

ANDROLOJİ

B Ü L T E N İ

Türk Androloji Derneği Yayın Organı İki Ayda Bir Yayınlansır

Haziran 2003 Sayı 13



**TÜRK ANDROLOJİ
DERNEĞİ**
(iSTANBUL 1992)

İki ayda bir yayınlanır

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

**Türk Androloji Derneği Adına
Sahibi**

Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu

Editörler

Ateş Kadıoğlu
Muammer Kendirci
Memduh Aydın
Kaan Aydos
Bülent Alıcı
Haluk Kulaksızoglu

Reklam ve Halkla İlişkiler
M. Deniz Zambak

Mizanpaj ve Dizgi

Ayfer Eryeşil
Arzu Deniz Ölmez

Film ve Montaj
Osman Damlıca

Hazırlık Baskı
Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.

E D I T Ö R D E N

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

İlk Androloglar...

Androlog ünvanı almak için SSYB'na başvuruların değerlendirilme aşamasında olduğunu biliyoruz. Ülkemizde belirli sayıda tırolog ilk kez androlog ünvanını alacak. Bu androloglar da bulunduğu eğitim kurumunda yan dal uzmanlığı verme olanağı bulacaklar.

Androlojinin yan dal olabilmesi için 1990'lı yıllarda Ankara'ya gittiğimi ve o zamanın Sağlık Bakanı Dr. Yıldırım Aktuna ile görüştüğümü hatırlıyorum. Bakan,

muhtemelen androloji sözcüğünü ilk kez o toplantıda duymuştu. Bugün artık androloji teriminin duymayı bırakın tanımlayamayan çok az doktorla karşılaşırsınız.

İlk androoglara androlojinin ülkemizde temelini attıkları için teşekkür ediyorum. İlk androologların yetiştireceği andrologları daha güç bir misyon bekliyor.

Çırak ustayı geçmezse zanaat ilerler miydi?

İyi bir yaz geçirmeniz dileğiyle...



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

Bu dergi Acid Free (Alkali) kağıda basılmaktadır. / This journal is printed on Acid-Free paper

Spermin kapasitasyonu & Sinyal ileti mekanizması

Dr. Kaan Aydos ✓
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Kliniği

Spermin oositi fertilize edebilme potansiyeli kazanması için, kadın genital sistemi içerisinde girdikten sonra geçirdiği sürece kapasitasyon denilir. Ejakulasyonun hemen arkasından spermatozoa ile oositin bir araya getirildiği *in vitro* şartlarda fertilizasyon görülmemesine rağmen, bir süre geçtikten sonra fertilizasyonun da gerçekleşmesi belirli bir kapasitasyon sürecinin bulunduğuuna işaret eder. Gerçekten de, ejakulasyonu hemen takiben kadın genital sistemine giren spermatozoa motil olmasına rağmen fertilizasyon kapasitesine sahip değildir. Burada içinde bulunduğu ortamdan kaynaklanan bazı faktörlerin etkisiyle fertilizasyon potansiyeli kazanır. Kapasitasyon olarak bilinen bu süreç sırasında spermatozoanın membranında ve hücre içinde bir takım değişimler meydana gelerek akrozom reaksiyonu, hiperaktif motilite ve oolemma ile füzyonun gerçekleşmesi için çevreden gelecek fizyolojik uyarıları alır hale gelir. Ancak kapasitasyon periyodunun süresi insanda kesin değildir (Yanagimachi 1994). Aslında spermin erkek genital sisteminde ve kadın aşağı genital sisteminde ilerlemesi sırasında erkenden fertilizasyon ile ilgili olayların başlamaması için bazı kapasitasyon önleyici faktörler tarafından ve böyle bir sürecin gerçekleştirilmesi de gereklidir. Kapasitasyon sırasında bu dekapasitan faktörler spermden uzaklaştırılarak, tubaların ampullasında uygun lokalizasyona ulaşıldığında fertilizasyonun gerçekleşmesi sağlanmış olunur.

Kapasitasyon önleyici dekapasitan faktörlerin bir kısmı epididimden

kaynaklanırken, bir kısmı ise seminal veziküllerden salgılanarak ejakulasyon sırasında semene katılırlar. Epididimde sperm plazma membranında disülfid bağları oluşarak, kuyruk hareketlerinin daha güçlü olması sağlanır. Aynı zamanda membranda meydana gelen maturasyon neticesinde sinyal iletim sistemi de olgunlaşarak kapasitasyon sırasında hiperaktivite ve akrozom reaksiyonunun gelişmesine ortam sağlanır. Kısacası epididimde spermatozoa kapasitasyon için gerekli değişiklikleri geçirir ama baskılamacı veya eksik olan faktörler nedeniyle oositi fertilize edemez. Zaten buradan alınan spermin *in vitro* şartlarda oositi fertilize edebilmesi için de belirli bir süre geçmelidir. Kadın genital sistemine girdikten sonra serviks, uterus ya da tubalar içerisinde dekapasitan faktörler sperm hücrelerinden uzaklaştırılarlar. Bunu takiben spermatozoa membranından kolesterol'ün bağlanarak dışarı alınması, kapasitasyonun başlamasında en önemli faktördür (Zarintosh 1996). Spermatozoa membranında sterol ve buna bağlı sülfatların bulunduğu, follikül sıvısında ise sterol bağlayıcı proteinlerin varlığı gösterilmiştir. Kapasitasyon neticesinde spermde, hiperaktivasyon ve akrozom reaksiyonu gelişir, oosit ile füzyonu gerçekleşir. Bu olayların hepsi de protein kinazlar tarafından belirli proteinlerin fosforilizasyonu sayesinde meydana gelir. Tuba uterinaların epiteline tutunmuş olan spermatozoaların serbestleşerek oosite doğru hareket edebilmeleri de ancak kapasitasyon olduktan sonra hiperaktif motilite özelliği kazanmaları sayesinde

gerçekleşebilir (Smith 1998).

Kapasitasyon; kalsiyum-bağımlı, cAMP-bağımlı, kinaz-bağımlı, G-protein bağımlı ve redoks-bağımlı bir olaydır (Baldi 1996). Tipik ligand-reseptör etkileşim mekanizmasına dayanır. Oviduktal çevrenin taklit edildiği *in vitro* şartlarda kapasitasyon oluşturulabilirken, ortamda seminal plazmanın varlığı bu olayı engeller. Kapasitasyonun olabilmesi için ortamda serum albumini, kalsiyum, bikarbonat, glikoz ve enerji kaynakları bulunmalıdır. Yukarıda da belirtildiği gibi albumin membranındaki kolesterolü bağlayarak membranın biyofizik özelliklerini değiştirir, bu da sonuçta membran fluiditesini artırarak sinyal oluşumunu başlatır. Kapasitasyon geçici bir işlevdir ve spermatozoa populasyonu içinde sürekli bir devamlılık gösterir. Yani bir grup hücre kapasitasyonunu tamamladığında diğer grup kapasitasyona başlar.

Kapasitasyonun *in vitro* gerçekleşmesi için ortamda kalsiyumun bulunması şarttır. Kalsiyumun adenil siklaz, fosfatlar, fosfodiesteraz gibi çok sayıda hücre içi enzimlerin aktivasyonunda rolü vardır. İnsan sperma içinde kapasitasyon gelişirken kalsiyum konsantrasyonu da artar. Aynı zamanda, kapasitasyon sırasında spermin progesteron ve zona-proteinlerine olan duyarlılığı da artar. Kalsiyumun hücre içinde artışının mekanizması tam açıklanmış değildir. Olasılıkla membran kalsiyum kanallarının açılması söz konusudur. Yine de spermatozoada voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının varlığı

kesin olarak gösterilmemiştir (Florman 1994). Son yıllarda hücre içi bir kalsiyum pompasının (Ca-Mg-ATPase) kapasitasyonda kalsiyum girişini ayarladığı önerilmiştir (Dra-gileva 1999).

Kapasitasyon reaksiyonunun başlamasında indükleyici bir diğer faktör olarak hücre içi pH'sında artış da sorumludur. Spermin içinde bulunduğu ortamda HCO_3^- 'ün bulunma gereği ve bu hücrelerde Na-bağımlı bir Cl/HCO_3^- pompasının varlığının gösterilmiş olması da hücre içi alkalinizasyonun önemli olduğunu vurgulamaktadır (Holappa 1999). Zaten kapasitasyonda esas olan proteinlerdeki tirozinin fosforilizasyonu için HCO_3^- gereklidir.

Kapasitasyonda cAMP'ın spontan artıyor olması, bu olayda ikinci mesajçı olarak cAMP'ın rolünü ortaya koyar. Yine protein kinazın inhibe edilmesi de kapasitasyonu bloke eder. Protein kinaz A; hücre içinde kapasitasyonu gerçekleştiren serin-treonin içeren proteinlerin fosforilizasyonunda görev alır. cAMP tirozinin fosforilizasyonunda da anahtar enzimdir. Bütün veriler, hücre içinde cAMP konsantrasyonunun artışının kalsiyum ve pH artışı ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. cAMP'in sentezini ise adenil siklaz enzimi gerçekleştirmekte olup, adenil siklaz da kalsiyum ve bikarbonat artışı neticesinde uyarılmaktadır. Başka çalışmalarda da kalsiyum artışının cAMP'ı yükselttiği ortaya konmuştur (Lecrec 1998).

Proteinlerin tirozin ile fosforilizasyonu, kapasitasyon sırasında en fazla çalışılan konu olmuştur. Hücrenin bir sinyal ile uyarılmasını takiben ortama çıkan ikinci mesajçı moleküller sonuçta hücre içi proteinlerin aminoasit terminallerine ATP'den fosfat

aktararak, fosforilizasyonlarını sağlarlar. Ancak bu proteinler yapılarındaki bu aminoasitlerin fosforilize olmasından sonra fonksiyonlarını yerine getirebilirler ve örneğin DNA'da bir dizi kodonu uyararak protein sentezini başlatabilirler ya da iyon kanallarını aktive ederek hücreye kalsiyum benzeri iyonların girmesini sağlarlar. Serin, tireonin ve tirozin fosforilize olan başlıca moleküllerdir. Gerçekten de kapasitasyon gelişirken tirozin fosforilizasyonunda da artış gözlenir. Buna kalsiyumda artış da eşlik eder. Kapasitasyonda tirozin fosforilizasyonunun başlaması cAMP-bağımlı sinyal mekanizması ve ROS (serbest oksijen türevleri) ürünleri tarafından sağlanır (Lecrec 1998). Tirozin ile fosforile edilen proteinlerin neler olduğu henüz araştırma safhasındadır. İnsan spermine bu proteinlerin ZP3 için reseptör görevi yaptığı gösterilmiştir (Burks 1995). Bu protein bir tirozin kinaz olup, akrozomda bulunur. Zona proteinleri ile temas edince bu proteinin kinaz aktivitesi uyarılır ve tirozin fosforilize olarak fosfotirozini oluşturur. Zona pellusida proteinleri için sperm membranında reseptör görevi yapan kinaz karakterinde bir diğer protein daha tanımlanmıştır: AKAP (A-kinase anchor protein) (Mandal 1999). Diğer olası kinazlar olarak ERK1 ve ERK2 (extracellular-signal regulated kinase) ile ras proto-oncoprotein de bilinmektedir. Kapasitasyon sırasında ras/ERK yolu aktive olmakta ve tirozin fosforilizasyonu artmaktadır. Benzer şekilde c-Alb ve c-kit proto-onkoproteinleri de tanımlanmıştır.

Her ne kadar ROS spermatozoa için toksik olarak bilinmekteyse de, bu moleküller sinyal molekülleri olarak kapasitasyonda faydalı olmaktadır. Gerçekten de, düşük miktarları spermin fertilizasyon potansiyelini

artırmaktadır. Semende ROS kaynakları nötrofil lökositler ve spermatozoanın kendisidir (de Lamirande 1995). Bir ROS ürünü olan H_2O_2 'nın düşük dozda ortama eklenmesi kapasitasyonu uyarır. Katalaz ise bunu engeller. Ayrıca kapasitasyon sırasında ilk gözlenen olay da zaten O_2 'nin artışıdır. Adenil siklaz ve tirozin kinaz aktivasyonu sırasında ROS'un etkisi başka çalışmalarda ortaya konmuştur (Aitken 1998).

Spermin oosit ile teması, akrozom reaksiyonunu başlatmakla birlikte, başka uyarıcı mekanizmaların varlığı da söz konusudur. Örneğin progesteron kumulus hücrelerinde bol miktarda bulunmakta olup, sperm membranındaki reseptörlerle etkileşime girerek akrozom reaksiyonunu uyarır. Ancak bu iki uyarıcı arasında mekanizma bakımından fark vardır. ZP; G-proteinlerini uyararak etki gösterirken, progesteron bu yolu kullanmaz.

Daha önce belirtildiği gibi, akrozom reaksiyonu sırasında plazma membranı ile dış akrozom membranının füzyonu ve neticede ekzositoz için kalsiyum gereklili bir iyondur. ZP ve progesteron ile temasa geçilince ilk ortaya çıkan reaksiyon spermde kalsiyum ve pH'nın artışıdır. Her ne kadar dış ortamda kalsiyumun bulunması gereklili olarak gösterilmiş ise de, hücre içi kalsiyum depolarının da kapasitasyonda kullanıldığı bilinmektedir. Hücre içi bir kalsiyum deposu olarak akrozom da öne sürülmektedir (Walensky 1995).

Zona (ZP) ile temas edildiğinde, voltaj-bağımlı kalsiyum kanalları açılarak kalsiyum girişi artar. Oysa progesteron ile temas edildiğinde yine kalsiyum artar ama bu kanallar aktive olmamaktadır. Gerçekten de, progesteron ile kalsiyum artışı ani ge-

ışımekteyken, ZP ile kalsiyum artışı daha yavaş gelişmektedir. Diğer yandan, tirozin kinaz inhibitörleri veya önceden östrojene maruz kalması progesteron ile ortaya çıkan uyarılma fazını inhibe etmektedir. Her iki faktör de neticede akrozom reaksiyonunu engeller. Kapasitasyon başlarken hücre içi pH artışının mekanizması ise hem zona hem de progesteron için aynıdır: Na-bağımlı $\text{Cl}-\text{HCO}_3$ exchanger. Hücre içi pH'sının yükselmesi ile kalsiyum kanalları açılarak hücre içine kalsiyum girişi artar (Santi 1999).

ZP ve progesteron ile uyarılmayı takiben spermatozoada fosfolipaz lipid ikinci mesajcılar da artar (Roldan 1999). ZP veya progesteron ile temas edince spermde kalsiyum-bağımlı fosfolipaz C aktive olur. Buda inozitol-trifosfat (IP3) ve diaçil glicerol (DAG) yapımını uyarır. IP3 hücre içi kalsiyum depolarlarından kalsiyumun açığa çıkışını sağlar. Akrozomda IP3 reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Ancak, akrozom reaksiyonunda esas olan hücre dışı ortamda kalsiyumun bulunması olup, hücre içi kalsiyum depolarlarından gelen kalsiyumun önemi şüphelidir. DAG ise protein kinaz C için kuvvetli bir stimülantdır.

Kapasitasyonun başlaması için progesteron ve ZP3 ile sperm membranının temas etmesi gereklidir. Neticede sperm membranında bulunan G-proteinleri aktive olarak bir dizi reaksiyon gerçekleşir. Sonuçta hücre içi kalsiyumu artar. Bu da hiperaktif motilité ve akrozom reaksiyonunu başlatır. Ads: Adenil siklaz enzimi; PKA: Protein kinaz A; TK: Tirozin kinaz; P: Fosfor; PLC: Fosfolipaz C; PIP2: Fosfoinozitolbifosfat; IP3: İnozitol 3 fosfat; DAG: Diasiglisitol; PKC: Protein kinaz C; VOCaC: Voltaj bağımlı kalsiyum kanalı.

Ayrıca, akrozom reaksiyonu sırasında fosfolipaz A2'nin de arttığı gösterilmiştir (Roldan 1998). Özellikle progesteron ile uyarıldığında fosfolipaz A2'nin artması arachidonic asit, lyso-fosfatidilkolin ve platelet-aktive edici faktörlerin de artışına neden olur. Bütün bu maddelerin akrozom reaksiyonunu stimüle ettiği ortaya konmuştur.

Bir kez daha vurgulamak gerekirse, ZP ve progesteron ile temas eden spermde adenil siklaz enzimi artarak, cAMP yapımını uyarır. Bu olay kalsiyum bağımlıdır. Kalsiyum iyonofor ile de meydana getirilebilir. cAMP ise protein kinaz A üzerinden proteinlerin fosforilizasyonunu gerçekleştirerek, akrozomal ekzositoz ortaya çıkar. Protein kinaz A inhibitörleri akrozom reaksiyonunu inhibe ederler. Sperm içinde tirozin fosforilizasyonuna uğrayan proteinler yukarıda tanımlanmıştır. Gerçekten de ERK1 ve ERK2 proteinleri uyarlığında fosforillenmektedir. Zaten tirozin kinazın inhibe edilmesi de akrozom reaksiyonunu da önlemektedir. Progesteron veya ZP ile uyarımı takiben hücre içinde kalsiyumun artmasında tirozin kinazın aktive olmasının rolü açıkça gösterilmiştir. Kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu sırasında fosforilizasyon reaksiyonlarının uyarılmasında ERK1 ve ERK2 kinazların da önemi büyütür.

Diger yandan, tirozin gibi serin ve treonin'in fosforilizasyonları da önemlidir (Naz 1999). Akrozom reaksiyonu sırasında bunların fosforilizasyonları da gerçekleşir. Ayrıca, protein kinaz A gibi protein kinaz C de kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu sırasında aktive olmaktadır. Serin ve treoninin fosforilizasyonunda fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI3K) enzimi de rol alır. PI3K inhibisyonu

akrozom reaksiyonunu baskılamaktadır (Fisher 1998).

Kapasitasyon başlarken hücre içine stimulusların ulaşabilmesi için sperm membranındaki kalsiyumun, ortamda bulunan albumine bağlanarak uzaklaştırılması gereklidir. Böylece mannoz reseptörleri açıkta kalarak ZP3 ve progesteronun bağlanması için serbest hale gelir. ZP3 ve progesteronun bağlanması ile de hücre dışındaki kalsiyum hücre içine alınır. Aynı zamanda yukarıda tanımlanan reaksiyonlar tetiklenerek hücre içi kalsiyum seviyesi yükselir.

Kapasitasyonun başlamasında ilk basamak membranındaki kolesterolün dışarı çıkması ve bunu takiben kalsiyum ve bikarbonatın sperm membranından içeri girmesidir. Arkasından adenil siklaz enzimi aktive olur ve hücre içi cAMP artarak protein kinazları (PKA ve fosfolipaz-C yoluyla PKC) aktive eder, buda protein tirozin fosforilizasyonunu gerçekleştirir. Proteinlerin fosforilizasyonu ise sperm membranı ve akrozom dış membranı arasında füzyon olmasını hem de artan kalsiyum ile birlikte kuyruk hareketlerinin hiperaktif forma geçmesini sağlar. Akrozom ve flagellum üzerindeki membran yapısı kolesterolden zengindir. Kolesterol, membran üzerinde bulunan kaveolalar içerisinde kaveolin adı verilen proteinlere bağlı halde bulunur. Kaveolinler hem kolesterolü membrana bağlı tutarlarken hem de membrana bağlı ve sinyal iletimine yarayan protein kinazlar, G-proteinler ve fosfofrukto kinaz gibi aracı moleküllerin inaktif halde barındırır. İşte, kolesterolün uzaklaşması ile bu enzimler aktif hale gelerek, kalsiyumun hücre içine girmesine olanak sağlanmış olunur. Kadın genital sistemi sekresyonlarında ise özellikle folliküler sıvıda, albu-

min bol bulunur. Albuminin kolesterol bağlayıcı özelliği vardır. Eğer ortamda albumin varsa, sperm membranındaki kolesterolu kendisine bağlayarak membrandan uzaklaştırır ve böylece kapasitasyonu gerçekleştür (Visconti 1999). Albumin dışında kolesterolu bağlayan bir diğer enzim ise cyclodextrin (kolesterol akseptörü)'dır. Kolesterolün membrandan çıkışmasını takiben hücre içine kalsiyum ve bikarbonatın girmesi ile bir yandan membrandan iyon kanallarından iyon taşıyıcı enzimler aktive olurlarken, diğer yandan cAMP artıracak membran sinyal sistemi aktive olur (Okamoto 1998). Bütün bu özelliklerinden dolayı, kapasitasyon olayında en önemli membran proteini olarak kaveolin-1 kabul edilmektedir.

Kapasitasyonda önemli bir diğer ikinci mesajçı enzim ise soluble adenil siklaz (sAS)'dır. Kalsiyum ve bikarbonatın spermatozoa içine girmesi ile serbestleşir. Sperm bu enzimi istediği yerinde oluşturabilir. sAS da cAMP yapımında rol alır. sAS diğer AS enzimlerinden farklılık gösterir: hem sadece membrana bağlı ve membranın tamamında sentezlenmez, ihtiyaca göre sentezlenir hem de kalsiyum ve bikarbonata diğer AS'lardan daha duyarlıdır. İşte bu özelliği ile sAS spermin kapasitasyonunda kilit enzim özelliği taşır (Chen 2000).

Kapasitasyon işlevi enerji gerektiren bir olaydır. Burada kullanılan enerji ATP, NADH ya da NADPH'dan sağlanır. Spermatozoanın enerji kaynakları, hücrenin belirli bölgelerinde farklılıklar gösterir. Çünkü spermatozoa kompartmentalizasyon gösteren bir organizasyon içerisindeidir. Spermatozoanın sitoplazması diğer hücrelere göre son derece kısıtlıdır. Dolayısıyla hücre içinde haberleş-

meyi sağlayacak transport veziküllerini standart görevlerini yerine getiremezler. Sinyal iletişimi ise membran özelliklerine bağlı olarak sağlanır. İşte bu nedenle spermatozoanın membranı farklı bölgelerinde farklı görev yapacak tarzadır. Dışarıdan gelen sinyaller ile hücrenin görevleri stimüle edilirler. Enerji kaynakları da bununla uyumludur. Spermatozoa enerjisini 3 yolla sağlar: oksidatif fosforilizasyon, pentoz fosfat yolu ve glikolizis. Oksidatif respirasyon mitokondride, spermin orta parçasında gerçekleşir. En etkin ATP üretimi bu yolla elde edilir. Elde edilen ATP'nin önemli bir kısmı ise kuyrukta aksonemin yapısındaki dynein kollarında dynein ATPaz'lar tarafından kullanılır (Halangk 1990). Dynein kolları tüm aksonem boyunca kuyruk içinde uzanmaktadır.

Kuyruğun esas parçası ve son parçası ise enerji gereksinimini glikolizis ile sağlar. Gerçekten de memelilerde heksokinaz ve gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz gibi glikolizide rol alan enzimler spermatozoanın fibröz kılıfı içerisinde gösterilmişlerdir (Bunch 1998). Bu enzimler fibröz kılıf içerisinde özel subsellüler yapılarla bağlı halde bulunurlar. Yani sitoplazma içerisinde serbest şekilde üzer halde değildirler. Dolayısıyla burada üretilen ATP yine burada, hem dynein ATPaz'lar tarafından hem de protein kinazlar tarafından motilitenin düzenlenmesinde kullanılır.

Glikolizide substrat olarak glukoz ve fruktoz gibi şekerler kullanılır. Bunların hücre içine taşınmaları glukoz transporterları (GLUTs) tarafından sağlanır (Urner 1999). GLUTs enzimleri aslında makrofaj ve trombosit gibi aktive olduklarında akut olarak enerji temini gereken hücrelerde bulunurlar. Zaten spermatozoa da kapasitasyon sırasında akut ola-

rak aktive olmakta ve arkasından hiperaktif motilite ile akrozom reaksiyonu gerçekleşmektedir. Bütün bu olaylar ise acil enerji teminini gerektirir. Spermde GLUTs bulunması, glukoz alımı için sperme yüksek duyarlılık özelliği verir. Flagellumu örten plazma membranı içerisinde bulunan GLUTs, glikolizide görevli enzimlerle yakın ilişki içerisinde lokalize bir konumda bulunduğundan, glikolizis için gerekli şeker substratını kısa yoldan temin etmiş olur.

Sperme enerji temini sürekli olmalıdır. Glikolizis yolunun sonunda piruvik asit oluşur. Bundan da laktat meydana gelir. Laktat ise, somatik hücrelerin aksine spermde mitokondriye girerek oksidatif fosforilizasyona uğrar. Spermde bunu sağlayan enzim laktat dehidrogenaz LDH-C4'dür. LDH-C4 sadece mitokondride değil, aynı zamanda boylu boyunca esas parça üzerinde de bulunur. Böylece laktat sürekli olarak LDH-C4 tarafından yıkılarak NAD+ ortama çıkmış olur. NAD+ ise gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz enziminin aktivitesi için gereklidir. Neticede glikolizis sürekli olarak işler ve kapasitasyon için gerekli enerjiyi temin eder (Burgos 1995).

Glikolizide rol alan heksokinaz (glukokinaz) enzimi fibröz kılıf dışında, sperm başı ve orta parçasında da bulunur. Oysa, yine bir glikolizis enzimi olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz baş ve orta parçada bulunmaz, sadece esas parçada fibröz kılıf yapısında lokalizedir. O halde fibröz kılıfta bulunan heksokinaz enzimi glukoz metabolizmasında bir başka yoldan da kullanılmaktadır. Bu yol pentozfosfat yolu (PPP), ya da hekzosmonofosfat yolu'dur. Sperm başı ve orta parçada NADPH üzerinden enerji sağlanması rol alır (Travis 1998). PPP aktivitesi sperm-

oolemma füzyonunda ve sperm başının oosit içerisinde dekondensasyonunda kritik bir role sahiptir. Aynı zamanda glutatyon da oluşturarak sperm membranının ve nukleusunun oksidatif stresten korunmasına da yarar (Storey 1998).

Özet olarak, spermin kuyruk bölgesinde glikolizis yolu kullanılarak hekzokinazlar tarafından ATP açığa çıkarılır ve buda adenil siklaz enziminin aktivasyonunu ya da fosforilizasyon olaylarının gerçekleşmesini sağlar. Diğer yandan, hekzokinaz enzimi aynı zamanda PPP yolunu da kullanarak NADPH açığa çıkarır ve buda yine proteinlerin fosforilizasyonunda kullanılır. ATP ve NADPH enerji kaynaklarıdır. Hücre içerisinde giren kalsiyum ve bikarbonatın uyarıldığı metabolik reaksiyonlar bu enerjilerin sayesinde gerçekleşir. Neticeerde de kapasitasyon düşünülürse, proteinler fosforilize olarak akrozom reaksiyonu veya hiperaktif motilitite meydana gelir.

Bütün bu yapılanma dikkate alındığında, spermin en uzun bölgesi olan esas parçası üzerinde glikolizis yolu ile üretilen ATP'nin kapasitasyon ve sperm motilitesinde son derece önemli olduğu anlaşılmaktadır. Diğer yandan, glikolizis enzimleri ile hücre içi proteinleri arasında sinyal taşıyan adenil siklaz gibi moleküllerin bir arada yakın ilişki halinde lokalize bulunmaları da sperm fonksiyonlarının koordinasyonunda son derece önemlidir. Ama esas önemli olan, sperm başı ve kuyruk bölgesi arasında fonksiyonların koordinasyonudur. Mademki sitoplasmik transport molekülleri kısıtlı, kompartmanlar arasındaki ilişki başka yollarla sağlanmalıdır. Bunu yapan ise membranda bulunan kaveolin-1 proteininden zengin kaveolallardır. Kaveolin-1; baş kısmında akrozomal

ekzositozu idare eden G-proteinine bağlı sinyal yolu ile füzyonda önemli PPP yoluna ait aracı moleküller bağlar. Kuyruk bölgesinde ise kaveolin-1, hem fibröz kılıftaki glikolizis yolu ile ilgili protein kinazları hem de metabolik proteinleri plazma membranına bağlı tutar.

Yukarıda anlatılan mekanizmaların hepsi, sperm fonksiyonlarının işlevmesinde membran yapısının ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır. Metabolik olayların ve sinyal iletiminin büyük kısmı membran içinde ya da membran yapısında bulunan enzimler sayesinde gerçekleşmektedir. O halde infertilite araştırmasında dikkatli bir sperm morfoloji analizi son derece önemli bilgiler verecektir.

Kapasitasyon sürecine başlamış olan sperm güçlü ve aktif motilitite özellikleri ile oosite yaklaştığında, sperm üzerindeki zona reseptörleri zona pellusida'da bulunan zona pellusida proteini ZP3'e sıkı bir şekilde bağlanır. Sperm-zona bağlanmasıyla ilgili olarak sperm yüzeyinde çok sayıda proteinin ve şeker bağlarının varlığı tanımlanmıştır (Töpfer-Petersen 1999). Bu reseptörlerin protein yapıları integral membran proteinleri tipinde olup, taşdıkları şeker ekleri olarak N-asetil glukozamin ve mannoz molekülleri en önde gelenleridir (Brandelli 1996; Benoff 1997). Reseptör proteinlerinin bir kısmı testiküler spermatozoa üzerinde mevcut iken, diğerleri epididim sekresyonundan gelirler. Kapasitasyon başlatılmasında progesteron'un direkt olarak sperm yüzeyine bağlanmasıının ya da spermin diğer akrozomal ekzositotik stimüluslara duyarlı hale gelmesine yardımcı olmasının da etkisi bulunabilir (Revelli 1998). Progesteron reseptörlerindeki non-genomik bozuklukların inferti-

lite nedeni olabilecekleri bildirilmektedir (Tesarik 1992).

ZP3'ün karbonhidrat ve protein gruplarının birlikte etkileri neticesi, sperm içinde kalsiyumun, pH'nın ve cAMP konsantrasyonunun artması ile tirozin kinazlar tarafından transmembran fosfoproteinlerinin fosforillenmesi gibi bazı hücre içi olayların başlamasını takiben akrozomal ekzositoz olayı tetiklenmiş olur (Visconti 1998).

Akrozom reaksiyonu sırasında hücre membranı ve dış akrozom membranı birleşerek veziküller oluşur. Bu sırada vezikül içinde soluble halde ve akrozom iç membranına bağlı enzimler açığa çıkarlar. Ekvatoral bölgede membran ise kaybolmaz, ama füzyona hazırlanmak üzere moleküller yapısında bazı değişiklikler meydana gelir.

Zona pellusidanın penetrasyonunda akrozom reaksiyonu en önemli olaydır (Cross 1988). Eğer akrozom reaksiyonu kumulus hücrelerine ulaşmadan gerçekleşeceğ olursa, sperm oositi çevreleyen hücre tabakalarını ve zonayı geçemez. Zaten akrozom reaksiyonu geçiren spermatozoanın ömrü çok kısadır.

Akrozom reaksiyonunda sperm başını çevreleyen membran yapılarından belirgin değişiklikler gerçekleşir. Önce plazma membranı ile dış akrozomal membran birbirile birleşerek, hibrid veziküller meydana getirirler ve bu veziküller de sperm zona içerisinde ilerledikçe ortama döküllürler ve böylece hem eriyik halde bulunan hem de iç akrozom membranına bağlı tripsin-benzeri proteazlar (akrozin) açığa çıkmış olur. Akrozin ise zonayı parçalayarak spermin geçmesini sağlar. Zonanın geçilmesinde spermin kazandığı kuv-

vetli kuyruk hareketlerinin (hiperaktivasyon) de etkisi bulunur. Her bir spermin zonada açtığı geçitten (penetrasyon yarığı), diğer spermelerin de oositin perivitellin boşluğuna ulaşması gerçekleşir. Zonanın geçilmesinde sadece spermin artmış motilitesinin de yeterli olacağı, akrozomal enzimlerin gerekmediği görüşü de ileri sürülmüş olmakla birlikte, akrozinin (proakrozin) bir zona'ya bağlanan protein olduğu ve akrozom reaksiyonunu takiben açığa çıkarak ZP2 zona proteinine bağlanması sağladığı, bunun da zonanın daha fazla penetrasyonunda önemi bulunduğu önerilmektedir (Bedford 1998; Green 1997). Gerek zonesi tripsin ve akrozine dirençli hale getirilmiş hayvanlarda, gerekse proakrozin geni baskılanan akrozin aktivitesi bulunmayan transgenik hayvanlarda zonanın spermatozoa tarafından fertilize edilebilmesi, enzimatik penetrasyon görüşünü tartışılır duruma getirmiştir (Baba 1994; Adham 1997). Bu verilere göre ne akrozin ne de proakrozin fertilizasyon için gerekli enzimler değildirler. Diğer yandan, bir yüzeyel hyaluronidaz olan PH-20 veya bir akrozomal hyaluronidaz zonayı eriten diğer olası enzimler ve reseptörler olarak ileri sürülmüşlerdir, ya da sadece spermin fiziksel aktivitesi zona penetrasyonunda yeterli olmaktadır. Bu konu henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmuş değildir.

Bütün bunların yanı sıra, spermde normal akrozom reaksiyonunun gerçekleşmemesi, veya spermin zonaya girememesi, ya da yetersiz penetrasyonu birer infertilite nedeni olarak bilinmektedir (Liu 1994; Bedford 1994).

Kapasite olan spermde bir yandan kuyruk hareketlerinde hiperaktivasyon olarak adlandırılan kuvvetli

atımlar ortaya çıkarken, diğer yandan da sperm başında membran yapısında belirgin değişiklikler meydana gelir. Baş kısmının proksimalinde meydana gelen olaylar akrozom reaksiyonudur. Ancak, daha distalde akrozomun ekvatoral bölgesinde ve post-akrozomal bölgede de bazı önemli değişiklikler görülür. Akrozomal reaksiyonun aksine, ekvatoral bölge membranında bir vezikülasyon olmaz. Ekvatoral bölge spermatozoanın oosit plazma membranı ile temas ettiği bölgedir (Yanagimachi 1994). Bu bölgede akrozomu çevreleyen plazma membranı akrozom reaksiyonu sırasında kaybolmayaarak, oosit ile füzyonda görev alır.

Sperm akrozom reaksiyonuna uğradıktan sonra, perivitellin boşluğa girer. Böylece, perivitellin boşluğa girmiş sperm akrozom reaksiyonun geçirmiş, ekvatoral ve post-akrozomal bölgeleri füzyon için hazır hale gelmiş durumda bulunur. Zaten subzonal sperm enjeksyonu (SUZI) yapılan olgularda, perivitellin boşluğa bırakılan spermelerin burada akrozom reaksiyonlarını tamamladıktan sonra oosit içerisine girebildikleri önerilmektedir.

Füzyon; spermin ekvatoral bölgesindeki ligandlar ile oosit membranındaki uzantılar üzerinde lokalize reseptörler arasında gerçekleşir.

Füzyon sırasında sperm yüzeyinde bulunan integrin-bağlayan ligandlar (disintegrinler) oosit plazma membranında bulunan adezyon molekül reseptörleri (integrinler) ile etkileşime girerler. Sperm yüzeyinde bulunan bu ligandlar yapılarında RGD (arg-gly-asp) aminoasit dizeleri içeren peptidler bulundururlar. İşte bu peptidler, akrozom reaksiyonu geçirmiş spermin oosit plazma membranı ile reaksiyona girmesinde rol alırlar.

Kapasite olmuş spermatozoanın, akrozomun oolemma ile füzyona uğrayacak ekvatoral segmenti üzerinde RGD-içeren adezyon proteinleri eksprese ettiğleri ortaya konmuştur (Bronson 1996). Sperm akrozom reaksiyonuna uğrasa bile, füzyon reaksiyonu gerçekleşmemiş ise infertilite görülecektir (Tesarik 1993).

Konu ile ilgili şekillerin ayrıntıları için bkz: www.KaanAydos.net

Kaynaklar

Adham IM, Nayernia K, Engel W. Spermatozoa lacking acrosin protein show delayed fertilization. *Mol Reprod Dev* 1997 Mar;46(3):370-6.

Aitken RJ, Harkiss D, Knox W, Paterson M, Irvine DS. A novel signal transduction cascade in capacitating human spermatozoa characterised by a redox-regulated, cAMP-mediated induction of tyrosine phosphorylation. *J Cell Sci* 1998 Mar;111 (Pt 5):645-56.

Baba T, Azuma S, Kashiwabara S, Toyoda Y. Sperm from mice carrying a targeted mutation of the acrosin gene can penetrate the oocyte zona pellucida and effect fertilization. *J Biol Chem* 1994 Dec 16;269(50):31845-9.

Baldi E, Luconi M, Bonaccorsi L, Krausz C, Forti G. Human sperm activation during capacitation and acrosome reaction: Role of calcium, protein phosphorylation and lipid remodelling pathways. *Front Biosci* 1996 Aug 15;1:d189-205.

Bedford JM. Mammalian fertilization misread? Sperm penetration of the eutherian zona pellucida is unlikely to be a lytic event. *Biol Reprod* 1998 Dec;59(6):1275-87.

Benoff S, Hurley IR, Mandel FS, Cooper GW, Herschlag A. Induction of the human sperm acrosome reaction with mannose-containing neoglycoprotein ligands. *Mol Hum Reprod* 1997 Oct;3(10):827-37.

Bedford JM. The status and the state of the human epididymis. *Hum Reprod* 1994 Nov;9(11):2187-99.

Brandelli A, Miranda PV, Tezon JG. Voltage-dependent calcium channels and Gi regulatory protein mediate the human sperm acrosomal exocytosis induced by N-acetyl-glucosaminyl/mannosyl neoglycoproteins. *J Androl* 1996 Sep-Oct;17(5):522-9.

- Bronson RA, Fusi FM. Integrins and human reproduction. *Mol Hum Reprod* 1996 Mar;2(3):153-68.
- Bunch DO, Welch JE, Magyar PL, Eddy EM, O'Brien DA. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase-S protein distribution during mouse spermatogenesis. *Biol Reprod* 1998 Mar;58(3):834-41.
- Burgos C, Maldonado C, Gerez de Burgos NM, Aoki A, Blanco A. Intracellular localization of the testicular and sperm-specific lactate dehydrogenase isozyme C4 in mice. *Biol Reprod* 1995 Jul;53(1):84-92.
- Burks DJ, Carballada R, Moore HD, Saling PM. Interaction of a tyrosine kinase from human sperm with the zona pellucida at fertilization. *Science* 1995 Jul 7;269(5220):83-6.
- Chen Y, Cann MJ, Litvin TN, Iourgenko V, Sinclair ML, Levin LR, Buck J. Soluble adenylyl cyclase as an evolutionarily conserved bicarbonate sensor. *Science* 2000 Jul 28;289(5479):625-8.
- Cross NL, Morales P, Overstreet JW, Hanson FW. Induction of acrosome reactions by the human zona pellucida. *Biol Reprod* 1988 Feb;38(1):235-44.
- de Lamirande E, Gagnon C. Capacitation-associated production of superoxide anion by human spermatozoa. *Free Radic Biol Med* 1995 Mar;18(3):487-95.
- Dragileva E, Rubinstein S, Breitbart H. Intracellular Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase regulates calcium influx and acrosomal exocytosis in bull and ram spermatozoa. *Biol Reprod* 1999 Nov;61(5):1226-34.
- E Töpfer-Petersen Carbohydrate-based interactions on the route of a spermatozoon to fertilization Human Reproduction Update, Volume 5, Issue 4, pp. 314-329.
- Fisher HM, Brewis IA, Barratt CL, Cooke ID, Moore HD. Phosphoinositide 3-kinase is involved in the induction of the human sperm acrosome reaction downstream of tyrosine phosphorylation. *Mol Hum Reprod* 1998 Sep;4(9):849-55.
- Florman HM. Sequential focal and global elevations of sperm intracellular Ca²⁺ are initiated by the zona pellucida during acrosomal exocytosis. *Dev Biol* 1994 Sep;165(1):152-64.
- Green DP. Three-dimensional structure of the zona pellucida. *Rev Reprod* 1997 Sep;2(3):147-56.
- Halangk W, Troger U, Bohnensack R. Quantification of aerobic energy turnover in epididymal bull spermatozoa. *Biochim Biophys Acta* 1990 Feb 2;1015(2):243-7.
- Holappa K, Mustonen M, Parvinen M, Vihko P, Rajaniemi H, Kellokumpu S. Primary structure of a sperm cell anion exchanger and its messenger ribonucleic acid expression during spermatogenesis. *Biol Reprod* 1999 Oct;61(4):981-6.
- Leclerc P, de Lamirande E, Gagnon C. Interaction between Ca²⁺, cyclic 3',5' adenosine monophosphate, the superoxide anion, and tyrosine phosphorylation pathways in the regulation of human sperm capacitation. *J Androl* 1998 Jul-Aug;19(4):434-43.
- Liu DY, Baker HW. Disordered acrosome reaction of spermatozoa bound to the zona pellucida: a newly discovered sperm defect causing infertility with reduced sperm-zona pellucida penetration and reduced fertilization in vitro. *Hum Reprod* 1994 Sep;9(9):1694-700.
- Mandal A, Naaby-Hansen S, Wolkowicz MJ, Klotz K, Shetty J, Retief JD, Coonrod SA, Kinter M, Sherman N, Cesar F, Flickinger CJ, Herr JC. FSP95, a testis-specific 95-kilodalton fibrous sheath antigen that undergoes tyrosine phosphorylation in capacitated human spermatozoa. *Biol Reprod* 1999 Nov;61(5):1184-97.
- Naz RK. Involvement of protein serine and threonine phosphorylation in human sperm capacitation. *Biol Reprod* 1999 Jun;60(6):1402-9.
- Okamoto T, Schlegel A, Scherer PE, Lisanti MP. Caveolins, a family of scaffolding proteins for organizing "preassembled signaling complexes" at the plasma membrane. *J Biol Chem* 1998 Mar 6;273(10):5419-22.
- Revelli A, Massobrio M, Tesarik J. Nongenomic actions of steroid hormones in reproductive tissues. *Endocr Rev* 1998 Feb;19(1):3-17.
- Roldan ER. Role of phospholipases during sperm acrosomal exocytosis. *Front Biosci* 1998 Nov 1;3:D1109-19.
- Santi CM, Santos T, Hernandez-Cruz A, Darszon A. Properties of a novel pH-dependent Ca²⁺ permeation pathway present in male germ cells with possible roles in spermatogenesis and mature sperm function. *J Gen Physiol* 1998 Jul;112(1):33-53.
- Smith TT. The modulation of sperm function by the oviductal epithelium. *Biol Reprod* 1998 May;58(5):1102-4. Review.
- Storey BT, Alvarez JG, Thompson KA. Human sperm glutathione reductase activity in situ reveals limitation in the glutathione antioxidant defense system due to supply of NADPH. *Mol Reprod Dev* 1998 Apr;49(4):400-7.
- Tesarik J, Mendoza C. Defective function of a nongenomic progesterone receptor as a sole sperm anomaly in infertile patients. *Fertil Steril* 1992 Oct;58(4):793-7.
- Tesarik J, Thebault A. Fertilization failure after subzonal sperm insertion associated with defective fusional capacity of acrosome-reacted spermatozoa. *Fertil Steril* 1993 Aug;60(2):369-71.
- Travis AJ, Foster JA, Rosenbaum NA, Visconti PE, Gerton GL, Kopf GS, Moss SB. Targeting of a germ cell-specific type I hexokinase lacking a porin-binding domain to the mitochondria as well as to the head and fibrous sheath of murine spermatozoa. *Mol Biol Cell* 1998 Feb;9(2):263-76.
- Urnér F, Sakkas D. Characterization of glycolysis and pentose phosphate pathway activity during sperm entry into the mouse oocyte. *Biol Reprod* 1999 Apr;60(4):973-8.
- Visconti PE, Galantino-Homer H, Moore GD, Bailey JL, Ning X, Fornes M, Kopf GS. The molecular basis of sperm capacitation. *J Androl* 1998 Mar-Apr;19(2):242-8.
- Visconti PE, Ning X, Fornes MW, Alvarez JG, Stein P, Connors SA, Kopf GS. Cholesterol efflux-mediated signal transduction in mammalian sperm: cholesterol release signals an increase in protein tyrosine phosphorylation during mouse sperm capacitation. *Dev Biol* 1999 Oct 15;214(2):429-43.
- Walensky LD, Snyder SH. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors selectively localized to the acrosomes of mammalian sperm. *J Cell Biol* 1995 Aug;130(4):857-69.
- Yanagimachi R. Fertility of mammalian spermatozoa: its development and relativity. *Zygote* 1994 Nov;2(4):371-2. Review.
- Zarintash RJ, Cross NL. Unesterified cholesterol content of human sperm regulates the response of the acrosome to the agonist, progesterone. *Biol Reprod* 1996 Jul;55(1):19-24.

Distal obstrüktif azoosperminin değerlendirilmesi ve tedavisi

Doç. Dr. İrfan Orhan ✓

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Son yıllarda yeni tanı modellerinin yaygın olarak kullanılmasıyla ejakülatör kanal patolojilerinin infertil hastalarda önemi giderek daha da artmaktadır. Özellikle invaziv bir tanı yöntemi olan vazografi yerine, kolay uygulanabilen ve noninvaziv olan TRUS ve MRI ile değerlendirilen distal ejakülatör kanal obstrüktif patolojilerinin beklenenden daha sık olduğu saptanmıştır (1,2,3,4,5,6). Azoospermik infertil hasta grubunun % 1’inden azında belirlenen komplet ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının yanında, tüm infertil hastaların yaklaşık % 5’inde parsiyel ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının belirlenebileceğinin bildirilmesi geniş bir infertil popülasyonun bu patolojiler açısından değerlendirilmesini gündeme getirmiştir (1,2). Standart olarak transuretral ejakülatör kanal rezeksiyonu (TUR ED) ile tedavi edilen, erkek infertilitesinin düzeltilebilir nadir patolojilerinden olan ejakülatör kanal patolojilerinin tanı ve tedavisinde noninvaziv ve etkin yöntemler yeni araştırma konularıdır.

ANATOMİ

Histolojik olarak veziküla seminalislerin devamı olan ejakülatör kanallar, veziküla seminalislerin medialde vas deferens ampullası ile dik açılı bir şekilde birleşmesiyle oluşurlar. Vas ampüllası ile birleşim yerindeki ejakülatör kanal çapı 0.1-1.0 mm’dır.

Ejakülatör kanallar prostat posterior yüzünde 10-15 mm kadar yüzeyel seyrettikten sonra öne 75° açıyla ilerleyip prostata penetre olurlar. Prostat santral zonunda, 5-8 mm’lik oblik bir açıyla ilerledikten sonra her iki yanda verumontanum lateraline, idrar akım yönünde açılırlar.

Veziküla seminalislerin duvar yapısının % 80’i dışta longitudinal içte sirküler kas tabakasından oluşmaktadır. Proksimalden distale doğru lümen çapı gittikçe daralan ejakülatör kanalların proksimalinde, veziküla seminalislerden uzanım gösteren longitudinal kas tabakası bulunmasına rağmen distelde bu kas yapısının yerini yoğun bir kollojen yapı almaktadır. Sonuç olarak ejakülatör kanallar başlıca üç histolojik kat içermektedir:

- a- Bazal hücre üzerine oturmuş pseudostratiфиe kolumnar epitel
- b- Kanal distalinde daha yoğun bulunan kollajen doku
- c- En dışta ise sadece kanal proksimalinde bulunan longitudinal kas tabakasıdır (Tablo 1)(7).

EJAKÜLATÖR KANAL PATOLOJİLERİ

Distal ejakülatör kanallarda infertiliteye sebep olan patolojiler, doğumsal veya edinsel olabilirler. Doğumsal ejakülatör kanal patolojileri Müller kanal kisti, Wolf kanalı kisti (Ejakülatör kanal kisti), utrikül kisti, eja-

Tablo 1. Ejakülatör kanalların segmentlerine göre histolojik yapıları.

• Proksimal	<ul style="list-style-type: none"> - Longitudinal düz kas, kollojen, kolumnar epitel - Uzunluk 10-15 mm - Çap 1,7+0,3 mm
• Orta	<ul style="list-style-type: none"> - Longitudinal düz kas, kollojen, kolumnar epitel - Uzunluk 5-8 mm - Çap 0,6+0,1 mm
• Distal	<ul style="list-style-type: none"> - Kollojen, kolumnar epitel - Uzunluk 2-5 mm - Çap 0,3+0,1 mm

Tablo 2. Ejakülatör kanal obstrüksiyonlarında etyolojik faktörler.

• Kistler Orta hat yerleşimi Sperm içeren & içermeyen Lateral yerleşimi Renal displazi -/+
• Atrezi/stenoz	
• Kalkül/Kalsifikasyon	
• Fonksiyonel (nöromyojenik) patolojiler	

külatör kanal atrezi ve stenozudur (1,2,5,8). Mayersak 1989’da retrovezikal kistik kitlelerin klinik sınıflamasını yapmıştır (9). Bu kistik oluşumların embriyolojik orjinleri ve radyolojik görünümleri farklıdır (10). Otopsilerde % 1 olarak bildirilen ürogenital sinüs ve Müller kanal kisti orta hatta görülürler (9,10,11). Müller kanalı 28 mm’lik erkek embriyosunda testiste Sertoli hücrelerinden salgılanan Müllerien Inhibiting Factor (MIF) nedeni ile gerilir ve Müller kanalının kalıntısı olarak appendiks testis ve verumontanum (Müller tüberkülü) kalır. Wolf kanalları ise epididim, vas deferens, veziküla seminalisler gelişir. Bu ne-

denle gerçek Müller kisti sperm içermeyken veziküla seminalis kistik dilatasyonu, Wolf kanalı kistleri sperm içermektedir. Utrikül kisti Müller kistinden farklı bir antite olan ve sperm içermeyen, endoderm kaynaklı diğer bir kistik oluşumdur (9,12,13) (Tablo 2).

Distal ejakülatör kanal edinsel patolojileri ise infeksiyon sonrası kalkül veya kalsifikasyonların oluşumu, cerrahi girişimler, uretral maniplasyonlar sonrası olası ejakülatör kanal obstrüksiyonlarıdır (5). Prostat içerisinde ejakülatör kanal ve verumontanum seviyesindeki kalsifikasyonların obstrüksiyona sebep olup olmaması hakkında halen tartışmalar olmasına rağmen, ejakülatör kanal obstrüksiyonu düşündürecek semen parametrelerine sahip olan hastalarda bu patolojilerin obstrüktif patolojiler olarak değerlendirilmesi önemlidir (2,4,14).

TANI VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Distal ejakülatör kanal obstrüktif patolojileri klinik olarak infertilite yanında, düşük ejakülat volümü, hemospermii, perineal veya testiküler ağrı, ağrılı ejakülasyon, üriner obstrüksiyon gibi semptomlarla birlikte olabilirler. Nadir de olsa bazı hastalarda dilate seminal vezikül, rektal kitle, prostat ve epididimal hassasiyet gibi fizik muayene bulguları saptanırsa da, hastaların fizik muayenerinde ve hormon profillerinde genellikle patolojik bir bulgu saptanmaz (1,5,15,16,17,18).

Semen analizinde distal ejakülatör kanal patolojilerini belirleyecek herhangi bir patognomik bulgu olmasına rağmen kompleks ejakülatör

kanal obstrüksiyonu olan hastalarda volüm azlığı ve azoospermii saptanması tanısal anlamda faydalı bir bulgudur (4,16,17,18) Ancak parsiyel ejakülatör kanal obstrüksiyonu olan hastalarda semen analizinin azoospermiden normazoospermeye kadar geniş bir yelpazede saptanması tanıda zorluklara sebep olmaktadır (2,4,5,16,17,18).

Bu hasta grubunda semen analizinde saptanacak düşük volümlü ejakülat için retrograd ejakülasyon tetkiki ve varikosel gibi ek başka infertilite patolojilerinin de araştırılması gerekmektedir.

Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonu düşünülen hastalarda aslolan obstrüksiyona sebep olan patolojik lezyonun görüntülenmemesidir. Vazoografi distal ductal yapıları görüntülemeye altın standart olarak kullanılmış olmasına rağmen, invaziv olması ve vazal obstrüksiyonlara sebep olması nedeniyle rutin uygulamada önerilmeyen bir tanı yöntemi dir (17,19,21). Aynı zamanda hastanın genel anestezi alması, radyasyona maruz kalmasında vazografinin görüntülmemede kullanılmasını azaltmaktadır.

İlk olarak 1985 yılında Colpi tarafından subfertil erkeklerin değerlendirilmesinde ve ejakülatör kanal patolojilerinin saptanmasında transrekital ultrasonografinin kullanılması, ucuz, noninvaziv bir tanı yöntemi olarak TRUS' un bu hasta grubunda rutin olarak uygulanmasını gündeme getirmiştir (5,20,21). TRUS ile orta hat kisti, dilate seminal veziküller (transvers çap > 1,5 cm), dilate ejakülatör kanallar (çap > 2,3 mm), ejakülatör kanal kalkül/ kalsifikasyonları saptanabilecek başlıca patoloji-

Tablo 3. TRUS ve MRI'da saptanacak ejakülatör kanal patolojileri.

TRUS'ta saptanacak ejakülatör kanal obstrüksiyon bulguları

- Dilate veziküla seminalisler
(Transvers çap >1,5 cm)
- Dilate ejakülatör kanallar(>2,3 mm)
- Kist ve kalsifikasyonlar

MRI'da saptanacak ejakülatör kanal obstrüksiyon bulguları

- Veziküla seminalis dilatasyonu
 - Transvers çap >15 mm
 - Veziküla seminalis hipoplazisi
 - Transvers çap < 7 mm
- Vazal agenezi
- Seminal vezikül kisti (> 5 mm)
- Ejakülatör kanal dilatasyonu (>2 mm)

leridir (4,19,20,22,23,24,25) (Tablo 3).

Normalde ejakülasyondan iki saat sonra veziküla seminalislerde hareketli sperm olmaması nedeniyle, ejakülasyondan 2 saat sonra TRUS eşliğinde 21G Chiba iğne ile veziküla seminalislerden aspirasyon yapılması ve aspiratin incelenmesinde motil sperm saptanmasının, özellikle ejakülatör kanal parsiyel obstrüksiyonlarının tanısında kullanılabilceği bildirilmiştir (19,24,26).

Veziküla seminalis aspirasyonundan sonra opak madde verilerek veziküla seminalislerin görüntülenmesi tanı yöntemi olarak önerilmişsede, minimal invaziv olması nedeniyle rutin olarak kullanılmamıştır (22). Ancak opak madde yerine metilen mavisi veya indigo karmin gibi boyalı maddelerin verilerek sistoskopı sırasında uretrada bu maddelerin gelişininin değerlendirilmesi (kromotubasyon) yaygın olarak kullanımına başlanan bir tanı yöntemidir.

MRI'da tanı yöntemi olarak distal ejakülatör kanal patolojilerinin belirlenmesinde önemli olmakla birlikte pahalı olması ve kolay uygulanama-

ması bir dezavantajdır. Ancak komplike vakalarda geçerli bir tanı yöntemi değildir. Çünkü MRI ile prostattaki kistik lezyonlar T2 ağırlıklı imajlarda parlak bir görüntü vermektedir ve kistin prostat, veziküla seminalis, ejakülatör kanallar ile ilişkisi daha iyi belirlenmektedir. Komplike vakalarda ve TRUSun belirleyici olmadığı vakalarda MRI önerilen diğer bir görüntüleme yöntemidir (Tablo 3) (21).

Distal ejakülatör kanalları görüntülemek için üretroskopik olarak ejakülatör kanallar kateterize edilerek kontrast madde verilip retrograd görüntüleme yöntemi denenmiş ancak invaziv bir yöntem olması ayrıca üretral manüplasyonun teknik olarak güç olması bu yöntemin geçerliliğini azaltmıştır.

TEDAVİ

Ejakülatör kanal obstrüktif patolojilerinde standart tedavi TUR-ED'dir (1,4,5,6).

İlk kez 1973 yılında Farley ve Barnes tarafından tanımlanan TUR-ED, TUR(P) benzeri bir prosedürdür (1,5). İşlem başlangıcında anterior, bulber, posterior üretrayı değerlendirmek için sistouretroskopi yapılmalıdır. Sistoskopide, verumontanum, ejakülatör kanallar, inflamatuvar kalsifikasyonlar ve orta hat kisti dikkat edilecek noktalardır (1,5). Daha sonra işlem rezektoskop ile devam edilir. Orta hatta proksimal verumontanum rezeke edilir (Resim 2). İşlem esnasında koagülasyon yapılmaması mutlaka gerekiyorsa dikdörtgen yapılmaması olası bir komplikasyon olan ejakülatör kanalın sekonder darlığını örler (4,6). Ayrıca mesane irrigasyon sıvısıyla doldurulduktan

Tablo 4. Çeşitli serilerde TUE ED'nini etkinliği.

	Semen parametlerinde düzelleme	Gebelik
Meacham R (24)	12 (% 50)	7 (% 29)
Pryor J (87)	12 (% 46)	7 (% 27)
Weintraub CM (4)	2 (% 50)	1 (% 25)
Turek JP (46)	23 (% 50)	9 (% 20)
Kadioğlu A (38)	28 (% 74)	5 (% 13)
	% 49	% 25

sonra veziküla seminalisler kolayca palpe edileceğinden veziküla seminalislere rektal tuşe ile masaj yapılarak ejakülatör kanallarda reflüks görülmesi işlemin yeterliliğinin bir göstergesidir (1,14). Eğer bu masaj sırasında reflüks görülmüyorsa verumontanum zemini yeniden az mikarda kesilerek işlem tekrarlanabilir (14). Hastaya üretral kateter takılıp işlem sonlandırılır. Üretranın prostattaki seyri sırasında yaptığı açıdan dolayı kateterizasyon tercihen Tieemann sonda ile yapılmalıdır. Üretral kateter rezeksiyondan 24 saat sonra alınır. Hastalara işlemden 7-10 gün sonra normal seksüel aktivitelerine dönmeleri önerilir. Postoperatif ilk sperm analizinin de işlemden bir ay sonra yapılması önerilir. Hastalar sperm parametreleri stabilleşene kadar aylik semen analizleri ile takip edilir.

Çeşitli serilerde ejakülatör kanalların obstrüktif patolojilerinin TUR-ED ile tedavisinde sperm parametrelerinde % 60 -70 oranında düzelleme, gebelik oranında ise % 20 -30 oranında artış belirlendiği bildirilmiştir (4,6,14,15,16,17,18) (Tablo 4).

Preoperatif semen parametrelerinin, saptanacak etyolojilerin tedavi başarısını öngörmeye etkin olabileceği bildirilmişsede, özellikle parsiyel obstruksyonların tedaviye daha iyi cevap verdiği Kadioğlu ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (6).

Düzeltilen infertilite patolojileri

olmaların rağmen, ejakülatör kanal patolojilerinin TUR ED ile tedavisinde % 20 oranında olası sekonder ejakülatör kanal obstrüksiyonu, retrograd ejakülasyon, inkontinans, rekurren epididimit gibi komplikasyonlar saptanmaktadır (4,5,6).

Bu komplikasyonlardan dolayı, distal ejakülatör kanal patolojilerinin tanı ve tedavisinin uygun vakalarda dikkatli olarak yapılması zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Özellikle rezeksiyonun proksimale uzatılarak mesane boynunda hasar oluşmasının retrograd ejakülasyona, distale uzatılıp eksternal sifinklerin haraplanmasıının inkontinansa ve derin rezeksiyonların olası rektum perforasyonlarına sebep olabilmesi nedeniyle, TUR ED sırasında rezeksiyon derinliği ve boyu uygun bir şekilde ayarlanmalıdır (4,6,14,16).

Yine post-operatif olarak rezeksiyon alanında oluşan skar dokusu, azoospermia sebebi olacak sekonder ejakülatör kanal obstrüksiyonu yapabilecektir. Bu nedenle işlem sırasında koter kullanılmamalıdır. Gelişmiş olan sekonder obstruksyonlarda sekonder bir TUR ED ile tedavi edilmelidir (14,26). Ejakülatın idrarla kontamine olması ve veziküla seminalislere idrar reflüsü komplikasyon olarak bildirilmekle birlikte klinik önemi tam bilinmemektedir (1,4).

Ejakülatör kanal obstruksyonlarının seminal trakt yıkama tekniği gibi

yenİ tedavi modelleri önerilmiş, invaziv olmasI nedeniyle bu teknikler rutin kullanımda yaygınlaşmamıştır (27).

Transüretral olarak parsiyel verumontanum rezeksiyonu ve ejakülatör kanalların balon dilatasyonu etkili bir tedavi modeli olarak bildirilmektedir (2). Bu işlemde verumontanuma parsiyel rezeksiyon yapıldıktan sonra 4 mm genişliğinde ve iki santimetre uzunluğunda, ucunda teflon/silikon bulunan balonla dilatasyon yapılması etkin bir tedavi olarak önerilmektedir (2). Ancak yöntem, teknik zorlukları nedeni ile standart tedavi olarak kabul görmemiştir.

Erkek boşaltım kanallarında peristaltizmi bozarak ve atonik obstrüksiyonlara neden olarak özellikle parsiyel ejakülatör kanal obstruksiyonuna yol açabilecek nöromyojenik (fonksiyonel) patolojiler halen araştırılması gereken konulardır. Bu patolojileri değerlendirecek dinamik tetkikler ve tedavide sinir stimülasyonu ve drog manipasyonları gibi geliştirilebilecek yeni modeller yardımcı ile sebebi açıklanamayan bir çok infertilite patolojisi tedavi edilecektir.

KAYNAKLAR

1. Goluboff ET, Stifelman MD, Fisch H: Ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Urology* 1995; 45: 925- 929.
2. Schilegel PN: Management of ejaculatory duct obstruction. In Lipshultz LI, Howards SS (eds), *Infertility in the Male*, 3rd edn. Mosby, St Louis, 1997, pp. 385-394.
3. Farley S, Barnes R: Stenosis of ejaculatory duct treated by endoscopic resection. *J Urol* 1973; 109: 664-666.
4. Turek PJ, Magana JO, Lipshultz LI: Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory
- duct obstruction. *J.Urol* 1996; 155: 1291-1296.
5. Fisch H, Kang YM, Johnson CW, Goluboff ET: Current opinion in urology 2002; 12: 509- 515.
6. Kadioğlu A, Çayan S, Tefekli A, Orhan İ, Engin G, Turek PJ: Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology. *Fertil Steril* 2001; 76: 138- 142-147.
7. Nguyen HT, Etzell J, Turek PJ: Normal human ejaculatory duct anatomy. *J Urol* 1996; 155:1639-1643.
8. Orhan İ, Kadioğlu A, Engin G, Köksal IT, Tellalıoğlu S: Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonunun tanı ve tedavisi. *Türk Ürol Derg* 1997; 23:4: 425-430.
9. Mayersak JS: Urogenital sinus-ejaculatory duct cysts: A case report with proposed clinical classification and review of the literature. *J Urol* 1989; 142: 1330- 1332.
10. Sharlip ID: Obstructive azoospermia or oligozoospermia due to müllerian duct cyst. *Fertil Steril* 1984; 41: 298.
11. Moore RA: Phatology of the prostatic utricle. *Arch. Pathol* 1937; 23: 17-19.
12. Carson CC: Transurethral resection for ejaculatory duct stenosis and oligospermia. *Fertil Steril* 1984; 41: 482-485.
13. Silber J: Ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1980; 124: 294-299.
14. Kadioğlu A, Orhan İ, Ergin G, Tellalıoğlu S: Distal ejakülatör kanal obstrüksiyonunun tanı ve tedavisi. *Türk Ürol Derg* 1998; 24: 1-6.
15. Pryor JP, Hedry WF: Ejaculatory duct obstruction in the subfertile males: Analysis of 87 patients. *Fertil Steril* 1991; 56: 725-730.
16. Fisch H: Transurethral resection of the ejaculatory ducts. *Curr Surg Techn Urol* 1992; 5: 2-7.
17. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI: Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril* 1993; 59: 393-396.
18. Weintraub CM: Transurethral drai-nage of the seminal tract for obstruction, infection and ifertility. *B J Urol* 1980; 52: 220- 222.
19. Jarow JP: Transrectal ultrasonography of infertile men. *Fertil Steril* 1993; 60: 1035- 1038.
20. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD: Male infertility: Role of transrectal diagnosis and management. *Radiology* 1992; 185: 353- 357.
21. Engin G, Kadioğlu A, Orhan İ, Akdol S, Rozanes I: Transrectal US and endo-

rectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system: A comparative study. *Acta Radiol* 2000; 41: 288-295.

22. Katz D, Miea M, Nagler HM: Ultrasound guided transrectal seminal vesiculography: A new approach to the diagnosis of male reproductive tract abnormalities. *J Urol* 1994; 151: 310
23. Carter SSC, Shinohara K, Lipshultz LI: Transrectal ultrassonography in disorders of the seminal vesicles ejaculatory ducts. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 773-777.
24. Jarov JP: Seminal vesicle aspiration in the management of patient with ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1994; 151: 899-902.
25. Queralt JA, Gerscovich EO, Gould JE, Conan MS: Intraoperative transrectal ultrasonography in the management of ejaculatory duct obstruction caused by midline prostatic cyst. *J Clin Ultrasound* 1993; 21: 293-297.
26. Orhan İ, Onur R, Çayan S, Köksal IT, Kadioğlu A: Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction . *B J Urol* 1999; 84: 1050-1053.
27. Colpi GM, Negri L, Patrizio P, Pardi G: Fertility restoration by seminal tract washout in ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1985; 153: 1948-1951.
28. Oates RD: Using transrectal ultrasonography in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. *Contemp Urol* 1991; 3:47-63.

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>

Erkek kısırlığının medikal tedavisi

Doç. Dr. Ramazan Aşçı ✓
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı

Kısırlık yakınısıyla başvuran her erkeğin değerlendirmesi yapılmalıdır. Normal çiftler aylık % 20-25 şans ile 6.ayda % 75, 1 yıl sonunda da % 90 oranında çocuk sahibi olabilmektedir. Gebelik oluşturabilmek için herhangi bir korunma yöntemi uygulamadan ve normal vajinal yolla koitus ilk yerine getirilmesi gereken işlevdir. Ayrıca çocuk isteyen eşlerin ovulasyon zamanını bilmesi gereklidir. Spermatozoloların kadın genital sisteminde canlı kalabilme süresi 48-72 (ortalama 48) saatir. Oysa ovulasyon sonrası ovumun yaşam süresi 18-24 (ortalama 18) saatir. Bu nedenle kısırlık tedavisine başlamadan önce eşlerin ovulasyon sürecini kapsayan adetin ilk gününden sonraki 11-16. günler arasında 2 gündे bir cinsel ilişki yapması önemlidir. Ayrıca kısırlığın medikal tedavisine karar vermeden önce erkek ve kadın için optimal fertilitenin 24 olduğu, % 30-40 oranında her iki cinse ait sorunların olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hiç tedavi alınmayan infertil çiftlerin yaklaşık % 25-35'i bir zaman sonra sadece koitus ile çocuk sahibi olabilirler. Bu oranlar ilk 2 yıl için % 23 ve sonraki 2 yılda % 10'dur. Bu çiftlerde sadece interkors ile aylık % 1-3 oranında gebelik sağlanabilmektedir.

Erkek kısırlığı nedene yönelik (spesifik) ve ampirik olarak medikal tedavi edilebilir. Bu yazında erkek kısırlığının spesifik ve ampirik medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar ve sonuçları tartışılmaktadır.

NEDENE YÖNELİK MEDİKAL TEDAVİ

Hipogonadotropik hipogonadizm gibi endokrinopatiler, kültürle dökümantedilmiş veya edilememiş pyospermii, antisperm antikorlu immunolojik infertilite ve ejakulasyon bozukluklarında nedene yönelik medikal tedaviler başarılıdır.

Hipogonadotropik Hipogonadizm

İnfertil erkeklerin % 1'den azında ya konjenital ya da akkiz nedenlerle oluşmuş hipogonadotropik hipogonadizm vardır. Bu erkeklerde hipofiz tümörünü dışlamak için kranial BT veya MR, hiperprolaktinomayı dışlamak için ise prolaktin ölçümü mutlaka gereklidir. Hipogonadotropik hipogonadizmde tedavi hastanın yaşına ve bekłentisine göre değişmektedir.

Hasta erişkin ise:

a) Virilizasyon ve normal seksüel işlevin sağlanması amaçlanıyor ise Testosteron enanthate /cypionate 10-14 günde bir 200 mg im.
Topikal testosteron (AndroGel) günde bir paket,
Transdermal testosteron (Androderm; Testoderm) 4-6 mg olarak skrotum cildine yapıştırılabilir.

b) Spermatogenezi başlatmak ve sürdürmek isteniyor ise:

hCG: Haftada 3 kez 1500-3000 Ü im, 12 ay. Kombine olarak veya hCG tedavisinden sonra hMG veya pFSH haftada 3 kez 75-150

Ü im, 6-18 ay.

GnRH: 4 x 2-40 µg subkutan veya 2 saatte bir infüzyon pompası ile uygulanır.

Hasta prepubertal ise:

a) Büyüme ve puberteyi uyarmak için:

Testosteron enanthate /cypionate ayda bir 50-100 mg im başlanır, 15 içinde bir 50-100 mg ile sürdürülür ve sonra erişkin dozda devam edilir.

hCG: Haftada bir 1000-2000 Ü im, sonra erişkin dozda

GnRH: 2-40 µg sk/ 4 defada veya 2 saatte bir infüzyon pompası ile iv

Hiperprolaktinemı

Kısırlık yakınımlı erkeklerin % 4'ünde bulunur. Bu hastalara ilaç başlamak için endokrinologlar serum prolaktin düzeyinin 100 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiğini inanmaktadır. Medikal tedavisinde bromokriptin (Parlodel®) ve cabergoline (Dostinex®) kullanılmaktadır. Bromokriptin tedavisine 2.5 mg/gün ile başlanır ve 5-7.5 mg/gün'a çıkarılır. Ancak yan etkileri fazladır. Ülkemizde de bulunan cabergolinin ise haftada 0.5-1 mg dozda bir kez alındığında spermatogenezin % 80 oranında düzeldiği gösterilmiştir.

İzole T Eksikliği

Leydig hücre yetmezliğine bağlı hipogonadizm çok nadirdir. Depo testosteron (enanthate veya cypionate) 200 mg/hafta im kullanılabilir. Ayrıca spermatogenez için gonadotro-

pinlerle testosterone kombine edilir. Serum LH'un düşük veya normal bulunduğu izole T eksikliğinin tedavisinde son yıllarda T ile yerine koyma yerine aromataz enzim aktivitesinin durumuna bakılarak (serum T/E₂ oranı) normal ise antiöstrojenler (klomifen, tamoksifen), normalden düşük ise aromataz enzim inhibitörleri (testolakton, anastrazol) ile tedavi popülerlik kazanmıştır.

Immünolojik infertilite

İmmünolojik infertilitenin fizyopatolojisi ve tedavisi konusundaki tartışmalar günümüzde de devam etmektedir. Klinik önemi olan immünolojik infertilite tanısı için antikorların spermatozoa üzerinde gösterilmesi gerekmektedir. Steroid tedavisi, sperm yıkama ve IUI veya doğrudan YÜT (ICSI) seçilecek tedavi yöntemleridir. Kortikosteroid tedavisi eşinin adetinin 1-10. günleri arası 20-40 mg ve eşinin adetinin 11-14. günleri arası 5 mg p.o. prednison ile başlanır. Kontrollü çalışmalar da tedavi grubu ile plesabo arasında gebelik oluşturma açısından çelişkili sonuçlar alınmıştır. Diyabet, femur başı aseptik nekrozu ve gastrointestinal yan etkiler steroid tedavisinin kullanımını kısıtlamaktadır.

Enfeksiyon ve Pyospermia

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) semende mililitrede 1×10^6 lökosit görülmemesini pyospermia olarak kabul etmektedir. İnfertil erkeklerin % 20'sinde pyospermia vardır. Semende lökosit bulunması reaktif oksijen türlerini artırarak spermatozoa işlevini bozar. Ayrıca enfeksiyon sperm ileti yollarında anatomic tıkanıklık oluşturabilir. Ejakulatta bulunan enflamatuar hücreler epididim, seminal

kese, prostat ve üretra kaynaklı olabilir. Yapılan çalışmalar 100 pyospermik ejakulatin 80'inde bakteriyolojik incelemenin negatif olduğunu göstermektedir. Piyospermik olgularda klinik olarak sessiz prostatit veya epididimitis bulunabilir. Tüm bu nedenlerle piyospermik olgularda kültür spesifik veya spesifik olmayan antibiyotikler kullanılabilir. Floryakinolonlar veya TMP-SMX 2-12 hafta süreyle en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Semenin hücresel kontaminasyonu sperm yıkama teknikleri ile tedavi edilebilir.

Kabakulak orşiti aşısı ile % 90 önlenebilir. Ayrıca kabakulak orşitinde sistemik interferon alfa-2β testis atrofisini önleyebilir.

Ejakulasyon bozuklukları

Retrograd ejakulasyon: Pseudoephedrine 60 mg 4x1, Phenylpropanolamine 75 mg 2x1, Ephedrine 25-50 mg 4x1, Imipramine 25 mg 3x1 kombinasyonu 2-12 hafta süreyle; Sonra pseudoefedrin (Sudafed®) 90 mg, 2x1 + Polisitra 2x5 ml veya imipramin 3x25 mg gün verilebilir.

Anejakulasyon: Retrograd ejakulasyonu ekarte ettikten sonra sempatomimetik başlanır. Başarılı olunamaz ise vibrasyon veya elektroejakulasyon uygulanır.

Prematür ejakulasyon: Psikoseksüel tedaviler, pause-squeeze teknik, clomipramine ve fluoxetine gibi SSRI'leri ve alfa-1 blokerler (alfuzosin) kullanılabilir. Ancak prematür ejakulasyonun gerçek tedavisi yoktur.

AMPİRİK TEDAVİ

Erkek infertilitesinin ampirik tedavisinde hormonal veya hormonal olmayan tedaviler sıkılıkla kullanılır.

Hormonal ilaçlar

GnRH (buserilin)

İntranazal spray şeklinde 0.1-0.5 mg/gün ve pompa ile subkutan enjeksiyon şeklinde 1-10 µg/h'da 2 gün, 6 ay süre ile kullanılır. Bir çalışmada gebelik oranları tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla % 36 ve % 21 bulunmuşken, başka bir çalışmada ise % 24 ve % 21 bulunmuştur. Ampirik tedavide önerilmemelidir.

Gonadotropinler

Ülkemizden sık kullanılan hormonal tedavilerden biridir. Ancak uzun süreli protein hormon kullanılması ilaca karşı antikor geliştirmektedir ve bazı hormon ilaçlarının yavaş üreyen virüslerle oluşan ensefalit yaptığı konusunda yayınlar bulunmaktadır. Günümüzde rekombinan teknolojisindeki gelişmeler daha etkin ve saf gonadotropin üretimine olanak sağlamış, ikili etkili (hem FSH hem de LH) tek bir gonadotropin üretimi başarılmıştır. En sık kullanılan gonadotropinler:

hCG (Profasi® ve Pregnyl®): 1500-2500 İÜ haftada 3 kez, 3-6 ay

hMG (Pergonal®, Profasi®, Hume-gon®): 75-150 İÜ haftada 2-3 kez, 3-6 ay

rFSH (Gonal F®): 150 Ü/gün, 12 hafta

hMG ve hCG tedavisi verilen 37 olguda semende düzelse yok, gebelik % 10 bulunurken; rFSH tedavisi verilen 65 olguda gebelik ve seminal parametrelerde düzelse saptanma-

mıştır. Pür hFSH tedavisinin IVF sonuçlarını düzelttiği öne sürülmüştür. Sperm sayısı 10 M/ml altında olan olgulara varikosektomi + hCG tedavisi verildiğinde kontrol grubunda % 25 olan gebelik oranı % 44'e çıkmıştır. Ayrıca FSH tedavisinin elektron mikroskopik olarak sperm morfolojisini düzelttiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak gonadotropinler ile yapılan kontrollü çalışmalar yeterli degildir, sperm parametreleri ve gebelikteki düzelleme tartışmalıdır, uzun süreli kullanımında direnç gelişebilir, libido değişimi ve akne gibi yan etkileri vardır, pahalıdır ve pür FSH YÜT'e gideceklerle önerilmelidir.

Düşük doz androjen

İdiyopatik oligospermik erkeklerde ölçülemeyen testosteron anormallikleri bulunabilir. Bu olgularda düşük doz androjenler veya antiestrogenlerle sperm parametrelerinde düzelleşmeler sağlanabilir. Fluoxymesteron ile izole motilite azlığı olan erkeklerin yarısında düzelleme sağlanmıştır. Kontrollü ve randomize 8 olguluk bir çalışmada 90 gün süre ile verilen T undekanat ile motilitede düzelleme sağlanırken, T undekanat (3x40 mg/g)+tamoksifен (2x10mg/g) ile motiliti ve sayıda düzelleme saptanmıştır.

Testosteron rebound tedavisi

Oligoastenospermik olgularda belirli bir sure testosteron verilerek kesilir. İlacın kesilmesinden 3-6 ay sonra spermatogenezin yeniden ve daha istenir şekilde başlayacağı düşünülür. T esterinin 200 mg/gün ve noretandrolone'nun 20 mg oral verildiği kontrollü bir çalışmada sperm parametreleri ve gebelikte düzelleme sap-

tanmamıştır. Androjen rebound tedavisi ve plesabonun karşılaşıldığı bir meta-analizde gebelik ve sperm parametrelerindeki düzelleme açısından fark bulunamamıştır. Öte yan- dan T tedavisinin % 4-8 oranında azospermii, akne, testiküler atrofi, KC ve safra rahatsızlıklar gibi ciddi yan etkileri vardır.

Antiandrojen tedavi

Testiste üretilen T'uni a)değişmeden T şeklinde, b) 5 alfa redüktaz enzimi ile DHT'na dönüşerek, veya c) aromataz enzimi ile estradiole (E_2) dönüşerek etki ettiği bilinmektedir. E_2 daha çok hipofiz üzerinden etki ederek LH salınımını kontrol etmektedir. Teorik olarak antiestrogenlerin kullanılması ile hipofizden LH salınımı üzerindeki estrogene bağlı negatif feedback etki ortadan kalkacak ve testiste üretilen T oranları artacaktır. Bu da daha kaliteli sperm üretimi sağlayacaktır. Erkek kısırlığının medikal tedavisinde en sık kullanılan antiestrogen ilaçlar klomifen ve tamoksifendir. Klomifen sitrat sentetik, non-steroidal ve DES benzeri bir moleküldür. Hipotalamus ve hipofizdeki estrogen reseptörlerine bağlanır. 15-50 mg/gün oral dozlarla 3-6 ay süre ile kullanılır. Hastalar ayda bir serum T, LH ve FSH; 3 ayda bir semen analizi ile takip edilmelidir. Olguların % 5'inde kilo alma, KB artışı, görme bozukluğu, libido azalması, jinekomasti, allerjik dermatit gibi yan etkiler bildirilmiştir. Kontrollü çalışmalarla klomifen sitrat ile tartışmalı sonuçlar alınmıştır. En son 1992'de DSÖ'nün projelenirdiği bir çalışmada klomifen sitrat ile plasebonun sırasıyla % 8 ve % 12 oranında gebelik oluşturduğu saptanmıştır. Seminal früktoz seviyesi düşük (seminal vezikül disfonksiyonlu) ve sperm kromatin stabilitesi yüksek olgularda 5 günlük klomifen tedavisi früktoz seviyesinde artış ve sperm kromatin stabilitesinde azalma sağlamıştır.

Azospermisi ve testiküler patolojisi olmayan normogonadotropikler, ile parsiyel androjen eksikliği ve hafif hipogonadotropik hipogonadizmi olanlar klomifene iyi yanıt vermektedirler.

Tamoksifen sitrat da anti-estrogenik etkili, estrogenik etkisi klomifene göre düşük bir moleküldür. 2x10-15 mg/gün dozlarda 3-6 ay süreyle kullanılır. Olgular aylık serum T, LH ve FSH; üç ayda bir semen analizi ile izlenmelidir. Yan etkileri klomifene göre daha azdır. Kontrollü çalışmalarla gebelik oranında düzelleme oluşturmamıştır. Ancak sperm sayısını artırmıştır.

Aromataz inhibitörleri

Prolaktini normal, LH normal veya düşük ve T nu düşük obez infertil erkeklerde T/ E_2 oranına bakılarak T nu E_2 'e çeviren aromataz enzim aktivitesi değerlendirilebilir. Aromataz enzimi yağ hücrelerinde, testiste, hipotalamus ve hipofizde bulunmaktadır. Teorik olarak aromataz enzim inhibitörleri verilerek özellikle intra-testiküler T miktarı artırılabilir. Kısırlık tedavisinde kullanılan Testalakton (Teslac®) ve anastrozole (Arimidex®) adlı iki aromataz enzim inhibitörü vardır. Testalakton 1-2 gm/gün, anastrozole 4x1mg/gün olarak en az 3 ay kullanılır. Olgular serum T ve E_2 ölçümü, karaciğer fonksiyon testleri ve semen analizi ile izlenmelidir. En önemli yan etkileri libido azalmasıdır.

Büyüme hormonu (GH)

Testis büyümeyi sağlamak ve puberteyi başlatmak için GH gereklidir. GH, testiste insulin like growth faktör-1 i uyararak testis büyümeyi sağlar. Gecikmiş puberteli kısırların tedavisinde 2-6 İÜ/gün subkutan kullanılabilir. Henüz FDA onayı yoktur. Parestezi, artralji, HbA1c'de artış gibi yan etkileri vardır.

Clonidine (Catepres®)

Alfa-adrenejik agonist olan clonidin GH'ı artırarak spermatogenezi etkiler. GH eksikliği clonidin yüklemeye testi ile anlaşılır. 1.75 mg/gün dozda verilen clonidin ile 11 olgunun 5'inde sperm sayısı artmış, gebelik oranı ise % 50 olmuştur.

Bromokriptin ve Cabergoline

Prolaktin inhibitörü olan bromokriptin (Parlodel®) ve cabergoline (Dostinex®) erkek kısırlığının empirik tedavisinde kullanılmıştır. Özellikle 2-10 mg/gün dozlarda bromokriptin ile yapılan 4 kontrollü çalışmanın sonucunda serum PRL seviyesini azalttığı, semen parametrelerinde düzelleme oluşturmamıştır ve gebelik oranını artırmadığı görülmüştür.

Karnitin

Epididimal sıvıda serumdan 2000 kat daha fazla L-karnitin bulunmaktadır. Asetilkarnitin sperm membran stabilizasyonunu sağlamaktadır. Karnitin spermin hücre içi enerji metabolizmasında ve yağ asitlerinin sentez ve oksidasyonunda görev almaktadır. L-karnitin, 100 olguda 3 gm/gün dozda 4 ay kullanıldığından sperm motilitesinin % 26.9 dan % 37.7'ye ($p <0.001$), sperm sayısının

142.4 milyondan 163.3 milyona ($p<0.001$) çıktıgı görülmüştür. Asetilkarnitinin 60 gün süreyle 4 gm/gün dozda kullanıldığı bir çalışmada ise sperm motilite oranı % 21.7'den % 38.2'ye çıkmıştır. L-karnitin, asetilkarnitin, früktoz ve sitrat içeren proXeed adlı preparat ABD de FDA onayı almıştır. ProXeed'in 3-6 ay süreyle 5 g/gün dozda kullanılması önerilmektedir. Aylık ederi 95 USD dolayındadır.

Kallikrein (Padutin 100®)

Kallikrein kininojenlerden bradikinin ve kallidin gibi kininlerin sentezini sağlamaktadır. Erkek genital sisteminde kallikrein bol miktarda üretilmektedir. Kallikreinin en önemli etkisi sperm motilitesi üzerindedir. Avrupa'da en sık kullanılan ilaçtır. Sırasıyla tedavi ve plesabo grubunu 48 ve 42 hastanın oluşturduğu bir seride 3x200 IU/gün dozda 2 ay süreyle kullanıldığından motilite, sayı ve gebelikte anlamlı düzelleme saptanmıştır. Başka bir plesabo kontrollü seride ise 3x200 IU/gün dozlarında 3 ay süreyle kullanıldığından sperm parametreleri ve gebelikte düzelleme anlamsız bulunmuştur. Pür motilite bozukluğu olan olgularda tercih edilebilir. Ancak yüksek ve uzun süreli kullanımında sessiz epididimiti ve prostatitisi alevlendirebilir.

NSAI (İndometazin-Ketobufen)

Prostaglandinlerin testis üzerine negatif etkide bulunduğu gösterilmiştir. Prostaglandin sentaz inhibitörü nonsteroid anti-enflamatuar ilaçların kullanılması teorik olarak sperm kalitesini düzeltebilir. Bu nedenle indometazin 100 olguluk bir seride 150 mg/gün 3 ay boyunca kullanılmış ve sperm parametrelerinde dü-

zelme ve gebelik oranında % 35'lük artış saptanmıştır.

Pentoksifilin (Trental®)

Fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin cAMP'yi artırarak sperm motilitesini artırabilir. Pentoksifilin 3x400 mg/gün dozlarda 3-6 ay süreyle kullanılabilir.

Kontrollü bir çalışmada 47 olguda denenmiş ve sperm motilite oranı % 25'den % 42'ye çıkmıştır. Ancak gebelik oranında artış rapor edilmemiştir.

Alfa-blokerler

Alfa blokerler testiküler mikrosirkülasyonu artırmakta ve sperm iletimi ni yavaşıtmaktadır. Teorik olarak spermatogenezi indükleyebilirler, sperm konsantrasyonunu artırabilirler ve sperm motilitesini düzeltebilirler. Prazosin ve terazosin (2 mg/gün) kullanılan olgularda gebelik oranı değişmemiştir.

Reaktif oksijen türleri (ROS)

Semende ROS kaynakları immatür spermatozoalar, lökositler ve sperm yıkama teknikleridir. Semendeki ROS spermatozoal aerobik hücresel sistemleri bozmaktadır. Anti oksidanlar ROS'ları nötralize ederek sperm yapısını koruyabilir. Bunun için empirik olarak alfa-takiferol (vitamin E), askorbik asit (vitamin C), selenyum ve glutatyon kullanılabilir.

Mast hücre blokerleri (Tranilast®)

Testisin intertisyel dokusunda mast hücreleri yer almaktadır ve yaşlan-

ma ile sayıları artmaktadır. Tranilast bir anti-inflamatuvar ve TGF- β 1 inhibitördür. Oligospermik olgularda sperm sayısını ve motilitesini artırılmış, gebeliğe etkisi % 32 oranında bulunmuştur.

Sonuç olarak erkek kısırlığının ampirik tedavisi kanıt dayalı değildir, Açıklanamayan hastalık durumlarında kullanılır, "teorik"tir. Ampirik tedaviye eşlerin her ikisi ile konuşarak karar verilmelidir ve eşin yaşı tedavinin başlanması ve süresini belirlemeye yol gösterici olmalıdır. Ampirik tedavide kullanılan ilaçlarla yapılan prospektif, placebo kontrollü, çift kör çalışmalar yeterli sayıda ve büyülükté değildir. Ayrıca herhangi bir infertilite tedavisinin etkinliği, spontan gebelik olasılığının üzerine koyduğu katkı ile ölçülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Schlegel PN. Medical therapy: Understanding What Works in 2002. AUA 97th Annual Meeting, H0213 PG in Orlando, FL.
2. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003; 9(1):9-23.
3. Siddiq FM, Sigman M. A new look at the medical management of infertility. *Urol Clin North Am*. 2002; 29(4):949-63.
4. Schuster TG, Ohl DA. Diagnosis and treatment of ejaculatory dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2002; 29(4):939-48.
5. Hibi H, Kato K, Mitsui K, Taki T, et al. Treatment of oligoasthenozoospermia with tranilast, a mast cell blocker, after long-term administration. *Arch Androl*. 2002; 48(6):451-9.
6. Kamischke A, Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl*. 2002; 25(6):333-44. Review.
7. Chan PT, Schlegel PN. Inflammatory conditions of the male excurrent ductal system. Part II. *J Androl*. 2002; 23(4):461-9.
8. March MR, Isidori A. New frontiers in the treatment of male sterility. *Contraception*. 2002; 65(4):279-81.
9. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*. 2002; 167(2 Pt 1):624-9.
10. Lombardo F, Gandini L, Dondero F, Lenzi A. Antisperm immunity in natural and assisted reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001; 7(5):450-6.
11. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol*. 2001; 165(3):837-41.
12. Adamopoulos DA. Present and future therapeutic strategies for idiopathic oligozoospermia. *Int J Androl*. 2000; 23(6):320-31.
13. Dirnfeld M, Katz G, Calderon I, Abramovici H, Bider D. Pure follicle-stimulating hormone as an adjuvant therapy for selected cases in male infertility during in-vitro fertilization is beneficial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000; 93(1):105-8.
14. Foresca C, Bettella A, Merico M, et al. FSH in the treatment of oligozoospermia. *Mol Cell Endocrinol*. 2000; 161(1-2):89-97.
15. Nishimura K, Matsumiya K, Tsuboniwa N, et al. Bromocriptine for infertile males with mild hyperprolactinemia: hormonal and spermatogenic effects. *Arch Androl*. 1999; 43(3):207-13.
16. Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod*. 1999; 14 (Suppl 1):1-23.
17. Armstrong JS, Rajasekaran M, Chamulitrat W, et al. Characterization of reactive oxygen species induced effects on human spermatozoa movement and energy metabolism. *Free Radic Biol Med*. 1999; 26(7-8):869-80.
18. Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am*. 2002; 29(4):817-27.
19. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril*. 2003; 79(2):292-300.
20. Vicari E, La Vignera S, Calogerò AE. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatovesiculoepididymitis and elevated seminal leukocyte concentrations after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory compounds. *Fertil Steril*. 2002; 78(6):1203-8.
21. Haidl G. Management strategies for male factor infertility. *Drugs*. 2002; 62(12):1741-53.
22. Bolle P, Evandro MG, Saso L. The controversial efficacy of vitamin E for human male infertility. *Contraception*. 2002; 65(4):313-5.
23. Unal D, Yeni E, Verit A, Karatas OF. Clomiphene citrate versus varicocectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study. *Int J Urol*. 2001; 8(5):227-30.
24. Haidl G, Kohn FM, Schill WB. Drug treatment of male fertility disorders. *Asian J Androl*. 2000; 2(2):81-5.
25. Jarow JP. Follicle-stimulating hormone treatment for men with idiopathic oligoteratoasthenozoospermia before in vitro fertilization: the impact on sperm microstructure and fertilization potential. *J Urol*. 2000; 164(2):598-9.
26. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Kinin-enhancing drugs for unexplained subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000153.
27. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Bromocriptine for idiopathic oligoasthenospermia. *Cochrane Data-base Syst Rev*. 2000; (2):CD000152.
28. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligoasthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000151.
29. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Androgens versus placebo or no treatment for idiopathic oligoasthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000150.
30. Nishimura K, Matsumiya K, Tsuboniwa N, et al. Bromocriptine for infertile males with mild hyperprolactinemia: hormonal and spermatogenic effects. *Arch Androl*. 1999; 43(3):207-13.

Obstrüktif azoospermi: Proximal

*Yrd. Doç. Dr. Haşmet Bayraklı, Doç. Dr. Ekrem Özmen
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Kliniği*

Azoospermi terimi, ejakülatta hiç sperm bulunmaması olarak tanımlanır. Tüm erkeklerin % 1’inde ve infertillerin ise % 10-15’inde izlenir (1). Azoospermi teşhisini en az iki kez tekrarlanan (15 dk, 3000 devir) santifüj edilmiş semen sedimentinde spermatozoa bulunmaması ile konur (2). Obstrüktif azoospermi ise seminal kanallarda komplet obstrüksiyon sonucu semende ve ejakülasyon sonrası idrarda spermatozoa ve spermatogenetik hücrelerin bulunmamasıdır (3). Genital sistem obstrüksiyonu erkek infertilitesinin düzeltilebilir sebeplerindendir. Duktal sistem obstrüksiyonu tüm azoospermik hastaların % 40’ının sebebidir (4). Tek taraflı duktal obstrüksiyon diğer tarafa torsiyon, varikosel veya kriptorsidi bulunmadığı sürece fertiliteyi tam olarak etkilemez ancak tek taraflı obstrüktif olgular ASA gelişimi için risk faktörü olabilmektedir (5). Parsiyel obstrüksiyonda ise patolojinin şiddetine göre sperm parametrelerinde belirgin bozulmalar dikkati çeker.

Duktal sistem obstrüksiyonu konjenital olabileceği gibi iatrojenik de olabilir. Konjenital obstrüksyonlar iatrojenik olanlara oranla daha az sıklıkla izlenir (3).

Konjenital nedenler arasında CBAVD, kistik fibrozis (CF), Young sendromu, idiyopatik epididimal obstrüksiyon ve Adult polikistik böbrek hastlığı sayılabilir (6).

CBAVD, erkeklerin 1/1000’inde izlenir ve erkek infertilitesinin % 1-

2’sinden sorumludur. Caput epididim olmasına rağmen epididimin diğer kısımları ile v.deferens bulunmaktadır. Kistik fibrozisli tüm erkeklerde CBAVD varken, CBAVD’lı hastaların az bir kısmında pankreatik yetmezlik, respiratuvar hastalık veya kronik sinüzit hikayesi vardır. Bu nedenle CBAVD, CF’ın hafif bir fenotipi olarak kabul edilmektedir. CBAVD olgularında testis biyopsisinde spermatogenez normaldir (7).

CF, otosomal resesif olup 1/2500 oranında izlenir. Bu hastalıktan sorumlu olan cystic fibrosis conductance regulator (CFTR) genidir. Bu genin mutasyonunda konjenital tek veya çift taraflı v.deferens agenezisi, epididimal obstrüksiyon ve v.seminalis anomalileri ile seyreden 2 taraflı ejec.kanal obstrüksiyonu bildirilmiştir (8).

Young sendromu, kronik sinüzit, bronşektazi ve obstrüktif azoospermi ile seyreder. Proximal epididimal lümende debrise bağlı mekanik bir blokaj söz konusudur (3,6).

İdiyopatik epididimal obstrüksiyonlu hastaların 1/3’ünde CF gen mutasyonları bulunur.

Adult polikistik böbrek hastlığı, otosomal dominant geçişli olup böbrek, kc, dalak, pankreas, epididim, v.seminalis ve testiste kistler bulunur. Obstrüksiyon kistlerin bu bölgelerde yaptıkları bası sebebi ile meydana gelir (6).

İatrojenik nedenler, vazektomi (va-

sal obstrüksiyonların ensik sebebi), inguinal bölgeye ait operasyonlar, enfeksiyonlardır (3,6,9).

Çocukta inguinal bölgeye ait operasyonların (inguinal herni onarımı, renal transplantasyon, apendektomi, spermatosel ve üreterolitotomi) % 0.8-20’sinde iatrojenik v.deferens yaralanması tespit edilmiştir. Yine obstrüktif azoospermi nedeniyle operate edilen hastaların % 7.2’sinde iatrojenik v.deferens yaralanması tespit edilmiştir (10). Ayrıca inguinal operasyonlarda kullanılan marlex mesh perivasal enflamasyonu artırarak vasal obstrüksiyona sebep olabilir (6).

E.coli, clamidya ve tbc enfeksiyonları skarlaşma ve obstrüksiyona sebep olabilir (6).

Obstrüksiyon seviyeleri: Intratestiküler % 15, epididim % 51, bilateral vas deferens agenezisi % 18, tek taraflı vas deferens agenezisi % 3, ejetukatuar kanal % 1(11).

Obstrüktif azoospermide sperm analizi: Normal testis volümü, normal FSH değeri ile beraber azoospermi bulunması obstrüktif azoospermi için önemli kriterlerdir. Bununla beraber seminal belirleyicilerde değerlendirilmesi gereklidir. Glukozidaz epididime, fruktoz ise seminal veziküllere aittir. Bilateral obstrüksiyonlarda obstrüksiyon seviyesinin üzerinde bulunan belirleyiciler semende bulunmaz. Tabii ki tek taraflı ve parsiyel obstrüksiyonlarda bu belirleyiciler ile tanı koymak oldukça zor olabilir.

ça zordur. Semen volümünün 1.5 ml den az olması ve asit pH da yine obstrüksiyonu düşündürmelidir.

TANI: Klinik hikaye, geçirilmiş üri-ner enfeksiyon, inguinal bölgeye ait operasyonlar, travma, sinopulmoner enfeksiyon, hematospermii ve genetik sorgulama yapılmalıdır.

FM: Testislerin boyut ve kıvamı, v.deferens ve epididimde genişleme, sertlik, sekonder sex karakterleri ve ejakulasyon sonrası idrar tetkiki.

Hormonlar: FSH, normal olması nonobstüktif azoospermisi ekarte et-tilmez. Bir taraf testis atrofik, diğer taraf normal fakat obstrüksiyon var ise, bilateral obstrüksiyon ile bilateral testiküler yetmezliğin beraber bulunduğu hastalarda FSH düzeyi normalin yarısından daha düşük ola-bilir (3).

Gen analizleri: İdiyopatik epididi-mal obstrüksiyon ve CBAVD de % 47, 60 ile % 80 arasında kistik fibrozis gen mutasyonları bulunur. CFTR'in fonksiyonunun bozulması v.deferens agenezisi ile sonuçlanır (12).

Buna rağmen CBAVD olgularının % 10-20'sinde CFTR gen mutasyonu-nun olaydan sorumlu olmadığı gös-terilmiştir (13).

Yardımcı üreme teknikleri kullanılacak olan CBAVD'li hastaların eşle-rinde de kistik fibrozis gen mutas-yonları araştırılmalıdır (14).

Scrotal USG: Epididimde enfeksi-yon, hidrosel, spermatosel, testiste atrofi ve tümör araştırılır.

TRUSG: Ejakülatoır kanallardaki kist, obstrüksiyon, dilatasyon, v.se-minalis hipoplazisi, dilatasyonu, ve-

rumantanuma yakın orta hat veya egzentrisk yerleşimli kistler taranır. Epididimal obstrüksiyon nedeni ile epididimo-vasostomi uygulanmadan önce mutlaka TRUSG yapılmalıdır. Çünkü daha distalde bulunan bir pa-toloji sonucu olumsuz olarak etkile-yecektir.

Testis biyopsisi: Normal spermato-genez bulunması duktal obstrüksi-yonu düşündürür. Biyopsi, FSH nor-mal ya da normalin biraz altında ise yapılmeli, FSH'ın normalden iki katından daha yüksek olduğu olgu-larda testis biyopsisine gerek yoktur. Rekonstrüksiyonun herhangi bir nedenle yapılamayacağı yada başari-sız olacağı düşünülerek biyopsi sırasında daha sonraki olası IVF ve ICSI için dondurulmak üzere sperm alın-malıdır.

Scrotal explorasyon: Azoospermii olgularında testisin ve proximal se-minal kanalların direkt incelenmesi için scrotal explorasyon yapılmalıdır. Özellikle testis biyopsisi normal ise ve iatrogenik vasal hasarı düşün-düren bir hikaye veya bulgu yok ise yapılmalıdır.

Epididimal obstrüksiyon sadece scrotal explorasyon ile değerlendirilir (9).

Bilateral v.deferens agenezisi olgu-larında yine bu işlem sırasında MESA veya TESE ile spermatozoa elde edilerek ICSI'de kullanılmak üzere dondurulup saklanabilir (15).

Vazografi: V.deferens veya ejakü-la-tör kanallarda obstrüksiyonu de-ğer-lendirmek için yapılır. Skarlaşma riski nedeni ile bu tür girişimlerin rekanalizasyon ameliyatları ile aynı seansta yapılması gereklidir (9).

Epididimde spermatozoanın izlen-

mediği vasografide v.deferensin nor-mal olarak izlendiği olgularda intra-testiküler (rete testis) obstrüksiyon düşünülmelidir (16).

TEDAVİ

Intratestiküler obstrüksiyon: Obs-trüktif azoospermilerin yaklaşık % 15'i intratestikülerdir (3).

İlk TESE uygulamasından sonra tes-tiste damarlanmanın bozulması yada hematoma bağlı atrofi gelişmesi ile ikinci uygulamalarda hücre bulunmasının güçleşeceği düşünülerek TESE veya ince igne biyopsisi ile alınan spermatozoa ICSI için kullanılabildiği gibi dondurulup saklanabilir. Normal spermatogenez varlı-ğında TESE ile sperm elde etme ora-nı % 100'e yaklaşır (3,17).

Epididimal obstrüksiyon

Vasoepididimostomi: İlk defa 1903'de Martin tarafından yapılmıştır. Mak-roskopik ve mikroskopik olabilir. Bu işlem yapılrken testislerde aktif spermatogenezin varlığı ile vas deferensin açık olduğundan ve epididim-lede bir tıkanıklık olduğundan emin olunmalıdır. Her zaman anamnez ve-ya muayne ile epididimal obstrük-siyon anlaşılması zor olabilir. Scrotal ex-plorasyon ile kesin teşhis konur.

Makroskopik vasoepididimostomi de duktus deferens lümeni ile epi-didim tübülleri arasında bir fistül oluşturulur. Fakat genellikle bir yıl içinde böyle bir anastomoz tıkan-maktadır. Anatomik başarı oranı % 50, gebelik oranı ise % 30'dur (11).

Mikroskopik vasoepididimostomide vas deferens mukozası ile epididim tübüllü arasında yapılır. Özellikle iat-rojenik epididimal obstrüksiyonda uygulanır. Cerrahi sonrası anatomik

rekanalizasyon süresi 3-18 aydır. Vasopovididimostomiyi takiben olguların % 50-80'inde ejakülatda sperm izlenirken, gebelik oranları ise % 13-56 arasında bildirilmiştir. Fakat 14 ay sonra olguların % 25'inde tekrar obstrüksiyon gelişebileceğinden operasyonda sperm alıp dondurmak gerekmektedir (18).

CBAVD'de rekanalizasyon imkani olmadığından dolayı MESA veya TESE uygulanır, elde edilen sperm İCSI için kullanılır. MESA ve TESE beraber kullanıldığından gebelik oranları % 14-16, ortalama her siklus başına canlı doğum oranı ise % 36 olarak bildirilmiştir (19).

Vas deferens obstrüksiyonları

Vasovasostomi: Vdeferens'in kısa darlıklarında uygulanır. Gebelik genellikle operasyondan 8-18 ay sonra izlenir. Burada obstrüksiyondan sonra geçen süre önemlidir. Obstrüksiyon süresi 3 yıl ise sperm bulma oranı % 98, gebelik ise % 74 iken obstrüksiyon süresi 15 yıl ve daha fazla ise sperm bulma oranı % 74, gebelik oranı ise % 30 olarak bildirilmiştir (20).

Makroskopik vasovasostomi de anatomik başarı oranı % 35-90, gebelik oranı ise % 19-55.

Mikroskopik vasovasostomi özellikle vazektomi reversal operasyonları için uygulanır. Anatomik başarı oranı % 91, gebelik oranı ise % 71. Anatominik başarının % 90 olmasına rağmen gebeliğin % 40-70 olması ASA'un etkisini düşündürmektedir (21). Yine burda da operasyondan 14 ay sonra % 12 oranında geç dönem darlıklarını gelişebilmektedir (22). Vasovasostomi yapıldıktan sonra ejakülatda ilk sperm görülme süresi 6 aya kadar uzayabilmektedir, bu ne-

denle başka bir tedaviye geçmeden bu süre beklenmelidir.

Cerrahinin başarısız olduğu durumlarda, uzun darlıklarda, beraberinde epididimal obstrüksiyonun olduğu olgularda ise proximal vas deferens aspirasyonu veya TESE ve MESA uygulanabilir.

Sonuç olarak proximal obstrüktif azoospermii tanı yöntemleri doğru kullanıldığında cerrahi yöntemler ve yardımcı üreme teknikleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Willott GM: Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int*, 20:9, 1982.
- WHO laboratory Manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. New York: Cambridge University Press, 1999.
- Widner W, Colpi GM, Hargreave TB ve ark: EAU Guidelines on male infertility. *European Urology*, 42:313-322, 2002.
- Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI: Evaluation of the azospermic patient. *J Urol*, 142:62, 1989.
- Sigman M, Jarow JP: Male infertility, Campbell's Urology, vol 2: 1475-1531, 2002.
- Turek PJ: Male infertility, Smith's General Urology, 750-787, 2000.
- Phillipson GT, Petrucco OM, Matthews CD: Congenital bilateral absence of vas deferens, cystic fibrosis mutation analysis and intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, 115:2:431-435, 2000.
- Mak V, Zielenski J, Tsui LL ve ark: Cystic fibrosis gene mutations and infertile men with primary testicular failure. *Human Reproduction* Vol 15 No:2,436-439, 2000.
- Jarow J, Sharlip I, Belker A ve ark: Best practice Policies for male infertility. *J Urol*, 167:2138-2144, 2000.
- Sheykin YR, Hendin BN, Schlegel PN: Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. *J Urol*, 159:139-141, 1998.
- Özdiller E, Aydos K: Erkek infertilitesi. *Temel Uroloji*, 972-1042, 1998.
- Anguiano A, Oates R, Amos J ve ark: Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA*, 267:1794, 1992.
- Jarvi K, Mc Callum S, Zielenski J ve ark: Heterogeneity of reproductive tract abnormalities in men with absence of the vas deferens: role of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *Fertil Steril* 70(4):724-728, 1998.
- Oates R, Amos JA: The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl*, Jan-Feb 15(1):1-1994.
- Silber SJ, Nagy Z, Liu S ve ark: The use of epididymal and testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection: the genetic implication for male infertility. *Human Reproduction*, 10: 2031-2043, 1995.
- Şimşek F, Yücel S: İnfertil erkeğin klinik değerlendirilmesi. *Klinik Androloji*, 379-395, 2000.
- Evigen O: Üremeye yardımcı teknikler. *Klinik Androloji*, 653-707, 2000.
- Matthews GJ, Mc Gee KE, Goldstein M: Microsurgical reconstruction following failed vasectomy reversal. *J Urol* 157:844, 1997.
- Schroeder PI, Zumbe J, Bispink L ve ark: Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. *MESA/TESE Group Giessen*. *Human Reproduction* 15(2): 2531-2535, 2000.
- Belker AM, Thomas AJ, Jr Fuchs EF ve ark: Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the vasovasostomy study group. *J Urol*, 145:505, 1991.
- Özdiller E.: Obstrüktif infertilitede cerrahi tedavi. *Klinik Androloji*, 613-623, 2000.
- Nagler HM, Blick SD: Microsurgical reconstruction of the male reproductive tract. *Inf Reprod Med Clin North Am*, 10:483, 1999.

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğunda tanı

Dr. Ahmet Soylu ✓

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu (KCFB) organik, psikolojik ve sosyal pek çok nedene bağlı oluşan, çok boyutlu bir sağlık sorunudur. Yaşa bağımlıdır, sıkılıkla ilerleyicidir ve prevalansı sanıldan daha yüksektir. Amerika Birleşik Devletlerinde kadınların % 30-50'sinde KCFB olduğu belirtilmektedir (1). Amerika Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırmasında 1749 kadının % 43'ünde 1410 erkeğin ise % 31'inde cinsel işlev bozukluğu saptandığı bildirilmiştir. Bu geniş çalışmada KCFB sıklığının ek bir sağlık sorunu bulunması, üriner sistem semptomlarının varlığı, sosyoekonomik düzeyin düşük olması, cinsel şiddete maruz kalma (cinsel taciz-tecavüz), stres ve emosyonel faktörler ile arttığı gösterilmiştir (2). Ülkemizde ise Çayan ve arkalarının 179 kadında yaptığı çalışmada KCFB'nin yaş ilerledikçe arttığı saptanmıştır. (18-27 yaş % 21.7, 28-37 yaş % 25.5, 38-47 yaş % 53.5, 48-57 yaş % 65.9, 58-67 yaş % 92.9). Bu çalışmada da düşük eğitim düzeyi, bir işe çalışmama, ek bir kronik hastalık bulunması, doğum sayısının fazlalığı, menopoz gibi faktörlerin cinsel fonksiyonları olumsuz etkilediği tespit edilmiştir (3).

Kadın cinsel cevabını Masters ve Jonnson 4 faza (uyarılma, plato, orgazm=doyum, çözülme) Kaplan ise 3 faza (istek, uyarı, orgazm) ayırmakta ve KCFB'leride buna göre sınıflandırılmaktaydı (1). AFUD'un (American Foundation of Urologic Disease) 2000 yılındaki konsensus toplantılarında kadın cinsel fonksiyonu 4 sınıfa ayrılmış ve bozukluklarla buna göre aşağıdaki şekilde sınıf-

landırılmıştır (4).

1. Cinsel istek bozuklukları
 - Azalmış cinsel istek bozukluğu
 - Cinsel tiksinti bozukluğu
2. Cinsel uyarılma bozukluğu
3. Orgazmik bozukluklar
4. Cinsel ağrı bozuklukları
 - Disparoni
 - Vajinismus
 - Diğer cinsel ağrı bozuklukları

Bu sınıflamada belirtilen her bir KCFB'na nörojenik, musküler, endokrin-hormonal, vasküler, psikolojik faktörler ve çeşitli ilaçlar neden olabilmektedir (1).

Nörojenik nedenler içerisinde serebro vasküler olaylar, tümörler, degeneratif hastalıklar, multiple skleroz ve benzeri pek çok patoloji merkezi sinir sistemini etkileyerek KCFB'na neden olabilir. İatrogenik (özellikle jinekolojik ve pelvik cerrahiler) ve travmatik sinir yaralanmaları ile periferik nöropati yapan başta diabetes mellitus gibi patolojiler de periferik sinir sistemini etkileyerek KCFB'na yol açabilir. Diabette KCFB periferik nöropati yanısıra hormonal, vasküler ve psikolojik faktörlere de bağlı olmuşmaktadır. Erol ve ark.'ları Tip II diabetik genç kadınların (ortalama yaş 38,8 yıl) Index of Female Sexual Function (IFSF) skorlarının kontrollere göre anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır. (Diabetikler: 29.3 ± 6.4 , Kontroller: 37.7 ± 3.5 , $p < 0.05$). Bu çalışmada diabetik kadınarda saptanan KCFB'lerin sırasıyla libidoda azalma (% 77), klitoral duyarlılıkta azalma (% 62.5), orgazm bozukluğu (% 49), vajinal ra-

hatsızlık hissi (% 41.6), vajinal kuruluk (% 37.5) olduğu belirtilmiştir (5).

Pelvik taban kasları kadın cinsel cevabı ve uyarılmasında önemlidir. Bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslar orgazm sırasında istemsiz ritmik kontraksiyonlardan sorumludur. Yine bu kaslar istemli kasılmalarıyla kadının ve erkek partnerinin orgazmına katkı sağlar ve orgazmin şiddetini artırırlar. Levator ani orgazm ve vajinal kavrama sırasında motor cevabin ayarlanması sağlar. Bu kasların hipertonik olması ve istemsiz kasılmalarına bağlı vajinismus gelişmekte veya disparoni ve diğer seksüel ağrılı durumlar ortaya çıkmaktadır. Hipotonik olmaları ise vajinal hissin azalmasına (hipoanestezi), koital anorgazmiye ve cinsel ilişki veya orgazm sırasında üriner inkontinansa yol açabilir. Bu kasların iatrogenik nedenlerle veya travma nedeniyle hasarlanması, myastenia gravis ve kas hastalıklarından etkilenmeleri KCFB'na neden olabilir (1).

“Klitoral ve Vajinal Vasküler Yetmezlik Sendromu” olarak adlandırılan iliohipogasrik/pudendal arteriel yatağın aterosklerozisine sekonder genital kan akımının azalması vasküler nedenler içerisinde önemlidir. Aortoiliak veya aterosklerozise sekonder azalmış pelvik kan akımı vajinal duvar ve klitoral düz kaslarda fibrozise yol açabilir. Bunun sonucu vajinal kuruluk ve disparoni görülebilir. Ateroskleroz oluşturulan hayvanların histomorfometrik incelemede klitoral kavernöz arter duvarında kalınlaşma, korporeal düz kaslarda kayıp, kollajen içeriğinde

artma tespit edilmiştir. İliohipogastrik/pudendal arteriel yatağın travmatik zedelenmesine neden olan pelvis kırıkları, künt travmalar, cerrahi yaralanma ve kronik olarak perineal basının artmasına neden olan bisiklete binme de KCFB'na neden olabilir (1).

Hormonal nedenler içerisinde östrojen ve testosteron seviyesinin azalmasına yol açan hipotalamik-pitüütter aks disfonksiyonu, menapoz, prematür ovarian yetmezlik, tıbbi veya cerrahi kastrasyon, doğum kontrolü için uzun süre oral kontraseptif kullanımı önemlidir. Östrojen azalması istek kaybına, disparoniye, cinsel aktivite sayısında azalmaya, genital duyarlılıkta azalmaya, orgazma ulaşmada zorluğa, testosteron azalması ise cinsel uyarı, libido, genital duyarlılık ve orgazmda azalmaya neden olmaktadır (1).

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğuna pek çok ilaç neden olmaktadır. Bu ilaçlar Tablo 1'de özetlenmiştir

Kişinin kendini beğenmesi, vücut形象ı, partneri ile karşılıklı ilişkisi cinsel cevapta önemli rol oynar. Depresyon, psikolojik ve ruhsal durum bozuklukları cinsel işlev bozukluğu nedeni olabilir.

KCFB'lerin tanısında anamnez çok önemlidir. Yukarıda sayılan risk faktörleri ve KCFB nedenleri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Bu amaçla kadın cinsel cevabı evrelerini ayrıntılı olarak değerlendiren sorgulama formları kullanılabilir. 21 soruluk BISF-W (The brief index of sexual functioning for women) seksüel düşüncə/cinsel arzu, uyarılma, seksüel aktivite frekansı, seksi kabul etme/sekse başlama, zevk/orgazm, cinsel ilişki tatmini ve seksüel fonksiyonu etkileyen problemleri sorgulamak-

Tablo 1. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olabilen ilaçlar (1)

Antihipertansifler

- α₁-α₂ blokerler (clonidine, reserpine, prazosin)
- β-blokerler (propranolol, metoprolol)
- Ca kanal blokerleri (diltiazem, nifedipine)
- Dijüretikler (hydrochlorothiazid)

Kemoterapötikler

- Alkileyici ajanlar (busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide)
- Merkezi Sınır Sistemine etkili ajanlar
- Antikolinerjikler (diphenhydramine),
- Antikonvülzanlar (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin)
- Antidepresanlar (monoam inoksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, selektif seratonin reuptake inhibitörleri)
- Antipsikotikler (phenothiazins, butyrophenones)
- Narkotikler (oxycodone),
- Sedatifler /Anksiyolitikler (benzodiazepines)

Hormonlara etkili ajanlar

- Antiandrojenler (cimetidine, spironolactone),
- Antiöstrojenler (tamoxifen, raloxifene),
- Oral kontraseptifler

tadır. FSFI (The Female Sexual Functioning Index) özellikle cinsel uyarılma bozukluğunu test eden 19 soruluk [lubrikasyon (4 soru), uyarılma (4 soru), cinsel arzu (2 soru), ağrı (3 soru), orgazm (3 soru), tatmin (3 soru)] bir sorgulama formudur ve her iki formun da geçerlilik çalışmaları yapılmıştır. Bunların yanı sıra IFSF (Index of Female Sexual Function), FIEI (Female Invention Efficacy Index), Female Sexual Distress Scale, DISF/DISF-SR (The Derogatis interview for sexual functioning) gibi sorgulama formları da kullanılabilir (6).

Hastanın psikososyal olarak değerlendirilmesinin yanı sıra ayrıntılı jinekolojik muayeneyi içeren genel fizik muayenesi önemlidir. Hormon profilinde LH, FSH, prolaktin, total ve serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin ve östradiol seviyelerine bakılmalıdır. Kan şekerinin yanı sıra KC enzimleri, lipid profili ve tiroid fonksiyon testleri de önemlidir.

Özellikle vasküler patolojilerin tanımasında genital kan akımının değerlendirilmesi çok önemlidir. Doppler ultrasonografi ile klitoral, labial, uretral ve vaginal pik sistolik ve diastol sonu akım hızları ölçülür.

Vajinal fotopletismografi seksüel uyarının fizyolojik ölçüm yollarından biri olup vajinal kapillerlerde oluşan vazokonjesyonu gösteren vajinal pulse amplitüd kaydıdır.

Vajinal lubrikasyon, vajinal komplians (volum/basınç değişimi), genital duyu hissi, vajinal pH ve seksüel uyarı ile artan kan akımına sekonder vajinal ısı değişikliğini gösteren Vajinal Termal Klirens ölçümleri de tanıda kullanılan diğer yöntemlerdir (1).

Özellikle nörolojik patolojilerin tanımasında beyin ve medulla spinalis bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans incelemeleri (MRI) yapılabilir. Fonksiyonel MRI ve PET (positron emission tomography) çalışmaları günümüzde daha çok araştırma amaçlı kullanılan inceleme yöntemleridir.

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tanısında nörofizyolojik değerlendirme yöntemlerinden de faydalanaılabilir.

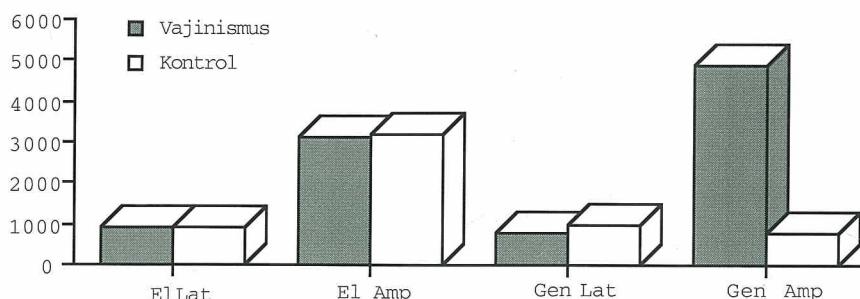
Pelvik taban kasları ve sfinkter elektromyografisi ile pelvik taban kaslarını etkileyen patolojiler değerlendirilir. Elektromyografik inceleme ile kas patolojisi yanısıra kasları innerve eden periferik sinirler ve bu sinir-

lerin nükleuslarının bulunduğu sakral spinal merkezlerin hasarı konusunda da bilgi sahibi olunur.

Biyoteziyometri elektromanyetik vibrasyon cihazı ile yapılan cildin vibrasyon eşğini ölçen bir duysal testtir. Genital (klitoris, labium majus ve minus, vajina derin duyu tayini) ve ekstragenital bölgelerden (meme-areola, kulak memesi) ölçümler yapılabilir. Kadioglu ve ark.ları diabetli 30 kadın ve 20 gönüllüde yaptıkları genital-ekstragenital biyoteziyometri çalışmasında genital ve ekstragenital biyoteziyometrik değerlerde anlamlı fark saptamışlardır ($p<0.05$). Bu çalışmada diabetin cinsel fonksiyon bozukluğu olsun ($n:16$, % 55) veya olmasın her iki grupta da genital ve ekstragenital somatosensoryal duyuyu bozduğu görülmüştür. En fazla etkilenen bölgeler sırasıyla; introitus vajina, labium minus, klitoris ve meme ucu olarak tespit edilmiştir (7).

Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (SEP: Somatosensory evoked potential) somatik duysal sinirlerin uyarısı ile somatosensoriyel korteksste ortaya çıkan potansiyelin saçılı deriye yerleştirilen elektrodlarla kaydedilmesidir. Yang ve ark.'ları pudendal SEP'i 14 Multiple Sklerozlu kadında çalışmış (13'tünde cinsel işlev bozukluğu olan) ve pudental SEP anormalliliğiyle, zorlanarak orgazm veya orgazm olamama cinsel işlev yakınması arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Her ne kadar sayı az olsa da bu elektrofizyolojik bulgular pudendal somatosensoriyel uyarımin normal kadın orgazmik fonksiyonu için gerekli olduğunu ima etmektedir (8).

Sempatik deri cevabı terdeki elektrotlere bağlı olarak deri iletkenliğinde anlık değişikliklerin kaydedil-



Şekil 1. Vajinismuslu hastalarda el-genital bölge latans ve amplitüdleri.

mesidir. Bu cevabin kolinerjik sempatik lifler ile oluşturulan sudomotor aktiviteyi gösterdiği düşünülmektedir. Sempatik deri cevabı otonomik aktivitenin objektif nörofizyolojik bir ölçüm yolu olup, erkeklerde erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozuklukları gibi otonomik disfonksiyonların tanısında kullanılmaktadır. Bizde ülkemizde en fazla hekime başvuran kadın cinsel fonksiyon bozukluklu olan vajinismuslu kadınarda el ve genital bölge sempatik deri cevabını çalıştık ve vajinismuslu kadınarda kontrollere göre eksajere genital sempatik aktivite tespit ettik (9) (Şekil 1).

Bir diğer çalışmamızda klitorisin penise histomorfolojik olarak benzerliğinden yola çıkarak sağlıklı gönüllülerde otonom sinir sistemi ve düz kas aktivitesinin değerlendirilmesi için klitoris içine sokulan bir konstantrik iğne aracılığıyla spontan klitoral elektromyografik aktivitenin ve uyarılmış klitoral aktivitenin kaydedilebileceğini gösterdik. Ancak klitoral elektromyografinin KCFB'nda kullanımı için henüz yeterli çalışmalar yapılmamış olup tanı ve değerlendirmedeki önemi için ileri çalışmaları ihtiyaç vardır (10).

Özellikle son yıllarda kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun tanı ve tedavisinde ürologların rolü artmıştır ve bu konuda pek çok bilinmeyen mevcut olup yeni çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Berman JR, Goldstein I: Female sexual dysfunction. *Urol Clin North Am*, 28(2):404-416, 2001
2. Laumann E, Paik A, Rosen R: Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *JAMA*, 281:537-544, 1999
3. Çayan S, Akbay E, Canpolat B, Acar D, Bozlu M, Ulusoy E: Kadılarda cinsel fonksiyon bozuklukları prevalansı ve risk faktörleri, 4.Uluslararası Androloji Kongresi, PI,s 24, Ankara, 2001
4. Basson R, Berman JR, Burnet A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, Goldstein I, Graziottin A, Heiman J, Laan E, Leiblum S, Padma-Nathan H, Rosen R, Segraves K, Segraves RT, Sha-bsigh R, Sipski M, Wagner G, Whipple B: Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol*, 163(3):888-893, 2000
5. Erol B, Tefekli A, Ozbey I, Salman F, Dincag N, Kadioglu A, Tellaloglu S: Sexual dysfunction in type II diabetic females: a comparative study, *J Sex Marital Ther*: 28: Suppl 1:55-62, 2002
6. Meston CM, Derogatis LR. Validated instruments for assessing female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 Suppl 1:155-164
7. Kadioglu A. ve ark. IJIR, 2003 (baskıda)
8. Yang CC, Bowen JR, Kraft GH, Uchio EM, Kromm BG, Cortical evoked potentials of the dorsal nerve of the clitoris and female sexual dysfunction in multiple sclerosis, *J Urol* 164(6):2010-2013, 2000
9. Soylu A, Yılmaz U, Karlıdağ R, Özcan C, Üna, S, Bayındır C, Vajinismusta Genital Sempatik Deri Cevabı, 19. Ulusal Klinik Nörofizyolojisi EEG-EMG Kongresi, Sözel 21, Trabzon, 2002, Cinsel Fonksiyon Bozuklukları ve İnfertilite Kongresi-1, Bildiri 02, İstanbul 2002
10. Yılmaz U, Soylu A, Özcan C, Çalışkan Ö, Clitoral Electromyography, *J Urol*, 167(2):616-620, 2002.

Testis biyopsisinde güncel durum

*Dr. Burak Özkan, Doç. Dr. Hamdi Özkar[✓]
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı*

İnfertilite tıbbın hızlı gelişen ve değişen alanlarından biridir. İnfertilite de bilgi birikimi, yardımcı üreme yöntemlerinde ki (YUY) yenilikler, infertil çiftlerin tedavisinde değişikliğe yol açmıştır. İVF (In Vitro Fertilizasyon)'in 1980'den sonra kadın infertilitesinde uygulanmaya başlanması, tüm tıp dünyasında dikkatleri çekmiştir (1). Bu uygulamalar sırasında gebelik için daha az spermatozoa'nın gereklmesi, 1984 sonrası erkek infertilitesi içinde İVF'in bir seçenek olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (2). IVF uygulamalarında her oosit başına ortalama 50.000-100.000 sperm gebelik için yeterli olmaktadır. Daha sonra mikro manüplasyon tekniğinin YUY'de kullanılması ile daha az spermatozoa'nın gebelik için yeterli olabileceğini ortaya koymuştur. Mikromanüplasyon yöntemi olarak uygulanan intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile insanda ilk canlı doğum Palermo tarafından 1992 yılında bildirilmiştir (3). Mikro manüplasyonun klinik uygulamalarının ülkemizde yaygınlaşması çok hızlı olmuş ve önceden steril olarak değerlendirilen çiftler, ICSI sonrası çocuk sahibi olabilmişlerdir. Doksanlı yılların başında bu değişiklik, eski tedavi yöntemlerinin ve endikasyonlarının yeniden sorgulanmasına neden olmuştur. Testis biyopsisi de bu gelişim çerçevesinde endikasyon ve uygulama yöntemleri açısından farklılığa uğramıştır.

Bu yazida, testis biyopsisi konusunda ki bilgilerin, güncel literatür bilgisi

işığında gözden geçirilmesi ve kendi bulgularımızın tartışılmaması amaçlanmıştır.

Testis biyopsisinin infertil erkeklerin incelenmesindeki önemi, 1940 larдан sonra dikkat çekmeye başlamıştır (4). Testis biyopsisi cerrahi bir girişim olduğundan, ancak diğer yöntemler ile tanı konulamayan infertil erkeklerde diagnostik amaçlı uygulanmıştır. Testis biyopsisi normo-gonodotropik, normal büyülüük ve kıvamda testisi ve vas deferensi olan azoospermisi izah edilemeyen infertil hastaların etyolojinin aydınlatılması amacıyla yapılmaktaydı (5,6). Diagnostik testis biopsinden klinik pratikte beklenen amaç, obstrüktif azoospermik vakaları teşhis etmek ve bu vakalara by-pass cerrahisi ile (vaso-vasostomi veya vaso-epididimostomisi) tedavi olanağı tanımaktır. Ağır oligospermik erkeklerde testis biyopsisinin yeri tartışmalı olarak kabul edilirken, endikasyon nedenleri: evlad edinme ve donör inseminasyon öncesi ağır spermatogenez bozukluğunun tespiti; olası parsiyel duktus deferens obstrüksiyonunun tanısı ve testisinde tümör saptanın kişinin diğer testisin tümör riski açısından araştırılması olarak sıralanabilir (7,8).

Literatür bulguları, azoospermik vakaların az bir kısmının obstrüksiyona bağlı olduğunu göstermektedir. Azoospermik erkeklerin, ingilizce yayınlanan literatürlerde, % 40-60 kadarının non-obstrüktif azoospermik (NOA) vakalarдан oluştugu be-

lirtilmiştir (9). Batı toplumlarında obstrüktif infertilitenin önemli bir kısmı vasektomi sonrası meydana geldiği ve bu oranın bir çalışmada % 30 olduğu bildirilmiştir (10). Türkiye'de vasektominin uygulama alanın kısıtlı olmasından dolayı, azoospermik erkeklerin büyük bir kısmını NOA vakaları oluşturmaktadır.

A K A D E M İ K

**23-27 Haziran 2003, Manchester, İNGİLTERE
BAUS ANNUAL MEETING 2003
THE BRITISH ASSOCIATION OF UROLOGICAL SURGEONS**
Bilgi için: BAUS Conference Secretariat
Tel: +44 20 7405 13 90
Fax: +44 20 7404 50 48
E-mail: admin@baus.org.uk
Web site: www.baus.org.uk

**25 Haziran 2003, Manchester, İNGİLTERE
ESU ORGANIZED COURSE ON LAPAROSCOPIC
RENAL SURGERY (HOW I DO IT) AT THE TIME OF
THE BAUS
ANNUAL MEETING**

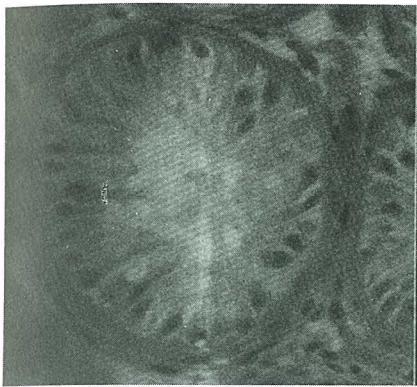
**25-28 Haziran 2003, Bursa, TÜRKİYE
III. ULUSAL TIP ETİĞİ KONGRESİ**
Bilgi için: Dr. Elif Atıcı
Tel: 0224 442 83 15
E-mail: ademirer@yahoo.com.tr

**28-30 Ağustos 2003, Amsterdam, HOLLANDA
MEDİKAL BULUS VE TEKNOLOJİ TOPLULUĞU
KONFERANSI (SMIT)**
Bilgi için: Andreas Melzer
E-mail: andreasmelzer@web.nl

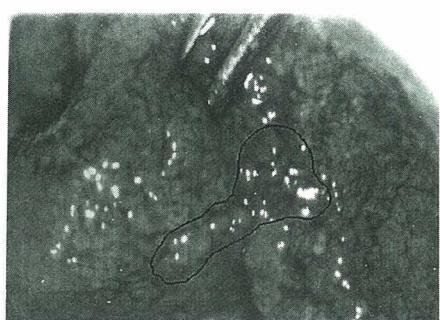
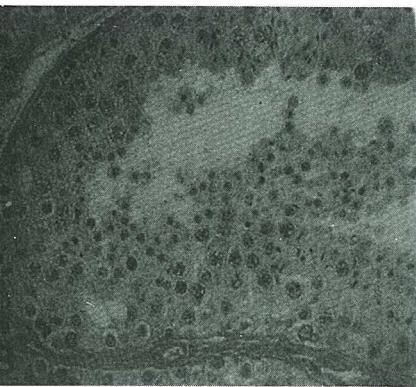
**4-7 Eylül 2003, Hersoisssos, CRETE
10th EUROPEAN SYMPOSIUM ON UROGENITAL
RADIOLOGY**
Bilgi için: Kongress&Konferens AB
E-mail: kongress@kkab.se
Web site: www.esur.org/meeting2.cfm

**4-7 Eylül, 2003, Damascus, SURIYE
5TH PAN ARAB CONGRESS OF UROLOGY**
Tel: 0096 3 11 232 1431
Fax: 0096 3 11 232 1431
E-mail: dr.chams@net.sy

**11-14 Eylül 2003, Hersoisssos, CRETE
8th MEDITERRANEAN CONGRESS OF UROLOGY**
Bilgi için: Prof. Constantine Dimopoulos
E-mail: edimop@med.uos.gr



Resim 1. Eşit büyütmedeki ($\times 400$) germ hücre aplazisi onal (A) ve aktif spermatogenez olan (B, tubulus semineforus çap farkının histolojik görüntüsü).



Resim 2. Yaygın germ germ hücre aplazisi olan bir testisde, ameliyat mikroskopuya ($\times 22$ büyütmede) fokal bir alanda (etrafi çizilmiş) aktif spermatogenez görülmüştür. Resim 2: Yaygın germ germ hücre aplazisi olan bir testisde, ameliyat mikroskopuya ($\times 22$ büyütmede) fokal bir alanda (etrafi çizilmiş) aktif spermatogenez görülmüştür.

NOA vakalarının histolojik sınıflaması, 3 grupta incelenebilir: hipofiz-

spermatogenez; spermatogenez kesintisi (arresti) ve germ hücre aplazisi/Sertoli Cell Only (SCO) sendromu.

Hipospermatogenez vakalarında klinik olarak azoospermia veya ağır oligospermia rastlanırken, diğer tiplerde azoospermia esas klinik bulgudur. Bu 3 grupta FSH normal veya yüksek olabildiğinden, yalnız gonadotropinlere bakarak ayırıcı tanı yapma olanağı bulunmamaktadır.

NOA tanısı konan ve yardımcı üreme yöntemleri (YÜY) dışında tedavi ile sonuç alınamayan çiftlere, evlat edindirme önerilmektedir. Çiftlere tedaviden çok danışmanlık konusunda yardım edilebilmekteken, 1992 den sonra bir tek spermatozoon'un ICSI ile gebelik sağlamak yeterli olabileceğinin gösterilmesiyle, hemşimlerin ve hastaların önüne yeni bir tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır. Daha sonraki araştırmalarda, azoospermik erkeklerin testisinden elde edilen spermatozoa ile gebelik elde edilebileceği de gösterilmiştir (11). Bu yöntem daha sonra testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) olarak tanımlanmıştır.

FSH'nın yüksek olması testiküler spermatogenez bozukluğunun bir

kanıtı olarak kabul edilir, bu vakalarda bile testis içinden spermatozoa bulunması, bölgesel (fokal) spermatogenezin olabilmesi ile açıklanmaktadır (12). Bu durumda azoospermik erkeğe yalnız diagnostik amaçlı testis biopsisinin yapılması tartışmalı bir konu olmuştur. Çünkü histolojik olarak NOA'nın tespiti, bu çifte ICSI ile çocuk sağlama olanağını engellememektedir. Histolojik tanısı ne olursa olsun, YÜY uygulamak isteyen çiftin TESE+ICSI ile çocuğu olabilmektedir.

Özel bir yöntem uygulamadan, eski den beri yapılan testis biopsisi benzeri şekilde, NOA kişilerin testislerinden alınan dokularda yaklaşık % 16 oranında spermatozoa elde edilebilmiştir (13). Bu düşük oranı artırmak için yapılan çalışmalar sonuç vermiş ve testisden daha yüksek oranda spermatozoa elde edilmeye başlanmıştır. Yeni yöntem aktif spermatogenez olan ile, spermatogenez olmayan tubulus seminiferus çaplarındaki değişiklik farkına dayanmaktadır (Resim 1).

Testisden sperm elde etmek için ameliyat mikroskopünün kullanılmasıyla (mikroskopik TESE) daha

TAKVİM

11-14 Eylül 2003, YUNANİSTAN
8. AKDENİZ ÜROLOJİ KONGRESİ
E-mail: info@erasmus.gr
Fax: +30/210 7257532

21-24 Eylül 2003, Montreal, KANADA
21. DÜNYA ENDOÜROLOJİ KONGRESİ
Tel: +514 286 08 55
E-mail: wce2003@eventsint.com

25-28 Eylül, 2003, ANTALYA
6. ANKARA ÜROONKOLOJİ KURSU
Tel: 0242 725 40 51

5-9 Ekim 2003, Florence, İTALYA
ICS 2003 INTERNATIONAL CONTINENCE SOCIETY-
33rd ANNUAL MEETING
Bilgi için: Euro Conventions
Tel: +39 0523 33 57 32
Fax: +39 0523 33 49 97
E-mail: ettore.rossetti@euroconventions.it
Web site: www.ics2003.info

9-10 Ekim 2003, İstanbul, TÜRKİYE
ESSIR 2002 TOPLANTISI
Web site: www.essir2003.com

17-21 Ekim, Rodos, YUNANİSTAN
5. AVRUPA KEMOTERAPİ VE ENFEKSİYON KONGRESİ
Bilgi için: Profesör N. Legakis
Tel: +30 10 746 20 11
E-mail: nlegakis@med.uoa.gr

19-23 Ekim 2003, MISIR
SIU UROONKOLOJİ KONGRESİ
E-mail: SIU2003@uroegypt.com
E-mail: i.steppert@lycos.com
Tel: ++20-2-6241706
Fax: ++20-2-6241719

16-19 Kasım, 2003, İSTANBUL
6. AVRUPA SEKSUEL VE IMPOTANS ARAŞTIRMA
DERNEĞİ KONGRESİ
E-mail: info@dilan.com.tr
E-mail: essir@cpo-hanser.de
Fax: +90 212 257 86 67

kalın ve dolgun tubuller spermatozogenin olmadığı tubullerden (ince tubullerden) ayırt edilebilmektedir (Resim 2).

İşlemin ameliyat mikroskopu yardımı ile yapılması durumunda, testis içindeki fokal spermatogenez odakları daha kolay tespit edilmekte (mikroskopik testis eksplorasyonu) ve körlemesine testis doku örneği alınması yerine, çapı kalın tubullerin toplanması ile spermatozoa elde edilme olasılığı daha yüksek olmaktadır bu oran NOA vakalarında % 60 yaklaşmaktadır (14).

Cerrahpasa Tıp Fakültesi Üroloji kliniğinde tüp bebek merkezi ile birlikte yürütülen uygulamamızda ki 40 NOA hastanın sonuçları şu şekilde dir: mikroskopik testis eksplorasyonu sonucu 22 vakada (% 57.5) spermatozoa elde edilebilmiştir. Elde edilen spermatozoa dondurulup saklanmıştır. Bu vakaların histolojik alt gruplarına göre imcelenmesinde ki sonuçlar ise 24 SCO'de 10 vakada sperm (+) (% 41.6); 6 spermatogenez duraklamasında 4 vakada sperm (+) (% 67) ve 10 hipospermatogenezde % 100 oranında sperm elde edilebilmiştir.

Bu bilgiler ışığında, azoospermik hastanın değerlendirilmesinde şu şekilde davranışının doğru olduğunu düşünüyoruz:

1- Azoospermik hasta hikaye, genital sistem muayenesi ve özgeçmiş değerlendirilmesi sonrası tedavi edilemez obstrüktif tip infertilitesi varsa, (örneğin bilateral vas deferens agenezisi, epididim anomalisi gibi), bu vakalardan lokal anestezî altında doku alarak buradan spermatozoa elde edilmeye çalışılmalı (TESE) ve bu

spermeler hem ICSI için kullanılırken hemde olası gelecek ICSI uygulamaları için dondurularak saklanmalıdır. Literatür bilgisinin dondurulup çözülen ve taze kullanılan spermatozoa ile gebelik elde edilmesinin karşılaştırılmasında spermatozoanın dondurup daha sonra tekrar kullanılmasıyla çok önemli fark olmadığı konusunda bulgular vardır.(15)

2. Eğer azoospermik hastanın değerlendirilmesinde tedavi edilebilir obstrüksiyon düşünülmüyorsa, (örneğin geçirilmiş vazektomi) ve çift çocuk sahibi olmak istiyorsa mutlaka öncelik bu obstrüksiyonun tedavisine verilmeli ve bu işlem sırasında elde edilecek spermatozoa, cerrahi işlemin olası başarısızlığına karşı dondurulup saklanmalıdır.

3. Azospermik kişinin değerlendirilmesinde NOA olasılığı düşünülmüyorsa, genel aneztezi altında yapılacak mikroskopik testis eksplorasyonu planlanmalı, ameliyat mikroskopu ile testis içinden dolu tübüler tespit edilip, toplanmalı ve bu tubullerden spermatozoa elde edilmeye çalışılmalıdır (mikroskopik TESE). Olanaklar uygunsa hemen ICSI uygulamasında kullanılmalı, yada dondurulup daha sonraki ICSI uygulamaları için saklanmalıdır.

Kaynaklar

1. Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM: Establishing full-term human pregnancies using cleaved embryos grown in vitro. *Br. J. Obstet Gynaecol.* 87: 737-756, 1980.
2. Cohen J, Fetilly CB, Fishel SB, Edwards RG, Hewitt J, Rowland GF, Step-toe PC, Webster J: Male infertility successfully treated by in vitro fertilization. *Lancet* 1: 1239-1240, 1984.
3. Palermo GD, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC: Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*, 4:17-18, 1992.
4. Charney CW. Testicular biopsy: its value in male sterility. *JAMA* 115: 1429, 1940.
5. Jarrow JP, Espeland MA, Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. *J. Urol* 142: 62-65, 1989.
6. Hargreave TB, Jequier AM: Can follicle stimulating hormone estimation replace testicular biopsy in the diagnosis of obstructive azoospermia? *Br. J. Urol.* 50: 415-418, 1978.
7. Silber SJ, Rodriguez Rigu L: Quantitative analysis of testicle biopsy: determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction. *Fertil Steril*, 36: 480-485, 1981.
8. Giwercman A, Berthelsen JG, Muller J, van der Moose H, Skalkebaek NE.: Screening for carcinoma-in-situ of the testis. *Int J Androl.* 10: 173-180, 1987.
9. Jarrow JP, Espeland MA, Lipschultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. *J. Urol.* 142:62-65, 1989.
10. Clinical outcome of microsurgery for obstructive azoospermia. Inaba Y, Fujisawa M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. *Int J Urol* 6:139-144,1999.
11. Gil-Salom M, Remohi J, Minguez Y, Rubio C, Pellicer A: Pregnancy in an markedly elevated serum follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 64: 1218-1220, 1995.
12. Levin HS: Testicular biopsy in the study of male infertility: its current usefulness, histological techniques and prospects for the future. *Hum. Pathol.* 10: 569-584, 1979.
13. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, Kami-dono S: Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol*; 168(3): 1063-1067, 2002.
14. Su LM, Palermo GD, Goldstein M, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol*;161(1):112-116, 1999.
15. Kupker W, Schlegel PN, Al-Hasani S, Fornara P, Johannsson R, Sandmann J, Schill T, Bals-Pratsch M, Ludwig M, Diedrich K.Use of frozen-thawed testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*;73(3):453-458, 2000.

Azoospermili hastaya yaklaşım: Endokrinolojik değerlendirme

Doç. Dr. İsa Özbe^y

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dah

Erkek infertilitesinde primer hormonal anormallik oranı % 3'ten azdır (1). En sık karşımıza çıkan durum ise izole serum follikül stimüle edici hormon (FSH) yüksekliğidir. Ancak FSH salgılayan hipofizer tümörler dışında, FSH yüksekliği primer bir nedenden çok primer testiküler yetmezliğin bir sonucudur. Yüksek serum FSH düzeyi spermatogeneze ilgili ciddi bir problemin habercisi olmasına rağmen, normal serum FSH düzeyi normal spermatogenezin garantisidir. Erkek infertilitesinde ne zaman ve hangi hormonların değerlendirileceği konusu da net değildir. Ancak genel kani, sperm dansitesinin $<5-10 \times 10^6 /mL$ olması durumunda ve hikaye ile fizik muayenede hipogonadizm kuşkusu uyandıran bulguların varlığında hormonal değerlendirme yapılması gereği şeklindedir (2). Azoospermik hastada ise hormonal değerlendirme yapılması konusu tartışımlı olmayıp kuraldır.

İlk başvuruda hangi hormonların bakılacağı konusu da tartışımalıdır. Bugün için ilk başvuruda yalnızca testosteron (T), luteinleştirici hormon (LH) ve FSH düzeylerinin bakılması fazla taraftar bulurken (pratikte yalnızca FSH ve T düzeylerine bakılır), bütün hormonal profilin (T, sT, LH, FSH, Prolaktin, troid hormonları, E2, kortizol, ACTH, inhibin-B) değerlendirilmesi gerektiğini savunanlar da vardır (1-5).

Erkek üreme sisteminde gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), LH, FSH ve T gibi hormonlar ile inhibin, aktivin ve follistatin gibi non-hormonal moleküller direk etkili

iken, östradiol (E2), prolaktin (PRL), kortizol, ACTH ve troid hormonları indirek olarak etki göstermektedirler. Diğer sorunlu bir konu ise hormonal değerlendirme için alınacak kan örneğinin zamanlaması ve sayısıdır. GnRH'nın yarılanma ömrü çok kısa olduğundan ve sistemik dolasından çok kısa portal bir akımla hipofize drene olduğundan bugün için serum düzeyleri ölçülememektedir. GnRH'nın etkisi ile LH ve FSH pulsuz bir şekilde salgılanır, ancak LH'daki günlük dalgalanma % 50-70 oranında iken, FSH'daki dalgalanma % 5-10 oranında kalmaktadır. Bu nedenle, pratikte serum FSH düzeyi için tek kan örneği yeterli iken, serum LH düzeyi için sabah 20'şer dakika arayla üç kan örneğinin karıştırılarak incelenmesi daha akılç Görünümektedir. Pratikte bunu uygulamak zor olduğundan, sabah tek kan örneğinden bakılan LH ve T düzeylerinin klinikle uyumlu olmaması durumunda bu yöntem uygulanmalıdır. Total T (tT) mu?, serbest T (sT) mu? bakalım konusu yine sorunlu bir konudur. sT, tT'nun % 2'sini oluşturur ve biyolojik aktif olan formdur. Ancak sT düzeylerinin ölçümü zor olduğundan genellikle tT ve seks hormon bağlayan globulin (SHBG) düzeyleri bakılarak sT düzeyi tahmin edilir. Morbid obezlerde, yaşlıarda ve hipertroidizm de SHBG düzeyleri değiştiğinden direk sT bakılması daha doğrudur (6). Jinekomasti ve obezite varlığında serum E2, infertilite ile birlikte impotans, libido azalması ve görme alanı bozukluğu gibi SSS semptomlarının varlığında serum PRL düzeyleri ilk basamak incelemeye dahil edilmelidir.

Genel popülasyonda azoospermili prevalansı % 2, erkek infertilite polikliniklerine başvuran hastalarda ise % 10-20'dir. Bu hastaların % 40-70'i nonobstrüktif azoospermiktir (7,8,9). Azoospermik hastada başlangıçta serum T, LH ve FSH düzeyleri ölçülmeli ve buradan çıkan sonuçlara göre farklı algoritmalar uygulanmalıdır.

I. $T \downarrow$, $LH \uparrow$, $FSH \uparrow$

Primer testiküler yetmezliği (Leydig ve germinal hücre hasarı) gösterir. Kromozomal nedenleri ekarte etmek için ilk etapta karyotip analizi yapılmalıdır. Bu hastaların % 20'sinde kromozomal anormallik veya Y kromozomunun uzun kolunda genetik değişiklikler saptanır. En sık saptanan kromozomal anormallik Klinefelter sendromu ve varyantlarıdır. Aslında kromozomal anormallik olسا bile yapılacak tedavi yöntemleri pek değişimeyecektir. Ancak ailenin genetik danışmanlık alması açısından etik olarak bu analizin yapılması daha uygun olacaktır.

Kromozomal anormallikler dışında anorşi, daha önce geçirilmiş testis torsiyonu, testiküler travma, tümörlere bağlı testiküler cerrahi, testiküler radyasyon, başta kabakulak orşit olmak üzere orşitler, sitotoksik ilaç alınımı, inmemiş testis vb. durumlar da bu hormonal paternin oluşmasına neden olabilir.

Tedavide testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)+intrositoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), artifisyal inseminasyon donör (AID: ülkemizde hukuki olarak yasaktır), evlat edinme

ve ampirik gonadotropin uygulamaları yapılmaktadır. Ampirik gonadotropin uygulayanlar, mevcut gona-dotropinlerin biyolojik olarak inaktif olabileceği görüşünden hareketle bu tedaviyi uygulamışlardır, ancak sonuçlar yüz güldürücü değildir (3-5).

II. Normal T, normal LH, FSH↑

Hasta azoospermik veya oligospermik olabilir. Bu hastalarda Leydig hücre fonksiyonları normal olduğu için serum T ve LH düzeyleri normal sınırlarda kalmaktadır. FSH yüksekliğinin nedeni açık değildir, ancak Sertoli hücre disfonksiyonu sonucu inhibin-B düzeyinin azalmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. İnfertil hastalarda en sık karşılaşılan hormonal patterndir. Çok nadiren FSH salgılayan hipofizer tümöre bağlı olabilir ve bu hastalar fertildir. Çoğu idiopatik olarak kabul edilmektedir.

Bu hormonal paterne varikosel yol açabileceğinden, hastada varikosel varsa mutlaka cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Literatürde varikoselektomiden sonra FSH'nın normal düzeylere indiği ve değişik oranlarında semende sperm görülmeye başlandığına ait bilgiler mevcuttur (10-13). Varikoselektomiden sonra sonuç alınamazsa hasta TESE+ICSI, AID, evlat edinme ve ampirik FSH uygulaması yöntemleri ile tedavi edilir. Bu hastalarda TESE ile sperm elde etme oranları % 30-90 arasında bildirilmiştir. Eski çalışmalarında TESE ile sperm elde oranlarıyla serum FSH düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterilirken (14), yeni çalışmalar FSH düzeyinin önemsiz olduğunu (15), ancak serum FSH düzeyi ile inhibin-B düzeyi kombine edildiğinde minimal bir korelasyon bulunduğu göstermektedir (16).

III. T↓, LH↓, FSH↓

Bu hormonal patern hipogonadotropik hipogonadizmin karşılığıdır. Konjenital veya kazanılmış olabilir.

Bu hastalarda panhipopituitarizmi dışlamak için TSH, kortikotropin, PRL, büyümeye hormonu, kortizol gibi hormonların da serum düzeylerine bakılmalıdır. PRL düzeyi yüksek ise başta görme alanı olmak üzere tam bir nörolojik muayene yaptırılmalıdır. Daha sonra hemokromatozis açısından serum ferritin düzeyi ölçülü-meli ve hipofiz MR'ı çekilmelidir. Hipofizer kitle fonksiyone olup PRL salgılayarak hipogonadizme yol açabileceği gibi, nonfonksiyone olup gonadotropik hücrelerde hasara yol açarak da hipogonadizme yol açabil-ir. Erkeklerdeki prolaktinomaların çoğu makroadenomdur (> 1 cm). İlaç kullanımı dışında en sık sebep prolaktinomadır. Kadın/Erkek oranı mikroadenomda 20/1 iken makroadenomda 1/1'dir. Makroadenomu olan hastaların serum PRL düzeyleri genellikle 50 ng/mL'nin üzerindedir. PRL düzeyinin < 50 ng/mL olmasının klinik önemi tartışılmıştır ve genellikle renal yetmezlik, stres, bazı ilaçların (Klorpromazin, haloperidol, metoklopramid, sulpirid, metildopa, rezerpin, verapamil, östrojen, opiat v.b.) kullanımı, troid disfonksiyonu ve göğüs duvarı radyasyonu gibi adenom dışı nedenlere bağlıdır. Bu grup hastalarda alta yatan nedenin tedavisi genellikle yeterli olmaktadır. Olguların bir kısmı ise idiopatiktir. Makroadenomlar ise medikal tedavi, radyoterapi veya cerrahi yöntemlerle tedavi edilir. Bugün için en iyi sonuçlar Bromokriptin, Lisürid, Pergolid ve kabergolin gibi Dopamin antagonistleri ile elde edilmektedir. Makroadenomlarda cerrahi tedavi yalnızca bası belirtilerinin olması, tümör içine kanama olması, ilaç tedavisine yanıtsızlık veya intolerans gelişmesi durumlarında düşünlümelidir (17-20).

Bu hormon profiline en sık neden idiopatik GnRH yetersizliği olup idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH) ve Kallmann Sendromu (KS) olarak karşımıza çıkmaktadır. IHH'de yalnızca hipogonadizm gö-

rülürken, KS'unda başta anozmi veya hipozmi olmak üzere, işitme kaybı, renk körlüğü, konjenital kalp hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları, adrenal hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve daha birçok sistem patolojisi ile birlikte görülebilmektedir. Bu hastalarda sekonder nedenleri ortaya çıkarmak için serum ferritin düzeyine bakılmalı (Hemokromatozis), beyin ve sella MRI'ı çekilmelidir (21).

IHH ve KS tedavisinde aile çocuk sahibi olmak istemiyorsa yalnızca T replasman tedavisi (oral, transdermal, intramusküller) yeterlidir. Fertilité isteniyorsa, ya GnRH tedavisi ya da gonadotropin replasman tedavisi (HCG+HMG veya HCG+rekombinant FSH) yapılmalıdır. Kombine gonadotropin tedavisinde önce 6-8 ay süre ile HCG (LH etkili) verilme-li, daha sonra FSH ilave edilmelidir. İzlemde 1-3 ayda serum hormon düzeyleri (LH, FSH, T, E2)'ne bakılır ve 3 ayda bir semen analizi ile testis volümünün ölçümleri yapılır. Yetersiz yanıtlarında ilaç dozları artırılabilir. Hastaların % 80'inde 18.ayın sonunda sonuç alınır. Tedavinin başarısızlığında; verilen ilaçların dozu veya süresi yetersiz kalmış olabilir, hipogonadizmle birlikte reproduktif trakta obstrüksiyon veya testislerde yapısal anormallik olabilir ve/veya verilen hormonlara karşı antikor gelişmiş olabilir. Bu durumda hasta testis biyopsisi, vazovezikülografi ve serum antikor düzeylerinin ölçümlü ile yeniden değerlendirilmeli ve ek tedaviler uygulanmalıdır (22).

IV. T ve LH düzeyi normal, FSH↓

Bu hormonal profili İzole FSH Yetmezliği (IFSD)'ni tanımlar. Literatürde az sayıda olgu sunuları vardır. Bu raporlarının çoğunda saptanamayacak düzeylerde serum FSH düzeyleri olan hastalar IFSD'li olarak kabul edilirken, 1984 yılında Al-Ansari ve arkadaşları normal serum düzeylerinden düşük serum FSH dü-

zeylerine sahip tüm hastaların IFSD'li olduğunu bildirmiştir ve ilk kez parsiyel IFSD tanımını kullanmışlardır (23-30). Bu mantıktan hareketle İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı Androloji Polikliniği son dokuz yılda başvuran infertil erkek hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve toplam 5258 infertil erkek hastanın % 0.19'unun (10 hasta) IFSD tanısı aldığı ve başarı ile tedavi edildiği görülmüştür.

V. $T \downarrow$, $LH \downarrow$, FSH düzeyi normal

İzole LH Yetmezliği (Fertil Önükoid Sendrom)'ni tanımlar. İzole LH yetmezliği ilk kez 1950 yılında Pasqualini tarafından tanımlanmıştır. Etkilenen erkeklerde önkoid vücut yapısı gözlenir; vücut kilları preadölesan dönemdeki gibi seyrek ve zayıftır, iskelet kasları zayıf gelişmiştir, uzun kemiklerdeki epifizler kapanmadığı için ekstremiteler oldukça uzundur (Alt vücut segmenti daha uzundur), testis volümleri normal veya daha büyütür, bazı olgularda jinekomasti görülebilir. GnRH testine yanıtın pozitif olması ve Klomifen testine yanıt alınamaması nedeniyle patolojinin hipotalamik orijinli olduğu sanılmaktadır. Aslında izole LH yetmezliğini, idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH)'in bir varyantı olarak kabul eden görüşler da vardır. Testis biyopsisinde kalitatif olarak normal ancak kuantitatif olarak düşük spermatogenezisle birlikte Leydig hücre atrofisi gözlenir. Hastlığın insidensi kesin olarak bilinmemekle birlikte, literürde çok sayıda olgu bildirilmiş ve değişik yorumlar yapılmıştır. IFSD'de olduğu gibi Pasqualini sendromu'da komplet veya parsiyel LH yetmezliği şeklinde olabilir. Ancak bugüne kadar komplet yetmezlikli yalnızca bir olgu bildirilmiştir. Bu olgu 1992 yılında Weiss ve ark (31) tarafından tanımlanmış ve hastanın LH subünitinde inaktif mutasyonlar olduğu rapor edilmiştir. Patolojinin hipotala-

mus, hipofiz veya Leydig hücresi düzeyinde olabileceği dair değişik görüşler vardır. Tedavide LH etkili HCG kullanılır.

VI. Yüksek/hafif yüksek T ve LH ile düşük-normal/düşük FSH

Bu hormon profili parsiyel androjen rezistansında görülür. Bu hastalarda Leydig hücreleri sürekli LH ile uyarıldılarından T düzeyi yükselebilir. T aromatizasyon yoluyla E2'ye dönüştüğünden serum E2 düzeyi yükselir, FSH düzeyi azalabilir. $E2/T$ oranı yüksek ise jinekomasti görülebilir. Psödöhermofraditizm bulguları vardır. Bu hormonal profil ile parsiyel androjen rezistansından şüphelenilse bile, kesin tanı için genital dokularda androjen reseptör tayini yapılmalıdır. Aiman ve ark (32) daha önce idiopatik oligo- ve azoospermik hastalarda parsiyel androjen rezistansı oranının yüksek olduğunu bildirmiştir. Bugün için bilinen bir tedavisi yoktur.

VII. Kongenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

KAH'de infertilite nedeni adrenal androjenlerin feed-back yolu ile gonadotropinlerin sekresyonlarını inhibe etmeleridir. Infertil erkekte rutin KAH araştırması önerilmemektedir. İlginç bir şekilde KAH'lı erkeklerin çoğu fertildir. Ancak erken puberte öyküsü, ailede KAH öyküsü, kısa boy, testiküler büyümeye (Adrenal kallıtı tümörlerine bağlıdır) ile birlikte infertilite varsa KAH araştırması yapılmalıdır (34, 35).

VIII. İdiopatik azoospermii veya oligospermisi olan ve T , LH ve FSH düzeyleri normal olan hastalardaki değerlendirme

Bu hasta grubu en sık karşımıza çıkan grup olup, araştırılması için bakır bir alan olarakümüzde dur-

maktadır. Moleküler biyoloji ve genetik bilimindeki baş döndürücü gelişmeler sayesinde bu hastaların ne kadarının endokrin kökenli olduğu öümüzdeki yıllarda belkide açığa çıkarılacaktır.

Bu hastaların bir kısmının ampirik T , gonadotropin ve antiöstrojen tedavilere yanıt vermesi, bugün için açıklayamadığımız endokrin nedenlerin olabileceği işaret etmektedir. Özellikle aromataz inhibitörleri bu alanda kullanılabilecek ilaçlar olarak görülmektedir. Önemli bir çalışmada, öncelikle 40 fertil hastada serum T ve E2 düzeylerine bakılıp bir persantil nomogramı referans olarak alınmıştır. Buna göre 63 infertil hasta (43 nonobstrüktif azoospermik ve 20 oligospermik) çalışmaya alınarak serum T ve E2 düzeylerine bakılmış ve kontrol grubuna göre $T/E2$ oranı 20 persantilden düşük olanlara (45 hasta) ortalama 5 ay (1-24 ay) süreyle 100-200 mg/gün dozunda oral testostolakton verilmiştir. Kırk beş hastanın 44'te $T/E2$ oranı % 254 artmış, spermogram incelemesinde azoospermik hastalarda değişiklik saptanmamış, oligospermik olgularda ise sperm konsantrasyonu 12 hasta da 16 ± 5.3 milyon/ml'den 28.9 ± 8.3 milyon/ml'ye, motiliti ise % 27.1 ± 5.9 'dan % 45.3 ± 5.8 'e yükselmiştir. İndirekt bulgu olarak testis biyopsilerinde $T/E2$ oranı düşük olanlarda leydig hücre hiperplazisi saptanmış ve bu durumun periferik aromatizasyondan çok intratestiküler aromatizasyonun infertil hastalarda daha önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (36).

KAYNAKLAR

1. Sigman M, Howard SS: *Male infertility*. In Campbell's Urology. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. W.B. Saunders Company, Tokyo, Seventh edition, Vol 2, pp 1287-1330, 1998.

2. Baker HWG., Burger, HG, de Krester, DM: *Relative incidence of etiologic disorders in male infertility*. In Stantien RJ, Swerdloff RS, eds: *Male*

- Reproductive Dysfunction. Diagnosis and Management of Hypogonadism. Infertility and Impotence.* Newyork, Marcel Dekker. Inc., pp 247-250,1986.
3. Sokol RZ, Swerdloff RS: Endocrin Evaluation. In *Infertility in the Male* (Lipshultz LI and Howards SS eds), Third Edit, 1997, pp.210-218.
 4. Veldhuis, JD: Male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In *nfertility in the male*, Lipshultz LI, Howards SS eds. Third edition Mosby-year book Inc p 23-58, 1997.
 5. Behre HM, Nieschlag E, Meschede D, Partsch CJ. In *Andrology* (Nieschlag E, Behre HM eds), Second edit, Münster, Spring 2000, pp125-140.
 6. Bain J, Langevin R, D'Costa M, Sanders RM, Hucker S: Serum pituitary and steroid hormone levels in the adult male: one value is as good as the mean of three. *Fertil Steril.* 1988 Jan; 49(1): 123-6.
 7. Willot GM: Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int* 1982;20:9-10.
 8. Stanwell-Smith RE, Hendry WF. The prognosis of male subfertility: a survey of 1025 men referred to a fertility clinic. *Br J Urol* 1984; 56: 422-428.
 9. Jequier AM, Holmes SC. Aetiological factors in the production of obstructive azoospermia. *Br J Urol* 1984; 56: 540-543.
 10. Kadioglu A, Tefekli A, Cayan S, Kandirali E, Erdemir F, Tellaloglu S. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology* 2001 Feb; 57(2):328-33).
 11. Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 1):737-40.
 12. Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril.* 1998 Jul; 70(1):71-5.
 13. Mehan DJ. Results of ligation of internal spermatic vein in the treatment of infertility in azoospermic patients. *Fertil Steril.* 1976 Jan;27(1):110-4.
 14. Papadimas J, Papadopoulou F, Ioannidis S, Spanos E, Tarlatzis B, Bontis J, Mantalenakis S. Azoospermia: clinical, hormonal, and biochemical investi-
 - gation. *Arch Androl* 1996 Sep-Oct; 37(2):97-102
 15. Hauser R, Botchan A, Yogeve L, Gamzu R, Ben Yosef D, Lessing JB, Amit A, Yavetz H. Probability of sperm detection in nonobstructive azoospermic men undergoing testicular sperm extraction procedures unrelated to clinical parameters. *Arch Androl.* 2002 Jul-Aug; 48(4):301-5.
 16. Bohring C, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Krause W. Serum levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone may predict successful sperm retrieval in men with azoospermia who are undergoing testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* 2002 Dec;78(6):1195-8.
 17. Jarow JP. Life-threatening conditions associated with male infertility. *Urol Clin North Am*, 21(3): 409-415, 1994.
 18. Buvat J, Lemaire A. Endocrin screening in 1,022 men with erectile dysfunction: Clinical significance and cost-effective strategy, *J Urol*, 158: 1764-1767, 1997.
 19. Thorner MO, Lee Vance, Laws ER, Horvarth E, Kovacks K. The anterior pituitary. In: Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen Editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp249-340.
 20. Carter JN, Tyson JE, Tolis G, Va Viliet S, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *New Eng J Med*, 299(16): 847-852,1978.
 21. Brandenberger AW, Haenggi W, von Fischer B. Kallmann syndrome and associated malformation of the uterus. *Fertil Steril* Feb; 61(2): 395-7, 1994.
 22. Bouloux P, Warne DW, Loumaye E. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*, 77(2):270-273, 2002.
 23. Mortimer, C.H., Besser, G.M.: Gonadotrophin releasing hormone therapy in man. In proceedings of the international congress series No. 402, edited by VHT James. Hamburg, Excerpta Medica International, p 237, 1976.
 24. Mortimer, C.H.: Gonadotrophin releasing hormone. In *clinical neuroendocrinology*, edited by L Martini, GM Bes-ser. New York, Academic Press, p 213, 1977.
 25. Means, A.R.: Concerning the mechanism of FSH action: rapid stimulation of testicular synthesis of nuclear RNA. *Endocrinology* 89:981,1971.
 26. Maroulis, G.B., Parlow, A.F., Marshall, J.R.: Isolated follicle-stimulating hormone deficiency in man. *Fertil Steril*, 28(8):818-822,1977.
 27. Schmidt, C.L., Epstein, J.A., Sarosi, P. et al: Isolated follicle-stimulating hormone deficiency in a woman with X chromosomal mosaicism. *Am J Obstet Gynecol*, 144(5):601-607, 1982.
 28. Al-Ansari, A.A., Khalil, T.H., Kelani, Y. et al: Isolated follicle-stimulating hor-mone deficiency in men: succesful long-term gonadotropin therapy. *Fertil Steril*, 42(4):618-626,1984.
 29. Diez, J.J., Iglesias, P., Sastre, J. Et al: Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone in man: A case report and literature review. *Int J Fertil Menopausal Stud*, 39(1):26-31,1994.
 30. Mannaerts, B., Fauser, B., Lahliou, N. et al: Serum hormone concentrations during treatment with multiple rising doses of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) in men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*, 65(2):406-410,1996.
 31. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *New Eng J Med*, 326: 179-183, 1992.
 32. Aiman J, Griffin JE. The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab*, 54: 725, 1982.
 33. Baker HWG. Relative incidence of etiologic disorders of male infertility. In Santen RJ, Swerdloff RS, eds: *Male Reproductive Dysfunction*, New York, 1986.
 34. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 1978 Dec 21; 299(25): 1392-6.
 35. Augarten A, Weissenberg R, Pariente C, Sack J. Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest*. 1991 Mar; 14(3):237-40.
 36. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol*, 165: 837-842, 2001.

Varikosel: Tanı

Doç. Dr. Semih Ayan ✓

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uroloji Anabilim Dalı

Varikosel, normal semen analizi sonucu olan erkeklerde % 11.7, abnormal semen analizi sonucu olanlarda % 25.4 insidansla karşımıza çıkan (1), oluştuktan sonra gerilemeden devam eden zararlı bir süreçtir. Düzeltilebilir olan bu vasküler lezyonun seyrinde ağrı ve testiküler disfonksiyon ortaya çıkabilir (2). Öyleyse varikosel tanısında objektif olarak kullanılacak, tanı almış hastaların takibi için rehber olacak, tedavi için endikasyonları belirleyebilecek tedavi edilenlerin sonuçlarını karşılaştırmada kullanılabilecek, altın standart haline gelmiş bir yönteme gereksinimimiz vardır.

Fizik Muayene (FM), tanıda ilk ve en sık kullanılan yöntemdir. FM ile, varikoselin varlığı, testis volümü ve testis kıvamı değerlendirilebilir. Varikosel için yapılan FM'yi standartize edebilmek ve objektifleştirmek amacı ile sunulmuş derecelendirme sistemi (Grade I-küçük, sadece Valsalva manevrası ile palpe edilebilen, Grade II-hasta ayakta iken, Valsalva manevrası olmadan palpe edilebilen, Grade III-hasta ayakta iken, geniş, ciltten görülebilen variköz venler) dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte tek başına FM ile yapılan değerlendirmenin yetersiz ve zaman zaman radyolojik verilerle uyumsuz olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. İnfertilite nedeni araştırılan 1372 erkekte varikoselin varlığının % 60'nın FM ile tanınamadığı, genel olarak sonografik bulgularla FM bulgularının uyumsuzluğunun % 67 olduğu bildirilmiştir (3). Varikoseli olanlarda, özellikle de adölesanlarda FM ile değerlendirilen

diger bir parametre testiküler volümüdür. Karşılaştırmalı palpasyon ciddi volüm farklarının tanınmasında yeterli olurken, küçük değişiklıkların bile fark edilmek istediği bir izlem planlanıyorsa FM'nin yeterli olmamaktadır (4). FM ile testiküler volüm değerlendirmesinde orsidometreler kullanılabilir. Orsidometri noninvazif ve kullanım kolaylığı avantajlarına rağmen, küçük volüm farklarının belirlenmesinde duyarlılığının yeterliği tartışımalıdır. Adölesan varikosellerinde 2 cm³'luk volüm farkının Prader orsidometresi ile % 24 oranında atlandığı bildirilmiştir (5). Diamond ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, Prader ve Rochester orsidometreleri ile kabaca volüm kaybının tespit oranının ultrasonografiye benzer olduğu, kullanıcılar arasında önemli bir fark olmadığı, fakat karşı testise göre differansiyel volüm kaybının saptanmasında çok zayıf bir tanı aracı olduğu sonucuna varılmış (6). Özellikle çocuk ve adölesan varikoselinde takipte ve tedavi sonrası düzelmenin değerlendirilmesinde önemi olduğu vurgulanır (7) testis kıvamının FM ile tespiti de kesinlikle subjektiftir. Hargrave ve arkadaşlarının çalışmasına göre de optimal şartlarda ve deneyimli klinisyenler tarafından yapılan FM ile elde edilen bulgular hastaların % 26'sında aynı olmaktadır (8).

FM'den sonra en sık kullanılan ikinci tanı aracı ultrasonografidir (US). Noninvazif olması ve bulunabilecek diğer intraskrotal patolojilerin de tespit edilmesi avantajlarının yanında, testis boyutlarını, katkısı olma-

dığını bildirenler de olmasına rağmen, FM ve orsidometriye göre daha doğru ölçmeyi sağlayabilir (9,10).

Venografik bulgularla en iyi koreasyonu (% 93 uyumlu) gösteren radyolojik yöntem Doppler US'dır (11). Genel olarak, tanı için çapı 2 mm'yi geçen ve Valsalva ile geri akım gösteren venöz yapı bulunması gereklidir. Bununla birlikte Doppler US'de ideal tanı kriterlerinin neler olduğu net değildir. Ölçülen ven çapı, reflü akım gösteren her venöz yapının ya da Valsalva ile çapı 1 mm'den fazla artan venin varikosel lehine değerlendirilip değerlendirilmeyeceği ve özellikle de sadece Doppler US ile tespit edilmiş olan subklinik varikosellerin (grade 0) önemini ne olduğu tartışılmaktadır. FM ve semen analizi normal erkeklerde % 54 oranında Valsalva ile indüklenmiş reflü akımının mevcut olduğu gösterilmiştir (12). Subklinik varikoseller için Doppler dalgalarının spektral analizi ile birlikte renk ekosunun kullanılması ve tip III akım paterninin (Valsalva ile venöz akımın testise yönlenmesi) saptanmasının, bu tanı aracını daha duyarlı hale getirebileceği belirtilmiştir (13). İnfertilite nedeni ile takip edilen erkeklerde, palpe edilebilir olsun veya olmasın renkli Doppler US ile tespit edilen varikosellerin ligasyonunun sperm kontrasyon ve motilitesine olumlu katkı sağladığını bildiren yayınlar olmasına rağmen (14), bugün için subklinik varikosellerin tedavi edilmesi gerektiğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Spermatik venografi, en duyarlı tanı-

sal yöntem olmakla birlikte invazif olması nedeni ile kullanımı nüks eden olgularla, eş zamanlı skleroterapi ya da embolizasyon yapılması planlanmış olgulara sınırlıdır. Hatta nüks eden olguların tanısında spermatik venografi ile renkli Doppler US'yi karşılaştırılan, ülkemizde yapılmış bir çalışmada renkli Doppler US ile tüm nüks olgularında geri akım saptanırken, selektif internal spermatik ven grafisinin sadece % 22 olguda tanı koydurucu olduğu, bu nedenle spermatik venografinin nüks olgular için dahi gerekli ve yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (15).

Termografik değerlendirme, varikosel tanı için ilk kez 1979'da (sıvı kristal kontakt stripleri ile) tanımlanmış bir yöntem olmakla birlikte, Doppler US ve venografiyle karşılaştırıldığı çalışmalarda üstünlüğü gösterilememiş, ayrıca çok düşük özgüllüğe (% 9) sahip olması nedeni ile hiçbir zaman yaygın kabul görmemiştir (16,17).

Manyetik rezonans anjiyografi görüntülemesi, varikosel tanı aracı olarak sunulmuş fakat rutin olarak kullanımı zor ve pahalı bir yöntemdir. Nüks etmiş, morfoloji ve kan akımının tartışmalı olduğu olgularda spermatik venografiye alternatif olacağı belirtilmiştir (18,19).

Varikoselin tanısı için venöz kan akımını yansıtan 99mTc-bazlı bileşiklerle yapılmış sintigrafik çalışmalar dan elde edilmiş olumlu sonuçlar yayımlanmakla beraber, sonuçların değerlendirilmesinde objektif kriterler yoktur. Potansiyel zararı göz ardı edilemeyecek, donanım gerektiren pahalı bir yöntemdir (20,21).

Sonuç olarak; varikoselin tanısında altın standart olarak nitelenebilecek bir tanı aracı henüz yoktur. Klinik

önemi olan varikosel için reflü akım süresi ve hızına dair daha net tanımlamaların yapılması halinde, Doppler US, FM dışında kalan yöntemler içinde en fazla yararlanılabilenek tanı aracı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics.* Fertil Steril 1992;57(6):1289-93.
2. Onozawa M et al. *Clinical study of varicocele: statistical analysis and the results of long-term follow-up.* Int J Urol 2002; 9(8):455-61.
3. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreeburg JT, Weber RF. *Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men?* J Urol 1999; 162(5):1618-20.
4. Behre HM, Nashan D, Nieschlag E. *Int J Androl 1989 ;12(6):395-403.*
5. Costabile RA, Skoog S, Radovich M. *Testicular volume assessment in the adolescent with a varicocele.* J Urol 1992; 147(5):1348-50.
6. Diamond DA, et al. *Comparative assessment of pediatric testicular volume: orchidometer versus ultrasound.* J Urol 2000, 164(3 Pt 2):1111-4.
7. Cayan S ve ark. *The effect of varicocele repair on testicular volume in children and adolescents with varicocele.* J Urol 2002; 168(2):731-4.
8. Hargreave TB, Liakatas J. *Physical examination for varicocele.* Br J Urol 1991;67(3):328.
9. Paltiel HJ, Diamond DA, Di Canzio J, Zurakowski D, Borer JG, Atala A. *Testicular volume: comparison of orchidometer and US measurements in dogs.* Radiology 2002; 222(1):114-9.
10. Cayan S ve ark. *Diagnosis of Pediatric Varicoceles by Physical Examination and Ultrasonography and Measurement of the Testicular Volume.* using the prader orchidometer versus ultrasonography. Urol Int 2002;69(4):293-6
11. Petros JA et al. *Correlation of testicular Color Doppler ultrasonography, physical examination and venography in the detection of varicoceles in men with infertility.* J Urol 1991; 145-785-8.
12. Kocakoc E ve ark. *Incidence and importance of reflux in testicular veins of healthy men evaluated with color duplex sonography.* J Clin Ultrasound 2002;30(5):282-7.
13. Tasci AI ve ark. *Color doppler ultrasonography and spectral analysis of venous flow in diagnosis of varicocele.* Eur Urol 2001; 39(3):316-21
14. Pierik FH et al. *Improvement of sperm count and motility after ligation of varicoceles detected with colour Doppler ultrasonography.* Int J Androl 1998; 21(5):256-60.
15. Tefekli A et al. *Is selective internal spermatic venography necessary in detecting recurrent varicocele after surgical repair?* Eur Urol 2001 ,40(4):404-8
16. Basile-Fasolo C, Izzo PL, Canale D, et al. *Doppler sonography, contact scrotal thermography and venography: a comparative study in evaluation of sub-clinical varicocele.* Int J Fertil 1986; 30(4):62-4.
17. Trum JW, Gubler FM, Laan R, et al. *The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele.* Hum Reprod 1996; 11(6):1232-5.
18. von Heijne A. *Recurrent varicocele: demonstration by 3D phase-contrast MR angiography.* Acta Radiol 1997; 38(6):1020-2.
19. Watanabe. *Scrotal imaging.* Curr Opin Urol 2002 Mar; 12(2):149-53.
20. Fuse H, Nozaki T, Ohta S, et al. *Sequential scrotal scintigraphy for the study of varicocele.* Int Urol Nephrol 1999; 31(4):511-7.
21. Minayoshi K, Okada H, Fujisawa M, et al. *Hemodynamic evaluation of left testicular varicocele by scrotal scintigraphy.* Eur Urol 2001;39(1):30-5.

Kadında genital anatomi ve seksüel fizyoloji

*Yrd. Doç. Dr. Ercan Yeni ✓
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği*

Kadınlarda seksüel problemler; kadının ruhsal durumu, özgüveni, yaşam kalitesi ve diğer kişilerle arasındaki ilişkilerde derin etkilere sahip olan ve sık rastlanılan bir durumdur.

Erkekteki seksüel fonksiyon bozuklukları tedavisinde, özellikle ED'nin oral farmakoterapisinde ürologların aldığı yol, son yıllarda KCFB üzerinde olan ilgisi artmıştır.

Seksüel disfonksiyonda detaylı araştırma ve dengeli uygulamalar için üroloji, jinekoloji, psikiyatri ve endokrinoloji uzmanlık alanlarına ihtiyaç vardır. Ancak ürologlar kısa zamanda önemli ve stratejik roller üstlenerek, özellikle temel araştırmalar başta olmak üzere bu alanda liderliği yakalamışlardır.

Kadın genital organları, eksternal ve internal genital diye ikiye ayrılır. Eksternal genitallyayı oluşturanlar vulva diye bilinir. Vulva önde symphysis pubis, arkada anal sfinkter ve yanlarda tuber iskiadkumlardan oluşur. Üç temel yapı içerir; labial yapılar, inter labial boşluk ve erektil yapilar (klitoris ve vestibüler bulbus). Internal genital organlar; vagina, uterus, uterin tüpler ve overlerdir.

Labial formasyon; mons pubis karın alt duvarında, pubik symphysis'in önünde yerleşmiştir. Yaşamın değişik dönemlerinde şekli ve büyülüğu değişkenlik gösteren yağlı bağ dokusu-

dan bir yastıktır. Pubertede büyür ve kılanır, menapozdan sonra hem büyülüğu hem de kilları azalır. Labial formasyon uretra ve vajen girişini koruyacak şekilde şekillenmiş, bir çift simetrik deri kıvrıntısından oluşur, vajenin distal ucu olan vajinal vestibülüme açılır. Dıştaki kat, labia major, onde labial komissürde birleşen üstü killı deri ile kaplı subkütan yağ dokudan oluşmuştur. Arkada posterior labial komissur adı verilen deri ile bağlanmıştır. İnce iç kat labia minora kılısız deri ile kaplı zengin kan damarları arasında ter ve yağ bezlerinin yer aldığı yağısız spongöz dokudan oluşmuştur. Labia minorun pembe iç yapısı vajinal mukoza ile devam eder ve bir çok duyusal sinir uçları içerir. Bu yapılar onde klitoris ile arkada frenilum ile birleşme gösterir. Doğumda spontane veya epizyotomi ile kolaylıkla yırtılır.

Innervasyon: Pudental sinirin post-labial ve perineal dalları.

Kanlanması: Internal pudental arter posterior labial ve perineal dallardan zengin vasküler yapı. Femoral arterin superior dalından da kanlanır.

Labialar arası boşluk; labia minoraların arasını işaret eder. Önde klitoris arkada frenilum vardır. Bu boşluğa büyük vestibüler glandlar, urethral ve vajinal orifisler açılır. Vestibüler glandlar seksüel uyarida kayganlaştırıcı sıvı salgılar.

Klitoris; penisin karşılığı olarak genital tüberkülden gelişir. Ön labial komissürün arkasına yerleşmiştir. Şişkin olmadığında labialardan ayrılamaz. Silindirik olan organ üç kısmdan oluşur. Dışta glans, ortada korpus içinde kurura (korpora kavernoza). Klitoral korpora kavernoza tek kat (peniste çift kat) tunika albuginea ile sarılıdır ve cinsel uyarida venöz okluzyon olmayacağından erekşiyon yerine konjesyon olur. Glans ve korpus 2-4 cm, kruralar 9-11 cm uzunlukta olup her iki yanda iskionpubis koluna tutunurlar.

Klitorisin kanlanması: Ana arter iliohypogastrik pudental yataktan gelir. Internal iliak - internal pudendal - ana klitoral - dorsal klitoral ve kavernözal klitoral şeklinde dallanır. Klitorisin innervasyonu; Klitoris bir çok sinir ucu içerir. Dokunma, basinc ve sıcaklık duyularına oldukça duyarlıdır. Sempatikler T11-L2, parasympatikler S2-4'den gelir. Somatik duyusal siniri pudendal sinir içinde devam eder.

Seksiel uyarılarda klitorisdeki fizyolojik değişiklikler: Kan akımı iki kat artar, boy ve çapı artar, glans protrüze olur.

Vestibüler bulbus; vajinal orifisin her iki yanında labia minora derisinin hemen altında bulunan yaklaşık 3'er cm'lik yapılardır. Spongöz cisimin karşılığıdır. Kanlanması ve sinir-

lenmesi benzer. Uyarılmada 2-3 kat büyümesi ile iç yüzünde yerleşikleri labia minoraların dışa dönmesine neden olur.

Vagina; vestibülden uterin servikse uzanan 7-9 cm'lik silindirik organ. Seksiel ilişki ve doğumda kolayca genişler. Duvarı içte aglandüler mukoz membran, ortada damardan zengin müsküler tabaka ve dışta adventisyal destek dokular olmak üzere 3 katlı bir yapı gösterir. Vajinal mukoza hormona duyarlı, siklik değişikliklere uğrayan, mukoz tip strafiyenonkeratinize squamoz hücrelerden oluşur. Çok sayıda ruga denen mukozal katlantılar içerir ve bu yapılar fazlaca genişlemeye imkan sağlarken seksüel ilişkide de sürtünmeye bağlı uyarılmayı artırırlar.

Vajenin kanlanması: Uzunluğu boyunca yoğun anastomotik ağ içerir ve üst kısmı uterin arterden, orta kısmı hypogastrik arterden, distal kısmıda orta hemoroidal ve klitoral arterden kanlanır.

Vajenin innervasyonu: Otonomik sinirleri hypogastrik pleksustan (semipatik, T11-L2, n.hypogastricus) ve pelvik pleksustan (parasempatik, S2-4, n.pelvicus) uterosakral ve kardinal ligamentler içinde gelir ve vajen duvarında vasküler elamanlara eşlik ederek dağılırlar. Somatik siniri, n.pudendalis, hem iskiokavernöz, bullokavernöz adaleleri innerve eder hem de perineal bölgeye duyusal lifler verir.

Seksiel uyarılmada vajendeki fizyolojik değişiklikler: Kan akımı artışına bağlı vazokonjesyon; subepitelial vajinal yataktan transudasyon, uterin glandları ve Bartholin gland-

larından gelen sekresyonlarla vajinal kanalda kayganlaşma; düz adale gevşemesine bağlı vajinanın uzunluğu ve genişliğinde artış.

Uterus; cinsel uyarılmada uterin ve servikal glandlar sekresyonları ile vajinal kayganlaşmaya katkıda bulunurlar. Kanlanma ve sinirlenmesi vajen ve klitorisle sıkı ilişkidedir. Cerrahileri, menapoz vb.patolojileri cinsel fonksiyonları olumsuz etkiler.

Pelvik döseme; kemik pelvis içindeki açıklığın yumuşak dokularca doldurulmasıdır. Bu yapılar seksüel ilişki ve doğuma müsade ederken pelvik ve abdominal organlara destek olur ve idrar ve gaita kontinansına yardımcı olur.

Perineal membran (iskiokavernöz, bullokavernöz, süperfisiyal perineal adale) elamanları klitoris ve vestibüler bulbusla sıkı bir ilişki içinde olup istemli kontraksiyonu ile çiftin orgazmı daha yoğun yaşamalarına katkıda bulunur.

Levator ani; pubokoksigeal ve ilio-koksigeal diye iki kısmı var. İstemiz kontraksiyonları vajinismus olarak adlandırılır. Bu grup adalelerin yaşılanma, menapoz, zor veya sık doğum, travma gibi nedenlerle hipotonik olduğu durumlarda ise vajinal hipoestezi, koital anorgazmi ve seksüel ilişkide üriner inkontinans sorunları ile karşılaşmaktadır.

Erojen bölgeler; klitoris, vestibüler bulbus, vajen, G noktası ve anterior serviks gibi genital yapılar ile meme uçları, kulak arkaları, bacakların iç yüzleri gibi ekstragenital yapılar kadının en erojen bölgeleri olarak tanımlanmış olsa da kadın için ‘en

duyarlı seks organı’ beyindir.

Kadın seksüel uyarılma cevabında fizyolojik ve biyokimyasal medatörler

Merkezi sinir sistemi içinde, medial preoptik, anterior hipotalamik bölgeler ve bunlarla ilişkili limbik hipokampal yapılarda cinsel uyarılma cevap oluşur. Nörojenik mekanizmalar vajinal ve klitoral düz adale tonusu ve ilgili vasküler yataktaki düz adale tonusunun düzenlenmesine katılır.

Nonadrenerjik/nonkolinergic aracılıklu cevaplar: Vajinal gevşeme ve sekretuar süreçlerin düzenlenmesinde NO ve VIP varlığı gösterilmiştir. NO labial ve klitoral konjesyonda pirimer mediatördür. İnsan klitoris, vestibüler bulbus ve vajinal düz adale kültürlerinde PDE tip V belirlenmiştir. NO prokürsörleri veya PDE tip V inhibitörleri bu makanizma ile tedavide kullanılmaktadır. VIP de kan akımı artışı konjesyon ve lubrikasyonda önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

α_1 - α_2 adrenoreseptör aracılıklu cevaplar; cinsel uyarılmada etkin olduğu düşünülmektedir. Agonistler kontraksiyon, antagonistler ise gevşeme sağlıyor.

Kadın cinsel fonksiyonlarında hormonların etkisi

Östrojen; kadın cinsel fonksiyonlarının düzenlenmesinde çok önemli rol oynar. Bu rolünü merkezi ve periferal sinir iletişimini etkileyerek duyuiların uygun şekilde algılanmasını sağlayarak, vasoprotektif ve vazodilatator etki ile genital kan akımını ar-

tırarak, vaginal ve klitoral nitrik oksit sentetaz (NOS) salınımı ve vaginal duvar apoptozisini düzenleyerek ve vaginal mukozal dokunun bütünlüğünü sağlayarak yerine getirir. Eksikliğinde (50 pg/ml'nin altında) cinsel istek, uyarılma, aktivite sıklığı ve genital duyarlılık azalma, dispanoni ve orgazm bozukluğu şeklinde karşımıza çıkar.

Testosteron; seksUEL yanıtta rol oynayan dopamin, oksitosin ve santral etkili noradrenalin gibi merkezi nörotransmitterlerin regülasyonu sağlar. Düşüklüğü libido, cinsel uyarılma, genital duyarlılık ve orgazmda belirgin bozukluklara yol açar. Pubik kılanmadada azalma, deride incelme ve genel bir hoşnutsuzluk haline neden olabilir. Yetersiz seksUEL fonksiyon, güçsüzlük ve depresyonu içeren semptom kompleksini içeren 'Female Androgen Deficiency Syndrome' tanımlanmıştır. Total testosterone 20 pg/ml, serbest testosterone 9 pg/ml'nin altındadır.

Kadın seksUEL cevap döngüsü

Masters ve Johnson (1966)'ın 4 fazlı, Kaplan (1974)'ın 3 fazlı tanımlamalarından sonra yaygın kabul gören AFUD (1998) tanımlamasına göre:

1. Cinsel istek (sexual desire):

Cinsel ilgi, düşünce vefantaziler. Medial preoptik-hypotalamik ve limbik sistemlerle ilişkili.

Serotonin inhibe eder, dopamin aktive eder, devamından testosterone sorumludur.

2. Uyarılma (sexual arousal):

Vajinada vazokonjesyon, genişlik - derinlik artışı ve kayganlaşma; klitoral boy ve çap artışı, glans protürüyonu; memelerde büyümeye ve meme başı erekşiyonu.

3. Orgazm (orgasm):

Sempatik sisteme yönlendirilen kasılma cevabı, uyarılma evresinde biriken gerginliğin boşaltılması, tüm cinsel hisler içinde en güçlü ve doyurucu olanı, orgazm esnasında vajina ve perine kaslarında 3-15 adet 0.8 saniye süren refleks ritmik düzenli kasılmalar oluşur, toplam 5-20 sn sürer. Kadında refrakter dönem kısa olduğundan (yaklaşık 5-10 dk) aynı ilişki sırasında veya sık tekrarlayan ilişkilerde birden çok orgazm olunabilir. Ekstragenital değişiklikler; kalp hızı ve kan basıncında artma, solunum sayısında artma, meme boyutlarında artma, meme başı erekşiyonu ve areolada şişme, yüz ve boyunda flashing.

4. Çözülme (resolution):

Orgazmla birlikte uyarılma evresinde biriken tüm gerginlik kaybolması. Kadında bir gevşeme ve kendini iyi hissetme duygusu ortaya çıkar. Takiiben uyarılma evresinde ortaya çıkan değişikliklerin tümü geri döner. Bu geri dönüş süreci yaklaşık 5-10 dakika sürer

Kaynaklar

1. Azadzoi KM, Tarcan T, Choi M, et al: Mechanism of clitoral cavernosal and vaginal tissue contractility in the rabbit. *J Urol*, 161: 834 (A), 1999
2. Basson R, Berman J, Burnett A, et al.

Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. J Urol, 163: 888-93, 2000

3. Berman JR, Adhikari SP, Goldstein I. *Anatomy and physiology of female sexual function and dysfunction: classification, evaluation and treatment options. Eur Urol, 38:20-29, 2000*

4. Berman JR, Berman LA, Lin H, Marley C, Goldstein I. *Female sexual dysfunction: New perspectives on anatomy, physiology, evaluation and treatment. AUA Update Series, Lesson 34, Volume 19, 266-271, 2000*

5. Bixo M, Bäckström T, Winblad B, Andersson A: *Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. J Steroid Biochem Mol Biol, 55:297-303, 1995*

6. Goldstein I, Berman JR: *Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes. Int J Impot Res, 10: 84-90, 1998*

7. Park K, Moreland RB, Goldstein I, Atala A, Traish A: *Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. Biochem Biophys Res Commun, 249: 612-617, 1998*

8. Sands R, Studd J: *Exogenous androgens in postmenopausal women. Am J Med, 98: 76-79, 1995*

9. Traish AM, Kim NN, Munarriz R, Moreland R, Goldstein I. *Biochemical and physiological mechanisms of female genital sexual arousal. Arch Sex Behav, 31:393-400, 2002.*

EAU izlenimleri

*Doç. Dr. Barış Altay ✓
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı*

12-15 Mart 2003 tarihlerinde Madrid'de yapılan 18. Avrupa Üroloji Kongresi'nde Androloji'ye ait ilk konuşmalar, European Society of Urological Imaging (ESUI) ve European Society of Andrological Urology (ESAU) toplantılarında yapıldı.

Trombetta (İtalya) başkanlığında, görüntüleme tekniklerinden ultrason ile infertil, ED ve Peyronie tanılı olguların değerlendirilmesi, MRG'nin protez sonrası kullanımı, anjiografi ile ED ve priapizm tanısı anlatıldı. Varikoselde spermatik venlerin görüntülenmesi ve perkütanöz skleroterapi yöntemleri sunuldu.

Stief (Almanya) başkanlığında, ilk olarak yaşlanan erkekte hormonal replasman tedavisinin nasıl yapılması gereği ve prostat kanseri açısından takibe yönelik konuşmalar sunuldu.

Becker (Almanya) tarafından yaşlanmada büyümeye hormonun (GH) etkisi, GH klinik kullanımının karpal tünel sendromu, konjestif kalp yetmezliği, Tip 1D.M. olgularında kontrendike olduğu bildirildi. İnfertilite bölümünde ise, inmemiş testis ile ilgili Hadziselimovic (İsviçre) LHRH analoglarının gonositlerden A dark spermatogonium dönüşümünde ekili olduğu ve 7 yaş öncesi kullanım ile spermatogenez üzerinde başarılı sonuçlar verdieneni vurguladı.

Giwercman (İsveç), testis kanseri, carsinoma in situ ve infertilite ilişkisine yönelik konuşmasında tanıda testis biyopsisinin yeri ve endikasyonlarını tarifledi. Ludwig (Almanya) ise epididimoorşit ve enfiamatuar yanıtın spermatogenez üzerine olumsuz etkilerini belirtti.

Seksüel disfonksiyona ait bölümde ise fosfodiesterazların tipleri ve özellikleri açıklandı. Son olarak sildenafil, tadalafil ve vardenafil ait klinik başarı ile yan etkilere yönelik sunular yapıldı.

13 Mart günü Montorsi (İtalya), radikal prostatektomi sonrası ED tedavisinde erken intrakavernöz tedavi ile arteriyel kanlanması arttığını ve psikolojik açıdan hastaları daha olumlu etkilediğini söyledi.

Hipoksiye bağlı apoptozis ED gelişimde rol oynadığı için, yakın gelecekte antiapoptotik gen tedavisinin önem kazanacağını belirtti. Sural sinir greft kullanıma ait bilgilendirmede bulundu.

Aynı gün son sempozyumda ise Altüriner sistem semptomları (AÜSS) ile ED birlaklılığıne yönelik sempozyumda, AÜSS artıkça ED görülme sikliğinin da arttığı, kişilerde ED ile birlikte ağrılı ejakülasyon ve ejakülasyon hacmindeki değişikliklerin de sorgulanması gereği bildirildi.

Tedavide kullanılan α-bloker ajanlarının AÜSS'nda düzelmeye birlikte, ED ve ejakülasyon problemlerinin giderilmesinde de etkin olduğu belirtildi.

14 Mart günü, Hjalmas (İsveç), pediatrik dönemde hipospadia, epispadia, ekstrofi vesika, myelomeningoşel ve intersex tanısı alan çocukların adölesan ve erişkin dönemde cinsel problemlerine yönelik bir konuşma yaptı.

Toplam 31 adet ED ve 7 adet erkek infertilitesine yönelik poster çalışması sunuldu. Türkiye'den Başkent Üniversitesi kaynaklı çalışmada Deveci ve arkadaşları sildenafilin dilaltı kullanımına ait çalışmalarını sundu.

Mersin Üniversitesi'nden Çayan ve arkadaşları ise 2 çalışmaya yer aldı. İlk çalışma, ED tedavisinin kadın cinsel fonksiyonları üzerine etkisi, ikinci çalışma ise stres ürirer inkontinansın kadın cinsel fonksiyonları etkilerine yönelik idi.

Son gün ise yine yaşlanan erkekte testosterone desteğimeye yönelik Mickisch (Almanya) başkanlığında sempozyum ve andropoz tedavisinin reklamcılığıne yönelik konular Weidner (Almanya) başkanlığında panelde tartışıldı.

Testosteron replasman tedavisi: Ne zaman gereklidir?

Dr. Geoffrey Sklar

Baltimore, Maryland

AUA News, Volume 7, Issue 7, November 2002, Page 29-31

Akut hipogonadizmden dolayı henüz kimse ölmemişinden, acil testosteron replasman tedavisinin endikasyonu yoktur. ABD'de hipogonadizmin sebep olduğu semptomlardan etkilenen yaklaşık 5 milyon erkek vardır ve bunların sadece % 5'inin tedavi gördüğü tahmin edilmektedir. Nüfus istatistikleri, etkilenen erkeklerin oranında bir artış olduğunu ve artmaya devam ettiğini göstermektedir. Gonadal fonksiyon yaşılanma ile birlikte azalır ve bu durum "andropoz" olarak adlandırılır. Menapo-zun aksine testiküler fonksiyon tedricen azalır ve birlikte olduğu non-spesifik semptomlar eşlik eder.

Erkek fizyolojisi üzerinde hipogonadizm ciddi hatta bazen hasar verici etkiler gösterir. Bulgu ve belirtillerin tanımlanması oldukça zordur. Hastaların depresif hali, kas hacmindeki düşüş ve idrak süresinde azalma genellikle yaşılanmanın bir sonucu olarak değerlendirilir. Erkek hipogonadizmine libido kaybı, kas, vücut kitlesi, kemik dansitesi ve cinsel fonksiyonda azalma eşlik eder. Konsantrasyon güclüğü, aktivitelere ilginin azalması, uyku bozuklukları, irkilmeler ve depresyon durumu gibi davranış değişiklikleri olabilir. Hipogonadizm santral (hipotalamik veya hipofizer) veya testis kaynaklı olabilir.

Buna ek olarak, karaciğer sirozu, kronik böbrek yetmezliği, orak hücreli anemi, talasemi, hemokromatozis, HIV, amiloidoz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, kronik enfeksiyon ve enflamasyon-

lar, güç kaybına neden olan durumlar gibi bir takım sistemik hastalıklar da testosteron seviyelerini düşürürler. Total testosteron oranındaki düşüş yaklaşık her 10 yılda bir 110 ng/dl'dir. Serum testosteronu ile kitlesel taramalar pahalı olduğundan dolayı sadece replasman tedavisi düşünülen vakalarda yapılmalıdır.

Testosteron replasman tedavisinin hedefleri metabolik parametrelerin ögonadal duruma gelmesini sağlamaktır: cinsel fonksiyonu iyileştirmek; kas kitleşini artırmak; kemik mineral yoğunluğunu artırmak ve kırık riskini azaltmak; nörofizyolojik fonksiyonu artırmak (bilinc ve ruh hali) ve tüm yaşam kalitesini iyileştirmek. ABD'de rapor edilen osteoporotik kırıkların % 20'si erkeklerde meydana gelmektedir ve bunların çoğunda hipogonadizm mevcuttur. Ayrıca, testosteron replasmanının yaşlı erkeklerde büyümeye hormonu seviyelerini de iyileştirdiği ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı da ileri sürülmüştür.

Testosteron replasman tedavisinin endikasyonları tam olarak tanımlanamamıştır ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Cemiyeti tarafından son kılavuz 1996 senesinde yayınlanmıştır. Tam bir endikasyon olmadığı için, testosteron replasman tedavisi hekimin kararına kalmıştır. Azalmış libido, enerjik hissetmemeye durumu, kas kitleşinde azalma, azalmış virilizasyon ve osteoporoz veya düşük serum testosteron seviyesi ile birlikte semptomatik kemik kırıkları olan kişiler testosteron tedavisine

adaylardır.

Testosteron replasman tedavisi başlamadan önce hastalar mutlaka olabilecek riskler için araştırılmalıdır. Testosteron tedavisi için kesin kontrendikasyonlar bilinen veya şüpheli prostat kanseri, erkek meme kanseri, bilinen veya şüpheli testosteron tedavisindeki maddelerin allerjisi ve polsitemidir. Göreceli kontrendikasyonlar ise semptomatik benign prostat hiperplazisi (BPH), teşhis konmuş prostatkanseri olmasızın yüksek prostat spesifik antijen (PSA), obstrüktif uyu apneleri ve konjestif kalp yetmezliği ve hepatik veya renal durumlar gibi ödeme sebepler olacak hastalıklardır.

Testosteron tedavisinin potansiyel riskleri jinekomasti, akne, hematokritte yükselme (% 55) ve uykı apnesidir. Aynı zamanda testosteron replasman tedavisinin gizli prostat ade-nokarsinomunu da klinik olarak görür hale getireceği ileri sürülmüştür. Ayrıca bazıları testosteron replasman tedavisinin prostatın büyümemesini hızlandıracığı ve BPH'nin bulgu ve belirtilerini artıracığını ileri sürmüştür. Hemorajik karaciğer kisti, kolestatik hepatitis, hepatoselüler adenom ve karsinom, peliyöz hepatitis gibi hepatik yan etkiler özellikle oral 17-? alkile androjenler ile tedavi edilen kişilerde görülür. Testosteron uygulanması eritrosit kitleşini artırr. Hipogonadizmli yaşlı hastalarda ortalama hematokrit artışı % 7'dir. Bir çalışmada testosteron tedavisi alan hipogonadizmli hastaların % 24'ünde tedaviyi bıraktıracak

veya flebotomi gerektirecek düzeyde polistemi görülmüştür. İhtiyatlı olmak için hematokrit artışı % 50 veya üzerinde olduğu takdirde testosteron replasman tedavisini kesmek gerekmektedir. Kalp yetmezliği, felç ve uyku apnesi polisteminin komplikasyonları arasında sayılabilir.

Testosteron replasman tedavisine başlamadan önce hematokrit, PSA ve lipid değerlerinin ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Tedavi başlangıcından 3 ay sonra hematokrit ve lipid profili ölçülmeli, daha sonra senede iki kez olacak şekilde tekrar edilmelidir. PSA ise 3. ve 6. aylarda, daha sonra senelik olarak ölçülmelidir. İkinci Yıllık Andropoz Toplantısı'nda varılan karara göre PSA'daki yıllık 1.5 ng/ml veya daha fazla bir artışda test tekrarlanmalı, eğer mini-

mum iki yılda ortalama yıllık artış 0.75 ng/ml veya daha fazla ise veya PSA 4.0 ng/ml'nin üzerinde ise uroloji ile konsülte edilmelidir.

Hipogonadizm yaşlanmakta olan erkeklerde sık karşılaşılan problemlerden biridir ve yan etkileri oldukça tahrip edicidir. Testosteron replasman tedavisinin faydalari birçok hastada yararlı bulunmuştur, ancak bu tedavinin belirgin gerçek ve teorik riskleri vardır. Büyük klinik denemelerin sonuçlarının azlığından dolayı uzun dönem testosteron replasman tedavisinin riskleri ve faydalari kesin olarak belirgin değildir. Tedaviye başlamak için, muhtemel yararların tedavinin kesilmesini gerektirecek zararları aşip aşmadığını tespit etmek için hasta değerlendirilmelidir. Günümüzde testosteron rep-

lasman tedavisinin hastaya uygulanacak birçok şekli vardır. Bunlar arasında oral alkile edici ajanlar, enjeksiyon, transdermal yapışkanlar ve jeller sayılabilir.

Hasta yönünden uygun tedaviyi seçmek için birçok faktör gözönünde bulundurulmalıdır. Değişik testosteron replasman tedavi seçenekleri geliştirilip pazarda yerini aldıça, yan etkiler azalacak ve bu tedavi yaygınlaşacaktır. Bu da düşük testosteron seviyesi bulunan yaşlanmakta olan birçok erkeğin sessiz çığlığını çare olacaktır.

Çeviren:

*Yrd. Doç. Dr. Y. Atilla Aridoğan
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı*

Sigara içmenin insan semen parametreleri ve hormonları üzerine etkileri

*H. Trummer, H. Habermann, J. Haas ve K. Pummer
Human Reproduction 17(6): 1554-1559, 2002*

Sigara içimi erkeklerde sperm konstantrasyonunda azalma, düşük sperm motilitesi, morfolojik olarak normal sperm oranında rölatif azalma ve tüm bunların sonucunda subfertilite ile ilişkilidir. İnfertil erkeklerde sigaranın semen parametreleri üzerine olan etkilerini değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. Bu çalışmaların en büyük eksikliği hasta sayılarının yetersiz olmasıdır. Sigara hormon düzeylerine de etki ederek subfertiliteye neden olabilir. Testosteron düzeyleri sigara etkisiyle artabilir, azalabilir veya değişmeden kalabilir. Estradiol seviyeleri ise genelde yükselmektedir. Diğer çalışmalarla olan eksiklikleri tanımlamak (düşük katılımcı sayısı, sigara miktarının belirtilmemesi vb.) ve bunların üstesin-

den gelebilmek için çok sayıda infertil sigara içicinin serum parametrelerini ve hormon düzeylerini sigara içmeyenler ve eski içicilerle karşılaştırın, sigara dozunu belirten bu prospektif çalışma planlanmıştır.

En azından 1 yıldır infertilite şikayeti olan, ejakülat verebilen erkekler çalışmaya alınarak medikal hikaye, fizik muayene, hormon ve semen parametreleri ile değerlendirilmiştir. İnfertilite incelemesi yapılmadan 6 ay öncesine kadar sigara bırakınlar eski içici; 6 aydan uzun süredir sigara içenler ve halen içmekte olanlar sigara içici olarak kabul edilmiştir. Sigara içenler sigara sayısına göre hafif (10 tane/gün'den az), orta (10 tane/gün'den fazla), aşırı (20 tane/

gün'den fazla) içici olarak tanımlanmıştır. Androlog tarafından yapılan fizik muayene ile varikosel ihtimali ekarte edilip, testisler, duktus deferens ve epididimideki anormallikler kaydedilmiştir. LH, testosteron, prolaktin tüm erkeklerde, serbest testosteron ve estradiol bazı erkeklerde ölçülmüştür.

1104 erkek infertilite açısından değerlendirilmiştir. Bunların 517 tanesi sigara içen, 478 tanesi sigara içmeyen ve 105 tanesi eski içici olarak tespit edilmiştir. Semen analizleri açısından sigara içmeyenler ile içenler arasında anlamlı fark bulunmamış; ancak, eski içicilerde azoospermisin daha az sıklıkta olduğu tespit edilmiştir ($p=0.035$). 426 erkekte (%

38.6) genital hastalık hikayesi bulunmuştur. Bu hastalıkların sigara içenler ve içmeyenlerdeki dağılımı eşit bulunmuş; ancak, eski içicilerde genital hastalık oranı anlamlı olarak düşük olarak saptanmıştır ($p=0.0056$). 232 erkekte ciddi oligozoospermii ve azoospermii tanısı konulmuştur. Bunalın gruplara göre dağılımı; sigara içmeyenlerde 104 (% 20.1), eski içicilerde 23 (% 21.1) ve sigara içenlerde 105 (% 22) bulunmuştur. Genital hastalıkla kombine bulunan oligozoospermii ve azoospermii sigara içenlerde daha fazla bulunmakla beraber sigara içenlerle içmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Sigara içenler, içmeyenlere ve eski içicilere göre belirgin olarak genç idiler. Bu hastaların ejakülatlarda daha çok yuvarlak hücre saptanmış; LH-testosteron-serbest testosteron düzeyleri daha yüksek, prolaktin düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. Vücut kitle indeksi eski içicilerde diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. 478 içicinin 124'ü hafif, 244'ü orta, 110 tanesi ise aşırı içici idiler. Dişi partnerlerden 350 tanesinin sigara kullandığı, sigara kullanan erkeklerden 239 tanesinin eşinin sigara kullandığı saptanmıştır. Sigara içenlere göre içmeyenlerden ve eski içicilerden daha fazla sayıda erkeğin sonraki semen analizine katıldığı belirlenmiştir. Sigara içenlerden 14 tanesi sigarayı azaltmış, 15 tanesi ise tamamen bırakmıştır. Sigarayı azaltan ve bırakan bu erkeklerde serum testosteron düzeyleri sigara içenlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla 4.3 ng/ml ve 5 ng/ml).

1104 olguyu kapsayan bu çalışmada konvansiyonel semen parametreleri dikkate alındığında sigara içenlerle içmeyenler arasında bir fark tespit edilmemiştir. Yuvarlak hücre ve lökosit sayıları sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuş

olup bu bulgu daha önce yapılan çalışmalarla da korele idi (Close ve ark. 1990).

Parry ve ark. infertil sigara içicilerinin ejakülatlarda lökosit sayılarında artış eğilimi olduğunu ve sigara içenlerde periferik kan örneklerinde lökositlerde yükselme bulunuğunu rapor etmişlerdir. Sigara içiminin kemik iliğini aktive ediyor olabileceği ve kan lökositlerinin sigara içimiyle ilişkili olarak kronik akciğer inflamasyonu gelişimine yardımcı olduğu spekulasyonları da vardır (Van Eeden ve Hogg 2000). Sigara içenlerde semendeki lökositleri aktive eden mekanizma ise henüz bilinmemektedir.

Lökositler semendeki reaktif oksijen örneklerinin (ROS) major kaynağıdır ve yükselmiş lökositler reaktif oksijen örneklerinin oluşumuyla fertiliteti bozabilirler (Ochsendorf 1995). ROS oksidasyon nedeniyle sperm DNA'sı ve membran fosfolipidleri için zararlıdır. ROS'un sigara içenlerin semenlerinde artıp artmadığı ile ilgili çalışmalar henüz yapılmamıştır.

Sigaranın genital hastalıkla birlikte (örn. varikosel) insan semen kalitesini bozan bir kofaktör olduğu önceden rapor edilmiştir (Klaiber ve ark. 1987). Çok kapsamlı olmayan o çalışmada varikoseli olan sigara içicilerinde orantısız derecede yüksek oligozoospermie rastlanmıştır. Weigert ve ark. (1999) kadın sigara içicilerinde prolaktin düzeylerinin azaldığını rapor etmişlerdir. GH3 pituiter hücreleri kullanılarak yapılan bir çalışmada da sigaranın prolaktin salgılayan hücrelerde down regulasyon yaptığı gösterilmiştir (Coleman ve Bancroft 1995). Bu prolaktinin sigara içenlerde niçin düşük olduğunu açıklayabilir. Düşük prolaktin düzeyinin insan semen kalitesi üzerine etkisi belirsizdir.

Önceki çalışmalarda testosteronun belirgin şekilde arttığı, azaldığı veya değişmediği belirtilemiştir (Vine 1996). Sigara içen kişilerde testosteron düzeyleri anlamlı olarak yükseldiğini belirten çeşitli çalışmalar mevcuttur (Vogt 1986 ve Field 1994). Sigara içenlerdeki anlamlı derecede yükselmiş LH düzeyi Leydig hücrelerinin santral aktivasyonunu düşündürmektedir ve bu artmış testosteron, serbest testosteron düzeylerini açıklar. Sigaranın LH, testosteron, serbest testosteron düzeylerini bizzat yükseltip yükseltmediği veya yükselmiş hormon düzeylerinin sigara içimini arttırıp arttırmadığı sorusu henüz açıklanamamıştır.

Sigara dumanı malign ve teratojendir ve fertiliteyi ileri derecede etkileyebilir. Her sigara içen kişi, özellikle hamilelikte planlanıysa, sigara bırakma konusunda ikna edilmelidir. Sigara dumanı çok sayıda toksin içermektedir ve bunlar her iki sekste de fertilité üzerine olumsuz etkilere sahiptir.

Sonuç olarak konvansiyonel ejakülat parametreleri (sperm konsantrasyonu morfoloji ve motilite) açısından sigara içenler, içmeyenler ve eski içiciler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Azoospermii eski içicilerde diğer iki gruba göre daha sık görülmektedir. Yuvarlak hücreler ve lökositler sigara içenlerin ejakülatlarda sigara içmeyenlere ve eski içicilere göre anlamlı olarak artmıştır. Lökositler ROS ürettiğinden bu sigara içenlerde fertilité gelişmesine yardımcı olur. Çalışmamızda aynı zamanda sigara içenlerde serum testosteron, serbest testosteron ve LH düzeylerinde artış, prolaktin düzeylerinde ise azalma gözlemlenmiştir.

**Uz. Dr. Murat Çakan ✓
SSK Ankara Eğitim Hastanesi
2. Üroloji Kliniği**

Sıçan vajinası düz kas sfinkterinin morfolojik ve fonksiyonel karakteristik özellikleri

Int J Impot Res 14: 271-282, 2002

A. Giraldi, P. Alm, V. Werkström, L. Myllymäki, G. Wagner, KE. Andersson

Kadınlarda seksüel uyarılma sırasında, fiziksel ve fizyolojik uyarı sonucu oluşan lubrikasyon, cinsel aktivitede en önemli basamaktır. Erkeklerdeki gibi, vajina ve düz kastaki relaksasyon vaginal kan akımı artışına, vazokonjesyon ve vagina lümenine sıvı sızmasına neden olur.

L-arginin/ NO sisteminin penis düz kas regülasyonundaki rolü iyi bilinmesine rağmen, kadın genital sistemindeki rolü tam aydınlatılmıştır. Kadın seksüel uyarılmasındaki transmiterler hakkında çok az bilgi mevcuttur. Vagina ve damarları çeşitli otonomik sinir lifleri tarafından inerve edilir.

Burada noradrenalin ve asetilkolinin yanında nonadrenerjik-nonkolerjik (NANC) transmiter ve modülatörler de rol oynar. Etkin NANC transmiter/modülatorlar arasında vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), nitrik oksit (NO), nöropeptid Y (NPY), kalsitonin gen related peptid (CGRP), substans P, hipofizer adenilat siklazaktive polipeptid (PACAP), helospectin ve peptid histidin methionin (PHM) bulunur.

Vajinal düz kas regülasyonunda bu sistemlerin rolülarındaki bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı; sıçan vaginasındaki adrenärjik-kolinerjik ve nonadrenerjik-nonkolerjik (NANC) transmiterler hakkında bilgi sahibi olmak ve vagina düz kasındaki in vitro fonksiyonel çalışmalar ile NO sistemi ile ilgili adrenerjik-kolinerjik ve NANC mekaniz-

maları ortaya çıkarmaktır.

Çalışmada Sprague Dawley cinsi sıçanlardan elde edilen vajinal doku, protein gen product 9.5 (PGP), synaptophysin (Syn), tirozin hidrosilaz (TH), vesiküler asetilkolin transporter (VACHT), NPY, NOS, VIP, CGRP, PACAP ile işaretlenmiştir.

Vajina duvarı distalden başlayarak sirküler olarak kesilmiş ve hazırlanan kesitler ile organ banyolarında çalışılmış ve immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuçlar

Paravajinal doku: PGP-, NOS-, TH-, VIP-IR (immunreaktiv) ve AChE-pozitif sinir gövdeleri bulunmuştur. PGP- ve NOS-IR sinir gövdelerine fazla sayıda, CGRP-IR az sayıda rastlanmış, Syn-, VACHT-, NPY- ve PACAP-IR sinir gövdelerine hiç rastlanmamıştır.

Düz kas duvarı: Vajinal duvarı oluşturan düz kas liflerinde PGP-, Syn-, VACHT-, NOS-, NPY-, CGRP, TH-, PACAP- ve VIP-IR ve AChE-pozitif sinir terminalleri gözlenmiştir. İnervasyon distal vajinada daha belirgindir ve PGP- ve Syn-IR terminalleri en sık görülendir.

Düz kas tabakası distalde kalın, üst bölgelerde incedir. Vajinal orifis çevresinde düzkas dokusu sifinktere doğru daha kalındı. Sfinkterde PGP- ve NOS-IR variköz terminalleri

fazla miktarda gözlemlenmiştir.

Mukoza: Vajinanın distal yarısında, epitelin hemen altında PGP-IR variköz terminaller fazla, NOS-, PA-CAP-IR ise az bulunmuştur. Tersine, epitel ile ilişkili Syn-, VACHT-, VIP, NPY-, Th- ve CGRP-IR ve AChE-pozitif terminaller gösterilememiştir. Proksimal vajinada ise epitel ile ilişkili hiçbir sinir lifi saptanmamıştır.

Arterler: Vaginal arterleri saran pleksuslar değişik büyülüklütedir. VACHT-, NOS-, VIP-, TH-, NPY-, PGP- ve Syn-IR ve AChE-pozitif pleksuslar fazla, CGRP-, ve PA-CAP-IR pleksuslar az bulunmuştur.

Double immunolabelling ile yapılan çalışmalarda; arter ve düz kaslarla ilişkili pleksuslarda VACHT-ve NOS, VACHT-ve VIP-, NOS-ve PACAP-, VACHT-va PACAP- ve NOS- ve VIP-IR terminleri arasında eşleşen profiller gözlemlenmiştir.

Buna rağmen VACHT- veya NOS-IR ile NPY-IR terminalleri arasında daha az ilişki olması, NPY-IR terminallerinin çoğunun VACHT- veya NOS-negatif olduğunu gösterir. Bu yöntem ile vajinanın değişik bölgelerinde hiçbir farklılık saptanmamıştır.

Fonksiyonel çalışma sonuçları: İsole distal vagina dokularında, elektriksel field stimulasyon (EFS) ile sıklığa bağlı kontraksiyonlar elde edilmiş, bu kontraksiyonlar sildenafil, tetrodotoxin (TTX) ve fentolamin ile

azalmıştır. Norepinefrin (NA) ile kontrakte edilen dokularda EFS sıklığı bağlı relaksasyon oluşturmuştur.

Dokularda NOS inhibitörü NG-nitro L-arginin, TTX veya soluble guanilat siklaz inhibitörü, ODQ, uygulanması ile EFS relaksasyonu ortadan kaldırılmıştır. NA ile prekontrakte edilen dokularda sildenafil ile birlikte EFS uygulandığında relaksasyon artmış ve süresi uzamıştır.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, vaginal düz kas hücreleri adrenerjik, kolinergic ve NANC mediatörler ile regule edilmektedir. Ayrıca ilk kez vaginanın distal kısmındaki sfinter yapısının morfolojik farklılığını tanımlanmış, bu bölümdeki sirküler kas tabakasının vaginanın diğer bölgelerinden daha kalın olduğu gösterilmiştir.

Bu sfinkter yapısı başta NOS-IR sinirler olmak üzere çok çeşitli sinir

terminalleri tarafından inerve edilir. Distal vaginada bol miktarda NOS içeren sinir olması NO sisteminin vagina düz kas fonksiyonu regülasyonunda etkili olduğunu gösterir.

Vaginal arterlerin farklı tip sinir pleksusları tarafından çevrelenmesi bize vaginal kan akımı regülasyonunda ve aynı zamanda vaginal lubrikasyonda adrenerjik, kolinergic ve NANC mediatörlerin rolü olduğunu göstermiştir.

Distal vagina NA ve karbakol ile kontrakte edilebilir. Sildenafil ise doza bağlı olarak NA ile prekontrakte edilen dokularda relaksasyon sağlar. EFS, α -adrenorezeptör ilişkili kontraksiyon yapar ve bu kontraksiyonda sildenafille doza bağlı inhibe edilir.

EFS ayrıca nitrerjik sistem aracılığı ile NANC relaksasyona sebep olur. Bu ise NOS-inhibitör-L-NOARG ile

bloke edilebilir veya sildenafil ile arttırılabilir.

Ayrıca EFS nin neden olduğu relaksasyonun ODQ ile bloke edilmesi cGMP yolunun burada etkin olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; sıçan vaginal sfinkteri adrenerjik, kolinergic ve NANC mediatörler içeren sinir lifleriyle inerve edilir. L-arginin-/NO-sistemi vaginal düz kas regülasyonu, vaginal kan akımı regülasyonunda önemli rol oynar. Vaginal lubrikasyon ve relaksasyonda etkili nörotransmitterler hakkında edinilen bilgiler sayesinde kadın seksüel disfonksiyonunun farmakolojik tedavisinde yeni ilaçlar geliştirilebilir.

Yrd. Doç Dr. Engin Kandıralı
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
İzzet Baysal Tip Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Androjen yetersizliği ve kadın seksüel disfonksiyonunda dehidroepiandrosteron ile yapılan androjen replasman tedavisi

Munarriz R, Talakoub L, Flaherty E, Gioia M, Hoag L, Kim N, Traish A, Goldstein I

Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

Guay A, Labeylinic, Peabody, Massachusetts, USA

Spark R, Beth Israel Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Journal of Sex & Marital Therapy 2002

Kadınlarda seksüel disfonksiyon sık olmasına rağmen (Laumann, Paik & Rosen 1999), hormonal tedavi sonuçları konusunda sınırlı bilgi mevcuttur. Çeşitli tedavi seçeneklerini dikkate almadan önce klinikyenler uygun fizyolojik ve psikolojik tanı değerlendirmelerini kullanmalıdır. Seksüel yakınımanın doğasını daha iyi anlayabilmek amacıyla tam bir hikaye ve fizik muayene sonrası sek-

süel sıkıntı derecesi (female distress scale-FDS) ve kadın seksüel fonksiyon indeksi (female seksüel function index-FSFI) gibi anket formları da doldurulmalıdır. Laboratuar testleri; total testosteron, free testosteron, seks hormonu bağlayıcı globulin, DHEA, DHEA-S, androstenedion, estron, estriol, LH, FSH ve prolaktini içermelidir. Ek olarak seksüel stimulasyon sırasında genital

duyu ve kan akımı değişiklikleri de ölçülebilir.

Bu tanışal değerlendirmeler kullanılarak, semptom ve laboratuar sonuçlarına göre bir bayan hasta grubu oluşmuş; kişisel sıkıntıya yol açan devamlı veya aralıklı istek, uyarılma ve orgazm bozukluğu, seksüel stimulasyon sırasında azalmış genital duyu ve kan akımı düzeyleri, normal

östrojen seviyeleri, azalmış androjen seviyeleri. Bu bulgulara sahip kadınlar androjen yetersizliği ve seksüel disfonksiyon olarak kabul edilmiş. Bu gibi vakalarda oral testosteron±östrojen, sublingual testosteron, topikal testosteron, IM testosteron, SC testosteron veya DHEA implantı gibi bir grup androjen replasman tedavi seçenekleri mevcuttur. Medikal tedaviye ek olarak psikolojik destek de gerekebilir.

Bu çalışmanın amacı adrenal bezlerde 19 C'lu bir androjen prekürsörü olan DHEA'nın androjen replasman tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliğinin retrospektif olarak araştırılması.

Androjen yetersizliği ve seksüel disfonksiyon tanısı almış kadınların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiş. Azalmış cinsel istek arzu ve/veya orgazm şikayeti olan, normal estrone ve estriol seviyelerine sahip olup total, free testosteron ve DHEA seviyeleri normalin altında veya 1/3 alt seviyede olan seksüel disfonksiyonlu kadınlarda androjen yetersizliği tespit edilmiş.

En yüksek androjen seviyelerinin mid-sıklıkta olduğu bilinmesine rağmen seks steroid örneklemesi menstrual siklusun herhangi bir spesifik zamanına göre regule edilmemiş (Abraham, 1974, Davis, 1999).

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde sıralanmıştır; androjen yetersizliği tanısı almış olmak, en az 3 ay 50 mg/gün DHEA tedavisi kullanmış olmak, tedavi öncesi ve sonrası FDS ve FSFI anket formlarını cevaplamış olmak.

Kişisel sorunları veya çeşitli sağlık nedenleri bulunan, hamile olan, DHEA'nu günlük kullanamayan,

primer seksüel disfonksiyon şikayetini disparoni veya vaginismusu olanlar çalışmadan çıkarılmış. Doğum kontrol yöntemi kullanmak veya hormon replasman tedavisi almak çalışmadan çalışma kriteri değilmiş.

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla iki adet anket formu kullanılmış; SDS (0-48 arası puanlama, düşükten yükseğe doğru distress). FSFI (0-95 arası puanlama, düşükten yükseğe doğru fonksiyon, soru başına 5 puan, istek soruları 1-2, uyarılma soruları 3-6, lubrikasyon soruları 7-10, orgazm soruları 11-13, tatmin soruları 14-16 ve ağrı soruları 17-19) DHEA ile yapılan androjen replasman tedavisinin klinik amacı; androjen seviyesini normal aralığın yarısının üzerine çıkarılması.

Çalışma 113 kadın içermektedir (ortalama yaşı: 43.5 ± 10 yıl). Klinik semptomların ortalama süresi 10.2 ± 9.4 yıl olmuştur. Çalışma öncesinde total testosteron seviyesi hastaların % 84'ünde, free testosteron seviyesi % 65'inde, DHEA seviyesi % 73'ünde, DHEA-S seviyesi ise % 92'sinde normal seviyenin altında veya alt 1/3 aralığta bulunmuştur. Tedavi öncesi ortalama SDS skoru 35.7/48, ortalama FSFI skoru ise 41.3 ± 18.9 (istek 3.3/10; uyarılma 6.9/20; lubrikasyon 10.0/20; orgazm 5.7/15; tatmin 6.2/15 ve ağrı 9/15) olarak ölçülmüş.

Toplam 111 kadın 50 mg/gün, kalan 2'si 25 mg/gün DHEA tedavisi almış. Ortalama DHEA tedavi süresi 4 ± 2 aymış. Tedavi sonrası total testosteron seviyesi hastaların % 65'inde, free testosteron seviyesi % 81'inde, DHEA seviyesi % 63'ünde ve DHEA-S seviyesi ise % 72'sinde normal aralığın orta veya üst 1/3 seviyesine çıkmış. Tedavi sonrası ortalama SDS skoru 19.6/48 ortalama FSFI skoru ise 67.7 ± 16.1 (istek 5.9; uyu-

rılma 14.3; lubrikasyon 14.6; orgazm 11.5; tatmin 12.2 ve ağrı 9.2) olarak ölçülmüş.

DHEA tedavisinin yan etkileri yüzde killanma % 11, kilo artışı % 7, acne % 5, geçici göğüs hassasiyeti % 1, saç dökülmesi % 1, rash % 1 olarak rapor edilmiş.

Retrospektif, non-plasebo kontrollü bu çalışmada görülmüştür ki; 50 mg/gün DHEA ile yapılan androjen replasman tedavisi free ve serbest testosteron DHEA ile DHEA-S seviyelerini ciddi oranda artırmaktadır ($p < 0.0001$). Androjen seviyeleri normalin üst yarısına çıkan kadınlarda SDS ve FSFI skorlarında seküel fonksiyonda gelişme gözlenmiştir ($p < 0.05$). Hastalarda androjen seviyesi fizyolojik seviyenin üzerine çıkmamış.

Androjenlerin seksüel istek ve uyarıma üzerine olan etkileri uzun süredir bilinmemektedir (Davis 1999). Son çalışmalarla androjenlerin genital diiz kas relaksasyonunda da rolü olduğu belirtilmektedir. Ayrıca genital duyunun duyarlılığın korunmasında ve/veya duysal reseptör bütünlüğünün sağlanmasında da rolleri olabileceği söylemektedir. Dolayısıyla androjen eksikliği seksüel fizyoloji, istek, uyarılma ve orgazm üzerine multifaktöryel yan etkilere neden olmaktadır.

Son söz olarak multifaktöryel seksüel disfonksiyona sahip kadınlarda DHEA ile yapılan androjen replasman tedavisinin seksüel distresi azaltmakta yararlı bir seçenek olacağı söylenebilir.

Op. Dr. Memduh Aydın ✓

Dr. Tuncer Şenkul ✓

Taksim Eğitim ve Araştırma Hast.

Üroloji Kliniği

Peyronie hastalığının oral tedavisi

LA Mynderse and M Monga

Department of Urology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; Department of Urologic Surgery, University of Minnesota, USA
International Journal of Impotence Research, 2002-14, 340-344

GİRİŞ

Peyronie hastalığı % 1-3 erkeği etkileyen bir hastalıktır. Peyronie hastalığı penisin benign bir hastalığı olup, corpus kavernosumun tunica albuginea liflerinin travmaya bağlı ayrışmasıyla meydana gelir. Hastaların % 75'i 45-65 yaş arasındadır.

Peyronie hastalığı hipertansiyon ve diyabet gibi durumlarla bağlantılıdır. Peyronie hastalığı, Dupuytren hastalığı (palmar aponevroz), Leddehose hastalığı (plantar aponevroz), Paget hastalığı ile ilişkilidir. Peyronie hastalığının immunolojik bir komponenti bulunmuştur. Bu bağlantılar bu hastalıkta oral sistemik tedavinin kullanılmasını desteklemektedir.

TARIHSEL PERSPEKTİF

Tarihte civa ve mineral suyu, potasyum iodine, bromide ve hipertermi, sülfür, bakır sülfate, salisilat, östrojenler, thiosinamin, disodyum fosfat asidifikasyonu, arsenik, fibrinolisin ve süt gibi maddeker oral ve topikal tedaviler olarak Peyronie hastalığında tavsiye edildi. Birçok tarihsel bir olay, Hodgkin hastalığında kullanılan sitotoksik alkilleyici bir ajan olan prokarbazin (Natulan)'ın erken başarısıdır. Dupuytren kontraktürü tedavisindeki başarının teşviğiyle yapılan bir seri çalışmada, tespit edilen plaklara ilaç uygulamalarıyla yarıdan fazla remisyona sağlandığı rapor edildi. Bu olumlu çalışmalar daha sonra azospermiyle sonuçlanan testiküler germinal epitel üzerine toksisite bildiren raporlarla karşılandı. Birçok çalışma vitamin E ve kolçisinin hayvan modellemeindeki yara dokusunda ve benzer şekilde skleroderma, fleksor tendon adezyonu ve üretral striktür hastalığında kollojen yapısında değişiklik yapma yeteneğine sahip olduğunu gösterdi. Kabul edilen hipotez bu hastalarda zayıf çapraz bağlar yapmış kollojenin, kollegenaza

hassas olduğu ve kolçisinin bu kollojenazı aktive ettiğidi. Peroperatif kolçisinin eksize edilen kelloitte yeni keloid oluşumunu azalttığı gösterildi. Potaba gibi immünomodülatör ajanlar tunika albuginea ve korpus kavernozumdaki areolar dokudaki inflamatuar reaksiyonlarla savaşmak için kullanıldı. Literatürün gözden geçirilmesinde, hastalığın tedavi öncesi ve sonrası şiddetinin belirlenmesinde kullanılacak ve objektif olan parametrelerle ulaşılabilirdir. Uygun oral tedavi inflamatuar değişiklikler (ağrı, duyarlılık) kadar fibrotik deformitelein (palpable plak, kurvatür) tedavisinde başarılı olmalıdır. Bizim literatür araştırmamızda bu üstünlük nadiren görüldü. Bu literatürde vitamin E, potaba, kolçisin ve tamoksifen gibi çağdaş tedaviler incelenecuk. Ne yazık ki bu çalışmaların çoğu randomize olmayan ve kontrollsüz çalışmalarıdır. Az sayıdaki placebo çalışmalarında % 75 ağrıda iyileşme, % 42 penil kurvatürde düzelleme ve % 25 plak boyutunda azalma ve bu durum kontrollsüz çalışmaların yorumlanmasında tedbirli olunmasını gerektirmektedir.

VİTAMİN E

Vitamin E gibi antioksidanlar fibrozisi öner. Peyronie hastalığında vitamin E'nin kullanımıyla ilgili ilk çalışmalar da, % 78 hastada penil kurvatürde azalma ve % 91 hastada plak boyutunda azalma bildirilmiştir. 1952 ve 1982 arasında yayınlanmış literatürlerin incelenmesinde % 0-70 arasında cevap oranı ile karşılaşıldı. Devine ve arkadaşları vitamin E ile plaklarda % 20 ve penil kurvatürde % 33 gerileme bildirdiler. Daha geniş bir grubun ek takipleriyle daha sonraki sonuçlarında % 99 hastada ağrıda azalma olurken % 70 hastada objektif gelişme saptanmadı. Pryor ve Farnell vitamin E kullanan % 35 hastada penil ağrıda azalma görürken, plak boyutu veya penil kurvatürde minimal etki gözle-

di. Gelbard ve ark. hastaları, hastalıklarını algılamalarıyla ilgili sorular içe-rengen anketlerle değerlendirildi. Vitamin E kullanan ve kullanmayan hastalarda sırasıyla genel iyileşme % 22'e % 19, kurvatürde gerileme % 11'e % 11 veya ağrıda gerileme % 53'e % 44 bulunarak bir fark gözlenmemiştir.

POTABA (potayum para-amino-benzoate)

Potaba, skleroderma, dermatomiyozit, morpheo, pulmoner fibrozis ve Peyronie hastalığı gibi kronik inflamasyon ve fibrozis ile karakterize birçok durumda kullanılmıştır. Potaba anomal fibroblast proliferasyonu, asit mukopolisakkarit ve glikozaminoglikan sekresyonunu inhibe eder. Potabanın antiinflamatuar aktivitesi, myeloperoksidaz yolunda aktive olmuş granülositler ile oluşturulan biyotransformasyona dayanmaktadır. En az 3 ay Potaba kullanmış 1854 erkeğe yapılan ankette, Hasche-Klunder hastaların % 69'unda düzelleme, % 13'ünde kür bildirdi. Ne yazık ki bu çalışmaların hiçbir placebo kontrollü değildi ve tedavi öncesi ve sonrası açı ölçüleri ve plak boyutlarını içermiyordu.

Carson retrospektif olarak en az 3 ay Potaba tedavisi kullanmış ve ortalama 14,4 ay takip edilmiş olan 32 hastayı incelemiştir. Penil rahatsızlıkta % 44, plak boyutunda % 56 ve penil açılanmadada % 58 iyileşme bildirilmiştir. Ortalama iyileşme süresi 4,2 ay bulunmuş ve genç, daha kısa süreli hastalığı bulunanların tedaviye daha iyi cevap verdiği tespit edilmiştir. Bu çalışma kontrollsüz ve retrospektif olmasına rağmen Peyronie hastalığının medikal tedavisinde Potabanın potansiyel rolü bulunduğu göstermektedir. Potabanın yüksek maliyeti, sık kullanılma gerekliliği ve ciddi gastrointestinal yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır.

KOLŞİSİN

Kolşisin Colchicum autumnale'den elde edilen bir alkaloiddir. Primer fonksiyonu mitoz sırasında mitotik içgi cisimlerin oluşum ve fonksiyonunu inhibe eden tubuline bağlanmaktadır. Yalnız kolşisinin mikrotübüllere etkisi birçok diğer hücre fonksiyonunu etkilemektedir. Prokollogen, fibroblastların granüllü endoplazmik retikulumunda (GER) sentez edilir. Daha sonra hücre yüzeyine veziküler transportundan önce prokollogen peptid ile kollojene dönüştürülerek üzere golgi cismine taşınır. Mikrotübüller, bu transsellüler transportu sağlar ve kolşisin bu mikrotübüller yapıya ve fonksiyona etki eder. Mikrotübüller fonksiyon aynı zamanda inflamatuar cevapta fagositik aktivite içinde önemlidir ve olasılıkla kolşisinin antinflamatuar etkisini açıklar. Kolşisin, inflamatuar sitokin sekresyonunu inhibe eder, monosit ve nötrofillerdeki fosfolipaz A2'yi inhibe ederek eikosonoidlerin oluşumunu engeller. Peyronie plakları ve onun yanındaki sağlam tunika albugineadan yapılan hücre kültürlerinde kolşisinin fibroblast proliferasyonunu "invitro" olarak inhibe ettiği gösterildi. El-Sakka ve ark. Peyronie hastalığı modeli olan hayvanlarda kolşisinin etkilerini incelediler. Kolşisin tedavisi alan hayvanların tunika albuginealarında daha az kollojen depozitleri olduğunu gösterdiler. Kolşisinle yalnız erken tedavi başlangıcında elastik liflerde azalma ve TGF- β 1 protein ekspresyonunda azalmanın olduğu gösterildi. Özet olarak, kolşisin peyronie hastalığının hem inflamatuar hem kollajen üretimi (fibrotik) fazlarına etki eder.

Akkuş ve ark. ortalama 9 aylık oral kolşisin tedavisi ile % 78 hastada ağrıda azalma, % 26 hastada penil kurvatürde belirgin azalma ve ek olarak % 11 hastada penil kurvatürde hafif azalma bildiriler. Çalışma objektif cevabı belirlemek için intrakavernöz enjeksiyonla ultrasonografik olarak plak boyut ve penil açılanmanın ölçüldüğü ilk çalışmadır. % 33 hastada gastrointestinal yan etkiler (ishal, bulantı) oluşurken yalnızca % 17 tedaviye devam etmemiştir.

Kadioğlu ve ark. hastalığın akut faz ev-

resinde (ortalama 5.7 ay) oral kolşisin etkinliğini değerlendirdi. % 95 hastada ağrı kayboldu. Intrakavernöz enjeksiyonla penil kurvatürde objektif ölçülerle iyileşme yalnızca % 30 hastada görülenken, % 22'sinde daha sonra kötüleşme görüldü. Günlük 0.5 mg ile başlanıp günde 2 kez 1 mg artırılarak uygulanan kademeli doz arttırımı protokolü gastrointestinal yan etkileri yüzünden tedaviye devam etmeyen sadece % 2 hastada iyileşme sağladı. Tedavi süresi 3-6 aydır. Kısa süredir hastalığı olan, erektil disfonksiyon olmayan ve kurvatürü 30 de-receden küçük olan hastalar tedaviye daha iyi cevap verdiler.

TAMOXİFEN

Tamoxifen desmoid tümör tedavisinde etkinliği kanıtlanmış nonstreoidal bir antiöstrostojendir. Tamoxifenin inflamatuar cevaba etkisinin fibroblastların TGF β 1 sekresyonunun modülasyonu ile olduğu inanılıyor. TGF β 'nın monositlerin kimyasal çekim, sitokin üretiminin kontrolü ve anjiyogenesis oluşturmazı gibi bir seri kompleks aktivitesi için gerektiği gösterilmiştir. Ek olarak TGF β bağ doku matriksinin sentezini stimüle ederken aynı zamanda matriks eritici proteazların sentezini baskılar.

Üç ay boyunca günde 2 kez 20 mg tamoxifenle yapılan daha önceki bir çalışmada ağrıda % 80, plak boyutunda % 34 ve penil kurvatürde % 35 azalma bildirilmiştir. Kısa süreli (4 aydan az) hastalığı olan hastalarda plak boyutunda daha iyi gerilemeler sağlandı. Maksimum cevap 6 haftalık tedavide elde edildi. Sellüler inflamasyonun derecesi tedaviden 12 ay önce plak biyopsileriyle tespit edildi. İnflamatuar infiltrasyonu olan hastalar olmayanlara göre tamoxifen tedavisine daha iyi yanıt verdi (% 0 - % 75). Nadir randomize, plesobo kontrollü çalışmaların birinde, Teloken ve ark. tamoxifen ve plesobo gruplarında ağrı % 67'e % 75, plak boyutu % 31'e % 25 veya penil kurvatür % 46'ya % 42 iyileşmelerinde belirgin fark bulamadılar. Intrakaveröz enjeksiyonu takiben ultrasonografik olarak yapılan plak boyutu ve penil kurvatür ölçümelerinde belirgin fark bulunmamıştır.

DİĞER ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİLERİ

Nonstreoid antiinflamatuar (NSAİ) ajanlar peyronie hastalığının inflamatuar fazını etkileyebilir. El-Sakka ve ark. peyronie hastalığı hayvan modelinde ibuprofen etkisini incelediler. TGF β 1 ekspresyonu, elastik lif fragmantasyonu veya kollojen birikimine bir etkisi görülmemiştir. Histolojik olarak tunika albuginea ve korpus kavernoza arasındaki areolar dokunun incelenmesinde özellikle fibroz plak çevresi ve granülasyon bölgelerinde mast hücre konsantrasyonunda artış görüldü. Bu durum erken evre peyronie hastalığında medikal tedavinin mast hücre aktivasyonu ve proliferasyonun baskılamasının yararlı olabileceğini gösterdi.

SONUC

Randomize, çift kör, plesobo kont-rollü dizaynları ve tedavi öncesi/ sonrası visüel analog ağrı skalaları, standardize seksüel anketler plak boyutu ve açı derecesi, objektif ölçümler ile yapılan uzun süreli çalışmalar gerekmektedir. Oral tedavinin peyronie hastalığının gelişimini engellemesi plak maturasyonunu 12-18 ayları ile sınırlı olup bu sürede penil ağrı ve endurasyon (örn. inflamatuar faz) gitikçe ortadan kalkar. Bir kere oturmuş ağrısız penil kurvatür oluşduğunda oral tedaviyle ölçülebilir başarı elde etme olasılığı sınırlıdır. İnflamasyon ve yara iyileşmesinin moleküller biyolojisi açıklandığında, şüphesiz peyronie hastalığının yeni tedavi yöntemleri bulunacaktır. Spontan rezolusyon oranlarının çok değişken olması nedeniyle oral tedavi sonuçları mevcut olan plesobo kontrollü çalışmalar ile karşılaştırılmalıdır. İntralezyoner tedaviler veya cerrahi yöntemlerin alternatiflerine rağmen birçok hasta oral tedavinin başlangıç denemelerini tercih edecektir.

**Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan✓
Dr. Taylan Oksay✓
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Uroloji Bölümü**

Ereksiyonun moleküler mekanizması

*Yrd. Doç. Dr. Hakan Kılıçarslan
Cumhuriyet Ünv. Tıp Fak. Uroloji AD*

Santral nöromediatörler ve hormonlar

Dopamin

Hücreleri, ventral tegmentum, substantia nigra ve hipotalamusda bulunur. Portal hipofizer damarlara geçenek prolaktin sekresyonunu inhibe eder. D1-5 reseptörleri tanımlanmıştır. Apomorfin, D1 ve D2 res uyararak seksüel uyarı olmaksızın penil erekşiyona neden olur. Apomorfinin ratlarda yapılan bir çalışmada paraventriküler nükleusa (hipotalamus) verilmesi penil erekşiyona neden olmuştur. İntrakavernoza basıncı artırıcı etkisi esas D2 res aktivasyonuna bağlıdır. Yaşlı ratlarda santral ve periferal uyarı azalarak, apomorfine erektil yanıt, korpus kavernoza ve dorsal sinirdeki VIP ve NOS azalmıştır. D1 reseptörleri, düşük dopaminerjik uyarı ile erekşiyonu artırırken D2 reseptörlerinin, yüksek ve uzun süreli uyarıması seminal emisyonaya neden olur. Paraventriküler alanda (PVA) dopaminerjik nöronların, oksitosinerjik nöronları aktive ederek oksitosin salınımı ile erekşiyon oluşturduğu söylennmektedir. D agonistleri (apomorfin, pergolide) ve uptake inhibitörleri (nomifensin, bupropion) seksüel gücü artırmaktadır. D2 res selektif uyarılması (apomorfin, quinelorane) seksüel isteği artırıldığı gösterilmiştir.

Serotonin (5-HT)

Hücreleri, rafe nükleusta, hipotalamus, limbik sistem, neokorteks ve

spinal korddadır. 5-HT 1-7 reseptörleri tanımlanmıştır. 5-HT 1 A,B,D,E ve F, 5-HT 2 A,B,C, 5-HT 5 A,B alt tipleri gösterilmiştir. Seksüel fonksiyonları inhibe edici ve güçlendirici etkileri vardır. 5 HT-1 A agonisti: erektil aktiviteyi inhibe, ejakulasyonu aktive eder. 5 HT-2 C res uyarılması: erekşiyon, 5 HT-2 agonisti: emisyon ve ejakulasyonu kolaylaştırır.

5 HT-2, 5 HT-2 C uyarılması oksitosin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir.

5 HT'nin seksüel kontrolde inhibitör transmitter olduğu kabul edilir Fenfluramin (5HT salınımı) ile libido baskılanırken, Buspiron (5HT nöron inhibitörü) ile libido artmaktadır. Bazı selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRIs) ile ilgili impotans bildirilmiştir. SSRIs; Paroxetin, citalopram sık kullanılanlardır. Ratlarda Paroxetin penil nNOS protein ekspresyonunu inhibe ederek erektil cevabı baskılamaktadır.

Norepinefrin

Hücreleri; lokus sōroleus, pons (A5 katekolaminerjik hücre grubu) ve medullada, aksonları; paraventriküler, supraoptik, hipotalamus, talamus ve neokortekstadir. Santral NE seksüel fonksiyonlar üzerine pozitif etkili gibi görülmektedir. İnsan ve ratlarda; NE salınımının klonidin (α_2 adrenerjik agonist) ile inhibisyonu seksüel aktiviteyi azaltmakta, Yohimbin (α_2 adrenerjik antagonist)

ise artırmaktadır.

Opioidler

Endojen opioidlerin seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi bilinmemekte birlikte mekanizması açık değildir. Ratlarda, düşük doz morfin MPOA enjeksiyonu seksüel davranışını artırmakta, yüksek dozda ise penil erekşiyon, oksitosin veya apomorfin ile olan seksüel istek azalmaktadır. Endojen opioidlerin santral oksitosinerjik iletisi inhibe edebileceği gösterilmiştir.

Oksitosin

Hipofiz arka bezinden salınır. İnsan ve hayvanlarda cinsel ilişki sırasında kandaki seviyesi artmaktadır. Ratlarda paraventriküler nükleusa enjeksiyonu; erekşiyona neden olur. Paraventriküler nöronlarda NOS bulunduğu, NOS inhibitörlerinin apomorfine ve oksitosine bağlı erekşiyonları önlediği, oksitosinin aktivitesinin NO seviyesine bağlı olduğu gösterilmiştir.

Prolaktin

Prolaktinin artmış seviyeleri seksüel fonksiyonları baskılamaktadır. Bu etki, MPOA da dopaminerjik aktivite inhibisyonu ve testosteron seviyelerini azaltmasının sonucudur.

Periferik mekanizmalar ve nöromediatörler

Gap junctionlar, Potasyum kanalları,

Kalsiyum kanalları KK düz kası ve diğer birçok damarsal dokudaki düz kas tonusunun başlıca düzenleyicileridir. Gap Junctionlar komşu hücrelerin birbirine doğrudan bağlayan düşük dirençli transmembran kanallarını içerir, iyonların ve küçük moleküllerin hücreden hücreye doğrudan geçişini sağlar. Bu molekül geçisi spesifik olmayıp, molekül ağırlığı 1 Kd veya daha küçük olan metabolit ve iyonları içerir. Connexin olarak bilinen altı homolog transmembran proteini bir semikanal oluşturur. Gap junctiondan geçebilen moleküller ve iyonlar arasında KK düz kas tonusundan sorumlu moleküller bulunur. Koordine doku kasılması ve gevşemesinde önemli rol oynarlar. İnsan KK'daki gap junction kanalları esas olarak connexin 43'ten (Cx 43) oluşmaktadır. KK düz kasında K kanallarının 4 alt tipi vardır. 1- kalsiyuma duyarlı K kanalları (maksi-K), 2- metabolik olarak düzenlenen K kanalları (KATP), 3- gecikmiş düzeltici K kanalları (Kv1, Kv2, Kv2.2), 4- hızlı geçici genel A kanalları (IA) İnsan KK düz kasında KATP ve maksi-K kanalları fizyolojik olarak önemlidir. Maksi-K kanalları cAMP aracılığı ile olan düz kas gevşemesinde rol oynar. PGE1 insan KK düz kasında maksi-K kanallarını aktive ederek sellüler hiperpolarizasyona neden olur. Yaşlı ratlara transfekte edilen insan maksi-K kanal subünitinin (hSlo complemenler DNA) sinir uyarısı sonrası intrakavernöz basıncı artırdığı gösterilmiştir. Spesifik maksi-K kanal blokörü (iberiotoksin) ile tip 1 ve 2 KK düz kas hücrelerinde membran potansiyelinin değişmediği, bu nedenle, gecikmiş düzeltici K kanallarının membran potansiyelinin kontrol ve regülasyonunda önemli olduğu söylemektedir. Kalsiyum giriş ve çıkışını ayarlayan üç farklı transmembran proteini bilinmektedir. Kalsiyum kanalları, kalsiyum girişini, Kalsiyum-sodyum değiştirici ve kalsiyum ATPase kalsiyumun düz kastan çıkışını ayarlayan önemli proteinlerdir. Ayrıca voltaj bağımlı L-tip kalsiyum kanalları (yavaş kalsiyum kanalları) izole KK düz kas hücrelerinde gösterilmiştir. KK düz kas hücrelerinde Maksi-K kanallarının aktivasyonu (NO, PGE1) ile eş zamanlı L-tip Ca kanallarındaki Ca geçişinin azalması KK düz kas gevşemesinde önemlidir.

Korpus kavernoza düz kasının kasılması

Sitozolik serbest Ca'daki artış düz kas kasılmasındaki tetikleyicidir.

Korpus kavernoza düz kasının gevşemesi

Düz kas gevşemesi sitozolik Ca azalması ve/veya kontraktıl birimlerin Ca olan duyarlılığının azalmasının sonucudur. Sitozolik Ca azaltan birçok mekanizma vardır. Bütün bu mekanizmalarda nükleotidlerin (cAMP, cGMP) birikimi ve K kanallarının aktivasyonu ile hiperpolarizasyon söz konusudur. Diğer mekanizma cGMP yolundan bağımsız NO'in Na-K-ATPaz aktivasyonu sonucu trabeküler düz kas gevşemesidir. Na-K-ATPaz stimülasyonu hiperpolarizasyona, hiperpolarizasyon voltaj bağımlı L-tip Ca kanallarının açılmasına engel olur. cAMP ve cGMP protein kinazları aktive ederler. 1- Potasyum kanalları açılır, 2- Hücre içi kalsiyumu endoplazmik retikulumda geçer, 3- Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile kalsiyum giriş bloke olur, Sonuç olarak, sitozolik serbest kalsiyum

azalır.

Sitozolik serbest kalsiyum seviyesinin azalması ile, Kalmodülin hafif zincir kinazdan ayrılarak onu inaktiv eder. Miyozin, myozin hafif zincir fosfataz ile defosforilize olur ve aktin filamanından ayrılır ve düz kas gevşemesi ile sonuçlanır.

Periferal nöromediatörler

Norepinefrin

Penil detumesansta önemli rol oynar. Penis erekşiyonu oluşumu sırasında kavernöz kanda belirgin olarak azalır. Sempatik kontraksiyon postsinaptik α_{1a} , α_{1b} , α_{1c} adrenerjik reseptörlerinin uyarılması ile olmaktadır.

Endotelin

Detumesansta rol oynayan, endotel hücreleri tarafından üretilen etkili bir vazokonstriktördür. Çok az düz kas hücreleri tarafından da salınabilir. Endotelin-1'in esas kasıcı etkisi L-tip Ca kanallarını aktive etmesi ile oluşur. Kasıcı etkisinin kavernöz dolaşımındaki RhoA/Rho-kinaz yolu ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Rho-kinaz; Ca sensitizasyonu ile KK düz kasının kasılmasıını sağlayan bir enzimdir. Y-27632 tavşan ve insan KK'da noradrenerjik kasılmaları inhibe ettiği gösterilmiştir. Myozin hafif zincir fosfatazi inhibe eder, direk miyozin fosforilizasyonu, Miyozin aktivitesini artırarak kasılma ya neden olur. Rho-kinaz antagonizmasının NO bağımsız rat penil erekşiyonunu uyardığı gösterilmiştir. ET-1'in Immediate early gene (IEG) mRNA ekspresyonunu artırdığı, Kültürdeki KK düz kas hücre sayısını artırdığı, bu etkinin IEG mRNA seviyeleri ile ilişkili olduğu gösteril-

miştir.

İnsan KK'da ET-1'in alfa-1 adrenerjik (fenilefrin) kasılma cevaplarını güçlendirdiği gösterilmiştir.

Asetilkolin

İnsan erektil dokularından elektriksel uyarı sonrası salınabilmektedir. Presinaptik adrenerjik nöronları inhibe ederek, Endotelyal hücrelerden NO salımını uyararak penil ereksonda indirekt etkilidir.

Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP)

Ereksiyonun belirgin mediatörü olmamakla birlikte insanlarda intrakavernöz verildiğinde ereksonu kolaylaştırıcı etkisi gösterilmiştir. cAMP seviyelerini artırır. Rat KK'da VIP gen ekspresyonunun androjen (T, DHT) ve yaşlanmadan bağımsız olduğu gösterilmiştir. ND histokimyasal boyama ile perivasküler ve trabeküler sinir liflerinde NOS ve VIP birlikte pozitif olduğu gösterilmiştir. Köpeklerde intrakavernozał asetilkolin ve VIP kombine verildiğinde, sinerjistik etki görüldürken, tedavi öncesinde atropinle bu kombinasyonun gevşetici etkisinin tamamen kaybolması VIP'in muskarinik reseptörlerin afinitesini artttabileceğini düşündürmüştür.

Bu bulgular NO ve VIP'in insan penil ereksonunda nöral komediatörler gibi etki etkilerini desteklemektedir. Vazokonstriktif prostanoïdler VIP'in gevşeme cevaplarını etkilediği, indometazinle tavşan KK daki gevşeme cevaplarının çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir.

Nitrik oksit (NO)

NO nonadrenerjik nonkolinergic sinir uçlarından ve endotelden salınan penis ereksonundaki en önemli nöromediatördür. Peniste NO sinir düz kas hücrelerine diffüzyon ile geçerek guanil siklaz enziminin aktivasyonu ile cGMP oluşumuna neden olur. cGMP'ye özgü protein kinazın aktivasyonu, fosforilizasyon ve myozin hafif zincir kinazın inaktivasyonu, myozin ve aktin çözülmesine ve düz kas gevşemesine neden olmaktadır. Moleküler oksijen, Androjen, Uzun süreli L arjinin kullanımı, Tekrarlayan intrakavernöz prostaglandin E1 enjeksiyonları, Asetilkolin, bradikinin, substans P, NOS aktivitesini ve NO salımını artttırmaktadır. Kastrasyon, Denervasyon, Hipertolesterolemii, Diabetes mellitus, Hipoksi (eikozanoidler), PGE2 yüksek konsantrasyonlarda, L-arginin analogları (N-metil, N-nitro, N-amino) NO ve NOS aktivitesi azalmaktadır.

NOS Ca/kalmodülin bağımlı; Nöronal (nNOS veya NOS-1) ve Endotelial (eNOS veya NOS-3), Ca/kalmodülin bağımsız; makrofaj ve immun hücrelerde bulunan (iNOS veya NOS-2), olmak üzere üç farklı form vardır.

Penise transforming growth (1 faktör) enjeksiyonu sonrasında artan iNOS seviyeleri ile nNOS aktivitesinin baskılantısı gösterilmiştir. Makrofaj hücrelerinde düşük PGE2 konsantrasyonlarının NOS stimule ederken, PGE2'nin yüksek konsantrasyonları NOS aktivitesini inhibe eder. Eikozanoidlerin NOS protein ekspresyonunu engellediği gösterilmiştir.

İnsan KK düz kas hücrelerine PGE1

ve forskolin verilmesi ile; a-1d ve a-2a adrenerjik reseptörlerin mRNA ekspresyonlarının azaldığı, cAMP sentezindeki artışın bu iki ajan verildiğinde çok daha belirgin olduğu, cAMP'nin alfa adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu ayarladığı gösterilmiştir.

Penis ereksonunda oksijenin rolü

İnsanda KK kasılı iken parsiyel oksijen basıncı (PpO_2) düşüktür (25-43 mmHg), Ereksiyon sırasında anlamlı olarak artarak arteriyel kandakine eşit olur (65-100 mmHg). *In vitro* düşük PpO_2 basal cGMP konsantrasyonlarını, Sinir uyarısı sonucu ortaya çıkan cGMP sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Anokside tavşan KK'da spontan ve norepinefrin ile olan kontraksiyon ve elektriksel uyarı sonucu oluşan gevşeme cevapları bozulmuştur. Oksijen basınçlarının artması ile KK düz kasında PGE2 ve cAMP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.

Fosfodiesterazlar

Fosfodiesteraz (PDE) enziminin 11 izozimi bulunur

PDE5, 6 ve 9 cGMP için spesifiktir. PDE1, 2, 3, 10 ve 11 hem cAMP hem de cGMP ile hidrolize olurken, PDE4, 7 ve 8 sadece cAMP ile hidrolize olur. KK'da PDE2, 3 ve 4 de bulunmasına rağmen, PDE5 ile karşılaştırıldığında fizyolojik ereksonlarda belirgin rol oynamamaktadır. PDE5 KK dışında trombosit, akciğerler, spinal kord, kalp, plasenta, aorta, adrenal ve pankreasada olduğu gösterilmiştir.

Premenapozal kadınlarda seksüel uyarılma üzerine dehidroepiandesteron sülfatın (DHEA) akut etkisi

Meston CM, Heimann JR

Journal of Sex & Marital Therapy 28:53-60, 2002

Son yıllarda Wolkowitz ve Bonnet'in yaptığı çalışmalarında DHEA uygulamasının bazı olgularda genel psikolojik durum, enerji, özgüven, istek ve hafıza gibi psikolojik kriterlerin düzeltmesine neden olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda birçok yazar ve popüler sağlık broşürleri DHEA uygulamasının seksüel olarak kendini iyi hissetmeye neden olduğunu bildirmektedir.

DHEA ve aktif metaboliti olan DHEA-sülfat (DHEA-S) testoteron ve östrojen prekürsörü olarak işlev görür. Hormonal olarak DHEA'nın seksüel istek ve uyarılmaya etkisi muhtemelen testoteron ve östrojen düzeyini artırarak olmaktadır. Kadınlarda seksüel isteği sağlamak için gerekli testosteronun mutlak bir kan düzeyi olmamasına rağmen; kadında kan testosteronun belli klinik değerlerin altına indiği ooferektomi, adrenelektomi veya postmenapozal dönemde seksüel istek azalmaktadır. Testosteron ve östrojenin seksüel istekten çok seksüel uyarılma ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Barbach östrojenin vajinal elastisite ve kayganlığı sağladığını ve vajinal kan akımı ile yakından ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Azalmış vajinal kayganlık ve kan akımı ağrılı koitusa bu da orgazm güçlüklerine neden olmaktadır.

Bu çalışmada DHEA'nın 300 mg tek uygulamasının premenapozal kadınlarda seksüel uyarılma üzerine et-

kileri araştırıldı. Önceki çalışmalar global olarak seksüel fonksiyon ve doygunun DHEA ile ilişkisini göstermemiştir. Bu nedenle, çalışmada 12 gönüllü sağlıklı premenapozal kadında, tek kör plasebo kontrollu DHEA'nın; sadece seksüel uyarılma üzerine etkisi araştırıldı. Kadınların yaş ortalaması 27,7 (24-34 y) idi. Tamamen sağlıklı hiçbir ilaç kullanmayan bu deneklere 300 mg DHEA ve plasebo verildikten 30 dakika sonra kan düzeyleri alındı. Böylece ölçüm ve değerlendirilmenin yapılabacağı sırada yeterli DHEA ve DHEA-S kan düzeylerinin olduğu belirlendi. Daha sonra vaginal pletismografi cihazı yerleştirilerek önce normal ardından da seksüel film izlettirildi. Deneklere öncesinde ve sonrasında Subjektif ölçümler için Heiman&Rowland'ın değerlendirme skalası uygulanarak genital değişiklikler, otonomik uyarılma belirtileri, pozitif ve negatif etkiler kaydedildi. Seksüel film sonrası Likerin 7 nokta skalası uygulanarak sensasyon değerlendirme yapıldı.

Sonuç olarak vaginal pletismografi ile vaginal akım değerlendirilmesinde seksüel stimulusun (film izlemesinin); VPA (Vaginal pulse Amplitude) pozitif anlamlı etkisinin olduğu gözlandı. Bununla birlikte DHEA uygulamasının istatistik olarak fark oluşturmadığı görüldü. Subjektif bulgularda da DHEA'ya bağlı anlamlı istatistik farklılık gözlenmedi.

Hayvan çalışmaları DHEA uygulamasının seksüel fonksiyonları arttırdığı belirtimesine rağmen bu çalışmada DHEA'nın etkisi saptanamadı. Moralesin DHEA'nın 3 ay kullanımı sonucu libidoyu etkilemediğini ileri sürdüğü çalışma; bu çalışmanın sonuçları ile uyuşmaktadır.

DHEA ve DHEA-S düzeyleri 20 yaşından sonra yıllar ile birlikte düzenli olarak azalmaktadır. DHEA uygulamasının seksüel fonksiyona olan olumlu etkisi; yıllar içinde kan DHEA seviyesi belirgin düzeylerin altına düşerek klinik seksüel disfonksiyon gelişmiş kadın hasta grubunda verilmesi ile açıklanabilir. Bu açıklama; yaşı depresyondaki kadınlara DHEA akut uygulanması ile hafıza ve genel performansta artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumludur ve yine genç sağlıklı normal erişkinlerde DHEA uygulamasının etkili olmadığı şeklindeki çalışma bulguları ile de uyuşmaktadır. Sherwin'in menapoz veya ooferektomiye bağlı düşük testosteron düzeyli hastalara, testosteron replasman tedavisi ile seksüel disfonksiyonun düzeltmesi ve testosteron düzeyi normal olanlarda ise düzeltmenin gözlenmemesi; bu çalışmanın sonucu ile uyum göstermektedir.

Doç. Dr. Yusuf Z. Ateşçi
Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Uroloji
Anabilim Dalı

Pfizer'e bültenin çıkarılmasına katkıları için teşekkür ederiz. AB