebilir lucigenin - bağımlı bir chemiluminescent sinyal oluşturacaktır. Bu phorbol esterle indüklenmiş cevaplar orijinal semen örneğinin kalitesi ile kuvvetli bir negatif korelasyon göstermektedir.

Armstrong'un işaret ettiği gibi chemiluminescence sinyallerinin tespit edilememesi mutlaka spermatozoaların ROS üretemediğini göstermez. Tespit edilen aktivitenin azlığı donörün fertilite fonksiyonu ile kombine olarak ROS tespiti için kullanılan tekniğin yetersizliği de olabilir. Kötü kalite spermatozoa kullanıldığında yoğun chemiluminescence sinyalleri beklenir.

Defektif sperm fonksiyonu ile yüksek luminol veya lucigenin bağımlı chemiluminescence seviyeleri arasındaki ilişki o kadar çok bağımsız çalışmada tariflenmiştir ki bunu gözardı etmek zordur. Bu aktivitelerin temelinde germinal epitelden prematüre olarak ortama gelen immatür spermatozoalardaki aşırı rezidüel stoplazmanın birikimi dikkati çeker.

Bu aşırı stoplazma varlığının ROS üretimi için gerekli elektronlara kaynak olan NAD(H)P'nin immatür hücrelerden üretilme kapasitesini arttırdığı hipotezi öne sürülmüştür.

Chemiluminescence tesbiti H_2O_2 veya süperoksit anion (O_2) gibi reaktif oksijen bileşenlerinin aşırı salınımı olarak yorumlanmaktadır. Ancak Armstrong (2002) ve Richer ve Ford'un (2001) deki yayınları bu yorum hakkında şüpheler ortaya atmıştır, çünkü iki gurupta EPR ile süperoksit sinyalleri elde edememişlerdir.

Armstrong'un vurguladığı gibi spermatozoaların O_2 üretiminde lökositlerle kıyaslandığında relatif bir azlık sözkonusudur, bununla beraber sonuçlar spermatozoaların O_2 veya diğer reaktif oksijen bileşenlerinin üretilmesinde kesinlikle yetersiz olduklarını göstermemektedir.

Redox (Oksidasyon -redüksiyon reaksiyonu) aktif enzimlerin sperm plazma membranında yerleştikleri gösterilmiştir ve bunlar elektron vericisi olarak NADH ve NADPH kullanabilirler. Lökosit NADPH oksidaza (gp91phox) ait elemanlar polimeraz zincir reaksiyonu analizlerine göre spermatozoa içinde kesinlikle mevcut değildir.

Bu bilgilerın spermatozoalarda NADPH oksidaz olmadığı şeklinde yorumlanması Banfi'nin (2001) erkek germ hücre dizinlerinde NADPH oksidazı (NOX-5) göstermesiyle geçerliliğini kaybetmiştir. Bu oksidaz kalsiyuma duyarlıdır ve muhtemelen insan spermatozoasında A23187'nin luminol bağımlı chemiluminescence'i uyarma yeteneğinin açıklayıcısıdır.

NOX-5'in kapasitasyonu kontrol eden oksidaz olup olmadığı, oksidatif stresle ilgili infertilitesi olan kişilerin spermatozoalarında aşırı salgılanıp salgılanmadığı, germ hücre dizininde DNA hasarından sorumlu olup olmadığı, ROS üretip üretmediği veya plazma membranındaki redox merkezlerine elektron transferini düzenleyip düzenlemediği önemli ve çözüm bekleyen sorulardır. Bu konudaki araştırmalar kolay olmayacaktır çünkü Armstrong'un vurguladığı gibi normal insan spermatozoasında gözlenen ROS üretimi oldukça düşüktür. İnsan spermatozoalarındaki redox sistemleri bu hücrelerin fonksiyonel yeterliliği ve patolojik bozukluklarının merkezi olarak ortaya çıktığı için bunların biyokimyasal özelliklerinin tam çözümü ilgi ile beklenmektedir.

Çeviren:
Doç. Dr. Kadir Baykal
GATA Haydarpaşa
Eğtitim Hastanesi
Üroloji Kliniği

Lökospermik semen örneklerinden alınan spermlerde "Sperm chromatin structure assay" ile gösterilen artmış DNA hasarı

Juan G. Alvarez, M.D., Rakesh K. Sharma, Ph.D., Mario Oilero, Ph.D., Ramadan A. Saleh, M.D., Mari C. Lopez, Ph.D., Anthony J. Thomas, Jr., M.D., Donald P. Evenson, Ph.D., and Ashok Agarwal, Ph.D.
Center for Advanced Research in Human Reproduction, Infertility, and Sexual Function, Urological Institute, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland Ohio

Üreme merkezlerine başvuran birçok hastada ürolojik şikayetleri olmamasına rağmen lökospermi tespit edilir. Lökosperminin sperm konsantrasyonu ve motilite üzerinde olumsuz etkisi ile ilgili çelişkili yayınlar vardır.

DNA hasarı görülen spermlerin spermatogenezdeki bozukluğa ve düşük gebelik oranlarına eşlik ettiği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, normal ve anormal spermiogram bulguları olan hastalarda ve lökospermiklerde olgunlaşmanın değişik aşamalarındaki DNA hasarını göstermek ve serbest oksijen radikalleri (SOR) seviyelerini sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod

İnfertilite araştırmasında bulunan 56 erkek hasta ve normoozospermik 18 sağlıklı donörden semen örnekleri alındı. Lökospermi semen örneğinde mL'de 1 milyon ve daha fazla lökosit olması şeklinde tanımlandı. Semen örnekleri 48-72 saatlik abstinans periyodundan sonra alındı ve Computer Assisted Semen Analyzer (CASA) kullanılarak incelendi. Spesimendeki lökosit konsantrasyonunu göstermek için myeloperoksidaz boyama kullanıldı.

20 milyon/mL'den az sperm sayısı, % 50'den az sperm motilitesi ve % 14'den az normal sperm oranı anormal olarak değerlendirildi.

Semen, Dansite Gradyen Santrifüjü ile, Isolate (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) kullanılarak, immatür germ hücreleri, lökosit ve morfolojik olarak anormal hücreler ayrılarak 4 ayrı fraksiyona bölündü. Her fraksiyon sperm konsantrasyonu ve motilite açısından CASA ile, sperm morfolojisi, lökosit konsantrasyonu, serbest oksijen radikalleri (SOR) üretimi ve DNA bütünlüğü için Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA) ile değerlendirildi. Bazal SOR seviyeleri klasik kemoluminesans yöntemiyle tespit edildi. SCSA primer olarak DNA'nın bütünlüğü sekonder olarak kromatin yapısı ve DNA'nın sperm nükleer proteinleriyle ilişkisi hakkında bilgi vermektedir.

SCSA ilgili Evenson ve ark.'nın 2000 yılında bildirdiği şekilde yapıldı. Bu testte anormal kromatin yapısına sahip sperm sayısı arttığında yüksek COMP?1 değerleri elde edilmektedir.

İstatistik analizler SPSS 10 for Windows programıyla Student t-test, Wilcoxon's testi ve Spearman's korelasyon analizi kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar

Semen analizi sonuçlarına göre hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. Normal semen parametreleri (n:17), 2. Anormal semen parametreleri (n:29) ve 3. Lökospermi (n:10).

Fraksiyonlardaki semen lökosit konsantrasyonu ile immatür germ hücre konsantrasyonu arasındaki korelasyon anlamlıdır ($p<0.001$).

1 ve 2 nolu fraksiyonlardaki motilite 3 ve 4 nolu fraksiyonlara göre anlamlı olarak daha azdı ($p<0.01$).

Sağlıklı donörler, normal ve anormal semen parametreleri olan hastaları içeren 3 grup arasında da serbest oksijen radikalleri üretimi açısından anlamlı fark vardı.

Anormal semen parametreleri olan ve lökospermik hastalar arasında COMP?1 değerleri açısından fark yoktu. 1 nolu fraksiyonda en yüksek COMP?1 değerleri, 4 nolu fraksiyonda ise en düşük COMP?1 değerleri elde edildi ($p<0.03$).

Tartışma

Normal hücre formlarının oranı 1 nolu fraksiyondan 4 nolu fraksiyona doğru giderek artmakta idi.

Serbest oksijen radikallerinin üretimi lökospermik örneklerde anlamlı olarak daha fazlaydı. Farklı fraksiyonlar arasında SOR üretimi sadece 2 nolu fraksiyon için anlamlı ola-rak farklıydı. Biz daha önceki çalışmamızda immatür spermatozoalar tarafından üretilen SOR'nin matür spermatozoalar üzerinde oksidatif hasar yapabileceğini ve bunun infertilite nedeni olabileceğini öne sürmüştük.

Bu çalışmamızda lökospermik bireylerde, sağlıklı donörler ve lökositi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında DNA hasarı anlamlı derecede artmış bulundu. Ayrıca semendeki lökosit konsantrasyonu, immatür germ hücre konsantrasyonu ve anormal sperm morfolojisi ile direkt olarak bağlantılıdır. Semen 4 saate kadar bekletildiğinde DNA hasarında anlamlı artış görülmedi. Bu sonuçlar lökosperminin testiste spermatogenezi etkileyen inflamatuar bir olaya eşlik edebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmadan çıkarılabilecek sonuç, lökospermik hastaların en azından parsiyel olarak antienflamatuar tedaviden yarar görebileceğidir. Nitekim Montag ve ark. bunu destekleyen bir çalışma sunmuşlardır. Spermlerdeki DNA hasarı ve düşük gebelik oranları arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır. Son zamanlarda COMP?1 oranı % 30'un üzerine çıktığında gebelik oranlarının düştüğü gösterilmiştir. Bu nedenle, özellikle lökospermiklerde COMP?1 oranı % 30'un altında ise kriyoprezervasyon da bir seçenek olarak düşünülebilir.

Op Dr Metin Öztürk
Doç Dr M. İhsan Karaman

Subinguinal varikoselektominin kruger morfolojisi ve semen parametreleri üzerindeki etkileri

Yusuf Kibar, Bedrettin Seçkin, Doğan Erduran
From the Departments of Urology, Sivas Military Hospital, Sivas and Gülhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey

Giriş

Erkeklerde tedavi edilebilir subfertilite nedenlerinden biri olan varikosel 40 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. Yapılan çalışmalar varikoselektomi sonrası testis histolojisinde, sperm yoğunluğunda ve motilitesinde meydana gelen olumlu değişiklikleri ortaya koymaktadır. Sperm morfolojisinde meydana gelen gelişmeler ise henüz net olarak ortaya konulmamıştır.

Sperm morfolojisini belirlemede rutin yöntem olarak WHO kriterleri kullanılmakla beraber, kimi çalışmalarda özellikle in vitro fertilizasyon oranlarını tahmin edebilmede ek kriterlerin kullanılma zorunluluğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada varikoselektominin sperm morfolojisinde Kruger kriterleri uyarınca yol açtığı değişiklikleri belirlemek amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya en az bir yıllık bekleme süresini takiben primer infertilite tanısı almış, varikoseli olan ve Kruger kriterlerine göre % 14'den daha düşük normal sperm morfolojisi saptanan 90 hasta alınmıştır. Detaylı anamnez, fizik muayene ve renkli Doppler USG sonucu varikosel teşhisi konulan olgular en az iki kez olmak üzere Kruger kriterlerine göre sperm morfolojisi açısından preoperatif dönemde ve operasyonu takiben 6. ayda kontrol edilmişlerdir. WHO kriterlerine uygun olarak motilite ve densite belirlemeleri yapılmış, spermlerin ileri hareketlerine göre 4 grupta toplanmıştır. Kruger kriterleri uyarınca normal spermler düzgün oval konfigürasyonlu, % 40-70 oranında akrozomla kaplı bir başa sahip olanlar olarak belirlenmiştir. Analizlerde boyun, orta bölüm ve kuyruk defektlerine rastlanmıştır.

Normal sperm başının uzunluğu 5 - 6 µm, çapı 2.5 - 3 µm olarak kabul edilmiş, sınırda formlar anarmal gruba dahil edilmişlerdir. Hastalara spinal anestezi altında, aynı cerrah tarafından 3.5x loupe kullanılarak modifiye subinguinal varikoselektomi uygulanmış, tüm vakalarda spermatik arter ve lenfatik damarlar korunmuştur.

Hastalar preoperatif sperm konsantrasyonlarına göre 3 gruba ayrılmış; 20 milyon/ml üzeri 1.grup, 5-20 milyon/ml arası 2. grup, 5 milyon/ml altında sperm konsantrasyonuna sahip olanlar 3. grup olarak belirlenmişlerdir. Operasyon ile son takip süreleri arası geçen ortalama zaman 18 aydır (12-28).

Sonuçlar

Varikosel dereceleri 16 hastada Grade I, 24 Grade II ve 50 Grade III olarak tespit edilmiştir.

Varikoselektominin sperm konsantrasyonları üzerine etkisi: Preoperatif sperm konsantrasyonlarına göre sırasıyla 32, 30 ve 28 hasta grup 1-3 arasında ayrılmıştır. Grup 2 ve 3'de yer alan 58 hastanın, 44 (% 75.8)'inde varikoselektomi sonrası Grup 1 ve 2'ye geçiş olmuştur. Bu gruplarda preoperatif 22.1±4.2 mil-

yon/ml ve postoperatif 38.3±6.1 milyon/ml sperm konsantrasyonları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0.0002).

Varikoselektominin sperm motilitesi üzerine etkisi: Preoperatif sperm motilitesi 68 hastada düşük 22 hastada normaldi. Ortalama sperm motilitesi preoperatif % 23.2±2.2den postoperatif 6. ayda % 45.1±1.9'a yükselmiştir (p<0.0001). Postoperatif artış 68 hastanın 40'ında (% 58.8) görülmüştür.

Varikoselektominin Kruger morfolojisi üzerine etkisi: Preoperatif 36 hastada normal sperm oranı % 0 (grup 1), 32 hastada % 4 ve altı (grup 2), 22 hastada % 4-14 arası (grup 3) idi. Ortalama normal sperm morfolojisi postoperatif 6. ayda % 2.6±0.5'den % 10.2±0.9 yükseldi (p<0.0001). Baş defekti olan formlar ortalama % 55.2±3.4'den postoperatif % 22.7±2.9'a geriledi (p<0.0014). Akrosomal defekti olan formlar ortalama % 16.8±1.7'den % 8.9±0.8'e geriledi (p<0.0028). Buna karşılık orta bölüm defekti olan formlarda, kuyruk defekti olan formlarda ve ortalama immatür formlarda operasyon öncesi değerlere göre anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05). 36 grup 1 hastasından 6'sı grup 4'e, 26'sı grup 3'e progresyon gösterdi ve 4 hasta değişmeden aynı grupta kaldı. 32 grup 2 hastasından 18'i grup 4'e, 13'ü grup 3'e progresyon gösterdi ve 4 hasta değişmeden aynı grupta kaldı. Grup 3'te yer alan 22 hastanın ise 6'sı normal değerlere ulaşırken (grup 4), 8 hastada gelişme olmasına rağmen % 14 üzeri nomal form oranına ulaşılamadı ve 8 hastada ise morfolojik değişiklik olmadı.

Gebelik oranları: Varikoselektomi sonrası 90 hastanın 18'inde (% 20) canlı doğumla sonlanan hamilelik meydana geldi. Bu 18 hastadan 14'ünde normal birleşme ile, 4 çift ise intrauterin inseminasyon ile hamileliği sağladı. Grup 4 de yer alan hastalarda 11 doğal yolla döllenme, 2 intrauterin inseminasyon, Grup 3 de yer alan hastalarda ise 3 doğal yolla döllenme ve 2 intrauterin inseminasyon mevcuttu.

Tartışma

Varikoselektomi için ana endikasyon nedeni semen anormallikleridir. Varikoselektomi sonrası hastaların yaklaşık 2/3'ünde semen parametrelerinde gelişme olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada preoperatif sperm konsantrasyonları 20 milyon/ml altında olan 58 hastanın 44'ünde (% 75.8) gelişme tespit edilmiştir. Sperm motilitesi düşük olan 68 hastanın ise ortalama sperm motiliteleri % 23.2'den % 45.1'e yükselmiştir. Gelişme bu hastaların 40'ında (% 58.8) görülmüştür. Çalışmada yer alan sonuçlar literatürde bu konuda yazılanlarla uyumlu bulunmuştur.

Literatürde varikoselektominin Kruger sınıflamasına göre sperm morfolojisi üzerine olan etkileri hakkında az sayıda yayın mevcuttur. Vazquez-Levin ve ark. 33 subfertil hasta üzerinde varikoselktominin sperm morfolojisini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir. Saftel ve arkadaşları ise varikoselektominin sperm motilite ve konsantrasyonunu olumlu yönde etkilerken, morfolojik kriterlerin etkilenmediğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada sperm seviyeleri ve baş, akrozom ve orta kısım bozukluklarının oranları anlamlı derecede düzelme gösterdiği halde kuyruk defektleri ve immatür formların oranlarında iyileşme gösterilememiştir.

Varikoselin cerahi düzeltiminin infertilite üzerindeki olumlu etkileri bir çok yayında bildirilmiştir. Pryor ve Howards varikoselektominin başarı oranını araştırmış ve % 43 gebelik oranı tespit etmişlerdir. Kruger ve ark.'nın çalışmasında normal sperm morfolojisi oranının % 4'ün altında olan hastaların İVF oranları % 7.6, % 4-14 arasında olanların % 64 olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada 14 hastada (% 15.5) normal yolla gebelik, 4 hastada (% 4.4) intrauterin inseminasyon ile gebelik elde edilmiştir. Varikoselktomi Kruger morfolojik kriterlerini normalize edebilmesi ve gebelik oranlarını artırması nedeniyle değerli bir uygulamadır. Üroloğun amacı erkek partnerin sperm kalitesini arttırarak en az invazif ve en uygun fiyatlı fertilizasyon yöntemini kullanılabilir hale getirmek olmalıdır. Bu çalışmada ortaya çıkan semen parametrelerindeki olumlu değişiklikler ışığında sperm morfolojisi Kruger kriterlerine göre % 14'ün altında olan hastalara varikoselektomi operasyonu önerilebilir. Böylece daha çok sayıda çift intrauterin inseminasyon ve doğal yollarla gebelik sağlayabilecek, in vitro fetilizasyon ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu gibi daha invazif ve yüksek maliyetli tekniklere olan ihtiyaç azaltılabilecektir.

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

Pfizer'e bültenin çıkarılmasına katkıları için teşekkür ederiz. AB