ANDROLOJİ BÜLTENİ

Türk Androloji Derneği Yayın Organı İki Ayda Bir Yayınlanır **Eylül 2003 Sayı 14**

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ
(iSTANBUL 1992)

Türk Androloji Derneği
Yayın Organıdır.

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 Kulaksızoğlu

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.

LOGOS TIP YAYINCILIĞI

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

EDİTÖRDEN

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

Bültenin Yeni Şekli ve Yetki Devri...

Derneğin yayın organı olan bültende önemli değişiklikler oluşturuldu. Editör yardımcısı Uzm. Dr. Memduh Aydın'ın genel yayın yönetmeni, Uzm. Dr. Ertan Sakallı'nın redaktör olarak görev yapması kararlaştırıldı. Bu değişiklik ile idari mekanizmalarda arzu edilen bir görev değişikliği oluştu ve editör (Ateş Kadıoğlu) yetkilerini Memduh Aydın'a devretti. Katılımcı demokrasinin tam olarak işletilmesi için yetkilerin uygun zaman ve şartlarda devredilmesi gerektiği inancındayız. Bölüm editörleri (28 kişi), hemşirelik çalışma grubu (8 kişi) bir portre, kongre takvimi ve Türkiye'deki androloji yayınları, bültenin yeni bölümleri. Böylece 1999 yılında 8 sayfa olan bülten, 2003 yılı sonunda 100 sayfaya ulaşacak.

Kasım ayındaki ESSM 2003 İstanbul Kongresi'ne dernek 56 kişinin sponsor olarak kaydedilmesini sağladı ve böylece bu önemli kongre ile cinsel sağlıkla uğraşanların eğitimine ciddi katkı sağlandı. 2003-2004'te dernek yeni eğitim, bilim ve teknoloji politikasını da uygulamaya koyacak. Dernek bu projeyi bilgi üretimine katkısı nedeniyle önemsemektedir.

Bugünkü Yönetim Kurulu'nun yapmaya çalıştığı Androloji ile uğraşan gençlerde varolan enerji potansiyelini belirli noktalara odaklamaktan ibarettir. Androloji'nin geliştirilmesi kadar gençlerin eğitilmesi ve yönlendirilmesi ile geleceğin de teminat altına alınması önemlidir.

Gelecek bültende sizlere hitap etmek ümidiyle...

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

Arteriyel erektil disfonksiyonda penil revaskülarizasyon

Doç. Dr. Önder Yaman
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.B.D.

Erektil disfonksiyon (ED), seksüel ilişki için gerekli olan penil ereksiyonun başlatılmasında, sağlanmasında ve devamında yetersizlik olarak tanımlanmıştır. Bütün erkeklerin hayatları boyunca yaklaşık olarak 1/10'nunu etkileyen yaygın bir patolojidir.

Massachusetts male aging study (MMAS) yaşla beraber ED prevalansının arttığını ve bütün yaş gruplarındaki erkeklerin etkilendiğini göstermiştir.

Normal ereksiyon fizyolojisinin ve ED patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması çok sayıda tedavi yöntemi gelişmesiyle sonuçlanmıştır. ED'nun altında yatan nedenler psikojenik, endokrinolojik, nörojenik ve vasküler nedenler olarak sınıflandırılabilir. Sildenafil ve PDE5 inhibitörleri hafif-orta dereceli ED da günümüzde en etkili tedavi yöntemidir. İntrakavernöz vazoaktif ajanlar veno-okluzif bozukluğu olanlarda sınırlı bir kullanıma sahiptirler. Bu tedavilerden fayda görmemiş hastalar için çeşitli arteriyel revaskülarizasyon prosedürleri geliştirilmiştir. Her ne kadar American Urological Association (AUA) penil revaskülarizasyonu deneysel olarak kabul etmişse de birçok klinisyen vasküler cerrahinin seçilmiş bir hasta grubunda küratif olduğunu düşünmektedir.

Anatomi

Penis bir çift kavernöz cisim ve bir adet spongiöz cisimden oluşur. Her üç cisim kendi tunika albugineasıyla çevrilidir. Spongiöz cisim her iki kavernöz cismi saran Buck fasyası ile kavernöz cisimlerden ayrılır, distalde glansı proksimalde bulbusu oluşturur.

Penisin arteriyel kan akımı A. iliaka interna'nın bir dalı olan internal pudental arterler tarafından sağlanır. İnternal pudental arter Alcock kanalından geçerek penil arteri oluşturur. Daha sonra penil arter bulber üretra yakınında 3 dal verir; bulboüretral arter, dorsal arter ve kavernozal arter. Bulboüretral arter bulbusu, spongiöz cismi ve glansı kanlandırır. Dorsal arter ereksiyon sırasında glansın büyümesinden sorumludur. Kavernöz arter ereksiyon için gerekli kan akımının esas kaynağıdır. Anatomik varyasyonlar yaygındır pudental arteriyografi yapılan ED'lu erkeklerin ancak % 20'sinde klasik anatomik yapı gözlenmiştir.

Penisin kan akımını üç venöz sistem drene eder. Yüzeyel sistem, yüzeyel dorsal venlerden, intermediyar sistem, derin dorsal ven ve sirkumfleks venlerden, derin sistem ise kavernöz ve krural venlerden oluşur.

Penis hem otonom hem somatik sinir sistemi ile innerve olur. Otonomik sinir sisteminde parasempatik preganglİyonik lifler S2-4'den köken alırlar ve ereksiyon stimülasyonundan sorumludurlar. Somatik sinir lifleri Alcock kanalında pudental sinire katılırlar ve internal pudental damarlara eşlik ederler. Penisin dorsal sinir şeklinde dorsolateral yüzey boyunca dorsal arterlerin lateralinde seyreder ve glansa duysal sinir uçları ve reseptörler içeren pek çok dal verirler.

Fizyoloji

Penis tümesans ve detümesansını kavernozal sinüzoidlerdeki düz kaslar ve arteriyoller kontrol eder. Kavernozal düz kas tonusunu sempatik ve parasempatik sinir sistemleri düzenlerler. Kolinerjik uyarı ereksiyonu destekler fakat esas rol bir nondrenerjik-nonkolinerjik nörotransmitter olan nitrik oksit (NO)'dedir. NO, nitrik oksit sentetaz enzimi ile L-argininden sentez edilir ve yarı ömrü 1 saniyeden azdır. NO vasküler düz kasların güçlü bir gevşeticisidir, siklik guanozin monofosfat sistemi üzerinden etki gösterir ve diğer birçok sistem içinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Nitrik okside cevap olarak sinüzoidal düz kaslar gevşer, arteriyel akım artarak sinüzoidal boşluklar dolar ve ereksiyon oluşmaya başlar. Sinüzoidlerdeki artan basınç subtunikal venülleri tunika albuginea ve sinüzoid duvarları arasında sıkıştırır böylece pasif olarak venöz kan akımı azalır, penis büyür, intrakorporal basınç ortalama arter basıncına ulaşır ve tam ereksiyon oluşur.

Orgazm ve ejekulasyona detümesansı başlatan adrenerjik salınım eşlik eder. Ejekulasyon sırasındaki adrenerjik nörotransmitter salınımı korpus kavernozalar içindeki düz kas-

ların kontraksiyonuna, subtunikal venöz pleksusun açılmasına ve intrakavernöz kanın boşalarak detümesansın oluşmasına neden olur.

Arteriyel erektil disfonksiyon patogenezi

Arteriyel hasar normal ereksiyon için gerekli olan akımı azaltır veya yetersiz hale getirir. Her ne kadar hastalar tipik olarak ereksiyona ulaşmada zorluk tarif etseler de ereksiyonu sürdürme kapasitelerini korumaktadırlar. Travmatik arteriyel yaralanma akut bir impotans sebebi olabilir. Özellikle membranoprostatik üretra kopmasıyla birlikte olan künt pelvik travmalar arteriyel hasara ve ED'a neden olabilirler. Perineal travmalar dışında penil arteriyel sistem yaralanmaları oldukça nadirdir, akut vasküler yaralanma genellikle pelvik bir cerrahi girişime bağlıdır.

Arteriyel yetmezlik genellikle progresif sistemik aterosklerozun bir sonucudur. ED gelişimi genellikle sinsidir. Arteriyel yetmezlik ile ilgili sık görülen risk faktörleri hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, DM ve pelvik radyasyon gibi periferik vasküler hastalıklar için olan risk faktörleri ile aynıdır.

Tanı yöntemleri

Dikkatli ve tam bir anamnez, fizik muayene ve temel laboratuar testlerinden sonra erektil disfonksiyonun etyolojisini ortaya koymak için faydalı birkaç adet test mevcuttur.

Tam bir vasküler değerlendirme için çok az endikasyon vardır ve ED için tedavi edilen hastaların çoğuna vasküler değerlendirme yapılmamalıdır. Hele de günümüzde oral yoldan etkili ajanların kullanılması bu agresif tanı yöntemlerinin değerini azaltmıştır. Tam bir arteriyel değerlendirme için en önemli endikasyon hastanın penil revaskülarizasyon için aday olup olamayacağının belirlenmesidir. Bu değerlendirmeye alınan hastaların çoğu 50 yaşın altında, sigara içmeyen ve travma veya primer ED gibi düzeltilebilir vasküler sebepler olduğu düşünülen hastalardır. Diğer endikasyonlar içinde medikolegal sebepler, penil protez öncesi teşhisin ortaya konulması veya hastanın kendi isteği sayılabilir.

Kombine intrakavernöz enjeksiyon ve stimülasyon testi

Erektil disfonksiyonun tanısında farmakolojik olarak vazoaktif ajanlarla ereksiyonun oluşturulması önemli bir gelişmedir. Kombine intrakavernöz enjeksiyon ve stimülasyon testi ilk basamakta basit ve efektif bir yöntemdir. Hastanın intrakavernozal enjeksiyona yanıtı taktil ve görsel uyarıyla artırılır.

Test izole bir odada hasta supin pozisyondayken yapılır. İlk enjeksiyon için rölatif olarak yüksek doz vazodilatatör kullanılır (20 µg prostoglandin E1 veya 0.5 ml trimix). Hastada tam bir ereksiyon oluşursa uzamış ereksiyonun komplikasyonlarından korunmak için penis flask hale gelinceye kadar hasta gözlem altında tutulmalıdır. Hastada tam bir yanıt oluşmuşsa ciddi vasküler bir patoloji düşünülmez ve hastaya medikal tedavi başlanır. Yüksek doz vazodilatatöre yanıt vermeyen hastalarda arteriyel okluziv hastalık veya venookluziv disfonksiyon düşünülür. Bir sonraki adım penil arterlerin değerlendirilmesi için dupleks USG incelemesidir.

Dupleks USG

Penil vasküler sistemin değerlendirilmesinde dupleks USG 1980 lerin başlarında Lue ve ark.'larının çalışmalarıyla başlamıştır. Dupleks USG'nin esas avantajı kavernozal arterlerin ve penil yapıların gerçek zamanlı incelemesi ile kavernöz arteriyel sistemin akım karakteristiklerini gösteren Doppler incelemesini kombine bir şekilde göstermesidir.

İntrakavernöz enjeksiyon öncesi ve sonrası kavernöz arterlerin çapları, kavernöz arter akım karakteristikleri ölçülür. Normal arteriyel kan akımının en önemli göstergeleri pulsasyonların görülmesi ve maksimal sistolik akım hızıdır. Normal erkeklerde kavernozal arterlerdeki maksimal sistolik akım hızı 35 cm/sn'den büyüktür, 25 cm/sn'den büyük değerler yeterli sayılabilir. Maksimal sistolik akım hızı kadar iyi bir gösterge olmasa da kavernöz arterlerin en az % 80 dilatasyonu yeterli olarak kabul edilir. Arter çapları ve kan akım hızı ereksiyonun farklı safhalarında değişiklik göstereceği için bu parametreler vazodilatatör enjeksiyonundan sonra her 5 dakikada bir ölçülür. Minimal diastolik akım gösteren keskin sistolik dalga formları normal penil hemodinamiyi yansıtır. Diğer dalga formları arteriyel veya venookluziv yetersizliği gösterir.

Uygun bir şekilde yapılan dupleks USG arteriyel erektil disfonksiyon teşhisinde farmakolojik arteriyografiye eşit hatta daha üstün bir tanı yöntemi olabilir. Dezavantajları kullanılan ekipmanın yüksek maliyeti ve sonuçların testi yapan kişiye bağımlı olması ve maksimal düz kas gevşemesinin her zaman mümkün olmamasıdır.

Pudental anjiografi

Pudental anjiografi arteriyel yetersizlik düşünülen hastaların preoperatif değerlendirilmesinde son basamaktır. Penisin arteriyel yapısının araştırılmasında altın standarttır. Komplikasyonları ve pahalı bir yöntem olmasından dolayı sadece penil revaskülarizasyon planlanan hastalara yapılmalıdır. Anjiografi standart Seldinger tekniği ile sağ femoral arterden girilerek gerçekleştirilir. Penis flask halde iken intrakavernöz arterlerdeki düşük akım nedeni ile kavernöz arterlerin görüntülenmesi zor olabilir bunun için intrakavernozal veya intraarteriyel vazodilatatör ajanların uygulanması ile (farmako-penil anjiografi) optimal görüntüleme sağlanır. Lokal veya genel anestezi altında yapılabilen pudental anjiografinin komplikasyonları arasında femoral arterde kanama, tromboz, anevrizma ve periferik damarlarda tromboz sayılabilir.

Penil Revaskülarizasyon

Penil revaskülarizasyon cerrahisinin amacı kavernöz cisimlere giden kan miktarını artırarak spontan fizyolojik ereksiyon elde edilmesi ve kavernöz cisimler içindeki oksijenizasyonu artırarak düz kas yapısını korumaktır. Bu sonuç her ne kadar ED li hastalarda tedavi hedefi ise de revaskülarizyon cerrahisi doğru hasta seçimi ve başarı oranları açısından tartışmalı bir girişimdir. 1970'lerde birçok hastaya revaskülarizasyon girişimi yapılmış fakat uzun dönem takiplerinde dikkate değer sonuçlar alınamamıştır. Geçen iki dekad boyunca hasta seçim kriterleri daraltılmıştır. Revaskülarizasyon cerrahisinin ED'li hastaların az bir kısmını oluşturan pelvik travmaya sekonder ED gelişen genç hastalarda ise etkinliği ortaya konulmuştur. Revaskülarizasyon girişimleri ayrıca protez implantasyonundan önceki son seçenek olarak da bir alternatif olabilir.

Cerrahi Yöntemler

Penil revaskülarizasyonla ilgili ilk çalışma 1972 yılında Michal ve ark.'ları (42) tarafından yayınlanmıştır. Michal, inferior epigastrik arter ile korpus kavernozum arasında direkt bir anastomoz oluşturmuştur (Michal I). Şant trombozu, priapizm nedeniyle bu teknik terk edilmiş hatta yapılan hayvan çalışmalarında kavernozal dokuların doğrudan arteriyel kan akımına maruz kalmalarıyla bu dokularda fibrozis geliştiği gösterilmiştir (7,48). Donor arteri bantlayarak epigastrik akımı azaltan modifikasyonlar anastomozu bir süre açık tutsalar da halen 1 yıl içinde tromboz ve by-pass stenozu % 100 oranında görülmektedir.

Dorsal penil arter ve kavernozal arterlerin her ikisi de pudental arterden köken alırlar ve çok sayıda kollateralleri mevcuttur. Bu anatomik ilişki Michal II prosedürünün temelini oluşturmaktadır (43). 1980 yılında Michal inferior epigastrik arter ile dorsal penil arter arasında uç-yan anastomoz yaparak Michal II tekniğini tanımlamış ve % 56 oranında başarı bildirmiştir. 1988'de Goldstein pelvik travmaya sekonder ED gelişen, internal pudental veya penil arterde lokalize obstrüksiyonları bulunan genç hastalarda aynı teknik ile % 80 oranında başarı bildirmiştir (18).

Virag ve ark.'ları (63) inferior epigastrik arter ile derin dorsal ven arasında uç uca anastomoz tekniğini uygulamışlardır. % 49 hastada normal ereksiyon ve % 20 hastada ise erektil fonksiyonlarda düzelme bildirmişlerdir. Daha sonra bu tekniğin 8 farklı modifikasyonu geliştirilmiştir. Bu modifikasyonlar kavernöz cisme direkt anastomoz içirenler (Virag IV-VI) ve kavernöz cisme direkt anastomoz içermeyenler (Virag I-III, Furlow-Fisher, Lewis) olarak ikiye ayrılabilir. Furlow ve Fisher (16) 21 olguluk serilerinde derin dorsal venin proksimal ve distali ve tüm sirkumfleks venleri bağlanmış bir parçası ile epigastrik arter arasında bir anastomoz tekniğini tanımlamış ve %62 oranında başarı bildirmişlerdir.

1984 yılında Hauri (23) dorsal arter ve dorsal vene, epigastrik arterin yan-yan üçlü anostomoz tekniğini tanımlamıştır. Kan akım hızını artırarak trombozu engellemek amacıyla geliştirilen bu tekniğin günümüzde halen % 80 başarı oranı mevcuttur (24).

1987'de Crespo ve ark.'ları (11) femoral arterin ters çevrilmiş otolog safen ven grefti ile kavernozal artere anastomoz tekniğini tarif etmişlerdir. 6 aylık başarı oranını % 78 olarak bildirmişlerdir. Bu teknikte de kavernöz doku içinde kavernöz arterin zor bulunması ve anastomoz trombozu problem teşkil etmektedir.

1987'de Carmignani (9) ve ark.'ları inferior epigastrik arter ile çapraz dorsal arterin uç uca anastomozu ve distal kısmın karşı taraf dorsal arteriyle uç-yan anastomoz tekniğini geliştirmişlerdir. Hauri ve Virag prosedürlerinin çok sayıda modifikasyonu ile % 60'ın üzerinde başarı oranları bildirilmiştir (2,19,40).

Lizza ve Zorgniotti 1988'de bir çalışmada Furlow ve Virag V prosedürlerini karşılaştırmış ve sırasıyla başarı oranlarını % 75'e karşılık %

78 olarak bildirmişlerdir.(31) Daha sonra 1994'de 42 olguluk serilerinin uzun dönem takiplerini bildirmişlerdir. Hastalardan 24'üne Furlow-Fisher, 12'sine Virag, 2'sine Crespo, 2'sine Michal II ve 2'sine modifiye Michal I teknikleri uygulanmıştır. Başarı oranları ilk yıl % 53 (36 hastanın 19'u)'e karşı 5. yılda % 40 (10 hastadan 4'ü) olarak bildirilmiştir..

Değişik teknikler kullanılarak yapılan son 5-10 yılda yayınlanan serilerinin uzun dönem takipleri sonucunda başarı oranları % 25-80 arasında bildirilmiştir (13,24,25,27,40,67)

Son zamanlarda revaskülarizasyon operasyonlarında invazifliği azaltmak amacıyla inferior epigastrik arterin hazırlanmasında laparoskopi kullanılmaya başlanılmıştır (21,61).

Tablo 1. Bir grup seçilmiş seride arteriyel rekonstrüktif cerrahi sonuçları.

Prosedür	Hasta Sayısı	Ort. Yaş (yıl)	Takip Süresi (ay)	Başarı (%)
McDougai ve Jeffrey, 1983 Dorsal arter	8	55	>12	75
Hauri, 1986 Hauri	50	-	-	78
Crespo ve ark. 1987 Dorsal arter	257	-	60	77
Pearl ve McGhee 1987 Dorsel arter	10	-	60	60
Wagenknecht 1988 Dorsal ven	15	57	26	67
Korrnak ve Ohl. 1989 Kavernozal arter	9	-	31	22
Sohn ve ark. 1992 Hauri veya dorsal ven	74	44	15	55
Lobeienz ve ark. 1992 Hauri veya dorsal ven	19	48	13	58
Schramek ve ark. 1992 Hauri	35	42	27	77
Cookson ve ark. 1993 Dorsal arter	12	38	24	67
Meiman ve Riccardi Jr, 1993 Dorsal arter	18	50	15	33
Janssen ve ark. 1994 Dorsal arter veya ven	21	47	22	62
Jarow ve DeFranzo 1996 Dorsal arter veya ven	11	42	50	64
Depalma ve ark. 1997 Dorsal arter	12	-	33	32

Komplikasyonlar

Revaskülarizasyon cerrahisi sonrası en sık bildirilen komplikasyon glans hiperemisidir (hipervaskülarizasyonu) (% 7-13). Bu hastalarda glanüler doku kaybı açısından dikkatli olunmalıdır. Bu komplikasyonu önlemek için cerrahi sırasında distal ven ligasyonu önerilmektedir (13). Sık rastlanan diğer komplikasyonlar arasında vasküler anastomozun hematomu, trombozu ve enfeksiyon sayılabilir.

Tartışma

Vasküler erektil disfonksiyonun tedavisi amacıyla cerrahi prosedürlerin uygulanmaya başlanması diğer tedavilerdeki kısıtlamalardan dolayı büyük ilgi görmüştür. Diğer yöntemler palyatif özellikler taşırken vasküler cerrahinin tedavi edici bir potansiyeli mevcuttur. Vasküler cerrahi prosedürlerinin yayınlanan uzun dönem sonuçları başlangıçtaki beklentilerden çok uzaktadır. Çok sayıda cerrahi teknik geliştirilmiş ve modifiye edilmiştir fakat hiç biri önemli ölçüde sonucu geliştirememiştir. Son yayınlanan çalışmalarda uzun dönem etkinlik oranının % 60'ın üzerinde olduğu iddia edilmektedir. Tedavi edilen hasta popülasyonu, uygulanan metod ve takip süresine göre arteriyel rekonstrüktif cerrahi başarı oranları % 50-90 arasında değişmektedir (Tablo 1).

Penil revaskülarizasyonun klinik faydası hakkındaki tartışma halen devam etmektedir. Geniş çapta farklılık gösteren hasta populasyonu, teşhis yöntemleri, cerrahi teknikler ve başarı kriterlerinin tanımı bu karışıklığı arttırmaktadır. Sharlip (37) çalışmaların dizayn ve yürütülmesindeki bu problemleri 1990 yılında 5 önemli yetersizlik adı altında belirtmiştir: (1) uygunsuz hasta seçimi (2) objektif standardize takip yokluğu (3) rasyonel fizyolojik cerrahi konseptlerinin yokluğu (4) asılsız sonuçlar veya plasebo etkileri ve (5) cerrahın önyargısı.

Sharlip'in kritiğinden bu yana 10 yıldan fazla bir süre geçmesine rağmen bu önemli noktalar halen tartışma konusudur. Preop uygun hasta seçimi için herhangi bir görüntüleme yöntemi veya objektif olarak postop başarıyı değerlendirecek bir yöntem bulunmamaktadır (59). Pudental anjiografi penisin arteriyel yapısının morfolojik olarak değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir fakat cerrahi sonrası fonksiyonel değerlendirme sağlamaz. Ek olarak, cerrahiden sonra anjiografide ölçülen anastomoz açıklığı ile hastanın subjektif memnuniyeti arasında herhangi bir bağlantı yoktur (30). Revaskülarizasyon sonuçlarını ayrıntılı olarak incelediği yazısında Sohn (59), hastalar tarafından bildirilen subjektif sonuçlarla herhangi bir objektif hemodinamik test arasında bir bağlantı olmadığı sonucuna

varmıştır.

Her ne kadar revaskülarizasyon korporal yapılara arteriyel kan akımını artırsa da bu erektil fonksiyonu iyileştireceğini garanti edemez. Nöronal veya endotelyal nedenlerden dolayı bozulmuş düz kas relaksasyonu, hipertansiyona bağlı korporal fibrozis veya veno-okluzif disfonksiyona yol açan diabete bağlı konnektif doku hasarı postoperatif açık bir anastomoz olmasına rağmen cerrahiyi başarısız kılan nedenlerdir. Hücresel seviyedeki son organ hasarı da yüzdesi bilinmeyen bir grup erkekte önem verilmeyen bir faktör olabilir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda hasta seçimi ve cerrahi teknik sonuçlarının standardize edilmemesi ve subjektif sonuçların yayınlanması bu çalışmaların karşılaştırılmasını istatistiksel açıdan anlamsız hale getirmiştir. Bu konular üzerindeki tartışmalar bazı çalışmalarda verilen sonuçları daha tarafsız hale getirmişse de sorunlar hala devam etmektedir. 1992'de National Institutes of Health tarafından düzenlenen "The Consensus Development Conference on Impotance" konferansında penil revaskülarizasyon prosedürlerinin çok kısıtlı bir role sahip olduğu ve uzman ellerde medikal merkezlerde klinik araştırma bazında kısıtlanması gerektiği deklere edilmiştir.

Şüphesiz vasküler erektil disfonksiyonu olan birçok erkek penil revaskülarizasyon cerrahisinden fayda görmüştür. Gelecekte daha iyi tanısal testler ve daha objektif çalışma analizleri bu prosedürlerdeki tartışmalı konuların çözümünde yardımcı olacaktır. O güne kadar penil revaskülarisyondan en çok fayda görecek hasta grubu kavernozal disfonksiyon düşünülmeyen, diğer risk faktörlerinin olmadığı genç ED'li erkekler ve travmaya sekonder arteriyel bozukluğu olanlar gibi görünmektedir (19).

KAYNAKLAR

1. Al Assal F, Delgado A, Al Assal R: Venous surgery for veno-occlusive dysfunction:Long-term results. Int J Impot Res 10S:31,1998

2. Anafarta K, Aydos K,Yaman O:Is deep dorsal vein arterialization an alternative surgical approach to treat venogenic impotence? Urol Int 59:109, 1997

3. Azadozi KM, Kim N, Brown ML, et al: Endothelium derived nitric oxid and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. J Urol 147:220, 1992

4. Basar MM, Atan A, Yildiz M, et al: Log-term results of venous ligation in patients with veno occlusive dysfunction (VOD). Int J Impot Res 10S:21,1998

5. Berardinucci D, Morales A, Heaton JP, et al: Surgical treatment of penile veno-occlusive dysfunction: Is it justified? Urology 47:88,1996

6. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, et al: Detailed anatomy of penile neurovascular structures : Surgical significance. J Urol 141:437,1989

7. Breza J, Aboseif SR, Lue TF, et al: Cavernous vein arterialization for vasculogenic impotence. Urology 35:513, 1990

8. Byrne RR, Henry GD, Huynh TT, et al: Intravenous vascular endothelial growth factor restores both endothelial dependent and independent corporal smooth muscle relaxation. Int J Impot Res 11:68S,1999

9. Carmignani G, Pirozzi F, Corbu C, et al: Cavernous artery revascularization in vasculogenic impotence: New simplified technique. Urology 30:23, 1987

10. Cookson MS, Phillips DL, Huff ME , et al: Analysis of microsurgical penile revascularization results by etiology of impotence. J Urol 149:1308, 1993

11. Crespo El, Bove D, Farell C, et al: Microvascular surgery technique and follow-up. Vascular Surgery 21:277, 1987

12. DePalma RG, Olding M, Yu GW, et al: Vascular interventions for impotence: Lessons learned. J Vasc Surg 21:576, 1995

13. DePalma RG: Vascular surgery for impotence: A review. Int J Impot Res 9:61,1997

14. Fournier G Jr, Juenemann K-P, Lue TF, et al: Mechanism of venous occlusion during canine penile erection: An anatomic demonstration. J Urol 137:163, 1987

15. Fowlis GA, Sidhu PS, Jager HR, et al: Preliminary report-combined surgical and radiological penile vein occlusion for the management of impotence caused by venous-sinusoidal incompetence. Br J Urol 74:492,1994

16. Furlow WL, Fisher J: Deep dorsal vein arterialization: Clinical experience with a new technique for penile revascularization. J Urol 139:298A, 1988

17. Goldstein I: Arterial revascularization procedures. Semin Urol 4:252,1986

18. Goldstein I: Overview of types and results of vascular surgical procedures for impotence. Cardiovasc Intervent Radiol 11:240,1988

19. Hakim LS, Nehra A, Kulaksizoğlu H, et al: Penile microvascular arterial bypass surgery. Microsurgery 16:296,19 95

20. Hassan AA, Hassouna MM, Elhilali MM: Long-term results of penile venous ligation for corporeal venous occlusive dysfunction. Canadian Journal of Surgery 38:537, 1995

21. Hatzinger M, Seemann O, Grenacher L, et al: Laparoscopy-assisted penile revascularization: A new method. J Endourol 11:269, 1997

22. Hariawala MD, Horowitz JR, Esakof D et al: VEGF improves myocardial blood flow but produces EDRF mediated hypotension in porcine hearts. J Surg Res 63:77, 1996

23. Hauri D: Therapiemoglichkeitem bei der vascular bedingten erektilein impotenz. Akt Urol 15:530,1984

24. Hauri D: Penile revascularization surgery in erectile dysfunction. Andrologia 31S:65, 1999

25. Hwang TI ,Yang CR: Penile vein ligation for venogenic impotence. Eur Urol 26:46, 1994

26. Jarow JP, DeFranzo AJ: Log-term results of arterial bypass surgery for impotence secondary to segmental vascular disease. J Urol 156:982,1996

27. Kaufman JM, Kaufman JL, Fitch WP: Deep dorsal vein arterialization in arteriogenic impotence: Use of the dorsal artery as a neoarterial source. Int J Impot Res 7:157, 1995

28. Kim ED, McVary KT: Long-term results with penile vein ligation for venogenic impotence. J Urol 153:655, 1995

29. Knoll LD: Penile dorsal vein arterial-

ization in managing venogenic impotence. Tech Urol 1:157, 1995
30. Levine FJ, Goldstein I: Vascular reconstructive surgery in the management of erectile dysfunction. Int J Impot Res 2:59, 1990
31. Lizza E, Zorgniotti A: Penile revascularization for impotence: Comparison of the V5 an the furlow operations. J Urol 39:298A, 1998
32. Lobelenz M, Junemann KP, Kohrmann KU, et al: Revascularization in nonresponders to intracavernous injections using a modified surgical technique. Eur Urol 21:120, 1992
33. Lue TF, Hricak H, Marich KW, et al: Vasculogenic impotence evaluated by high resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. Radiology 155:777,l985
34. Lue TF, Hricak H, Schmit RA, et al : Functional evaluation of penile veins by cavernosography in papaverine-induced erection. J Urol 135:479, 1986
35. Lue TF: Treatment of venogenic impotence. In Tanagho EA, Lue TF, McClure RD (eds): Contemporary Management of Impotence and Fertility. Baltimore, Williams and Wilkins, 1988, pp 175-178
36. Lue TF: Penile venous surgery. Urol Clin North Am 16:607, 1989
37. Lue TF: Impotence: A patient's goal-directed approach to treatment. World J Urol 8:67, 1989
38. Lue TF: Surgery for crural venous leakage. Urology 54:739, 1999
39. Lue TF: Future treatment for ED: Growth factors and gene therapy. Int J Impot Res 11:56S, 1999
40. Manning M, Junemann K-P, Scheepe JR, et al: Long-term follow-up and selection criteria for penile revascularization in erectile failure. J Urol 160:1680, 1998
41. Melman Ai ,Gingell JC: The epidemology and pathophysiology of erectile dysfunction . J Urol 161:5,1999
42. Michal V, Kramer R, Pospichal J, et al: Direct arterial anastomosis to cavernous body in the treatment of erectile impotence. Czech Rozhledy Chir 52:587,1973
43. Michal V, Kramer R, Hejhal L: Revascularization procedures of the cavernous bodies. In Zorgniotti AW, Ross G (eds): Vasculogenic Impotence Proceedings of the First International Conference on Corpus Cavernosum Revascularization. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1980 pp 239-255
44. Montague DK, Barada JH, Bekler AM, et al: Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: Summary report on the treatment of organics erectile dysfunction. J Urol 156:2007,1996
45. Mueller SC, van Wallenberg-Pachaly H, Voges GE, et al: Comparison of selective internal iliac pharmacoangiography , penile brachial index and duplex sonography with pulsed doppler analysis for the evaluation of vasculogenic (arteriogenic) impotence. J Urol 143:928,1990
46. Padma-Nathan H: Evaluation of the corporal veno-occlusive mechanism: Dynamic infusion cavernosometry and cavernosography . Semin Interv Radiol 6:205,1989
47. Padma-Nathan h,Boyd SA, Cheung D: The biochemical effects of aging, diabetes and ischemia on corporal and tunical collagen. J Urol 145:342A,1991
48. Paicks JS,Donatucci CF, Marc B, et al: Hemodynamics of deep dorsal vein arterialization with implantation of a penile venous compression device: Initial experience in the canine model. Int J Impot Res 3:173,1991
49. Penson DF, Seftel AD,Gaisor B, et al: Impotence following blunt trauma to the erect penis : Role of elevated intracavernosal pressures causing site-specific vascular. IntJ Urol 145:403A, 1991
50. Popken G, Katzenwadel A, Wetterauer U: Long-term results of dorsal penile vein ligation for symptomatic treatment of erectile dysfunciton. Adrologia 31S:77, 1999
51. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al: Nitric oxide as meditor of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. N Engl J Med 326:90 , 1992
52. Rogers RS, Lue TF: Penile venous surgery benfits patients under 40 years of age. J Urol 161S:258, 1999
53. Sarromon JP, Bertrand N, Malavaud B, et al: Microrevascularization of the penis in vascular impotence.Int J Impot Res 9:127, 1997
54. Sasso G, Gulino G, Weir J, et al: Patient selection criteria in the surgical treatment of veno-occlusive dysfunction. J Urol 161:1145, 1999
55. Sasso F, Gulino G, Di Pinto A, et al: Should venous surgery be still proposed or neglected? Int J Impot Res 8:25, 1996
56. Schultheiss D, Truss MC, Becker AJ, et al: Long term results following dorsal penile vein ligation in 126 patients with veno-occlusive dysfunction. Int J Impot Res 9:205, 1997
57. Sharlip ID: The incredible results of penile vascular surgery. Int J Impot Res 3:1, 1991
58. Sidhu PS, Jager HR, Agarwal S, et al: Formation of a corpora cavernosa-spongiosum shunt as a complication of embolization of penile draining veins. Br J Urol 74:253, 1994
59. Sohn MH: Current status of penile revascularization for the treatment of male erectile dysfunction. J Androl 15:183, 1994
60. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, et al: Therapeutic angiogenesis: A single intra-arterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularizations in a rabbit ishchemic hind limb model. J Clin Invest 93:662, 1994
61. Trombetta C, Liguori G, Siracusano S, et al: Laparoscopically assisted penile revascularization for vasculogenic impotence: 2 Additional cases. J Urol 158:1783, 1997
62. Vale JA, Feneley MR, Lees WR, et al: Venous leak surgery: Long-term follow-up of patients undergoing excision and ligation of the deep dorsal vein of the penis. Br J Urol 76:192, 195
63. Virag R, Zwang G, Dermange H, et al: Vasculogenic impotence: A review of 92 cases with 54 surgical operations. Vasc Surg 15:9, 1981
64. Virag R, et al: Traitement chirurgical de l'impuissance vasculaire par arterialization de la veine dorsale de la verge. Chirurgie 114 :703, 1988
65. Wespes E, Schulman CC : Venous leakage : Surgical treatment of curable cause of impotence. J Urol 133:796, 1985
66. Zumbe J, Drawz G, Wiedemann A, et al: Indications for penile revascularization and long- term results. Andrologia 31S:83, 1999
67. Zumbe J, Scheidhauer K, Kieslich F, et al: Nuclear medical assessment of penile hemodynamics following revascularization surgery. Urol Int 58:39, 1997.

İntersekste güncel yaklaşım

Doç. Dr. Ahmet Ersay
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Sözlüksel anlamda interseks; Her iki cinsiyetin özelliklerini taşıyan kişi olarak tanımlanır. (1) Medikal anlamda İnterseks, genital, gonadal, üreme organları ve kromozomal açıdan tam olarak erkek ya da dişi tanımlamasına uymayan bireyler için kullanılan bir terimdir. (2) Dış genital organların görünümü açısından cinsiyetinin dişi ya da erkek olduğu hakkında karar verilemeyen çocuk / kişi anlamında kullanılan ambigus genitalyadan farklı olarak iterseks olgularında bazı durumlarda dış genital organlar bir cinsi tam olarak taklit edebilir, puberteye kadar hiçbir belirti vermeyebilir veya tanı tamamen rastlantısal olarak konulabilir.

SIKLIK ve ÖNEM

Her 20.000 canlı doğumdan birinde erkek seksüel gelişim anomalisi tahmin edilmekte ve AB'de her yıl 85.000 çocuk bu durumdan etkilenmektedir (3). Yüksek oranda dimorfik toplumumuz tuvalet seçiminden tutun spor karşılaşmalarına kadar birçok alanda cinsel kimlik tanımlaması ister. Bu yüzden interseksüalitedeki belirsizlik aile,toplum ve birey için stres ve hoşnutsuzluk yaratabilir. Bireyin sosyal ilişkilerini, cinsel fonksiyonlarını, üreme yeteneğini ve fiziksel kondüsyonu etkilenebilir (4). Karmaşık, bazı olgularda da yüksek teknolojili tanı yöntemlerine gereksinim duyulması, tedavi yöntemleri açısından medikal ve sosyal standartların belirlenmemiş olması ve giderek güçlenen aynı zamanda medya ve akademik ortamlarda konuyu gündeme taşıyan interseks aktivistleri ya da destek guruplarının çabaları ile interseks gündemimizde yoğun bir şekilde yer almaktadır.

Tablo 1. Biyolojik seksin öğeleri.

1. Kromozomal seks
2. Gonadal seks
3. Hormonal seks
4. İç üreme organları
5. Dış genital organlar
6. Beynin seksüel yapılanması (Brain sex)

Tablo 2. Psikoseksüel farklılaşmanın öğeleri.

1. Cinsel kimlik (Gender identity)
2. Cinsel rol
3. Cinsel uyum
4. Bilişsel farklılaşma

SEKSÜEL FARKLILAŞMA

Seksüel farklılaşmanın iki öğesi vardır; biyolojik seksüel farklılaşma ve psikoseksüel farklılaşma (Tablo 1 ve 2) (5). İnsan beyninin dimorfik yapısı son 20 yıldır bilinmekte ve biyolojik seks öğesi olarak kabul edilmektedir. Her iki cinsiyette beynin bu anatomik ve fonksiyonel farklılığının fizik interseks durumlarında, özellikle seksüel kimliğin belirlenmesinde önemli bir rol oynadığının gözlenmesine karşın günümüzün interseks taksonomik sistemlerinde bu değişken henüz hak ettiği yeri alamamıştır. Psikoseksüel farklılaşma için önceleri kabul edilelen çocuklar psikoseksüel olarak nötral doğarlar asıl olan çevresel faktörler,yetiştirme ve öğrenmedir şeklindeki Dr. Money öğretisi günümüzde değişmiş, özellikle cinsel kimliğin belirlenmesinde kromozomal yapı ve prenatal endokrin ortamında çevresel faktörler ve öğrenme kadar etkili olduğu yönünde bulgu ve gözlemlerimiz artmıştır (6).

TANI

İnterseks olguları üroloji ve jinekoloji kliniklerine erişkin dönemde infertilite ya da seksüel disfonksiyon yakınmaları, pediatri kliniklerine puberte gecikmesi yada heteroseksüel puberte belirtilerinin görülmesi nedeniyle başvurabilirler. Ancak en sık karşılaşılan ve en kritik durum yenidoğanda ambigus genitalyadır. Ambigus genitalya varlığında basitleştirilmiş bir tanısal yaklaşım hem Konjenital adrenal hiperplazi'nin (KAH) tuz kaybettiren formlarının tıbbi acil durum yaratma olasılığını ortaya koyacak, hem de hızla konulan tanı ebeveyn stresini azaltacaktır (Tablo 3). Bu basitleştirilmiş hızlı yaklaşımda hormonal testlerin değerlendiriminde doğumdan sonraki ilk 36 saatte plesental HCG etkisi ile Testosteron (T) ve Dehidrotestosteronun (DHT) yüksek bulunacağı, 2. Hafta - 4 ay arasında Hipofizotestiküler aksın aktif olduğu, T, DHT, LH ve FSH'nun 1. ya da 2. aylarda pik seviyelere ulaşacağı hatırlanmalıdır.

Tablo 3. Ambigus genitalyalı yenidoğanlda basitleştirilmiş tanısal değerlendirme.

A. ÖYKÜ
- Maternal androjen, ilaç
- Benzer şekilde etkilenmiş kardeş/akraba
- Erken bebek ölümü (CAH)

B. FİZİK İNCELEME
- Vajinal açılım
- Klitoris (En: 2-6 mm), Penis (2.5 cm) boyutları
- Palpe edilebilen gonad varlığı
- Meatal yerleşim
- Rektal muayene
- Genital pigmentasyon

C. KROMOZOMAL İNCELEME
- X ve Y için hızlı test
- Karyotip

D. GÖRÜNTÜLEME ENDOSKOPİ
- Retrograt genitogram
- US
- Sistoskopi
- Vaginoskopi

E. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

XX Müllerian sistem var	• 17-Hidroksiprogesteron • 11-Deoksikortizol • 17-Hidroksipregnenolon • T
XX Müllerian sistem yok	• T • E2 • LH • FSH
XY Müllerian sistem var	• T • E2 • LH • FSH
XY Müllerian sistem yok	• T • DHT • LH • FSH • T ↓ / N ise Androstenedion, Dehidroepiandrosteron, 17-Hidroksipregnenolon, 17-Hidroksiprogesteron, Progesteron

Tablo 4. Cinsiyet atamada temel kurallar.

1. Tıbbi aciliyetin ekarte edilmesi
2. İntersekse yol açan biyolojik durumun belirlenmesi
3. Hafif düzeydeki anomalilerin müdahale etmeden izleyebilme
4. Aile ile doğru iletişim ve bilgilendirmenin sağlanması
5. Tm riskinin belirlenmesi
6. >2 cm falluslarda erkek yönünde atama
7. Orta karar
8. Redo sıklığını ve undo zorluğunu unutulmaması

Tablo 5. Optimal cinsel atama ölçütleri.

1. İyi seksüel fonksiyon
2. Üreme potansiyeli
3. Minimal tıbbi işlem
4. Uygun görünüm
5. Stabil cinsel kimlik
6. Psikososyal kendini iyi hissetme

YAKLAŞIM

İlk adım adrenal krize yol açabilen KAH olasılığını elimine etmek ve altta yatan interseks durumunu ortaya koymaya çalışarak bebeğin yetiştirilebileceği cinsiyete cerrah, endokrinolog ve bütünüyle bilgilendirilmiş ailenin katılımı ile karar verilir (cinsiyet atama-Sex-Gender Assignment). Karar verilirken kromozomal yapı prenatal endokrin ortam, dış genital organların durumu mutlaka göz önüne alınır. Küçük anomaliler tedaviye girişilmeden izlenebilir (hafifçe hipertrofik bir klitoriste klitoral redüksiyon girişimlerinin taşıdığı, duyarlılığını yitirme ve anorgazmi gibi riskler üstlenileceğine, bu durumu tolere etmek ve benimsetmek yeğlenebilir). Majör rekonstrüktif girişimler, gonadektomiler olabildiğince puberteye kadar geciktirilmeli, olanaklı ise hastanın da fikri alınmalı, kalıcı girişimin geciktirilmesinden dolayı oluşabilecek hasta ve aile endişesi için profesyonel destek sağlanmalıdır (Tablo 4) (7).

SONUÇ

İnterseks olgularında cinsel atamada tercihler, genital rekonstrüksiyonda endikasyonlar, yöntem ve zamanlama tartışmalıdır. Kozmetik sonuçların ötesinde fonksiyonellik ve psikolojik öğeler ve ölçütler açısından iyi tasarlanmış, kapsamlı çalışmalar neredeyse yok gibidir. Hele geçmişte uygulanan rekonstrüksiyonlarda; bilimsel çalışmalardan esin almayan kararlar, çoğu kez hastanın bilgisi dışında verilir ve gizli tutulurdu (8). Ancak genital duyarlılık,orgazmik potansiyel ve psikolojik yönün yeterince ortaya konduğu çalışmalar ile ileriye yönelik uzun erimli yaklaşım stratejileri oluşturabiliriz (Tablo 5)(9).

Kaynaklar

1. Dorland's Medical Dictionary, W.B. Saunders Company 1989.
2. K. Zucker. J Pediatr Adolesc Gynecol: 2002.
3. Y.Morel. Eur J Pediatr: 2002.
4. J.M. Schober. World J Urol:1999.
5. C. Migeon. Horm Res: 1998.
6. J. Money. Arch Neurol Psychiatry: 1957.
7. A.Sheck.Urology Times:1998.
8. L.Melton.THE LANCET : 2001.
9. H. Meyer-Bahlburg Journal of Psychology & Human Sexuality 1998.

Erkek infertilitesinde endokrin nedenler ve değerlendirme

Dr. Ayhan Karabulut
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, Cebeci, Ankara

Erkek infertilitesinde endokrin nedenler tüm infertil olguların yaklaşık % 3'ünü oluşturmaktadır (1). Dikkatli alınan öykü, fizik muayene ve bulguları destekleyen laboratuvar tetkikleri ile infertiliteye neden olan endokrin bozukluğun ortaya konulması mümkün olabilmektedir.

Erkek reprodüktif sisteminin hormonal kontrolü, hipotalamik-hipofizer-testiküler (HHT)

Aks adı verilen, çeşitli basamaklarında geri besleme sistemleri olan bir mekanizma ile sağlanmaktadır (2,3). Bu mekanizma, santral sinir sisteminin yüksek merkezleri, hipotalamus, hipofiz ile testisin germinal ve endokrin hücrelerinden oluşan, birbirleri ile uyum içinde çalışan bir endokrin sistem olarak tarif edilebilir . Santral sinir sisteminden hipotalamusa gelen noradrenerjik ve dopaminerjik uyarılar buradan gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) sentezini ve salınımını kontrol etmektedir. GnRH pulsatil olarak salgılanır ve hipofiz ön lobundan gonadotropik hormonların salınımını stimüle eder. Bu gonadortopik hormonlar ise luteinize edici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH)'dur. LH ve FSH da spermatogenezin tamamlanabilmesi ve sürekliliğinin sağlanabilmesi için gerekli gonadal steroidlerin yani testosteron (T) ve östradiolün (E2) sentezini stimüle etmektedirler. GnRH'un pulsatil olarak salınması gonadotropik hormonların da pulsatil olarak salgılanmasına neden olmaktadır. Bu hormonların periferik kandan ölçümleri esnasında 15-20 dakika ara ile alınacak kan örneklerinin bir araya getirilmesinden sonra ölçüm yapılmasının daha sağlıklı olacağı bildirilmişse de, bu yöntemin klinik bulgular ile laboratuvar bulgularının uyuşmadığı durumlarda kullanılması önerilmektedir (4).

Prolaktin hipofiz bezinden salınan polipeptid yapısında bir hormondur. Hayvanlarda testosteron biyosentezi için fizyolojik miktarda prolaktin salgılanması gerekliyken insanlarda yüksek prolaktin seviyeleri testosteron sentezini baskılamaktadır (5,6).

İnfertil bir erkeğin hormonal yönden değerlendirilmesi dikkatli bir öykü alınımı ile başlamalıdır. Hastanın potens ve libido durumu, çocukluk çağı ve gelişimi esnasında doğmalık anomaliler ve puberte gecikmesi olup olmadığı, ailesel bir endokrin hastalığın olup olmadığı, anosmi, galaktore ve görme alanı bozukluklarının olup olmadığı öğrenilmelidir. Hastanın mesleği ve yaşadığı ortam da önemlidir. Bazı pestisidler serum östradiol seviyesini yükseltmekte (T/E2 oranı düşer), kurşuna maruz kalmak HHG aksı etkileyerek testosteron supresyonuna neden olmaktadır (7,8). Narkotik madde kullananlarda gonadotropin sekresyonu inhibe olarak testosteron seviyesinde azalma meydana gelmektedir. Vücut geliştirme ve halter sporu ile uğraşanlarda daha çok rastlanılan, eksojen androjenik steroid alımı durumunda hipotalamus ve hipofizden gonadotropin salınımı inhibe olmakta, leydig hücreleri testosteron yapımı için stimüle edilememekte ve spermatogenez ciddi olarak duraksamaktadır (9).

Hastalarda fizik muayene esnasında virilizasyon eksikliği, önükoid yapı, jinekomasti olup olmadığına, pubik kıllanmanın jinekoid dağılım gösterip göstermediğine dikkat edilmelidir. Görme alanı defektleri, galaktore, sık tekrarlayan başağrıları hipotalamik veya hipofizer kaynaklı bir tümörün habercisi olabilir. Hipogonadizm, beraberinde beyin ve kafatasında orta hat defektleri, anozmi, renk körlüğü, yarık damak ve serebellar ataksi bulunabilir. Penisin boyutuna, testislerin kıvam ve büyüklüğüne dikkat edilmelidir. Hastanın fizik muayenesi, prostatın parmakla incelenmesinin yapılması ile bitirilmelidir.

Bir endokrinopati veya ciddi testiküler yetmezlik düşündüren klinik bulguları olan ve/veya sperm dansitesi 10 milyon/cm^3'ten daha az olan ve/veya cinsel fonksiyon bozukluğu olan infertil erkeklerde hormonal yönden laboratuvar değerlendirme endikasyonu vardır (10).

Yapılan testler serumda FSH, LH, testosteron, prolaktin, östradiol ve tiroid hormonlarının tayini ve dinamik stimülasyon testleridir. Dinamik stimülasyon testleri (GnRH stimülasyon testi, hCG stimülasyon testi) rutin olarak uygulanmaz ve daha çok araştırma amacı ile kullanılırlar.

Erkek infertilitesinde hormonal nedenler

1. Primer testiküler yetmezlik (hipergonadotropik hipogonadizm). Klinefelter sendromu (47XXY), kriptorşidizm, kemoterapi veya radyasyon öyküsü olanlarda görülür. Kronik alkol ve marihuana kullanımı sonucu da gelişebilmektedir. Fizik muayenede testisler yumuşak ve küçüktür. Laboratuvar testlerinde testosteron azalmış ve FSH artmış olarak bulunur.

2. Hipogonadotropik hipogonadizm. En yaygın sebebi olarak Kallman

sendromu, hipofiz tümörleri, hipofiz travmaları ve anabolik steroid kullanımı sayılabilir (10). Kallman sendromu kranial orta hat yapılarında konjenital malformasyonlarla karakterizedir. Hipofizin yerleşmiş olduğu sella tursikadaki tümör veya hemorajinin gösterilmesi için manyetik rezonans görüntüleme tetkiki uygundur. Laboratuvar testlerinde testosteron, FSH ve LH azalmış olarak bulunur. Prolaktin seviyesi değişiklik gösterebilir. Tedavide önemli değişikliğe neden olmasa da dinamik GnRH stimülasyon testi yapılarak çalışmayan ünitenin hipotalamus veya hipofiz kaynaklı orijini ortaya konabilir.

*3. **Hiperprolaktinemi.*** Aşırı düzeyde prolaktin salgılanması bir çeşit hipogonadotropik hipogonadizme neden olur. Sebep çoğunlukla, hipofizde yerleşen prolaktin salgılayan mikroadenomlardır. Laboratuvar testlerinde testosteron, FSH ve LH azalmış, prolaktin artmış olarak bulunur. Prolaktin seviyesi gün içinde değişiklikler gösterir. Elde edilen anormal prolaktin seviyesi bir başka ölçüm ile doğrulanmalıdır.

4. Androjen rezistansı: Androjen reseptörlerinde veya periferal androjen çevirimi için gerekli enzimlerdeki defekt sonucu görülen nadir bir durumdur (10). Testosteron çevriminin çok arttığı ancak LH'nın artmadığı bir durumda şüphelenilmelidir. Aşırı artan testosteron periferde aromataz enzimi ile östradiole çevrilir ve bu östradiol de testosteron sekresyonu üzerinde negatif etki yapar. Bu durum androjen rezistansında LH ve testosteronun tanı için uygun bir belirteç olmadığını göstermektedir. En uygun tanı yöntemi genital ciltten fibroblast kültürü yapılması ve androjen reseptör fonksiyonunun ölçülmesidir. Androjen rezistansı için etkili bir tedavi yöntemi yoktur.

5. Hipotiroidizm: Tiroid fonksiyonlarındaki azalma veya artmanın erkek infertilitesi üzerine etkisi % 0.5 oranında olmaktadır. Klinik olarak şüphelenilmedikçe rutin tiroid taraması endikasyonu yoktur (11).

6. Konjenital adrenal hiperplazi: Kortizol mekanizmasında enzimatik defekt sonucu oluşan bir durumdur. Çoğunlukla 21-hidroksilaz enzimi eksikliği görülmektedir. Böbrek üstü bezlerinde üretilen aşırı miktardaki androjenler testiküler gelişimi engellemektedir. Klasik klinik görünüm puberte prekoks şeklindedir. Tanı kan ve idrar tetkikleri ile konulur. Kortikosteroid tedavisi ile spermatogenez sağlanabilir.

7. İzole LH eksikliği: Fertil önük sendromu olarak da bilinen, FSH seviyesinin normal ancak LH seviyesinin izole olarak eksik olduğu nadir olarak görülen bir durumdur. Serum testosteron seviyesi düşüktür. Önükoid vücut görünüşü vardır. Testisler iridir ve ejekülat volümü oldukça azdır, içerisinde birkaç adet spermatozoa görülebilir.

8. İzole FSH eksikliği: Testosteron ve LH seviyelerinin normal olduğu, FSH'nın izole olarak eksik olduğu nadir görülen bir durumdur. Hastalarda oligospermi ve azospermi bulunabilir.

9. Östrojen fazlalığı: Östrojenler hipofizden gonadotropin sekresyonunu inhibe etmektedirler. Gonadotropinlerin azalması ile testosteron üretimi de azalmaktadır. Serumda östrojenlerin fazla olması androjenlerin fazla olması gibi aynı etkiyi yapmaktadır, yani spermatogenezi baskılamaktadır. Adrenal veya testiküler tümörlerde, karaciğer fonksiyon bozukluklarında ve obez erkeklerde serum östrojenlerinde artış olabilmektedir. Morbid obezite vakalarında androjenlerin adipoz dokularda aromataz enzimi ile östrojene dönüştürüldüğü ve serum östrojen seviyelerinin arttığı bilinmektedir. İnfertil obez erkeklerde serum testosteron seviyesinde ve testosteron östradiol oranında (T/E2) azalma olmaktadır (12).

Günümüzde, hormonal sebepli erkek infertilitesinde, kanıta dayalı tedavi uygulamalarında laboratuvar desteğinin önemi inkar edilemez. GnRH, LH ve FSH eksikliklerinin yerine konulması ile testosteron yapımının ve spermatogenezin başlatılması mümkün olabilmektedir. Ancak testiküler germ hücrelerindeki defektler halen çözümü aranan sorunlar olarak karşımızda durmaktadırlar.

Kaynaklar

1. Sigman M, Jarow JP: Endocrine evaluation of infertile men. Urology 50: 659-664, 1997.

2. McLachlan RI: The endocrin control of spermatogenesis. Best practise and research. Clin Endocrinol Metab 14: 345-362, 2000.

3. Handelsman DJ, Liu PY. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. Hum Reprod 9: 9-23, 2003.

4. Bain J, Langevin R, D'Costa M, Sanders RM, Hacker S. Serum pituitary and steroid hormone levels in the adult male: One value is as good as the mean of three. Fertil Steril 49:123-126, 1988.

5. Magrini, G, Ebiner JR, Burckhardt P, Felber JP. Study in the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in man. J Clin Endocrinol Metab 43: 944-7, 1976.

6. Klemcke HG, Bartke A, Borer KT: Regulation of testicular prolactin and luteinizing hormone receptors in golden hamsters. Endocrinology 114: 594-603, 1984.

7. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. Hum Reprod 16: 1768-76, 2001.

8. McGregor AJ, Mason HJ. Chronic occupational lead exposure and testicular endocrine function. Hum Exp Toxicol 9: 371-6, 1990.

9. Knuth UA, Maneira H, Neischlag E, Anabolik steroids and semen parameters in body builders. Fertil Steril 46: 481-6, 1986.

10. Burrows PJ, Schrepferman CG, Lipshultz LI: Comprehensive office evaluation in the new millenium. Urol Clin N Am 29: 873-894, 2002.

11. Fauser BCJM, Rolland R, Dony JM, Corbey RS. Long term, pulsatile, low-dose, subcutaneous luteinizing hormone-releasing administration in man with idiopathic oligozoospermia: failure of therapeutic and hormonal response. Andrologia 17: 143-9, 1985.

12. Jarow JP, Kirkland J, Koritnik DR, Cafalu WT. Effect of obesity and infertility status on sex steroid levels in men. Urology 42: 171-4, 1993.

Kadın genital seksüel uyarılma (arousal) fonksiyonunda androjenler: Biyokimyasal bir perspektif

Trashi AM, Kım N, Munarriz R, Golstein I: Journal of Sex and Marital Therapy, 28; 233-44, 2002

Özet

Kadın seksüel fonksiyon bozukluğu, oldukça yaygın, çok sebepli, çok boyutlu bir tıbbi sorun olup, hayat kalitesi ve kişiler arası ilişkiler üzerine büyük etkisi vardır. Genital uyarılma bozukluğunun, hipogastrik arterde kan akımında azalma nedeniyle oluştuğu ileri sürülmüştür. Bu hipotez; vasküler risk faktörü olan yaşlı hastalardaki fizyopatolojiyi açıklayabilir fakat vasküler risk faktörü olmayan genç kadınlarda ki uyarılma bozukluklarının ne sıklığını ne de mekanizmasını açıklamaz. Hormonal anormallikler, kadın uyarılma bozukluklarındaki patofizyolojik mekanizmalara katkısı olan önemli faktörlerden biridir. Androjenler, labium, vajina ve klitoris dahil kadın genital organlarının büyümesi ve fonksiyonunu düzenler. Kadın seksüel fonksiyon bozukluğu; A.B.D.'de kadınların % 30-50'sini etkileyen yaygın bir sorundur. National Health and Social Life Survey'e göre araştırmaya dahil edilen kadınların 1/3'ünde cinsel istek eksikliği ve kadınların 1/4'ü orgazm olmadığını bildirmişlerdir. Kadınların yaklaşık % 20'si lubrikasyon zorlukları bildirmiş ve aynı oranda seksi zevk verici olarak bulmamışlardır. Özellikle, lubrikasyon bozukluğu yakınması, belirgin olarak yaşlanmayla ilgilidir. Genital düz kas gevşemesi ve klitoral, labial ve vajinal kan akımında artıştan kaynaklanan genital dolgunluk (engorgement) ve vajinal lubrikasyon cevapları, kadın seksüel uyarılmasını belirler. Seksüel uyarılma bozukluğu olan kadınlar; azalmış vajinal lubrikasyon, ağrılı vajinal penetrasyondan, uyarılma için gerekli sürenin uzamasından ve azalmış vajinal veya klitoral duyarlılıktan yakınırlar. Bu yakınmalar; kısmen iliohipogastrik-pudental arteriyel yatakta vasküler yetersizlik durumlarından yada genital vasküler olmayan düz kasların yetersiz gevşemesinden kaynaklanabilir. Hormonal anormallikler (düşük androjen ve östrojen seviyeleri), pre ve post menopozal kadınlarda seksüel uyarılma disfonksiyonuna katkıda bulunan bir faktör olabilir.

Androjen Hormonlarının Kadın Seksüel Fonksiyonundaki Rolü

Androjenler, over, uterus, vajina, fallop tüpleri, klitoris ve meme bezlerinin fonksiyonunu ve sekonder seks karekterlerini düzenler ve aynı zamanda östrojen sentezi için öncül maddelerdir. Sonuç olarak androjen biyosentezi veya metabolizmasındaki dengesizliğin kadın genel sağlığı, seksüel ve üreme fonksiyonları üzerine istenmeyen etkileri olabilir. Kadın genital seksüel uyarımı üzerine androjenlerin fizyolojik ve biyokimyasal rolü tartışmalıdır. Laan ve Lupsen postmenopozal kadınlarda seksüel fonksiyon ile serbest testesteron seviyeleri arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Birçok araştımacı androjenlerin seksüel uyarılma üzerine etkileri olmadığını fakat düşünceler ve fanteziler gibi seksüel arzunun değişik yönlerini etkileyebileceğini önesürmüşlerdir. Davis, kadınlardaki androjen yetersizliğinin seksüel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Arlt ve arkadaşları, adrenal yetmezliği olan kadınlarda Dehidro-epiandesteron (DHEA) replasmanının seksüaliteyi ve iyilik halini arttırdığını göstermiştir. Yapılan araştırmalarda testesteronun, seksüel uyarı sırasında fizik duyu deneyiminde düşünüldüğünden daha önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Sarrel, estrojenlerin, kadın genital seksüel uyarılması ile ilişkili hemodinamik olayları düzenlediğini ve androjen suplemantasyonunun bu yanıtı güçlendirdiklerini önesürmüşlerdir. Müsin üretiminin ve vajinal epitel proliferasyonunun androjenler tarafından düzenlendiği düşünülmektedir.

Kadınlarda Andrajenlerin Biyosentezi

C19 steroidlerden olan andojen hormonları, gonadlar ve adrenal bezler tarafından üretilmektedir. Androjen biyosentezinin yaklaşık % 50'si overler tarafından sentezlenmektedir, geri kalan ise adrenel bezler tarafından üretilir. Kolestrol, seks steroidlerinin sentezinde öncü olan pregnenolona metabolize edilir. Pregnenolondan testesteron biyosentezi, birbiriyle ilişkili iki yoldaki (Δ5 yada Δ4 yolları) birkaç anahtar enzim yardımıyla ilerler. Δ5 yolağında DHEA üretilir. DHEA, Δ5 and-rostenediole çevrilir. Δ5 androstenediol ise testesterona dönüştürülür. Δ4 yolağında ise pregnenolon progesterona çevrilir, sırasıyla hidroksillenerek androstenedion oluşumuna katılır ve testesterona metabolize edilir. Androjen hormonları, değişik biyolojik aktivitesi olan bir bileşik sınıfıdır. Fizyolojik biyoasseylerde, Δ4-Androstenedion, 5α-Dehidrotestesteron (5α-DHT), DHEA, 5α-Androstenediol ve Androsteron'un tümünün değişik derecelerde androjenik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

Hedef Dokularda Androjenlerin Konversiyonu

Adrenal veya over kaynaklı öncü steroidlerin periferik dokularda aktif androjenlere çevrilmesi, androjen metabolizmasının önemli bir yoludur. Bu şekilde, hedef dokularda DHEA ve androstenedion, testosteron ve 5α-DHT'a çevrilebilir. DHEA'un periferik dokularda özgül metebolitlere dönüştürülmesi, dokuya özgü, tek yönlü 17β-Hidroksisteroidler (17β-HSD) tarafından katalize edilmektedir. Günümüze kadar çok enzimli bir enzim ailesi klonlanmış ve karakterize edilmiştir. Bu enzimler, iyi kontrollü intraselüler bir yol vasıtasıyla hedef dokulara aktif seks hormonları sağlamakta önemli bir rol oynayabilir. Testosteron, 5α-Redüktaz ile 5α-DHT'a veya lokal olarak aromataz ile östradiole çevrilebilir ve Δ4-and-rostenedion, yine lokal olarak aromataz ile östrona ve 17β-HSD ile östradiole çevrilebilir. Sourla ve ark.'ları, ooferektomi yapılan hayvan modelinde DHEA'ın vajinal uygulanmasının vajinal atrofiyi tamamen önlediğini göstermişlerdir. Bu tedavi ayrıca hücresel proliferasyonu ve vajinal epitelyal müsidifikasyonu uyarmaktadır.

Androjenlerin Kadın Genitelyal Kan Akımına Etkileri

Androjenlerin genital kan akımı ve vazokonjesyon üzerine etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Hayvan modellerindeki deneyler, ooferektomi yapılmış hayvanlarda östrojenlerinin kullanımının genital dokulara kan akımını artırdığını göstermiştir. Halbuki, yalnız androjenlerle tedavi kan akımını arttırmamaktadır.

Vajinal ve Klitoral Dokulardaki Androjen Reseptörleri

Vajinal ve klitoral dokulardaki androjen reseptörlerinin tanımlanması, kareterize edilmesi ve lokalizasyonu üzerine sınırlı sayıda çalışma vardır. Genital dokularda seks steroid hormonlarının periferal dönüşümü, değişik androjenlerin klasik androjen reseptörleri üzerinden veya klitoral ve vajinal dokulara özgü bir androjen reseptör proteini üzerinden etkilerini gösterebileceğini düşündürmektedir. Shao ve ark.'ları, vajinal dokunun Δ5-Androstenediole özgü ve yüksek afinite gösteren bir nükleer reseptör proteini ürettiğini göstermişlerdir.

Tartışma

Kadın seksüel genital uyarılmada androjenlerin rolü yeterince anlaşılmamıştır. Birkaç klinik çalışma, kadın seksüel uyarımında andojenlerin rolüne işaret etmiştir. Overlerin sentezlediği major androjen, androstenedion, adrenal bezin sentezlediği majör androjen DHEA'dur. DHEA ve andrestenedionun diğer androjenlere periferik dönüşümünün belirgin olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Bu metabolik transformasyonlar, değişik kadın genital dokularında androjen aktivitesinden sorumlu olabilir.

Prof. Dr. A. İhsan Taşçı
Dr. Eray Kemahlı

Kadın seksüel fonksiyonunu incelemek için kısa skala kullanımı

J. Sex. Marital Ther, Lorraine Dennerstein ve ark.
Melbourne Üniversitesi
Jul-Sep 2001, 27(4):p.339-51

Popülasyon tabanlı çalışmalar seksüel disfonksiyonun oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Amerikan Ulusal Sağlık ve Sosyal Hayat Takibi verilerine göre, Laumann, Paik,ve Rosen seksüel disfonksiyonun kadınlarda (% 48) erkeklere (% 31) göre daha fazla görüldüğünü bulmuşlardır. Günümüzde kadın seksüel disfonksiyonunu klasifiye etmek için ulusal konsensus yeni yeni ortaya konmuştur. Klasifikasyon sistemi kadın seksüel disfonksiyonunu; seksüel istek, uyarılma, orgazm ve seksüel ağrı bozuklukları olarak ayırmaktadır.

Seksüel disfonksiyonun hormonal ve farmakolojik tedavileri ile geliştirilmiş klasifikasyon üstündeki fikir birliği, seksüel fonksiyonla ilgili güvenilir ve kesin soru formlarının hazırlanmasını stimule etmiştir. Güvenilirlik ve kesinlik açısından şu bilgilere ihtiyaç vardır: Eksternal veya kritere oriente validite (klinik teşhis ve skorlar arasındaki korelasyon ile ortaya konur); eşzamanlı validite (soru formu ve benzer bilgileri irdeleyen diğerlerinin korelasyonu); faktörsel validite, enstrümanın boyutsal yapısını işaret eder; internal tutarlılık (Cronbach'ın alfa sabiti ile hesaplanır); test-retest güvenilirliği (zamanla bilgilerin stabilitesi).

Bu makalede, kadın seksüelitesini ölçmek için McCoy Kadın Seksüalite sorularından (MFSQ; McCoy & Matyas, 1996) adapte edilmiş kısa skalanın (SPEQ; Dennerstein, Lehert & Dudley, 2001) güvenilirliği ve kesinliğini ortaya koymak için klinik örneklemlerden bilgiler kullanılmış.

METOD

Dizayn

Seçilmiş kliniklere gelen 18 yaş ve üstündeki kadınlara, seksüel fonksiyon ve basit demografik bilgileri içeren soru formları verilmiş. Psikiatri kliniğine başvuranlara SPEQ formunu 1 hafta sonra tekrar doldurmaları söylenmiş böylece test-retest güvenilirliği ölçülmüş. Sex terapi kliniklerine başvuran kadınlara ilk randevularında ve seksüel fonksiyonlarında subjektif ilerleme olduğunda SPEQ 'yu tamamlamaları istenmiş.

Kişiler

1) Aile planlaması Victoria: Burası bir grup seksüel olarak aktif kadın seçmek için seçilmiş.

Kliniğe aile planlaması ve infertilite danışmanlığı için başvuranlar ele alınmış.

2) Seks terapisi: Profesyonel yardım almayı gerektirecek kadar ciddi seksüel disfonksiyonu olan kadınları seçmek için ele alınmış

3) Özel psikiatri klinikleri: Düşük seksüel fonksiyon ile ilişkendirilen depresyonu incelemek için seçilmiştir. Depresyon tedavisi için psikiatri kliniğine başvuran ve DSM-IV'de göre tanı konulan hastaların formu doldurması istenmiş, diğer randevularında ve 1 hafta sonrasında da SPEQ doldurmaları istenmiş.

Ölçümler

Kısa Demografik Sorular: Yaş, evlilik durumu, o anki iş durumu ve eğitimle ilgili bilgiler alınır.

Kişisel Deneyimlerle İlgili Soruları İçeren Kısa Form (SPEQ): PEQ formunun uzunluğunu 9 maddeye azaltmak için en uygun prosedür kullanılmış. 9 maddenin 8'i MFSQ dan alınmış. SPEQ, PEQ'dan daha kısa ve daha iyi yapılandırılmış bir formdur. Orjinal faktörlerden maddeler alınmış (Dennerstein ve ark., 1997); partnerin hissi (madde 4,5), seksüel tepki (madde 1,2,3), seksüel frekans (madde 9), libido (madde 8), ilişkide ağrı (madde 6), partner problemleri (madde 7).

Seksüel fonksiyon için Derogatis envanteri-kişisel raporlar (female; DIS-SR-F): Bu form ile kişinin o anki seksüel fonksiyonu nicel yönden değerlendirilmiş olunur. 26 madde ile seksüel fonksiyonun 5 ana boyutu ortaya konur: seksüel düşünce/fantaziler, seksüel uyarılma, seksüel davranış/deneyimler, orgzm ve seksüel ilişki/yönelimler.

SONUÇLAR

Burada yaş, evlilik durumu, iş duru-

mu, eğitim seviyesi ve seksüel profil gibi faktörler 3 farklı örneklemde incelenmiş. Kadınlar 20 ila 62 yaş grubundaymış, fakat ortalama yaş veya yaş aralığında gruplar arası bir fark gözlenmemiş.

Eksternal Kriter Doğruluğu

SPEQ maddelerinden 2,3,4 (seksüel tepki, seksüel frekans,ve libido) ve total SPEQT skoru ele alındığında seks terapi ve psikiatri grubu; aile planması grubundan daha az skor almışlar ($p<0.0001$). SPEQ maddelerinden 1,5,6 (partnerin duyguları, ilişki sırasında ağrı, partner problemleri) ele alındığında gruplar arasında bir fark görülmemiş.

DISF-SR İle Eş zamanlı Doğruluk (Aile planlaması grubu)

SPEQ ile DISF arasında yüksek korelasyon görülmüş.

Test-Retestteki Güvenilirlik

SPEQ ve SPEQT için test-retest skorları psikiatri grubu için 1 haftalık intervalden sonra hesaplanmış.

SPEQ'nun seks terapisi ile olan değişimlerin sensitivitesini ölçme kabiliyeti

13 hastanın 9'unda (% 69) seksüel fonksiyon maddelerinden en az birinde takipler sonucunda iyileşme görülmüş (seksüel tepki, seksüel frekans, libido). Sadece bir kadında bu üç maddenin tümündede azalma görülmüş. Subjektif ilerlemenin rapor edildiği zamanda ki takiplerde seks terapi grubunda libidonun iyileştiği gözlenmiş, $p<0.05$. Bu seks terapi ile iyileşen tek SPEQ maddesidir.

Karma skorun doğruluğu

Bu analizde seks terapi ve psikiatri grubu kombine edilmiş ve aile planması grubu ile karşılaştırılmış. Burada seksüel disfonksiyonu işaret edebilmek için SPEQT-7 olan bir açıklama iddia edilmiş (sensitivite ve spesifite % 69).

TARTIŞMA

Bu makale orta yaşlı Avustralya doğumlu kadınlarda kullanılan SPEQ'nun eksternal evaluasyonunu sağlar. Bu çalışma yeterli eksternal kriter sağlamlığı, eş zamanlı sağlamlık ve test-retest güvenilirliği olduğunu ispatlar. Her ne kadar bu skala, skala skoru yönü açısından tedavinin değişiminin sensivitesini gösterse de, sadece bir maddede ciddi değişim olmuştur o da libidodur. Skalanın tedavi ile diğer maddelerdeki ciddi değişiklikleri bulmadaki yetersizliği, örneklemin küçüklüğüne, tedavinin etkinliğinin yokluğuna veya bu tip değişiklikleri göstermedeki skalanın yetersiz sensitivitesine bağlı olabilir.

Her SPEQ seksüel fonksiyon maddesi için benzer skorlar psikiatri ve seks terapi grubu içinde toplanmış bu majör depresyonlu kadınlardaki seksüel disfonksiyonun klinik araştırma bulgularını konfirme eder. Grupların hiçbiri seksüel fonksiyon determinantlarının maddelerinde farklılık göstermemiş bu da sadece seksüel fonksiyonla ilgili maddeler üzerinde cut-off skoru oluşturmak için delil sağlar, çünkü bu maddeler psikiatri ve seks terapistlerine başvuranlar ile aile planlaması önerisi alan seksüel aktif kadınları ayırır. SPEQ'nun bileşik total skorunu kullanarak en yeterli sensitivite ve spesifite (% 79, % 79) değerlerinin cut-off skoru 7 olarak alındığında sağlandığı görülmüştür. Bu skor seksüel disfonksiyon göstergesi olarak kullanılabilecek bir marker gibi popülasyon tabanlı çalışmalarda veya klinik çalışmalarda kullanılabilir.

Klinik çalışmalar için dizayn edilmiş sonuçlar yönünden; güvenilirliğin, kısalığın, validitenin kardinal karakteristiklerini öne çıkaran enstrümanlar önemlidir. Bu çalışmanın sonuçları SPEQ'nun bu özellikleri içerdiğini göstermiştir.

Ayrıca değişik kültürel gruplarda da benzer araştırma çalışmaları yapılması gerektiği vurgulanmıştır. SPEQ ve onun uzun versiyonu olan PEQ'daki araştırma grubumuzla ilgili eski sonuçların hepsi beyaz ırktan olan Avustralya doğumlu Melbourne Kadın Orta Yaş Sağlık Projesinden alınmıştır.

Şu anki formu ile SPEQ popülasyon tabanlı çalışmaları ölçmek için uygundur. Kısalık, validite ve güvenilirlik gereklidir. SPEQ, 9 maddelik kısa bir skala ile, seksüel fonksiyon sahası ile ilgili ölçümler sağlar. Avustralya normları göstermiştir ki cut-off skoru 7 ve aşağısı olanlar ile seksüel disfonksiyon tedavisi için başvuran kadınların skorları benzerlik gösterir. Atılması gereken yeni adım SPEQ skorunu yeni Amerikan skalaları olan Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi (Rosen ve ark. 2000) ve Kadın Seksüel Distres Skalası (Derogatis 2000) ile korele etmeye yönelik olmalıdır.

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

Diabetik ve non-diabetik erektil disfonksiyonda kavernozal doku nitrit, nitrat, malondialdehit ve glutatyon düzeyleri

Tuncayengin A, Biri H, Onaran M, Şen İ, Tuncayengin Ö, Polat F, Erbaş D, Bozkırlı İ
International Journal of Andrology, 26: 250-254, 2003

Penil ereksiyon, sinir sistemi ve kavernozal doku (düz kas ve endotel) arasındaki kompleks bir ilişki ile ortaya çıkmaktadır. Günümüzde erkek seksüel disfonksiyonunun özellikle de organik ereksiyon bozukluklarının etyolojisinde korporal düz kas hücrelerinin fizyoloji ve fonksiyonundaki primer değişiklikler sorumlu tutulmaktadır.

Diabetes mellitus'un (DM) uzun dönem komplikasyonlarından olan otonomik diabetik nöropati, yaşın artmasıyla birlikte % 35-70 hastada erektil disfonksiyona (ED) sebep olmaktadır.

Önceki çalışmalarda, damar endotelinin insülin için hedef doku olduğu, insülin uyarısı ile endotel kaynaklı NO'nun artarak vazodilatasyona sebep olduğu gösterilmiştir. DM'de ise insülin resistansı endotelial NO sentezinin bozulmasına ve defektif vazodilatasyona sebep olmaktadır. Cartledge ve arkadaşlarına göre diabetik hastalarda endotelial ve nöronal NO aracılıklı kavenozal düz kas hücrelerinde de gevşeme bozukluğu mevcuttur. Ek olarak DM'de toksik ve reaktif serbest oksijen radikallerinin de önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Diabetik ED'nin diğer bir sebebi olarak glikozun oto-oksidasyonu sonucu ortaya çıkan hücre duvarındaki oksidatif hasar, non-enzimatik protein glikolizasyonu (glikasyon) ve doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu da suçlanmaktadır. Artmış glikolizasyon son ürünleri (AGE) nöronal ve endote-lial NO sentezini bozmaktadırlar.

NO dokuda 5-6 saniye içinde kararlı son bileşikleri olan nitrit ve nitrata dönüşmekte ve doku NO düzeyleri bu son ürünler ile tespit edilebilmektedir. Oksidatif hücre hasarının bir göstergesi lipid peroksidasyonudur ve bunun göstergesi de molandialdehit (MDA) gibi reaktif karbonil bileşikleridir. Hücreleri bu oksidatif stresten koruyan mekanizma ise glutatyon'un (GSH) kullanıldığı koruyucu mekanizmalardır.

Bu çalışmaya ED tanısıyla penil protez implantasyonu uygulanan 8 diabetik ve 14 non-diabetik hasta alınmıştır. 14 non-diabetik hastanın 6'sında psikojenik ED, 8'inde ise Peyroni hastalığı mevcuttu. Tüm hastalara gerekli incelemeler sonrası penil protez implantasyonu uygulanmış ve operasyon sırasında alınan kavernozal dokularda nitrit, nitrat, MDA ve GSH düzeyleri tespit edilmiş.

Sonuç olarak diabatik ve non-diabetik hastaların penil dokularındaki nitrit ($p<0.001$), nitrat ($p<0.01$, MDA ($p<0.001$) ve GSH ($p<0.01$) düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur.

Diabetik hastalarda ED dereceli olarak ve progresif bir seyir göstermektedir. Bu hastalarda normal populasyona göre 3 kat daha fazla ED görülmektedir. Diabetli hastaların karporal düz kaslarının incelenmesinde NO ve otonomik sinir aracılıklı düz kas gevşemesinin bozuk olduğu saptanmaktadır. Diabet süresince biriken artmış glikolizasyon son ürünleri, kavernozal dokuda, non-adrenejik, non-kolinerjik sinir dokusunda membran lipid perekosidasyonu ile hasara sebep olmaktadır. Uzun dönemde artan bu ürünler NO'yu da etkilemektedir.

Bu çalışmada kavernozal doku nitrit ve nitrat düzeyleri diabetik gruba göre belirgin az bulunmuştur. Tajeda ve arkadaşları da diabetik hastalardan elde ettileri izole korpus kavernozu dokuları üzerinde yaptıkları çalışmalarda düşük lokal NO aktivitesi ve bozuk nörojenik ve endotel kaynaklı gevşemenin olduğunu göstermişlerdir.

Diabetik ED'nin diğer bir açıklaması olarak da otonomik sinir sisteminden kaynaklanan bozukluklar düşünülmektedir. Cellek ve ark.'ları DM'da ereksiyondan asıl sorumlu olanın nitrerjik sinirlerin selektif olarak dejenerasyon olduğunu, non-adrenerjik sinirlerin diabetten etkilenmediğini, bu selektif dejenerasyonun NO bağımlı olduğunu ve NO sentezin inhibasyonunun nöroprotektif olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada da gösterildiği gibi kavernozal dokudaki yüksek MDA düzeyleri, diabetik hastalardaki membran lipid peroksidasyonu sonucu oluşan doku hasarının bir göstergesi olmaktadır. Ursini ve ark.'ları GSH peroksidaz sisteminin bu hasara karşı koruyucu bir sistem olduğunu göstermişler ve oksidatif streste GSH'ın reaktif olarak arttığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada da diabetik grupta saptanan GSH yüksekliği bu şekilde açıklanabilir.

Sonuç olarak diabetik hastaların kavernozal dokularındaki düşük nitrit ve nitrat düzeyleri ile yüksek MDA ve GSH düzeyleri bu hastalardaki ED'nin etyolojisinde rol oynayabilir. Diabetiklerdeki memran lipid peroksidasyonu ve bozuk antioksidan savunma sistemlerine bağlı NO azlığı diabetik ED'nin patogenezinde önemli olabilir.

Yrd. Doç Dr. Metin Onaran
Doç. Dr. Hasan Biri
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Peyronie hastalığının patofizyolojisi

RB Moreland - A. Nehra
International Journal of Impotence Research (2002] 14, 406-410

GİRİŞ

Peyronie hastalığı (indurato penis plastica] tunika albugineanın fibröz nonkomplian nodüler oluşumlarla karekterize inflamatuar durumudur. Bu plaklar penil ereksiyon esnasında tunikal ekspansiyonu engelleyerek penil kurvatura yol açar. Travma sonrası normal yara iyileşmesinden farklı olarak Peyronie hastalığındaki plaklar çözünmezler. Peyronie hastaları üç kategoriye ayrılırlar: (i) İlişkiye girmeye engel olmayan asemptomatik plakları, veya penil kurvaturu olan hastalar; (ii) plakları nedeni ile penil kurvaturu kötüleşmiş, ilişki esnasında ağrısı olan ve/veya, ilişkiyi uzun süre sürdüremeyen hastalar ve (iii) erektil disfonksiyonu olan Peyronie hastaları. Erektil disfonksiyonlu hastalarda; penil arteryel akım genellikle engellenmemiştir ancak gözlenen major anormallik venöz kaçaktır, sıklıkla da plak sahasından olur. Bunun da nedeni efektif veno-oklüzyonda önemli olan tunikal venül drenaj sisteminin bozulmasıdır.

Genetik ve Sıklık

Peyronie hastalığının kemiğin Paget hastalığı, Dupuytren kontraktürü ve spesifik HLA subtipleri ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Peyronie hastalığı olan hastalarda immünolojik testlerde anormallik (% 75.8) hücresel kaynaklı immünite de değişim (% 48.5) ve otoimmün hastalık marker pozitifliği (% 37.9) dir. Diğer bir çalışmada Peyronie hastalarının serumlarında normal seviyelerinin üzerinde anti-elastin antikorları bulunması hastalığın otoimmün etyolojisinin de olduğunu düşündürür.

Peyronie hastalığının gerçek prevelansını tespit etmek için yapılan otopsi çalışmasında daha önceden Peyronie hastalığı olduğu bilinmeyen 100 erkeğin, 22/100'ünde tunika albugineada asemptomatik, fibrotik lezyonlar tespit edilmiştir. Bu da yaşlanmanın ve seksüel aktivitenin doğal bir neticesi olduğunu düşündürtmektedir. Peyronie hastalığının prevelansı subklinik ve asemptomatik vakalar da değerlendirildiğinde büyük olasılıkla % 0.4 den çok yüksektir.

Tunika albugineanın mikroskopik anatomisi ve peyronie hastalığı plaklarının buna etkisi

Tunika albuginea içte sirküler dışta longutudinal olmak üzere çok katlı tabaka yapısında korpus kavernozumları çevreleyen konnektiv dokudur. Peyronie hastalığı olan hastaların plak oluşumları sıklıkla penisin dorsal kısmında yerleşir. Tunika albuginea elastin fibrillerinden ve ağırlıklı olarak Tip-1 kollajenden oluşmuştur. Bunun yanında Tip 2 ve Tip-3 kollajende mevcuttur. Peyronie plakları çoğunlukla tip1 ve tip 3 kollajenden oluşmuştur. Kollajenin çok büyük bir gerilme kuvveti mevcuttur. Karşıt olarak elastin kendi boyunun % 150'si kadar gerilebilir. Peyronie hastalığında tunika içindeki sirküler veya longitudinal tabakalardaki düzensizlik, elastinde kesilmeye yada elastin içeriğinde azalmaya yol açar, böylece ereksiyon esnasında penil deformite oluşabilir.

Peyronie hastalığının moleküler temelleri

Tunikal mekanik stres ve mikrovasküler travma

Peyronie hastalığının en sık nedenlerinden biri tekrarlayan tunikal mekanik stres ve mikrovasküler travmadır. Ereksiyon esnasında aşırı eğrilik veya erekte penise olan künt travma subtunikal boşluğa kanamayla sonuçlanır. Subtunikal tabakalarda sıvı ve fibrinojen birikimi sonucunda bu fibrin depositleri de ağrı ve hematoma neden olur ve makrofajlar ile nötrofillerin toplanmasıyla oluşan inflamatuar yanıtı içeren yara iyileşmesi cevabının başlamasında anahtar olabilir. Bu hücreler fibrotik reaksiyonu presipite eden çeşitli sitokinler, otokoidler ve vazoaktif faktörler salarlar. Plateletler içerdikleri serotonin, platelet kaynaklı growth faktörleri (PDGF-A ve PHGF-B) ve transforming growth faktör salarlar.

Trombüs oluşumu, değişik growth faktörleri bağlayan fibronektinin deposizyonuna yol açar. Fibrin fiberlerine yara iyileşme sürecinin geç döneminde inflamatuar hücreler ve fibroblastlar yapışırlar. Fibroblastlar PDGF etkisi ile prolifere olurlar. Bu hücreler olasılıkla doku onarımı esnasındaki konnektiv hücre sentezinde rol oynarlar.

Peyronie hastalarının cerrahi spesmenlerinde hastaların tunika albugineadaki fibroblast- benzeri hücrelerin PDGF-AA ve PDGF-BB ve PDGF-alfa, PDGF-beta reseptörlerinin çok kuvvetli ekspresyonu olduğuna dair immunhistokimyasal kanıtlar bulunmuştur. Transforming growth faktör-beta fibroblast fonksiyonları üzerinde pleotropik etkiye sahiptir. Kollajenin, proteoglikanların ve fibronektinin transkripsiyonu ve sentezini de arttırır, konnektiv doku yıkımı önlemek üzere kollajenazın doku inhibitörlerinin sentezide artar. TGF-beta1, fibrogenezisi arttırır. Peyronie hastalığındaki defekt; kollajenin aşırı üretimi ve plak formasyonu ve hasara uğrayan dokudaki diğer doku remodelling mekanizmalarının yetersizliğidir.

Moleküler mekanizma: TGF-beta 1'in rolü

Fibrosiz tanım olarak; aşırı üretilen konnektiv dokunun normal sellüler materyel ve konnektiv doku ile yer değiştirmesidir. Transforming growth faktör-beta1, yumuşak doku fibrozisi ve erektil disfonksiyonla ilişkilidir. Transforming growth faktör-beta1 çeşitli hücrelerden salınır (platetler, makrofajlar, fibroblastlar). Aktivasyonu için spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve sinyal iletim kaskadını başlatır sonuçta konnektiv doku sentezi artar kollajenaz sentezi inhibe olur. Kendi ve reseptörünün sentezini de indükler. Bu oto-up regülasyonunun neticesinde fibrosizin karanlık yüzü olan sürekli konnektiv doku birikimi meydana gelir. Peyronie hastalığının rat modeli geliştirilmiş; sentetik heptapeptid olan cytomodulinin subtunikal enjeksiyonu ile TGF-beta1 ekspresyonu sonucu inflamatuar hücrelerin arttığı görülmüştür. Cytomodulin enjeksiyonundan altı hafta boyunca ratların 15/18'inde tunikal kalınlaşma ve plak formasyonu ve TGF-beta 1 mRNA ve protein ekspresyonunda artma gösterilmiştir. Bu artış TGF-beta2 ve TGF-beta3 için gösterilmemiştir.

Peyronie hastalığının moleküler patolojisi ve terapotikler

Peyronie hastalığının tedavisi için uygulanan farmakolojik tedavide iki temel kategori bulunmaktadır; antioksidanlar ve kollajen sentez inhibitörleri.

Para-aminobenzoik asid vitamin E ile yapılmış çift kör çalışma yoktur, Superoxide dismutaz aktivitesine sahip olan orgotein ve sığır superoxide dismutazının injeksiyonun semptomları iyileştirdiği bildirilmiştir. Kollajen sentezi inhibitörleri olarak, verapamil, colchicine ve interferon bildirilmiştir. Verapamil, kalsyum kanal blokeridir, fibroblastlarda konnektiv doku sentezini inhibe eder, hastalığın erken dönemlerinde plakların yumuşaması ve çözülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Colchicine, mikrotubül polimerizasyon inhibitörüdür, fibroblastlarda konnektiv doku sentezini inhibe eder, peyronie hastalığı olan hastalarda oral olarak verildiğinde sınırlı bir etki göstermektedir. Hem alfa 2A hem de alfa 2B interferonun intralezyoner injeksiyonu sonuçları yayınlanmıştır. Peyronie hastalığının tedavisinde oral tamoxifen terapotik ajan olarak test edilmiştir. Tamoxifen, anti-östrojendir, TGF-beta1 ekspresyonunu indükleyerek etki gösterdiği düşünülmektedir. Bu çalışmanın otorlerinin spekülasyonu: Artmış TGF-beta1'in fibrotik yanıtı presipite eden, inflamatuar hücre cevabını inhibe ettiğidir.

Özet

Peyronie hastalığı penise olan travma neticesinde meydana gelen inflamatuar yanıt olarak tunika albugineanın fibrotik bozukluğudur. Fibrotik plaklar tunikal fibroblastlara sitokin stimülasyonuna yanıt olarak oluşanlara benzer formdadır. Sitokinler, TGF-beta1 ve PDGF rol oynarlar. Günümüzde farmakolojik tedavi efektif bulunmamakta yaygın kabul gören görüş cerrahi olarak plağın çıkarılması veya penil protez konmasıdır. Hastalığın moleküler patolojisinin çok iyi anlaşılması bu hastalığın tedavi stratejilerinde farmakolojik tedavi seçeneğinin iyileşmesini sağlayacaktır.

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan
Dr. Osman Tükel

Peyronie hastalığında oksidatif stres ve antioksidanların rolü

SC Sikka, WJG Hellstrom
International Journal of Impotance Research 2002; 14:353-60

Giriş

Peyronie hastalığı 40-70 yaş arası erkeklerin % 1-3'ünü etkileyen bir durumdur. Bu lokalize konnektif doku hastalığının patofizyolojisini anlamaya yönelik son çalışmalara göre, bir veya birden fazla fibröz plağın aşırı miktarda kollagen ve elastin depoladığı gösterilmiştir.

Peyronie hastalığında penil plak oluşumu ve fibrozisi açıklamak için birkaç etiyolojik faktör öne sürülmüştür. En yaygın olanlar; tekrarlayıcı penil travma/inflamasyon, düşük seviyede otoimmun cevap, genetik predispozisyon, Dupuytren kontraktürü ve HLA-B7 antijenleri ile kanıtlanmış birlikteliktir.

Bu makale, plak oluşumu etiyoloji ve patofizyolojisi ile ilişkili olan, reaktif oksijen radikalleri (ROR), oksidatif stres ve inflamasyonun doğasını anlamamıza ve ROR temizleyicilerinin (antioksidanlar) Peyronie hastalığında olası tedavi ve/veya korunmadaki rolünü açıklamayı amaç edinmiştir.

ROR ve okidatif stres nedir?

ROR, oksijen kaynaklı serbest radikaller sınıfına girer ve yüksek derecede reaktif okside edici ajanlardır. Biyolojik olarak aktif reaktif okijen radikaller; süperoksid anyonu (O_2-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve çok reaktif hidroksil (OH-) ve peroksil (ROO-) radikallerini içerir. Ek olarak nitrojen kaynaklı bazı serbest radikaller, örneğin nitrik oksit (NO-) ve peroksinitrit anyonu (ONOO-) reaktif nitrojen radikalleri olarak bilinir ve aynı zamanda ROR grubuna dahil edilir. ROR ve oksidatif stresin Peyronie hastalığındaki rolü hakkındaki bilgilerimiz halen çok ilkeldir. Bunların penil doku üzerindeki etkisini azaltmak için kullanılan antioksidanların (vitamin E) başarısı sınırlıdır.

Süperoksit anyonu

İnflamatuar yanıt sırasında; nötrofil, monosit ve lenfositlerin infiltrasyonu, intrasellüler NADPH aktivasyonu ve beraberinde moleküler oksijenden süperoksit anyonu (O_2-) oluşumu ile sonuçlanır. O_2 + NADPH—> O_2- + NADP+

Hidrojen peroksit

Bu ROR, rölatif olarak daha stabil, biyolojik membranlardan yüksek diffüzyon özelliğine sahip ve DNA'ya katılabilir.

Hidroksil radikalleri

Hidroksil radikali çok enerjitik, kısa ömürlü ve en toksik ROR'dur.

NO radikali

İnflamasyona sekonder olarak indüklenmiş formu olan NOS (iNOS) tarafından oluşturulur ve Peyronie plak oluşumuna katılması olası birçok sitotoksik ve patolojik olayı düzenler.

Sellüler antioksidanlar

En yaygın biyolojik/hücresel antioksidanlar superoksitdismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazdır. ROR temizleyicisi olan bu sistem, fiziksel ve çevresel faktörlerle regüle olur. ROR temizleyici mekanizmaların çoğu Peyronie hastalığı sırasında kapanır ve böylece oksidatif strese yol açan ROR seviyelerini kontrol edemeyebilir.

Okidatif stres

Oksidatif stres artmış ROR üretimi ve/veya bozulmuş hücresel antioksidan kapasite sonucu, radikal üreten ve temizleyen potansiyeller arasıda bir dengesizlikten kaynaklanır.

Peyronie hastalığındaki oksidatif stres ve patofizyololojisi

Peyronie hastalığındaki histopatoloji, tunika albunigea ve çevreleyen erektil dokuların kronik lenfositik ve plazmositik infiltrasyonu ile karakterize bir inflamatuar süreci göstermektedir.

Tunika albunigeadaki bir defekt, penisin fibroelastik çerçevesini bozarak sonuçta kurvatür veya eğilme

(dorsal, ventral, ventrolateral), kısalma, indentasyon, azalmış elastisite ve bazen de penisin hemodinamik fonksiyonunu da etkileyebilir.

Tunika albunigeada plak oluşumu, kalifikasyon ve fibrozise giden inflamatuar sürecin başlangıcındaki orijin tam bilinmemektedir.

Devine ve ark.'ları Penil travmanın, internal yani seksüel birleşme sırasında veya eksternal olarak corpora kavernozanın eğilmesi veya gerilmesi ile ortaya çıkabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu incinme, küçük hematom ile sonuçlanan, ağırlıklı olarak dorsal, orta hat veya septumda tunika albunigeanın delaminasyonuna sebep olur. Bu süreç, daha ileri şekilde inflamasyon, indurasyon ve lökosit ile nötrofillerin kümelenmesine sebep olur. Bu inflamatuar hücreler ROR üreterek, bir yara iyileşme süreci gibi miyofibroblast/fibroblast proliferasyonuna sebep olan biyokimyasal olaylar zincirini başlatarak, tunika albunigea katmanları arasında kollagen ve fibrin bioentez/depolanması ile sonuçlanır.

Penil skar dokusunda tip1 ve tip 3 kollagenin her ikisi de mevcut olsa da Peyronie plaklı hastaların tunikasında tip 3 kollagen daha fazladır.

Selüler ve fizyolojik yaşlanma, artmış oksidatif stres ve ROR üretimi ile ilgilidir. Yaşlanan erkekte (yüksek oksidaf strese eğilimi olan) minör bir travma /incinme bu lokalize inflamatuar reaksiyonu tetikleyerek Peyronie hastalığına sebep olan aşırı ROR üretimi ile sonuçlanabilir.

Peyronie hastalığının patofizyolojisinde oksidatif stres ve TGF-beta

TGF-beta doku tamirinde vital bir sitokindir ve incinme, inflamatuar cevap gibi durumlarda aşırı üretimi, fibrozis ve plak oluşumuna sebep olabilir. El-Sakka ve ark.'ları Peyronie hastalarının tunika albugineasında TGF-beta m-RNA ve proteinin upregülasyonunun Peyronie hastası olmayanlara göre daha fazla olduğunu götermişlerdir. Erkek ve hayvan penisinin tunika albugineasında TGF-beta ekspresyonu ve hücre kültürü modelinde kollagen biyosentezi indüklemesi TGF-beta'nın fibrozis ve plak oluşumunda rolü olabileceğini öne sürmektedir.

Oksidatif stres ve nükleer transkripsiyon faktör NF-kappa B

Adhezyon moleküllerini kodlayan birkaç genin ekspresyonunu regüle eden bir transkripiyon faktörü olan, nükleer faktör kappa B (NF-k B)'nin aktivasyonu son zamanlarda rat penisine TGF-beta injeksiyonu ve incinmeyi takiben ilk 3 haftadan sonra gösterilmiştir.

Yayınlanmış son verilere göre Peyronie hastalığı patofizyolojisinde hipoksi ve hipoksi ile indüklenen faktör (HIF)'ün NF-k B aktivasyonuna yol açtığı gösterildi.

NF-k B'yi aktive eden faktörlere örnek olarak sitokinler, protein kinaz C aktivatörleri, viruslar ve oksidanlar sayılabilir.

Aslında inflamasyona sekonder NF-k B ile aktive olduğu farzedilen birçok gen ve/veya ROR, halen tanımlanmayı beklemektedir. Potansiyel kemoprotektif ajanların NF-k B ile oluşan gen ekspresyonunu nasıl etkileyeceği ve apoptozisi nasıl düzenleyeceği bilinmemektedir.

Peyronie hastalığında antioksidanların rolü

Peyronie hastaları, semtomlara göre basitçe iki faz halinde sınıflandırılabilir:
(1) 6-18 ay devam eden akut inflamatuar faz; hastalarda ağrı, penil kurvatur ve nodül formasyonu
(2) Kronik faz; sabit plak boyutu, penil kurvatür, bazı olgularda bozulmuş erektil fonksiyon.

Gerçekte hastaların % 13'ü, inflamasyon ve kollagen depolanmanın erken dönemlerinde komplet rezolüsyon göstermektedirler.

Birçok çalışma götermiştir ki, erken dönemde olan Peyronie hastalarının semptomları, en fazla vitamin E ve diğer antioksidan tedavilerden fayda görmektedir. Hernekadar vitamin E (alfa tokoferol) ile oral tedavi, düşük maliyet, farmakolojik dozlarda bile güvenli olması nedeni ile popüler bir tedavi olsa da, idame tedavisinde etkisi kanıtlanmamıştır. Çünkü hastaların çoğu ilk evredir. Vitamin E, ROR ile, özellikle de hidroksil iyonu ile etkileşime giren ve ona bir hidrojen atomu vererek inert hale getiren etkili bir serbest radikal tuzağıdır. Membranı lipid peroksidasyonlarından korur, hücresel GSH seviyelerini arttırır, protein glikolizasyonunu azaltır, kan gliserid ve tromboksan seviyelerini azaltır. Böylece özellikle duyarlı kişilerde, orta yaştan sonra düzenli vitamin E takviyesi Peyronie gelişimini önlemeye yardımcı olacaktır.

Oral potasyum aminobenzoate (Potaba), Peyronie hastalığında penil ağrıyı, kurvatürü, plak boyutunu azaltır. Bunun mekanizması, monoamin oksidazda artış, azalmış serotonin ve/veya artmış oksijen kullanımı sonucu serbest oksijen radikallerinin potansiyel hasar verici etkisinin azaltılmasıdır.

Tamoksifen, invitro olarak insan fibroblastlarından TGF-Beta salınımını kolaylaştırır ve böylece inflamatuar yanıtı engelleyerek fibroblast üretimini azaltır. Aksine bu büyüme faktörünün yüksek oranları da doku fibrozisini arttırır.

Kolşisin, kollajen biosentezini azaltıp kollajenaz aktivitesini stimüle eden, antienflamatuar aktivitesi olan bir ajandır. Pürifiye edilmiş klostridial kollejenaz invitro olarak, cerrahi çıkarılmış Peyronie plaklarını çözebilmektedir. Aynı zamanda bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamil Peyronie tedavisinde sınırlı başarıyla kullanılmıştır.

İnterferonlar kollajen üretimini bozan fibroblast proliferasyonunu inhibe eder ve ek olarak IF-alfa 2b kollajenaz aktivitesini uyarır. İntralezyonel kollejenaz ve verapamil uygulamasının başarısına dayanılarak yapılan intralezyonel IF-alfa 2b uygulamasını penil ağrıyı, kurvatürü ve plak boyutunu azalttığı gösterilmiştir.

Özet olarak, antioksidanların Peyronie hastalığının önlenmesi ve tedavisindeki faydası tam açıklanamamışsa da, VitE, VitC, Beta karoten, selenyum ve ubikinollar, ROR'a bağlı DNA, protein ve membran lipitlerinde oluşan oksidatif hasarı serbest oksijeni temizleyerek önler. Selenyum, Glutatyon peroksidazın önemli bir komponenti olup VitE ile kombine kullanımında Peyronie hastalığını önleme ve tedavisinde bazı olgularda etkilidir.

Her ne kadar antioksidanların terapotik kullanımı çekici olsa da daha ileri kontrollü çalışmalar bahsi geçen antioksidanların seçilmiş hastalarda plak oluşumu üzerine etkilerini belirleyecektir.

Oksidatif stress durumunun değerlendirilmesi

ROR üretiminin ölçülmesi

ROR'u ölçmede kullanılan en yaygın metodlar a) ROR üretim oranının lumonol-indüklenmiş kemiluminesens b) Nitroblue tetrazolium (NBT) içeren reaksiyonlar (veya sitokrom c - Fe(+++) kompleksi) hücre membran yüzeyindeki ROR'u ölçer c) ROR'un hücre içinde oluşan tipini karekterize eden daha sensitif bir metod olan, elektron spin rezonans (EPR) metodu d) ROR deneysel koşullarda suni olarak meydana getirilebilir. Bunun için ksantin ve ksantinoksidaz arasındaki reaksiyon, dioksijenin univalant ve divalant redüksiyonu ile süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturulmasıdır.

Antioksidan seviyelerinin ölçümü

Bu serbest radikallerin çok kısa yarı ömrü olduğundan, ROR'un klinik ölçümü çok sınırlıdır. Oksidatif streş durumu (OSD) değerlendirilmesi için geliştirilen bazı potansiyel metodlar, değişik antioksidan seviyelerinin ve vücut sıvılarında kalan okside komponentlerin (örn. TBA reaktif substans; GSH/GSSG dengesi, değişmemiş tokoferol ve askorbat seviyeleri) ölçümünde kullanılabilir.

Bir çok diğer ölçüm yöntemleri, hastalık durumunun dokudaki göstergesi olarak, OSD, antioksidan ve ROR üretim oranını tespit etmek için geliştirilmiştir.

Sonuç

Oksijen toksisitesi, aerobik yaşam formlarında doğumla gelen bir mücadeledir. Bu toksisitenin penisin tunika albuginea ve kavernoza ile etkileşimini henüz bilmiyoruz. Oksitatif stresin plak oluşumu ile ilgisini anlamak için organ kültürü ve matriks modeli kullanan daha fazla invitro çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı zamanda bu klinik etkileşimleri değerlendirebilecek uygun hayvan modelleri de henüz mevcut değildir.

Normal penil fonksiyon için "ROR riski/antioksidan fayda" arasında bir denge gereklidir. Hastaları muhtemel antioksidan tedaviye cevap verecek veya vermeyecek şeklinde gruplandırabilmek için Oksidatif Stress Durumunu (OSD) belirleyebilen hızlı bir değerlendirme sistemi gereklidir.

Çeviri:
Dr. Erbil Ergenekon,
Dr. Serdar Arısan

Cerrahi tedavi: safen ven greftleri

JA Chang, SS Gholami, TF Lue
International Journal of Impotence Research (2002) 14, 375-378.

Peyronie hastalığının tedavisinde son iki dekatta iki major cerrahi onarım tipi geliştirilmiştir. Plikasyon ve Nespit wedge rezeksiyonunu içeren tunikal kısaltma prosedürleri hafif ve orta şiddette deformiteler için başarılı olmaktadır. Bu tekniklerin kum saati deformitesini düzeltememek ve penil kısalmaya yol açmak gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu amaçla kontrakte bölgenin uzamasına olanak veren greftleme teknikleri uygulanabilmektedir.

Peyronie hastalığının tedavisinde amaç erektil fonksiyonu bozmaktan kaçınarak, düz ve daralmamış bir fallus elde etmektir. Bu amaçla pek çok farklı materyal (sentetik, otolog ve kadavradan elde edilen) kullanılabilmesine rağmen, biz safen ven greftlerin tunika albugineanın yerine konulabilecek en fizyolojik madde olduğuna inanıyoruz.

Bu yazıda Peyronie hastalığına bağlı oluşan penil kurvatür, daralma ve kısalma durumlarının tedavisindeki tecrübelerimizi tartışmayı amaçladık.

Hastalar öncelikle hastalığın başlangıç zamanı, semptomların süresi, erektil fonksiyon, genital travma veya cerrahi öyküsü, Peyronie hastalığı ya da Dupuytren kontraktürü olan akrabaları açısından sorgulandı. Fizik muayene ile plakların sayısı, boyutu ve lokalizasyonu ile birlikte penisin flask ve erekt uzunlukları belirlendi. Penisteki kurvatürün değerlendirilmesi için intrakavernozal vazoaktif ajan enjeksiyonu yapıldı.

Aynı zamanda penil vasküler fonksiyonun değerlendirilmesi ve kavernozal, dorsal ve spongiozal arterlerlerdeki bağlantıların saptanması için renkli Doppler ultrason tüm hastalara uygulandı. Plağa yakın bir bölgede dorsal ve kavernozal arter arasında major bir bağlantı saptanması halinde post operatif erektil disfonksiyon olasılığının artması nedeniyle bu hastalarda plikasyon prosedürünü tavsiye etmekteyiz.

Safen venin hastalıklı tunika albugineanın yerine konulması sonucu elde edilen avantajlar:

(1) Endotelyumdan salınan nitrik oksit gibi antikoagulan faktörlerin greft altında hematom oluşmasını önlemesi;

(2) venöz duvarın kalınlığı ile tuniğin kalınlığının benzer olması;

(3) içerdiği kas tabakası ve elastik lifler sayesinde mükemmel esneklik sağlaması;

(4) safen ven duvarı 1 mm'den ince olduğu için beslenmesini korpus kavernozum lümeninden gerçekleştirebilir ve iskemi nedeniyle oluşabilecek greft kontraktürü önlenmiş olur.

Dezavantajları ise
(1) İkinci bir insizyon gerektirmesi;
(2) kasık veya bacakta oluşabilecek hematom ya da lenfosel;
(3) gelecekte koroner arter hastalığı nedeniyle hastada bir greft ihtiyacı oluşması halinde kısa bir safen vene sahip olması.

Cerrahi Teknik: Çepeçevre bir insizyon yapılır ve penil şaft derisi penis köküne kadar diseke edilerek sıyrılır. Plak dorsal yerleşimli ise Buck fasiası açılır ve derin dorsal ven rezeke edilir. Her iki taraftaki dorsal arter ve sinirler tunik ve plaktan dikkatlice diseke edilip ayrılarak fibröz dokudan uzaklaştırılır. Bu aşama ile nörovasküler demetin uzunluğunun restorasyonu sağlanmış olur.

Dorsal sinir ve artere hasar vermemek için optik büyütme şiddetle önerilmektedir. Ventral yerleşimli bir plak varlığında ise korpus spongiozum korpus kavernozumun ventralinden diseke edilir. Salin infüzyonu ile yapay bir ereksiyon sağlanır. Kurvatürün apeksi horizontal olarak işaretlenir. Bu işaret gevşeme sağlayacak olan H insizyonunun ortadaki çizgisini oluşturur. Bu kesi plağın en az 1 cm ötesine uzatılmalıdır. H insizyonu tamamlandıktan sonra penis longitudinal ve transvers olarak gerilerek tunikal defektin boyutu ortaya konur. Böylece oluşturulacak safen ven greftnin boyu belirlenmiş olur.

Greft materyali olarak distal veya

proksimal safen ven kullanılabilir. Biz safen venin femoral kısmını daha kalın ve geniş yüzeyi nedeniyle tercih ediyoruz. Elde edilen ven detubularize edilir ve eşit uzunlukta segmentlere bölünür. Oluşturulan yama endotelyal yüz erektil doku tarafında olacak şekilde 4-0 poliglikolik asit materyal ile sütüre edilir. Daha sonra intrakavernoz salin enjeksiyonu ile sütür hattından kaçak ve başka yama gerekip gerekmediği kontrol edilir. Kaçak yok ve penisin yapay ereksiyon ile düz olduğu izlenmiş ise Buck fasiası 4-0 poliglikolik asit sütür ve cilt 4-0 kromik sütür ile kapatılır. Uretral bir kateter yerleştirilir ve baskı yapmayan çepeçevre bir bandaj uygulanır. Operasyondan 1-2 saat sonra glansın perfüzyonunun iyi olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Post operatuvar birinci günde kateter çekilir ve pansuman değiştirilir. Hastaya on gün süreyle günlük pansuman önerilir. Altı hafta boyunca cinsel ilişki yasaklanır.

Sonuçlar: Bu operasyonu uyguladığımız 145 hastanın takipte kalan 112'si değerlendirildiğinde hastaların % 96'sında kurvatürde tam düzelme sağlanırken, hastaların % 83'ünde penil uzunluğun korunduğunu belirlendi. Operasyon öncesi potent olan hastaların % 13'ünde erektil disfonksiyon (ED) gelişti.

Preoperatif ED'li hastaların % 45'inde erektil fonksiyonda kötüleşme saptandı. Sosyal ve psikolojik iyilik hali ile hasta tatmini değerlendirildiğinde ise % 90 hastada başarı elde edildi.

Tartışma: Peyronie kurvatürünün düzeltilmesinde venöz greft için mutlak endikasyonlar yoktur. Plikasyon tekniklerinin penis boyunu kısaltması nedeniyle hasta tercihi bizi yönlendirecektir.

Biz ED'li hastalar için venöz greftlemeyi önermemekteyiz. Normal erektil fonksiyonu olan hastalarda ise cerrahi öncesinde, % 13'lük ED gelişim riskinin göz önünde bulundurulması zorunludur. Bu prosedür için bizim endikasyonlarımız ise penil kısalık, ciddi kurvatür, penil daralma ve/veya önceki başarısız cerrahi girişimdir.

Dr. Bülent Altay
Uz. Dr. Muammer Kendirci
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

Cinsel sırlar, travma ve disfonksiyon

Barry W. McCarthy
American Üniversitesi Psikoloji Bölümü, Washington, DC, ABD
Journal of Sex & Marital Therapy, 28:353-359, 2002

Yeterli kanıt olmamasına karşın, klinisyenlerin büyük çoğunluğu seks terapisi gören çiftlerin cinsel sırları olduğunu kabul etmektedirler. Benim 4000'in üzerindeki cinsel öyküden edindiğim izlenim, terapiye gelen çiftlerin % 75-85'inin eşleriyle paylaşmadıkları bir sır taşıdıkları yönündedir. Bu sırların büyük çoğunluğu geçmişteki cinsel deneyimlerden kaynaklanırken, önemli bir kısmı da mevcut cinsel davranışları kapsamaktadır.

Bu makalede en yaygın cinsel sırlar, sırları korumanın mantığı, sırların olumsuz etkileri, sırların tedaviyi altüst edebilirliği, sırları paylaştırmaya karar verme, sırları paylaştırma teknikleri ve sırlarla yüzleşmenin evlilik güveni ve cinsel açıdan motive edici etkileri tartışılmaktadır.

CİNSEL ÖYKÜ DEĞERLENDİRME FORMATI

Seks terapisindeki en önemli değerlendirme, 'yarı yapılandırılmış' cinsel öykü (McCarthy, baskıda) tekniğidir. Çiftlerin başlangıç seansının ardından bireysel öyküler için randevu verilir. Bu seans bir veya birbuçuk saat sürer, ancak seçilmiş vakalarda 2 ile 5 seans arası olabilir. Hikayenin sonunda kişiye hassas veya gizli kalmasını istediği noktaları belirlemesi için fırsat tanınmalıdır. Ardından neden bunların sır olarak kalmasını istedikleri sorulduğunda çok çok az bir kısmı bunun mantıklı bir nedeni olmadığını kabul edip paylaşılmasına izin verirken, büyük ço-

ğunluğu çeşitli nedenlerle gizli kalması yönünde karar vermektedirler.

GEÇMİŞE AİT SIR TİPLERİ VE SIKLIĞI

Sıklık sırasına göre en yaygın geçmişe ait sırlar:

1. Masturbasyon veya fantezilerden doğan suçluluk
2. Çocuklukta cinsel suistimal veya ensest
3. İlk ilişkide başarısızlık veya hayal kırıklığı
4. Aynı cinsle seks deneyimlerine bağlı konfüzyon veya suçluluk
5. Kadınlar için, doğum/düşük deneyimi
6. Erkekler için, farklı cinsel uyarım (fetiş gibi)
7. Cinsel yolla bulaşan hastalık kapma
8. Negatif vücut imajı (özellikle penis boyu veya meme boyu/şekli)
9. Tecavüz, cinsel zorlama veya cinsel taciz
10. Cinsel olarak küçük düşürülme ya da reddedilme

Genel tema suçluluk hissi, günahkarlık duygusu ve incinebilirliktir. Eğer eşi bunu öğrenirse kendisine karşı olan saygısını kaybedeceği ve evliliğin bitebileceği korkusu mevcuttur. Bu korkular duygusal ve cinsel benliği yıkmaktadır. Bu tür sırlarda geçmişin değiştirilemeyeceği ancak geçmişe ait olumsuz deneyimler ve travmalardan kaynaklanan bilişsel ve duygusal yanıtların değiştirilmesinin faydalı olabileceği bilinmelidir.

Şu iki nokta özel değer taşır: 'kurban olma, kurtulan ol' ve 'iyi yaşamak en iyi intikamdır' (McCarthy & Sypeck).

MEVCUT CİNSEL DAVRANIŞLARDAN KAYNAKLANAN DUYARLILIKLAR VE SIRLAR

Mevcut cinsel davranışlardan kaynaklanan duyarlılıklar ve sırlar paylaşılması daha zor olan ve beklenmedik sonuçları daha fazla olan durumlardır.

Yaygın sırlar şunlardır:

1. Masturbasyon -değişik fantezi temaları, internet, videolar, resimler ve yazılı pornografi gibi materyaller içeren
2. Evlilik dışı ilişki
3. Kompulsif cinsellik, özellikle parafili
4. Homoseksüellik ve biseksüellik
5. Partnere karşı duyulan hayal kırıklıkları ve gücenmeler
6. Eş tarafından kişisel ve/veya cinsel nedenlerle reddedilme
7. Gebelik/düşük/infertilite/sterilizasyon konuları

Mevcut cinsel sırlar sadece eşler arasındaki dostluğu etkilemekle kalmayıp seks terapisini de mahvedebilir. Bu sırların olumsuz etkilerine en iyi örnek devam eden evlilik dışı ilişkidir. Bu ilişkilerle uğraşmak için olası birçok tedavi stratejisi mevcuttur. İlişki sona ermişse açıklanması kolaydır. Erkek partner için yüksek çıkar/düşük bağlılık tarzı ilişkileri açıklamak kolay olmaktadır.

Bu tür ilişkilerin eş tarafından bağışlanma ihtimali de daha yüksek olmaktadır. Kadınlarda en yaygın görülen ilişki tipi 'karşılaştırma ilişkisi'dir ve bu durum erkek tarafından duygusal bir ihanet olarak görülmekte ve evlilik yaşamını tehlikeye sokmaktadır.

Gordon ve Baucon (1999) bu ilişkilerden çiftleri kurtarmaya yönelik detaylı ve basamaklı bir klinik model sunmuşlardır.

İster geçmişten gelen ister mevcut cinsel yaşamdan kaynaklananmış olsun cinsel sırlar duygusal bağı ve cinsel fonksiyonları altüst etmektedir. Sırlar veya hassas durumların nasıl ve ne zaman açıklanacağı konusu klinik yargı ve her iki kişinin de hedef ve amaçlarına saygı duyulmasını gerektirir. İdeal olarak sırlar, kişinin utanma ve suçlanma duygularını en aza indirecek ve çiftin cinsel yakınlığını yeniden kuracak tarzda paylaştırılmalıdır.

Açıklama, partnerde anlayış ve empatiyi arttırmakta ve çiftin cinselliğini yeniden canlandırmak için yakınlaşma ve motivasyonu kolaylaştırmaktadır.

Alternatif bir strateji, sırrın detaylarını açıklamama, ancak terapist veya önemli diğer bir kişi (yakın arkadaş, kardeş, papaz) aracılığı ile bu konularla yüzleştirmedir.

Çeviri:
Yrd. Doç. Dr. İlker Seçkiner
Doç. Dr. N. Aydın Mungan

Testiküler sperm ekstraksiyonu sonrası hastaların klinik ve endokrinolojik izlenimi

Thilo Schill, M.D., Monika Bals-Pratsch, M.D., Wolfgang Küpker, M.D., Jörg Sandmann, M.D., Rainer Johannisson, M.D., and Klaus Diedrich, M.D.

Amaç

Testiküler biyopsi yapılan olguların izlemlerinde patolojik değişiklikler gösterilmiştir. Schlegel, testiküler skarlaşma, devaskülarizasyon saptamış, Manning ise kan testosteron konsantrasyonlarında azalma rapor etmiştir. Ancak, bu konuda ayrıntılı, uzun dönem izlem çalışmaları yoktur. Prospektif, kontrollü bir çalışmayla, TESE amaçlı yapılan testis biyopsi uygulamalarında, testiküler hasar riskinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem-Gereç

Genel anestezi altında açık biyopsi yolu ile TESE yapılan 40 infertil azospermili erkek hasta, işlemden ortalama 18 ay sonra klinik muayene, endokrinolojik, biyokimyasal ve sonografik verileri ile değerlendirildi. Ocak 1996 tarihinden itibaren prospektif olarak incelenen, ortalama yaşı 36 (29-53 yaş) olan hastaların 9'u obstrüktif azospermi (OA), 31'i nonobstrüktif azospermili (NOA) idi. Bilateral testis biyopsisi 8 hasta için ikinci defa, 4 hasta için de üçüncü defa yapıldı.

Hastaların ilk değerlendirmelerinde öykü, fizik muayene, iki boyutlu testis sonografisi, sabah 08:00-10:00 saatleri arasında alınan kan örneklerinde testosteron, estradiol, FSH, LH, prolaktin, insan plasental alkalen fosfatazı (hPLAP) ve LDH bakıldı. Bazal testosteron seviyeleri 12 nmol/L'nin altında olan hastalar androjen yetersizliği olarak nitelendirildi. TESE sonrası ortalama 18 aylık (4-32 ay) periyodlarla yapılan 111 izlem muayenelerinde ise önceki değerlendirme parametrelerine rete testis, testiküler kord ve kranial polün kan akımının değerlendirilmesi amacı ile Doppler sonografi ve testislerin hormonal rezervlerini ölçmek için hCG stimülasyon testi eklendi.

Bulgular

Endokrinolojik veriler

Kan testosteron seviyeleri testiküler biyopsi işlemi öncesi 26 hastada, işlem sonrası 39 hastada ölçüldü. TESE öncesi ortalama testosteron seviyeleri 13 nmol/l saptanarak, 12 hasta androjen yetersizliği (4,0-9,7 nmol/L) olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 3'ünde testosteron seviyeleri biyopsi işlemi sonrası normal değerlerde saptandı. Testiküler biyopsi sonrası 39 hastadan 14'ünde (% 35,8) testosteron yetersizliği saptandı. Sadece 1 hastada testiküler biyopsi sonrası 13. ayda bakılan testosteron düzeyi 13 nmol/L'den 7 nmol/L seviyesine düştüğü belirlendi. Bu hastadan alınan biyopsi materyalinin histolojik inceleme sonucu Sertoli Cell Only sendromu saptandı. Testosteron değerleri yanı sıra, testis biyopsisi öncesi 14 hastada, girişim sonrası 19 hastada bakılan FSH, LH, estradiol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. hCG stimülasyon testi 28 hastada yapıldı. Buna göre NOA tanılı 4 hastada yetersiz testosteron cevabı (<1,5 kat artış) mevcuttu. Toplam 13 hastada testiküler biyopsi öncesi veya sonrası testosteron yetersizliği saptandı, 10 hastada testosteron seviyelerindeki yeterli artış gözlendi. NOA tanılı 3 hastada ise patolojik yanıt saptandı. OA'li hastaların ise daha yüksek testosteron, daha düşük FSH ve LH seviyelerine sahip oldukları, testis volümlerinin daha büyük olduğu saptandı, hCG stimülasyon testinde patolojik cevap alınmadığı gözlendi.

Testis Biyopsileri

Toplam 12 hastaya, multipl testiküler biyopsi yapıldı. Bu gruptan 4 hastada, 3 kez, 8 hastada da 2 kez testis biyopsisi öyküsü mevcuttu. Bu hastaların yalnızca son biyopsileri, çalışma dahilinde yapıldı. Üçüncü defa biyopsi olan OA'li 4 hastadan

AKADEMİK

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

birinde, işlem sonrası 3. haftada ağrı yakınması ve testiküler hematom oluştuğu gözlenmiştir.

USG Bulguları

İki boyutlu testis USG yapılan 39 hastadan sadece 1'inde testiküler biyopsi sonrası sol testiste skar dokusu olduğu düşünülen hiperekojenik lezyon saptandı. Sonografik olarak ortalama testis volümleri biyopsi öncesi 17 ml (n =26), biyopsi sonrası 21,3 ml (n =39) olarak ölçüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Doppler USG Bulguları

Rete testis, testiküler kord ve kranial pole yönelik Doppler USG yalnızca, postoperatif izlem muayenelerinde 24 hastaya yapıldı, 5 hastada (% 20,8) zayıf Doppler sinyalleri saptandı. Bu hastalardan 4'ünde her iki testiste, 1'inde yalnızca bir testiste zayıf akım bulundu. Doppler USG incelemesinde patoloji saptanan 5 hastadan OA tanısı alan 2 hastada multipl testiküler biyopsi öyküsü varken, ilk biyopsi sonrası patolojik Doppler USG bulgusu saptanan diğer 2 hastada da bilateral inmemiş testis ve inguinal herni operasyonu öyküsü vardı. Sol testiste patolojik Doppler USG bulgusu izlenen bir hastada OA saptandı.

Tartışma

Günümüzde azospermili hastaların tedavisinde IVF/ICSI/TESE'nun rutin hale gelmesi, prosedürün yan etkilerinin değerlendirilmesini gerekli kılmıştır. Erkek fertilitesi leydig hücre fonksiyonunun değişmesi ile bozulabilmektedir. NOA olgularında endokrin ve ekzokrin testiküler fonksiyonlar bozulabilmekte, FSH seviyeleri yükselmekte, testosteron seviyeleri sıklıkla düşmektedir. Çalışmadaki hasta popülasyonunda ölçülen ortalama FSH değerlerinin 14,9 mIU/ml'nin üzerinde saptanması, NOA'nin azoospermi olgularında % 77,5 ile primer neden olduğunu desteklemektedir. Çalışmada sadece 1 hastanın testosteron seviyeleri normal değerlerden (12 nmol/L) biyopsi sonrası patolojik değerlere (7 nmol/L) gerilemiştir.

Sunderam ve Kumar'a göre bu hastadaki testosteron seviyelerindeki azalma, testis biyopsisinden bağımsız olarak SCO (Sertoli Cell Only) sendromunun beklenen fizyolojik bir sonucudur. Bu hastalarda yaşa bağlı parsiyel testosteron azalması riski daha yüksek oranlarda beklenmektedir.

Son yıllarda testis biyopsisi sonrası testiküler fonksiyonlardaki negatif etkilenmeyi ortaya koymak amacı ile yapılan Doppler USG ve iki boyutlu sonografik çalışmalarda artış görülmektedir. Ancak bu çalışmaların çoğunda izlem periyodu 1-6 ay aralığında olmuş, testis biyopsi işlemi sonrası hastaların uzun süreli veri sonuçları elde edilememiştir. Bu çalışmada 18 ay ve sonrasında yapılan sonografik muayenede testis biyopsisinin hastalarda minimal morfolojik hasara neden olduğunun bulunması diğer araştırma sonuçları ile çelişmektedir. Bunun nedeni kullanılan operatif tekniğin ve düşük komplikasyon oranının testis biyopsisi sonrası skar formasyonunu azaltması olabilir. Bir diğer neden ise biyopsi tarihi ile izlem muayeneleri arasındaki periyodun daha uzun olması olabilir.

Bu çalışmada testiküler biyopsi işlemi öncesi Doppler USG incelemesi yapılmamış, işlem sonrası OA'li hastaların % 50'sinde, NOA'li hastaların % 11'inde patolojik bulgulara rastlanmıştır. OA tanılı ve patolojik Doppler USG bulguları saptanan hastaların tümünde 3 defa testiküler biyopsi öyküsü olduğu gözlenmiştir. OA tanılı ancak normal Doppler USG bulguları saptanan hastalardan yalnızca 1'inde önceki testiküler biyopsi öyküsü olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle 3 kez yapılan testis biyopsisi sonrası tekrarlanan mekanik travmanın, patolojik Doppler USG bulgularının nedeni olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, bir kez yapılan testis biyopsisi, testiküler kan akımını bozmamakta veya testiküler devaskülarizasyona neden olmamaktadır. NOA'li hastalar için testis biyopsisi sonrası testosteron eksikliği riski nedeniyle endokrinolojik izlem gereklidir.

Yrd. Doç. Dr. Aykut Kefi
Dr. Ahmet Cihan
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

TAKVİM

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 SEKSÜEL VE IMPOTANS ARAŞTIRMA DERNEĞİ KONGRESİ
E-mail: info@dilan.com.tr
E-mail: essir@cpo-hanser.de
Fax: +90 212 257 86 67

AZF mikrodelesyonu olan veya olmayan hastalarda Sertoli ve Leydig hücre immunofenotipleri

Oxana Blagosklonova, MD, Christiane Joanne, PhD, Christophe Roux, MD, Cristope Tripogney, MSC
Fertility and Sterility
Vol. 79, No. 6. June 2003

AZF mikrodelesyonları hakkındaki mevcut bilgilerimiz temelinde; AZF bölgesindeki genetik eksiklik sadece germ hücre gelişimini değil aynı zamanda değişik testiküler hücrelerin etkileşimini veya gonodal somotik hücreleri etkiler. Bu ön hazırlık çalışmasının amacı üç histolojik fenotip içinde CK-18 ve/veya RLF immünfenotipleri arasında fark olup olmadığını ortaya koymak, daha sonra AZF delesyonu bulunmasının bu immünfenotipik uyumsuzlukla korale edilip edilemeyeceğini tespit etmektir.

Bu çalışmaya 51 hastanın testiküler örnekleri dahil edildi. Örneklerden 25'i 1970-2000 arasında toplanmış diyagnostik testiküler biyopsilerden seçilmiştir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyon prosedürü için testiküler sperm çıkartılmasıyla sağlanmış, 22 örnek için, kan DNA'sında AZF mikrodelesyonu için yapılmış araştırma sonuçları mevcuttu.

Bu çalışmada örnekler üç histolojik gruba ayrıldı: birinci grupta (n:25) seminifer epitel sertoli cell only sendromu oluşturmak için azaltıldı. Bu grup biyopsilerin 5'inde AZF delesyonu, 4'ünde AZFa (DFRY) ve birinde AZFb/c (sY143-sY160) delesyonu vardı. İkinci grupta (n:13) ilk mayoz bölünmenin erken evresinde tam maturasyon arresti- 6 biyopside RBM1 ve/veya EIF1AY içeren AZFb delesyonuna sahipti. Üçüncü grup hipospermatogenezi olan 13 hastayı içeriyordu. Bu gruptan bir hasta AZFc delesyonuna sahipti (sY152-sY158).

CY3 -konjugeli AffiniPure Donkey Anti-Rat IgG ile açığa çıkarılmış RLF'ye karşı RA30 rat poliklonal antikoru ve DAKO Catalysed Signal Amplifitatör (CSA) sistemi ile açığa çıkarılmış CK-18 karşı monoklonal antikor kullanılarak immünhistokimya uygulandı.

Bütün testler fetal (gestasyonu 20-22 hafta) ve postnatal (bir 2 aylık ve bir 4 yaşında çocuktan) testiküler dokulardan ve normalin altında seminifer epiteli olan ve AZF mikrodelesyonu olmayan iki erişkin testiküler biyopsi üzerinde yapıldı.

Non obstrüktif azospermi ile birlikte olan erkek infertilitesi ile ilişkili 51 testiküler biyopside CK-18 immünolojik test sonuçları: immünboyanma tam kaybı, parsiyel CK-18 immünboyanma (CK-18 pozitif sertoli hücreler bazı seminifer tübüllerde tespit edilebilir) ve homojen immünboyanma (seminifer tübüllerdeki tüm sertoli hücreler işaretlenir) olmak üzere üç immünohistokimyasal paterni açığa çıkardı.

Analiz edilen 51 biyopside, 20 örnekte homojen CK-18 immünboyanma tespit edildi (% 39, AZF delesyonlu 5 biyopsi). 15 biyopside parsiyel immünboyanma tespit edildi (% 29, 3 biyopside AZF delesyonu) ve 16 örnekte tamamen CK-18 negatifti (% 31, 4 biyopsi AZF delesyonlu).

Histolojik kriter, grup 1 ve 2'de CK-18 immünekspresyonunu tek başına belirlemez. Bu gruplarda benzer sayıda CK-18 pozitif örnekler gözlendi (sırasıyla % 48 ve % 54). Buna ek olarak iki grupta örneklerin üçte birinden azı tamamen CK-18 negatifti (sırasıyla % 12 ve % 31).

Grup 1 ve 2'den 2/3 veya daha fazla vakada parsiyel veya homojen CK-18 immünboyanma gözlemledik (sırasıyla % 88, % 69). Diğer taraftan grup 3'te örneklerin üçte ikisi (% 69) tamamen CK-18 negatif ve sadece bir örnek homojen olarak CK-18 pozitifti.

Erişkin kontrol dokularında antiRLF antikorları tüm intertisyel bezlerde güçlü sitoplazmik immünreaktivite gösterdi. Test edilen örneklerde, tüm intertisyel bezlerin güçlü homojen boyanması, immünonegatiflik ve sadece leydik hücrelerinin perinükleer kısmını içeren parsiyel immünolojik boyanması olmak üzere üç immünohistolojik RLF paterni gözlendi.

Analiz edilen üç grupta, 21 örnekte güçlü homojen RLF immünboyanması gözlendi (% 46, Y kromozom mikrodelesyonlu 4 biyopsi); 20 biyopside parsiyel RLF immünboyanması (% 43, AZF delesyonlu 4 biyopsi), 5 örnek (%11) tamamen RLF negatif ve bunların üçünde AZF delesyonu önceden tespit edildi.

Tübüler epitelin histolojik değişimine göre (grup 1, 2, 3) RLF negatif immün fenotip frekansı sırasıyla % 10, % 25 ve 0 bulundu. Fakat tüm histolojik gruplarda parsiyel immünboyama intertisyel bezlerde daha sık gözlendi (Sırasıyla % 52, % 58 ve % 15). Leydik hücre deferansiasyonu (parsiyel veya hiç immünboyanamayan intertisyel bez) olan vakaların yüzdesi grup 1 ve 2'de grup 3'ten fazladır. Gerçekten grup 3'te iki örnekte zayıf perinükleer (parsiyel) RLF immünboyanması gözledik (% 15). Fakat örneklerin çoğu (% 85) güçlü immünreaktivite gösterdi.

AZF delesyonlu biyopsilerde, RLF immünoekspresyonu seminifer tübüllerin histolojik görünüşüne bağlıdır. Grup 1'den AZF delesyonlu örnekler genelde RLF pozitiftir. Diğer taraftan, ikinci gruptan AZF delesyonlu biyopsiler zayıf perinükleer RLF immünboyanma veya tamamen RLF negatiflik gösterdiler. AZFc delesyonlu (grup 3) biyopsi normal RLF immünekspirasyonu gösterdi.

AZF delesyonlu hastaların, Sertoli hücrelerinin normal spermatogenezden belirgin farkı olmayan rezidüel CK-18 immünboyanması gösterdiği düşünüldü.

Hasta gruplarımızda, daha önce belirtilenden daha sık immünreaktivite tespit edildi; bu bizim daha hassas antijen tespit sistemi kullanmamızdan kaynaklanabilir. AZFa (DRFRY) delesyonu taşıyan dört hastada, Sertoli hücrelerinin immünboyanması her tüpte gözlendi. AZFb delesyonlu dört hastada bu immünhistolojik işareti belirlemek ilginçtir. Birinci gruptan örneklerin yarısı (dört AZFa delesyonlu biyopsi) aynı immünhistolojik paterni gösterir.

Tübüler epitel disfonksiyonunun ciddiyeti sitokeratin-18 (CK-18) immünekspirasyonu ile korale görünüyor; homojen CK-18 immünboyanan biyopsiler korunmuş spermatogenezli (grup 3) örneklerde (1/3). Bunun yanında ciddi veya irreversible spermatogenetik bozukluğu olan örneklerde (grup 1 ve 2), homojen CK-18 pozitif immünfenotipli Sertoli hücreleri çok sık görünüyor.

Çalışmalarımızda, tam Sertoli Cell Only sendromuyla birlikte olan AZF delesyonlu gruplar CK-18 pozitif immünfenotipli sertoli hücrelerine sahipti. Diğer taraftan, sistematize ve tam erken stage miyotik arrestle birlikte olan AZFb delesyonlu biyopsiler, bu marker için diferansiye CK-18 negatif immünfenotip gösterirler.

AZF delesyonlu hastalarda Leydik hücrelerinin RLF immünfenotipi spermatogenetik hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir: bu belirteç erken miyotik stagedeki miyotik arresti olan biyopsilerde, germ hücresiz (SCO sendromu) örneklere göre daha sık negatiftir.

Biz çalışmamızın sonuçlarını ön hazırlık olarak görüyoruz. Ancak, iki hipotez öne sürülebilir: 1) Spermatogenetik değişime neden olan AZF bölgesindeki moleküler eksiklik, özellikli immünfenotiple bağlantılı olabilir; 2) AZF delesyonlu hastalarda görülen immünreaktivite modifikasyonu, germ hücre dizisinde intrensek eksiklik ile uyarılmış bir spermatogenik farklılaşmaya sekonder olabilir. Ancak çalışmamızda Y kromozomunda moleküler delesyonu olan sınırlı sayıdaki hasta ve delesyonların genişliği hakkındaki bilgi eksiği kesin olmamıza izin vermedi.

Yrd. Doç. Dr. Abdullah Armağan
Dr. Taylan Oksay
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

WEB

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

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

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

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

International Society of Andrology
http://Andrology.org

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

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

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

ESIR
http://www.esir.com

Floresans insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi ile sperm analizinin; implantasyon öncesi genetik translokasyonların tanınmasındaki öngörü değerinin tesbiti

Tomas Escudoro, Iman Abdelhadi, Mircia Sandalinas, Santiago Munne
The Institute for Reproductive Medicine and Science, Saint Barnabas Medical Center, West Orange, New Jersey Fertility and Sterility Vol:19 suppl 3 June 2003

Translokasyon taşıyıcılığı yenidoğan populasyonunda % 0.2 oranında görülürken, infertil çiftlerde % 0.6, ağır infertil erkeklerde % 2-3.2, sık düşük yapan çiftlerde ise % 9.2'lere kadar çıkmaktadır. Translokasyon taşıyıcıları yüksek oranda infertilite, tekrarlayan spontan abortuslar veya kromozom anomalili gebelik riski taşırlar. Çalışmalar kromozomları dengesiz embriyoların blastokist aşamasına kadar normal embriyo şeklinde geliştiğini göstermektedir. Bu nedenle normal gibi gözüken, kromozomları dengelenmemiş translokasyonlu embriyonun implante edilmesi ile spontan abortuslar veya etkilenmiş doğumlar ortaya çıkmaktadır.

İmplantasyon öncesi genetik tanı (PGD) yapılması translokasyon taşıyıcısı ailelere, prenatal tanı ve bunun sonucunda dengesiz kromozomlu fetüsün abortusu gibi invaziv yöntemlerin alternatifi olarak sunulabilir. PGD (implantasyon öncesi genetik tanı) ile normal veya translokasyonlu dengelenmiş embriyonun transferi gerçekleştirilebilir ve bunun sonucunda da gebelik oranı arttırılabilir, spontan düşükler ve dengesiz kromozomlu doğumlar önlenebilir.

PGD ve IVF`nin birlikte uygulanması böylesine etkili olmasına rağmen oldukça pahalı ve tıbbi olarak zor yöntemlerdir. Bu çalışmada sperm kromozom anomalilerini FISH yöntemi ile saptayarak, bu spermlerle oluşan embriyo anomalileri arasındaki korelasyonun bulunması planlandı.

Çalışmaya eşleri normal 11 adet reziprokal translokasyonlu erkek taşıyıcı çift alındı. Önce taşıyıcıların kanı, ardından spermleri ve daha sonrada blastokist biopsisi ve FISH analizleri yapıldı.

11 hastadan alınan 11184 sperm değerlendirildi. Normal veya dengelenmiş translokasyonlu sperm oranı % 18.6-45.9 (ortalama % 30.3) idi.

PGD için alınan 99 embriyodan 96`sı nükleus oluşturmuştu ve bunların 93`ünde translokasyon saptandı. 22`si normal veya dengelenmiş translokasyonlu, 42`si dengelenmemiş translokasyonlu idi. 29 embriyo ise aneuploidi, mozaisizm, poliploidi veya haploidiye bağlı olarak anormal yapıda idi.

Anormal sperm ile anormal embriyo gelişimi arasındaki istatistiksel olarak yüksek oranda korelasyon saptandı (p-0.006). Anormal sperm oranındaki %1 artış, anormal embriyo oranını % 1,5 arttırdığı gözlendi.

11 olgunun 9'unda embriyo implantasyonu yapıldı. Bu işlemlerde 16 embriyo kullanıldı. 4 gebelik meydana geldi, 1'sinde doğum gerçekleşti diğer 3`ü halen sürmekte. Süren gebeliklerden 1'incisi ikiz gebelik; fetüslerden biri erkek ve normal diğeri ise kız ve translokasyon taşıyıcısı. Süren 2. gebelikteki fetüs kız dengelenmiş herediter translokasyon taşıyıcısı. Süren 3. gebelik, normal sürmesine rağmen karyotip halen tesbit edilmedi. Doğan 1 bebeğin annesine, birisi translokasyon taşıyıcı baba spermi ile diğeride donör spermi ile döllenmiş 2 embiryo transfer edildi. Çocuk kromozom olarak normal, fakat aile genetik baba araştırmasını istemedi. Sonuçta % 60`ın üzerinde anormal embriyosu veya % 63`ün üzerinde anormal spermi olan olgularda gebelik oluşmadı.

Merkezimizde uygulanan IVF lerde 3 adet normal morfolojili ve gelişimli embriyo elde edildiği durumlarda tek uygulamadaki gebelik başarı oranı % 60 ulaşmaktadır. Translokasyonlu olgularda da yeterli sayıda kromozomu dengelenmiş embriyo elde edilebilirse; sonuç yine normaller kadar başarılı olmaktadır.

Translokasyonlu kromozomların, mayoz bölünme sırasındaki davranışları; parçanın kırılma noktası ve değişimin yapıldığı kromozom özellikleriyle bağlantılı olmaktadır. Translokasyon iki büyük metasentrik kromozomda ve kırılıp değişim noktası sentromere yakın yerde olmuş ise translokasyon sonucunda dengelenmiş gamet meydana getirme oranı daha yüksek olmaktadır. Buna karşın daha küçük ve akrorosentrik kromozomda ve kırılma noktası da telomerik bölgeye komşu ise dengelenmemiş gamet oluşturma ihtimali daha fazladır.

Hastanın karyotipi; gamette veya fetüsdeki translokasyonun tipinin (dengelenmiş veya dengelenmemiş), be-

lirlenmesindeki en önemli prediktör olmasına rağmen mevcut gebeliğin normal olma oranını verememektedir.

Yine PGD ile yapılan önceki çalışmalarda örnek canlı veya düşük fetüsden alınmaktadır. Fetüsü oluşturan translokasyon tipi gametlerde oluşan ve yaşam ile en bağdaşan translokasyon tipi ile olmaktadır ve geneli yansıtmamaktadır. Bu nedenle spermlerin FİSH yöntemi ile analizi; gametin kromozom anomalisi ile fetüsün kromozom yapısı hakkında en doğru öngörüyü sağlayabilir.

Sonuçta bu çalışmada 1 olgu dışında tüm gebelikler; dengelenmemiş translokasyonlu sperm oranı % 65'in altındaki olgularda meydana geldi. Serideki olgu sayısı az olmasına rağmen sonuçlar literatür ile uyumludur. Kromozom translokasyon taşıyıcı hastalar; % 65'in altında dengelenmemiş kromozomlu sperme sahiplerse ve yeterli miktarda iyi morfolojili embiryo oluşturulabiliyorsa PGD ve IVF ile başarılı sonuç alma şansları yüksektir. Tersi olan durumda da donör spermi planlanması yararlı olacaktır.

Doç. Dr. Yusuf Ziya Ateşçi

Oligo-astenozospermili olgularda mutlak polimorfik teratozospermi yüksek sperm anaploidi oranı ile birliktedir

Vicari E, De Palma A, Burrello N, Longo G, Grazioso C, Barone N, Zahi M, D'agata R, Calogero AE. (Fas ve İtalya)
Journal of Andrology, Vol.24, No.4, July/August 2003

Şiddetli oligo-asteno-teratozospermili infertil erkeklerin tedavisinde ICSI, devrim niteliğinde bir gelişmedir. Ancak normal fertil erkeklerle karşılaştırıldığında, bu olguların lenfositlerindeki kromozomal anormallik sıklığı oldukça yüksek bulunmuştur. Bu olgular anormal karyotipli gamet ürettiği için bu tekniğin genetik güvenirliği konusunda şüpheler oluşmuştur. Florasan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği ile kan karyotipi normal OAT'li olgularda, normospermik erkeklere göre, yüksek oranda sperm anaploidisi saptanmıştır. Bu makalenin yazarları daha önce teratozospermili olgularda sperm kromozom aberasyon oranlarını sadece oligo-asteno-teratozospermili olgularınkine benzer saptamışlar ve anaploidi ile birlikte görülen kritik sperm parametresinin teratozospermi olduğunu öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte kromozomal anomalinin sperm morfolojisindeki değişiklikle ilişkisi bilinmemektedir. Literatürde anormal baş morfolojisi ve özellikle de büyümüş baş ile sperm kromozom aberasyonu birlikteliği saptanan çok az olgu rapor edilmiştir.

Bu çalışmada mutlak teratozoospermisi olan (%100 anormal formlu) ve farklı yüzdelerde sperm baş anomalisi olan 3 oligo-asthenozoospermili olguda sperm anaploidi oranı raporlanmıştır. İnfertilite nedeniyle 2-4 yıl süre ile tedavi edilen, normal 46 XY karyotipli ve normal testiküler volümlü olguların sperm morfolojisi arda arda 2 semen örneğinin WHO kriterlerine göre analizi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak da 46 XY karyotipli normal sperm parametreli 14 olgu alınmıştır. Sperm anaploidi ve diploidi oranları kromozom 12, X ve Y için üç renkli FISH; kromozom 8 ve 18 için ise 2 renkli FISH yöntemleri kullanılarak hesaplanmıştır. Büyük baş morfoloji oranı (% 54.3) en fazla olan birinci olguda anaploidi ve diploidi oranları en yüksek bulunmuştur. Buna karşın diğer iki olguda sperm anaploidi ve diploidi oranı kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, birinci olgudan daha düşük bulunmuştur. Sperm kromozom anomalisi görülme sıklığı, büyük sperm baş oranı en düşük (% 18,9) olan olguda en az bulunmuştur. Bir başka deyiş ile büyük sperm baş oranı yüksek olgulda sperm kromozom anomalisi görülme oranı daha yüksek bulunmuştur.

Bu bulgular teratozospermili olgularda sperm anaploidi oranının yüksek olduğunu, özellikle büyük baş morfolojili sperm oranı yüksek olan olgularda sperm anaploidi oranının da yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle anormal morfolojili germ hücreleri, in vitro fertilizasyonu programlarında kullanılmamalıdır.

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

Rastlantısal infertil erkek grubunda sitogenetik ve Y kromozom mikrodelesyon taraması

Quilter CR, et al.: Fertil Steril 79(2); 301-307, 2003-05-24

İnfertilite vakalarının yaklaşık % 50'sinde erkek faktörü yer almaktadır. Erkek faktör infertilitesinde ise vakaların % 60'ında sitogenetik anormaliler ve Y kromozom mikrodelesyonları söz konusudur. Azoospermiklerin % 13,7'sinde, oligospermiklerin % 4,6'sında kromozomal anomaliler bulunurken, bu oran toplam infertil erkek populasyonunun % 5.1'ini oluşturmaktadır. Ayrıca infertil erkeklerde resiprokal translokasyonların, inversiyonların yenidoğan nüfusu ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda bulunduğu bilinmektedir. Y kromozom mikrodelesyonu üzerine yapılan bir dizi çalışma da mikrodelesyon frekansını azoospermiklerde % 12,1, oligospermiklerde % 3,4 olarak göstermektedir.

Bu çalışmadaki amaç azoospermi ile normozoospermi arasında yer alan daha geniş bir yelpazedeki infertil hastalardaki sitogenetik ve Y kromozom mikrodelesyon taramasını değerlendirmektir.

Toplamda 40 azoospermik (21'i idiopatik değil; 2 kabakulak orşiti, 2 unilateral orşiektomi, 2 inmemiş testis, 4 obstruksiyon, 9 bilateral vaz deferens agenezisi, 2 daha önce geçirilmiş cerrahi öyküsü), 27 şiddetli oligozoospermia-oligoastenozoospermia (<5 x 10^6/mL) (5'i idiopatik değil; 2'si varikosel, 1'i inmemiş testis, 1'i unilateral vaz deferens agenezisi, 1'i infeksiyon), 20 oligozoospermia-oligoastenozoospermia (5-20 x 10^6/mL) (6'sı idiopatik değil; 2'si kabakulak orşiti, 1'i unilateral orşiektomi, 2'si inmemiş testis, 1'i unilateral vaz deferens agenezisi) ve 16 astenozoospermia (5'i idiopatik değil; 1'i varikosel, 1'i kabakulak orşiti, 1'i unilateral vaz deferens agenezisi, 2'si sperm morfoloji defekti) hasta sitogenetik değerlendirmeye, 98 hasta da Y kromozom mikrodelesyon analizine alınmıştır.

Tüm hastalarda alınan kan örnekleri ve 1 hastadan alınan bukkal hücreler GTL bandlama ile karyotip analizi, Y kromozom mikrodelesyon açısından PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) analizi (98 hastaya uygulanmıştır; ilk 50 hastaya 12 setlik primer, sonraki hastalara 4 multipleks reaksiyon serisi kullanılmıştır) ve periferik karyotip analizi anormal olan hastalara FISH (floresans in situ hibridizasyon) analizi (SRY probu, X ve Y kromozomun PAR bölge probu, X/Y subtelomerik prob, 22q11.2 bölge probu, 14/22 ve 1/5/19 kromozomlarının alfa satellit karışım problar kullanılarak) yapılmıştır.

5'i azoospermik (2'sinde Klinefelter sendromu, 3'ünde idic(Yq) ve 45X mozaizmi), 4'ü oligozoospermik (2'sinde Robertsonian translokasyon, 2'sinde paternal kalıtılan 9. kromozoma ait perisentrik inversiyon ve 1'inde 19. kromozom derivativi) ve 1 astenozoospermisi (Y kromozomunda perisentrik inversiyon) olan 10 hastada (% 9,7) anormal karyotip tespit edilmiştir. Bu hastaların % 70'inde (7/10) saptanan sitogenetik anomaliler infertilitelerinin etyolojisi olarak değerlendirilmiştir. 2 idiopatik azoospermik hastada karyogramında saptanan Y kromozomundaki geniş delesyonlar PCR analizi ile de doğrulanmıştır. 1 azoospermik hastada da ek olarak Y mikrodelesyonları tespit edilmiştir. Bu şekilde bu hasta grubunda tespit edilen Y kromozom mikrodelesyon oranı % 3 olarak bulunmuştur. İnfertilite etyolojileri idiopatik olmayan 37 hastada Y delesyonunun saptanmamış olması bu hastalarda rutin olarak Y delesyon taramasını gerekli olmadığı düşüncesini uyandırmaktadır.

Sonuç olarak disentrik Y kromozomu veya interstisyel Yq mikrodelesyonu olan hastaların normal germ hücre dizisine sahip olup olmadıkları bilinmemektedir. Preimplantasyon genetik tanı (PGT) yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulanacak hastalar için bir opsiyon olabilir.

Translokasyon taşıyıcısı hastalar genetik açıdan dengesiz gametler oluşturma olasılığı taşımaktadır, bu hastalarda da PGT uygun bir seçenek olacaktır.

Bu çalışmada tespit edilen Y mikrodelesyonu olan hasta sayısı çok az olduğu için (3 idiopatik azoospermik hastada) bu hastalar hakkında yorum yapma olası değildir. Ancak infertilite etyolojisi idiopatik olmayan hastalarda ve sperm sayıları 5 x 10^6/mL üzerinde olan hastalarda delesyonların saptanmamış olması bu hastalarda rutin taramanın gerekmediğini düşündürmektedir.

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

İnfertil çiftlerde sigara içen ve içmeyen erkeklerin semen kaliteleri

Künzle R, Mueller MD, Hanggi W, Birkhaeuser MH, Drescher H, Bersing NA
Fertility and Sterility Vol.79, No:2 February 2003 (287-291)

Sigaranın semen parametrelerine etkisini araştırmak üzere, yüksek sayıda bir popülasyonda gerçekleştirilen bu çalışmada, özet olarak sigara içenlerde içmeyenlere oranla sperm dansitesi, total sperm sayısı, total motil sperm sayısı ve sitrat konsantrasyonunun anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmektedir. Ancak saptanan ortalama değerlerin normal sınırlar içinde kalmasından hareketle, sonuç bölümünde, özellikle semen parametreleri sınırda olan olgularda, sigarayı bırakmanın olası yararına dikkat çekilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 15 yaş üstü sigara içme oranının yaklaşık üçte bir olduğu ve sigaranın gerek kadın gerek erkek fertilitesi üzerine olumsuz etkilerinin kahve ve alkolden daha fazla olduğu bilinmekle beraber, bu etkinin mekanizması tam bilinmemektedir.

Sigara dumanındaki karbon monoksit, nitrojen oksit, amonyak, hidrokarbonlar ve nikotin aggregatlarından özellikle polisiklik aromatik hidrokarbonlar, proapoptotik aktivasyona yol açabilmektedir. Sigaranın 30'dan fazla mutajen, anögen (ideal olmayan genler) ya da karsinojen içermesi, bu alışkanlığın embriyo ve germ hücreleri üzerine olumsuz etkileri olmasını akla yatkın kılmaktadır.

Sigara ve infertilite ilişkisi yaklaşık yirmi yıldan beri bilinmekte ve çeşitli çalışmalarla gösterilmektedir. Ancak bildirilen sonuçlar arasında bazı uyumsuzluklar vardır. Bunun en olası sebeplerinden birisi çalışma gruplarının küçük olması, diğeri ise sigara içen/içmeyen ayırımı için kullanılan eşik değerin standart olmamasıdır.

Bu sorunları aşmak üzere bu çalışmada, Bern Üniversitesi Androloji laboratuvarına 1991-1997 yılları arasında devam eden 2105 infertil olgu dahil edilmiş ve sigara içme kriteri, günde bir sigaradan fazla tüketim olarak kabul edilmiştir.

Hastaların değerlendirme aracı olarak semen analizi ve sorgulama formu kullanılmıştır. Semen analizi, ilk başvuruda yapılan analiz olup, WHO standartları esas alınmıştır. Motilite için CASA (ATS 20-J.C.) kullanılmış, ancak oligospermik olgularda Macler kamera ile manuel çalışılmıştır. Morfolojik değerlendirmede Diff-Quick yöntemine başvurulmuştur. Sorgulamada demografik bilgilerin yanı sıra, sigara, alkol ve ilaç kullanımı, orşit, genital travma, cinsel yolla bulaşan hastalık, varikosel, inguinal herni ve kriptorşidi öyküleri de sorgulanmıştır. Çalışmanın, kafa karıştırıcılardan arındırılmasına özen gösterilmiş, bu anlamda sigara kullanımı ile alkol kullanımın ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsünün birlikteliği dikkate alınarak bu olgular çalışmadan çıkartılmış, sadece "sosyal alkol kullanımı" çalışma kapsamı içinde bırakılmıştır. Varikosel olgularının tümü daha önce opere olan olgular olup, bu grup sigara kullanmayanlarda daha yoğun yer almaktadır (26 vs 5). Bu patolojinin kabul edilen olumsuz etkisine rağmen sayının küçüklüğünden hareketle olguların çalışma dışı bırakılmadığı ifade edilmektedir. Nihayet, sigara kullananların, kullanmayanlardan anlamlı olarak daha genç olduğu da bildirilmektedir (ortalamaların farkı 0.9 yıl).

Sonuçlar incelendiğinde, sigara içenlerde semen kalitesinin içmeyenlere göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Sperm konsantrasyonu, total progresif motil sperm sayısı, morfoloji, pH ve sitrat konsantrasyonu belirgin bir şekilde olumsuz etkilenirken, ejakülat volümü ve fruktoz konsantrasyonundaki etkilenme anlamlı bulunmamıştır. Bu ham veriler, daha sonra logaritmik transformasyon ve istatistiksel analizle yeniden değerlendirilmiş ve gözlenmiş olan etkilerin daha belirginleştiği saptanmıştır.

Tartışma bölümünde, sperm kalitesindeki yaştan etkilenmenin, çalışma sonuçlarının yanıltıcı olmadığı açıklanmaktadır. Hatta bu konudaki Vien'in çalışması ile uyum içinde olduğu belirtilmektedir. Vien'in çalışması, semen ve semen kalitesindeki olumsuz etkilenmenin 22 yaşından sonra görüldüğü şeklindedir.

Bu etkilenmenin olası mekanizması için nikotin ve onun suda çözünebilir metaboliti olan cotinine'ne işaret edilmektedir. Bu molekülün sigara içenlerin seminal plasmalarında bulunabilmesi, kan testis bariyerini aşabilme lehine yorumlanmaktadır. (oysa aksesuar seks glandları yolu ile atılım da açıklayıcı olabilirdi). Bu

yönde bir diğer çalışma olarak, Pacifici'nin çalışmasından söz edilmektedir. Bu çalışmada da seminal plasma cotinine ve hidroxycotinine seviyesi ile total motilite arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır. Zavas'un çalışmasında ise sigara içenlerin seminal plazmalarının, içmeyenlerin sperm hücreleri için zararlı olduğu (motilite azalması) bildirilmektedir. Sigara içenlerin spermleri, yıkanıp içmeyenlerin seminal plazması içine alındıklarında motiliteleri normalize olmaktadır.

Sigara kullanımının aksesuar seks glandlarında da olumsuz etkileri olduğuna dikkat çeken çalışmacılar, buldukları sitrat miktarındaki azalmanın, bunun bir kanıtı olabileceğini ifade etmektedirler.

Kriptorşidi ve varikosel olgularının sayıca azlığı nedeniyle, çalışmada istatistiksel anlamlı bir farklılığa yol açmadığını düşünmektedirler.

Sonuç olarak, sigara içen grupta saptadıkları semen parametreleri, normal sınırlar içersinde olmakla beraber, içmeyen gruba göre anlamlı oranda daha kalitesiz bulunduğundan, özellikle bu parametreleri sınır değerlerde olan erkeklerin sigarayı bırakmasının olası yararı vurgulanmaktadır.

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

Dansite santrifügasyonu sonrasında yüksek ve düşük dansiteli sperm fraksiyonlarının mitokondrial ve nükleer DNA durumundaki farklılıkları

Michael O'Conhel, Ph. D., Neil McClure M.D., Lesley A. Powell, PhD. E. Kristine Steele MD, and Sheena E. M. Levis, PhD
Fertil Steril 79 (Suppl 1): 754-762, 2003

Geleneksel olarak reprodüktif tıp, semen kalitesinin mikroskopik ve biyokimyasal yöntemler ile değerlendirilmesine dayanır. Günümüzde, sperm fonksiyonlarını gösteren testlerin sınırlı olmasına karşın, nükleer DNA hasarı olan spermlerin ICSI'de kullanımından kaçınılması potansiyel genetik risklerin azalmasına yardımcı olacaktır. Son zamanlarda moleküler biyoloji alanındaki hızlı ilerlemeler, DNA ve kromatin kalitesini değerlendiren çeşitli tekniklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Sperm motilitesi, invitro fertilizasyon'da gözönünde tutulan önemli faktörlerden birisidir. Yeterli sperm motilitesi, mitokondri'nin fonksiyonel olmasına bağlıdır. Mitokondri, bu enerjiyi, oksidatif fosforilasyondaki elektron transport zincirini kullanarak, adenozin trifosfat (ATP) şeklinde üretir. Bu işlem, mitokondri'nin kendi genomunda kodlanan polipeptitler ile yapılır. Sonuçta; iyi motiliteye sahip sperm, iyi mitokondrial DNA'ya sahiptir şeklinde bir düşünce ortaya çıkmaktadır.

Mitokondrial DNA mutasyonları, çeşitli nöromuskuler ve nörodejeneratif hastalıkların etyolojisi içinde tanımlanmıştır. Mitokondrial DNA mutasyonları ve delesyonlarının görülme sıklığı, yaşlanma ile paralellik gösterdiği için son zamanlarda erkek infertilitesinin önemli bir konusu haline gelmiştir. Nükleer genetik bozukluklar, çoklu mitokondrial DNA delesyonları ile oluşan hasarın bir sonucudur. Buna rağmen, sperm veya somatik hücrelerdeki nükleer DNA'nın durumu ve mitokondrial DNA arasında tam bir ilişki daha saptanamamıştır. Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen spermin iyi kalitede olduğunu söyleyebilmek için geleneksel olarak kullanılan kriterler: Motilite, morfoloji, spermin canlılığı, DNA durumunun değerlendirilmesi ve endojen DNA kırılmalarının olmamasıdır. Bu değerlendirmeler için kesintili iki basamaklı dansite gradient santrifüj yöntemi kullanılmaktadır. Bu çalışmada; kesintili dansite gradient yöntemi kullanılarak mitokondrial DNA ve nükleer DNA'nın durumu, yüksek ve düşük dansiteli sperm fraksiyonlarında araştırılmıştır (% 90: % 45).

MATERYAL VE METOD

Korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 2 yıldır konsepsiyon öyküleri olmayan, yaş ortalamaları 38 yıl olan 28 infertil erkek hasta çalışmaya alındı. Sperm örnekleri seksüel ilişkiden 2-5 gün sonra toplandı. Sperm toplandıktan sonra bir saat içerisinde ışık mikroskopisi ile sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi WHO kriterlerine göre değerlendirildi. Semen analizine göre; 9 hastada nor-

mozoospermi, 19 hastada astenozoospermi, teratozoospermi ve oligoastenozoospermi kombinasyonu saptandı. Mitokondrial DNA delesyonlarının 0,0-8.7kb'lık bir segmentte değerlendirilmesi için uzun polimeraz zincir reaksiyon yöntemi, nükleer DNA fragmantasyonlarının değerlendirilmesi için modifiye tek hücre alkalin jel elektroforez yöntemi kullanıldı. İstatistiksel analiz, Statsoft version 5.0 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Yüksek dansiteli sperm fraksiyonlarının % 42'sinde tek delesyon, % 35'inde ikili delesyon, % 35'inde ikiden fazla delesyon saptandı. Düşük dansiteli sperm fraksiyonlarının % 14'ünde tek delesyon, % 24'ünde ikili delesyon, % 62'sinde ikiden fazla delesyon saptandı. Her iki fraksiyon arasında; tek ($p<.005$), ikili ($p<.005$) ve çoklu ($p<.05$) delesyonlar yönünden anlamlı olarak fark vardı. Yüksek dansiteli sperm fraksiyonlarında, küçük delesyonların (0,1-4,0 kb) insidansı artmış olarak bulundu. Yine aynı fraksiyonda, 4,1-6,0 kb'lik segmentte ufak delesyonlar saptandı. Bu bulgunun tersi olarak düşük dansiteli sperm fraksiyonlarında, 6.1-8.0 kb'lik segmentte birçok delesyonlar saptandı. Delesyonların ortalama büyüklüğü, yüksek dansiteli sperm fraksiyonlarında, düşük dansiteli fraksiyonlara göre daha küçük olarak saptandı (2,8 ve 5,0 kb) ($p<.01$). Yüksek dansiteli sperm fraksiyonunda, nükleer DNA fragmantasyonu düşük dansiteli fraksiyona göre anlamlı olarak düşük çıktı (% 14,8 ve % 42,5) ($p<.001$). Her iki fraksiyonda; nükleer DNA fragmantasyonu ve delesyonlarının sayısı arasında kuvvetli bir ilişki saptandı ($p<.05$). Aynı zamanda nükleer DNA fragmantasyonu ile mitokondrial delesyonların ortalama büyüklüğü arasında kuvvetli bir korelasyon mevcuttu ($p<.001$).

YORUM

Fertilitenin sürdürülmesi için sperm, ejakülasyondan hemen sonra seminal plazmadan ayrılmalıdır. Seminal plazma ile uzamış temas zamanı; spermin motilitesini, canlılığını ve akrozom fonksiyonunu azaltır. Dansite gradient santrifügasyonu, en iyi motilite, en iyi morfoloji ve en iyi DNA kalitesine sahip sperm alt popülasyonunun izole edilmesini sağlar. Bu çalışma, kesintili santrifüj yöntemi ile izole edilen yüksek ve düşük dansiteye sahip sperm fraksiyonları arasında mitokondrial DNA fragmantasyonunu karşılaştıran ilk çalışmadır. Biz, güçlü motiliteye sahip sperm içeren yüksek dansiteli sperm fraksiyonlarında, düşük dansiteli sperm fraksiyonlarına göre daha yüksek oranda doğal tip mitokondrial DNA (örneklerin % 75'inde) olduğunu saptadık. Buna ek olarak, mitokondrial DNA delesyonları, yüksek dansiteli sperm fraksiyonlarında daha küçük boyutta saptandı.

Sperm motilitesinin bozulduğu durumlarda fonksiyon görmeyen mitokondri yeterli ATP üretemez. Mitokondri, serbest oksijen radikallerine karşı çok hassastır ve bu radikallerin ilk etkilediği organeldir. Bu organelin tamir mekanizması yetersiz olduğu için mitokondrial DNA hasarı çabuk oluşur. Sperm'de oluşan ana radikal süperoksit anyonu'dur. Bu anyon, hidrojen peroksit'in süperoksit dismutaz enzimi ile reaksiyona girmesinden oluşur. Bu çalışmada, düşük dansiteli sperm fraksiyonlarında artmış süperoksit dismutaz aktivitesi bulunmuştur. Reaktif oksijen türleri respiratuar zincirde devamlı olarak oluşmaktadır. Eğer etkili bir eliminasyon sağlanmaz ise mitokondrial DNA'da hasar yapabilir. Düşük dansiteli fraksiyonlar daha fazla reaktif oksijen türleri yaparlar. Bu nedenle, düşük fraksiyonlarda sperm motilitesi iyi değildir.

Bu çalışmada, sayı ve büyüklük olarak mitokondrial DNA delesyonları ile nükleer DNA fragmantasyonları arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Eğer mutasyona uğramış mitokondrial DNA oksidatif saldırı ile uyarılırsa, mitokondride reaksiyon başlar ve reaktif oksijen türleri salınarak nükleer DNA hasarına neden olur. Bizim çalışmamızda, testiküler ve epididimal spermlerin incelenmesinde bu hasarlanma işleminin testis ve epididimde yeterli S-S bağları kurulmadan önceki dönem ve nükleer DNA kondensasyonunun tamamlanmadığı immatür evrede başladığı kabul edilebilir.

SONUÇ

Yardımcı üreme teknikleri uygulanırken sperm hazırlama önemli bir basamaktır. Sperm hazırlanırken en iyi mitokondrial DNA, en iyi nükleer DNA, en iyi morfoloji ve en iyi motiliteye sahip spermlerin seçilmesi önem arz etmektedir. Dansite santrifüj tekniği, iyi kalitede mitokondrial DNA ve nükleer DNA'ya sahip spermlerin elde edilmesine yardımcı olur.

Çevirenler:
Doç. Dr. Ali Atan, Dr. Altuğ Tuncel
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Üroloji Kliniği

Testiküler sperm kullanılarak yapılan ICSI uygulamalarında nonobstrüktif azoospermideki başarı oranı obstrüktif azoospermiye göre daha düşüktür

Valérie Vernaeve, Herman Tournaye, Kaan Osmanağaoğlu, Greta Verheyen, André Van Steirteghem, Paul Devroey
Fertility and Sterility Vol 79, No 3, March 2003

ICSI şiddetli erkek infertilitesi tedavisinde devrim yaratmıştır. Bu çalışma ICSI'nin nonobstruktif azospermideki etkinliğini değerlendirmek için planlanmıştır.

Materyal ve Metod

Ocak 1994 - Aralık 2000 arasında ICSI yapılmış olan, en az 2 spermiogramda santrifüjle aranmasına rağmen sperm bulunamayan hastalar, retrospektif olarak incelendi. Bütün hastalara fizik muayene, biokimyasal analiz ve hormonal değerlendirme (FSH, LH, testosteron) yapıldı. Seçilmiş vakalara ise transrektal ultrasonografi, karyotip analizi, Yq mikrodelesyon ve sık rastlanan gen mutasyonları açısından inceleme yapıldı. Kleinefelter sendromu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

İnkomplet spermatogenezi olan hastalar nonobstruktif azospermi grubuna alındı. Farklı histopatolojik bulguları olan hastalar baskın olan paterne göre değerlendirildi. Klinik olarak obstruksiyon tanısı almış olan ve normal spermatogenez gösteren hastalar obstruktif gruba dahil edildi. Hipospermatogenez görülen hastalar komplet spermatogenez olduğu düşünüldü ve çalışma dışında bırakıldı. Sadece taze sperm kullanılarak yapılan ICSI siklusları çalışmaya alındı.

Nonobstruktif azospermisi olan hastalara, genel veya lokoregional anestezi altında, ovum alınacağı gün, açık eksizyonel testis biopsisi yapıldı. Obstruktif grupta ise biyopsi lokal anestezi altında uygulandı. Örneklere önce mekanik parçalama, sperm elde edilemezse daha sonra kollajenaz tip IV ile enzimatik parçalama uygulandı. Bütün bayan partnerlere GnRH ve HMG (Human Menopozal Gonadotropin) kullanılarak süperovulasyon yapıldı.

İşlemden 16-18 saat sonra fertilizasyon değerlendirildi. Bölünen embriyolar 2-3 gün sonra uterusa transfer edildi. Transferden 11 gün sonra serum hCG düzeyindeki yükseliş gebelik, transferde yaklaşık 5 hafta sonra en az 1 embriyoda ultrasonografik olarak görülen kalp atışı klinik gebelik kabul edildi. Kalp atışı görülen embriyo sayısının, transfer edilen embriyo sayısına oranı implantasyon oranı olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz için Fischer's exact test kullanıldı.

Sonuçlar

Nonobstruktif azospermi olan 306 ICSI siklusu analiz edildi. Erkek hastaların yaş ortalaması 37.1, partnerlerin yaş ortalaması 32.4 idi. 139 nonobstruktif azospermi hastasının 2 tanesinde karyotip anomalisi bulundu.

Nonobstruktif grupta, 102 siklusta maturasyon arresti, 159 siklusta sertoli cell only sendromu ve 45 siklusta tubuler skleroz ve atrofi tespit edildi. Kontrol grubu normal spermatogenez gösteren 605 hastadan oluşuyordu. Erkeklerin yaş ortalaması 40.6, partnerlerinin yaş ortalaması 33.8 idi.

Nonobstruktif grubun 56'sına (% 24), obstruktif grubun ise 138'ine (% 38) tekrarlayan uygulamalar yapılması gerekti.

Siklus başına alınan ortalama ovum sayıları nonobstruktif grupta 13.4, obstruktif grupta ise 12.7 idi ve istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Siklus başına gebelik oranı nonobstruktif grupta % 23.5 ve obstruktif grupta % 31.2 idi ($p<0.02$). Embriyo transferi başına gebelik oranı nonobstruktif grupta % 27.5, obstruktif grupta 34.7 idi ($p<0.05$). Nonobstruktif ve obstruktif grupta sırasıyla siklus başına klinik gebelik oranları % 15.4 ve % 24 ($p<0.003$), embriyo transferi başına klinik gebelik oranları % 17.9 ve % 26.7 idi ($p<0.008$). Embriyo başına implantasyon oranları ise sırasıyla % 8.6 ve % 12.5 idi ($p<0.008$).

Nonobstruktif grup, altta yatan patolojiye göre alt gruplara ayrıldığında, bütün gruplardaki başarı oranı obstruktif gruptan daha düşüktü ama aradaki fark her zaman anlamlı değildi.

Tartışma

Son zamanlarda, nonobstruktif azoospermik hastalarda, testiküler sperm kullanılarak yapılan ICSI uygulama-

ları ile ilgili cesaret verici çalışmalar yayınlanmıştır.

Bizim hasta grubumuzda, histopatolojik olarak ispatlanmış nonobstruktif azospermi grubunda istatistiksel anlamlı olarak düşük fertilizasyon ve implantasyon oranları elde ettik. Bu Matsumiya ve ark.'nın çalışmasıyla çelişmektedir. Bu fark çiftlerin seçimi, kullanılan teknik veya merkezin performansı nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Ayrıca bazı merkezler hastaları sadece pozitif biyopsi veya "testiküler mapping" sonrası ICSI programına almaktadır. Buna ilaveten sperm seçimi ve hazırlanması da ICSI sonuçlarını etkileyebilir.

Testiküler sperm ile elde edilen düşük fertilizasyon oranları, normal spermatogenezi olan bir kişiye göre daha düşük olgunluk seviyesinde sperm kullanılması nedeniyle olabilir. Özellikle enzimatik olarak sperm elde edildiği durumlarda olgun spermatidleri ayırdetmek neredeyse imkansızdır.

Nonobstruktif azospermi grubunda 2 hastada karyotip anomalisi bulundu (% 1.4). Bununla beraber normal karyotip bile olsa özellikle şiddetli testiküler yetmezliği olan azospermik hastalarda spermlerde anöploidiye rastlanma olasılığı artmaktadır. Bu bizim çalışmamızda elde ettiğimiz düşük fertilizasyon ve implantasyon oranlarını açıklamaktadır.

Nonobstruktif azospermik hastalardan elde edilen spermle oluşan embriyolarda anöploidi taraması düşük implantasyon potansiyelinin nedenini açıklamada yararlı olabilir. Ancak anöploidi taramasının bu hastalarda ICSI başarısını arttırdığı henüz ispatlanmamıştır. Eğer bu yaklaşım başarılı olursa gebelik elde etmek için gereken siklus sayısı, dolayısıyla da testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) prosedürü sayısı bu nedenle de testis hasarı daha az olacaktır.

Uz. Dr. Metin Öztürk
Doç. Dr. M. İhsan Karaman

HCG tedavisine cevap vermeyen hipogonodotropik azospermik erkeklerde recombinant follikül stimülan hormon (Puregon) ile spermatogenez indüksiyonu

Pierre-Marc G. Bouloux, Eberhard Nieschlag, Henry G. Burger
Journal of Andrology, Vol.24 No.4 July/August 2003

Hipofiz ve/veya hipotalamus kökenli fonksiyonel bozukluklarda spermatogenezi artırmak için en sık gonodotropin tedavisi kullanılmaktadır. Bu tedavide hCG yalnız başına kullanılabildiği gibi, FSH ile de kombine olarak kullanılabilir.FSH ve hCG kombine tedavisi ile spermatogenez en az 3-4 ay sonra oluşur.

Bu çalışmada tedavi 2 fazda oluşturuldu. Bazı hastalarda hCG spermatogenezi indüklemek için tek başına yeterli olduğundan, hCG öncelikle T seviyesini normale getirmek için verildi. Bu ilk faz sonunda azospermik olanlar hem hCG hem de reFSH ile tedavi edildiler. Geçmişte uygulanana göre gonodotropinlerin subkutan enjeksiyonu intramusküler uygulamaya oranla daha uygun bir metod olmuştur. Spermatogenezi indüklemek için reFSH ile hCG'nin kombine kullanımının etkinlik ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için yapılan 2 çalışmada haftada 450 IU eşit doz kullanıldı (225 IU haftada iki kez, 150 IU haftada 3 kez). Bu çalışmanın amacı hipogonodotropik hipogonodal erkeklerde spermatogenezi başlatıp sürdürme amacı ile hCG ile kombine kullanılan reFSH'ın etkinliği ve güvenilirliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma çok merkezli, faz III, randomize bir çalışma olup 6 ayrı merkezde tüm bireylerin yazılı izni alınıp yapıldı. Hastalara önce haftada 2 kez 16 hafta boyunca subcutan hCG verildi. Tedavi haftada iki kez 1500 IU hCG ile başladı. 8 hafta sonunda serum T seviyeleri değerlendirildi, yetersiz cevap durumunda doz 3000 IU'ye çıkarıldı. Uygun hastalar 2 farklı tedavi programına alındı. reFSH A grubunda 225 IU haftada iki kez, 48 hafta boyunca, B grubunda ise 150 IU haftada 3 kez uygulandı. Kombine gonodotropin tedavisi fazında ise hCG enjeksiyonları haftada 2 kez uygulanırken reFSH ve hCG her zaman bölünmüş enjeksiyonlar şeklinde uygulandı. hCG'nin tek ilaç olarak kullanıldığı fazda belirli periyodlar boyunca testis hacimleri, kan ve semen örnekleri incelendi. Enjeksiyon bölgeleri reFSH ve hCG'nin lokal toleransını değerlendirmek için tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilenler 18 ile 60 yaş arasında, vücut kitle endeksi ≤35

kg/m^2, azospermik, gonodotropin seviyesi düşük,testisleri scrotumda, fizik ve mental sağlığı normal ve diğer hipofizer hormon düzeyleri normal olan kişilerdi. Testiküler patolojisi olanlar, vazektomi yapılanlar, testis fonksiyonunu etkileyen ciddi hastalık geçirmiş olanlar ve anlamlı olabilecek kan biyokimyası, hematolojisi ve idrar analizlerinde bozukluğu olanlar çalışmadan çıkarıldı.

Her 2 faz toplam 64 hafta sürdü. hCG'nin kullanıldığı fazda, 1,8,16. haftaların ilk gününde ve kombine gonodotropin tedavisinin yapıldığı 17 ve 22. haftaların ilk günü ile 6 haftada bir ve son olarak da 65. haftada FSH, hCG, T, E2, SHBG ve inhibin B düzeyleri değerlendirildi. FSH'a karşı oluşan antikorlar araştırıldı. Semen sperm konsantrasyonu, hareketi ve morfolojisini değerlendirmek için 8, 16, 22. haftaların ilk günü ile her 6 haftada bir en az 3 günlük cinsel perhizi takiben toplandı. Testis hacmi orşidometri ve USG ile aynı programa göre değerlendirildi. hCG ve reFSH enjeksiyon alanları ayrı ayrı belirlenirken kızarıklık, kaşıntı, şişkinlik ve ağrı her enjeksiyon sonrası değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışma 49 hastayı içerdi.19 hasta hCG uygulanırken çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 30 hasta 2 reFSH tedavi grubu olarak randomize edildi. Tedavi edilen gruplar arasında testis hacimleri açısından yaklaşık 1 mm'lik fark vardı. 11 hastada idiyopatik hipogonodotropik hipogonadizm,15'inde Kallman sendromu, 4'ünde de hipogonodotropik hipogonodizmin diğer nedenleri ortaya çıktı. 17 hastada (7'si A grubu,4'ü B grubu) tek veya çift taraflı inmemiş testis öyküsü vardı.

14 hastada (% 47) ortalama 165 günlük tedaviden sonra en az 1x1.000.000/ml'lik sperm konsantrasyon düzeyine ulaşıldı. WHO'nun öngördüğü normalin alt düzeyi olan 20x1.000.000/ml veya daha üzeri sperm konsantrasyonuna 3 haftada ulaşıldı. Tüm hastalarda 28 haftalık kombine tedavi sonrası ortalama sperm miktarı 1x1.000.000/ml idi. Tamamıyla azospermik kalan hastaların 5'i A,5'i de B grubundaydı. İnmemiş testis öyküsü olan grupta spermatogenez indüksiyonu 1 hasta hariç oldukça yavaştı. 48 haftalık kombine tedavi süresince her iki tedavi grubunda da testis hacmi sol testiste 5.5'ten 11.7 ml'ye, sağ testiste de 5.9'dan 12 ml'ye kadar yükseldi. İlk testis hacimleri ile ejekulatda sperm hücresi görünmesi için geçen süre arasında her iki tedavi grubunda da anlamlı bir ilişki gözlendi.Sadece hCG verilen fazın 16 haftası süresince ortalama serum T seviyesi,A grubunda 1.08'den 6.26'ya, B grubunda da 1.22'den 4.52'ye yükseldi. Kombine tedavi sırasında ise ortalama T seviyesi hafif arttı. Ortalama inhibin B seviyesi hCG tedavisi sırasında sabit kalırken kombine tedavi sırasında dereceli olarak biraz yükseldi. SHBG seviyeleri sabit iken E2 seviyeleri tedavi ilerledikçe yükselme eğilimi gösterdi. hCG ve kombine tedavi alan her iki gruptada ikişer hastada ciddi yan etkiler oluştu.

Tartışma: Çalışmada hCG tedavisine cevap vermeyen hipogonodotropik azospermik hastalarda hCG ile beraber haftalık 450 IU reFSH spermatogenezi başlattı. reFSH'ın farmakodinamik etkisi testiküler hacimde artma ve serum inhibin B düzeyinde dereceli olarak yükselme olmuştur. Hipogonodotropik hipogonodizm tedavisi fertilite indüksiyonu ve androgenizasyon amaçlı yapılmıştır. hCG ve FSH kombinasyonu bu hastalarda başarılı olmaktadır. Uygulanan tedavi rejimleri zaten pratikte yıllardır kullanılmaktadır. Sadece birkaç çalışmada haftalık 450 IU'dan fazla FSH kullanılmıştır. Sperm konsantrasyonundan başka hareket ve morfoloji de fertilizasyon için kritik faktör olarak değerlendirilmektedir. Sperm hareketlerinin ortalaması gonodotropin tedavisinden sonra elde edilenlerle aynı sınırlar içindedir. Günümüz çalışmalarında tedavi sonrasında ileri hızlı sperm hücre oranı ortalama %35 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonunda ortalama morfoloji yüzdesi %24 ile WHO'nun belirlediği normal morfoloji sınır değeri % 30'dan düşük bulunmuştur. Testis hacmi tedavi boyunca artmıştır. Beklendiği gibi ortalama T seviyesi hCG tedavisi süresince keskin bir artış gösterirken, kombine tedavi süresince ya çok az değişiklik olmuş ya da hiç olmamıştır. İnhibin B'de ise normoazo-spermik hastalara oranla çok fazla yükselme izlenmiştir. Bu yükselmede reFSH tedavisinin etkinliğini göstermektedir. Her iki tedavide hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Sadece rahatlık bakımından hastalar haftada 2 yada 3 enjeksiyonu seçebilmektedir.

Sonuç olarak reFSH hipogonodotropik hipogonodizmli hastalarda haftada 3x150 IU veya 2x225 IU ile spermatogenezi indüklemede etkili olmuştur. reFSH uzun süreli tedavide hem güvenli hem de iyi tolere edilmiş olup FSH'a karşıda antikor gelişimi gözlenmemiştir.

Yrd. Doç. Dr. Haşmet Bayraklı,
Doç. Dr. Ekrem Özman
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği

Androjen etkinliğindeki yetersizliğin spermatojenetik hastalıklardaki rolü

Robert Ochsenkühn, David M. Dekretser
İnternational journal of andrology 26:195-201(2003)

Androjenlerin memelilerin spermatogenezisinde temel öğelerden biri olduğuna dair oldukça doyurucu dayanak vardır. Özellikle seminifer tubuluslarda testosteronun (T) dolaşımdaki düzeyinin 100 katı fazla oranda bulunması ve spermatogenetik serinin sürdürülebilmesi için testiste, dolaşımdaki androjen oranının en az 5 katı androjen seviyesi bulunması zorunluluğu yerel androjen üretiminin önemini vurgulayan kanıtlardır.

T hedef dokudaki etkinliğini sitoplazma ve çekirdekte var olan, X kromozomunda yerleşik 8 exonlu bir gen tarafından kodlanan Androjen reseptörü (AR) aracılığı ile gösterir. Androjenlerle aktive olmuş AR, kromozomlardaki AR-regulated genlerin, düzenleyici bölgelerinde (promoter) androjen yanıt elemanları (andrjen response element) olarak adlandırılabilecek ardışık DNA dizilerine bağlanır. AR aktivasyonu ve işlevi aynı zamanda transcriptional intermediary factor-2 (TIF-2) ve AR-associated protein-160 ve 24 (ARA) gibi 40 kadar tanımlanmış koaktivatörler ve düzenleyicilere de bağımlıdır. Aktive olmuş AR-kompleksi hedef dokulardaki androjenle regüle edilen proteinlerin yapımını bu koregülatuar proteinlerle ilişkili olarak düzenler. AR'nün amino-terminal transactivation domain (TAD), DNA-binding domain (DBD), menteşe bölgesi ve C-terminal ligand binding domain(LBD) olmak üzere 4 işlevsel parçası vardır. AR geninin 1 nolu exonundaki değişken sayıdaki CAG tekrarı TAD deki poliglutamin traktının uzunluğunu belirler, bu traktın uzunluğu kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama 20 glutamin traktı kadardır (7-32). Deneysel modellerde yüksek T konsantrasyonlarının spermatogonial proliferasyonu inhibe ettiği ve düşük FSH ve T düzeylerinin spermatid retansiyonuna yol açarak spermiasyonu engellediği gösterilmiştir. Ciddi androjen yetmezliğinde spermatogenezis olumsuz etkilenir yada hiç başlamaz. Örnek olarak Kallman sendromunda spermatogenezis gonosit evresinin ötesine ilerleyemez. Eğer yetersizlik çok ciddi düzeyde değil ise spermatogenetik serinin tamamlanmasına rağmen sperm sayısında düşme gözlenebilir. Ciddi spermatogenetik bozukluğu olan erkeklerin % 20 ile 30'unda görülen düşük ya da normal T rağmen yüksek LH, Leydig hücrelerinin düşük sekretuar kapasitelerinden kaynaklanmaktadır, HCG stimulasyonuna da yetersiz yanıtlı bu erkekler sıklıkla gözden kaçmakta ya da yetersiz tedavi edilmektedirler.

AR genindeki mutasyonlar nedeniyle parsiyel ya da komplet androjen insensitivity sendromu gelişir. Bu hastalarda spermatogenezis gonosit ya da spermatogonial evrenin ötesine gitmez ve hastalar yüksek oranda testis tümörü riski taşırlar. AR geninin TAD ve LBG de tek bir baz mutasyonu fenotip ve ekternal genital görünüm de değişikliğe yol açmaksızın sadece spermatogeneziste bozukluğa yol açarak infertiliteye neden olur ve bu olgular minimal androjen insensitivity sendromu (MAIS) olarak tanımlanırlar. Bu hastaların bazılarında T ve LH düzeyleri de normal olabilir. Bu durum, mutasyonun AR'nün T'u algılamasında ve LH feedbackinde sorun yaratmadığı ancak sadece spermatogenezis üzerindeki işlevlerinin etkilediği şeklinde yorumlanabilir. Bu tür intirinsik reseptör aktivite bozukluklarının bazıları da AR'nün TIF-2 tarafından koaktive edilememesine bağlıdır. Spinobulber muskuler atrofili (Kennedy hastalığı) hastalarda yapılan araştırmalara ek olarak, her ne kadar etnik farklılık gösterse de, AR deki poliglutamin traktının uzunluğunu belirleyen AR geninin 1. exonundaki trinükleotid (CAG) tekrarının bozuk spermatogenezis ile ilişkili olabileceği ve CAG tekrar sayısı ile sperm sayısı arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu durum gendeki uzun CAG allelinin, AR'nün intirinsik aktivitesinde düşme anlamına geldiği şeklinde özetlenebilir. Bir AR koaktivatörü olan ARA-24 ile AR etkileşimi poliglutamin traktı ne kadar uzun ise o oranda zayıf olur. Bu bağlamda yeterince koaktive olamayan AR'nün intirinsik aktivasyonu da bu oranda düşük olur. Birkaç başarılı olgu bildiriminden yola çıkarak komplet ve parsiyel AIS'lu hastalarda çoğu zaman başarısız olan T tedavisi, mutasyon belirlenen yada exon 1'de 26 dan fazla CAG tekrarı olan seçilmiş hastalar için iyi bir endikasyon olabilir.

Sonuç olarak; AR genindeki nokta mutasyonlar ve exon 1'deki uzun CAG tekrarının belirlenebilmesi, idiopatik infertilite başlığı altında değerlendirilen birçok olgunun mekanizmasını anlamamıza ve yeni tedavi stratejileri belirlememize öncülük edebilecek bir gelişmedir.

Çeviri:
Doç. Dr. Ahmet Ersay
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Fertilite değerlendirmesi yapılan erkeklerde semen kültürü, lökospermi ve semen analizi arasındaki ilişki

Rodin DM, Larone D, Goldstein M.
New York Weill Cornell Medical Center, New York
Fertil Steril, 79(3): 1585- 1558, 2003.

Erkek reproduktif traktta saptanan tüberküloz, kabakulak, gonore ve sifiliz gibi organizmaların sperm yapımı ve duktal obstrüksiyonlara sebep olabileceği bilinmektedir. Ancak asemptomatik bakteriüri, lökospermi ile semen parametreleri arasındaki ilişki tam olarak belirlenmemiştir. Bakteriospermi ve lökosperminin semen parametrelerini olumsuz yönde etkilediğine dair çalışmalar olmasına rağmen, aksi yönde de çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada semen kültürü, semen Gram boyası, lökospermi ve semen analizi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bu amaçla infertilite değerlendirilmesi için başvuran toplam 299 fertil veya infertil hasta prospektif olarak çalışmaya alınmış, tüm hastalar WHO kriterlerine göre semen analizi, semen kültürü, semen lökosit sayısı açısından değerlendirilmiştir. Besi yerinde 18-24 saatte, 350 üreyen bakteri kolonisine göre; 1-5 koloni seyrek, 6-20 koloni az, 21-50 koloni orta, >51 koloni yoğun bakteri olarak kabul edilmiştir.

Lökospermi, peroksidaz testi veya metilen mavisi ile araştırılmış ve mililitrede 1 milyonun üzerinde saptanması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sonuçta 299 hastanın 108'inde bakteri izole edilmemesine rağmen 108 hastada tek, 69 hastada çift, 13 hastada üç, 1 hastada da dört etken izole edilmiştir. En sık izole edilen ilk üç bakteri ise sırasıyla, koagülaz- negatif Stafilokok, Streptokokkus Viridans ve Enterokokus Fekalis olarak belirlenmiştir. Koloni sayısına göre hastalar 54 hastada seyrek, 67 hastada az, 44 hastada orta, 26 hastada yoğun sayıda koloni şeklinde değerlendirilmiştir. Bakteriospermi saptanan ve saptanmayan gruplar arasında sperm konsantrasyonu, motilite oran ve gradesi, normal morfoloji, baş, boyun ve kuyruk defektleri açısından anlamlı fark saptanmamış, aynı zamanda bakteriospermi saptanan ve saptanmayan gruplarda lökospermi açısından da anlamlı fark belirlenmemiştir. Kültürde üreme saptanan hastaların, kültürde belirlenen koloni sayıları ile semen konsantrasyonu, motilitesi, normal morfoloji oranı, boyun, kuyruk defekti ve lökospermi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak koloni sayısı fazla olan hastalarda baş defekti daha yüksek oranlarda, B grubu Streptokok belirlenen hastalarda ise sperm konsantrasyonu, normal morfolojide sperm sayısı ve baş defekti bakteriospermi saptanmayan hastalardan daha anormal oranlarda belirlenmiştir. Enterokokus Fekalis saptanan hastalarda ise, bakteriospermi saptanmayan hastalardan daha az sayıda normal morfolojili sperm ve daha fazla oranlarda baş defekti saptanmıştır. Lokospermi saptanan ve saptanmayan hastaların semen parametreleri arasında da anlamlı fark belirlenmemiştir.

Çalışmada, asemptomatik erkeklerde lökospermi saptanmasının, bakteriospermi ve semen parametreleri ile herhangi bir korelasyon göstermediği, ancak bakteri koloni sayısı fazla olan hastalar da sperm baş anomalisinin daha fazla oranlarda saptanacağı bildirilmektedir. Yine kültürlerde izole edilmiş olan ilk üç bakteri uretranın normal florasında bulunmasına rağmen, Sterptokok belirlenen hastalarda konsantrasyon ve normal morfolojide azalma, Enterokok belirlenenlerde ise daha ziyade baş anomalisi belirlenebileceği belirtilmiştir.

Bu sonuçlar asemptomatik infertil erkeklerin değerlendirmesinde semen kültürü ve lökosit varlığının değerlendirilmesini gündeme getirmiştir. Özellikle bakteri varlığının yoğun olmasının ve Sterptokok ile Enterokokus Fekalis varlığının antibioterapi için bir gereklilik olduğu ortaya çıkmıştır. Normal florada olan ve koloni sayısı az olan bakterilerde ise ön planda kontaminasyonun düşünülmesi önerilmektedir.

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

İnfertil erkeklerin semen örneğinde *Herpes Simplex Sitomegalo* ve *Epstein Barr* virüslerinin tanımlanması

N.Kapranos, E. Petrakou, C. Anastasiadou, D. Kotronias
Arnalia Fleming Hospital and Mitera Maternity and Surgical Center, Athens, Greece
Fertil Steril: 79 (Suppl 3);1566-1570, 2003

İnfertilite, modern tıpta üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık % 20'sini etkilemesi nedeniyle hala önemli bir sorun olarak durmaktadır. Özellikle idiopatik tip infertilite ampirik tedavi yöntemleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilememektedir. Sadece birkaç çalışmada bu konun virüslerle olan ilişkisi ortaya konmaya çalışılmıştır. Herpes simplex virüsü (HSV) DNA'sı genital HSV enfeksiyonu geçirmiş erkek sperm örneğinde PCR yöntemi ile tanımlanmaktadır. Bu fikirden yola çıkarak, infertilite kliniğine başvuran 113 erkeğin semen örneği toplanmış ve nested PCR yöntemi ile HSV, sitomegalo virüs (CMV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) incelenmiştir. Bu çiftlerin hiçbirinde tanımlanan veya saptanan genital enfeksiyon öyküsü yoktur.

Semen örneği, 2500 rpm 10 dk santrifüje edildikten sonra, pellet Eppendorf tüpüne yerleştirilip, daha sonra da DNA ekstraksiyonu uygulanmıştır. Tüm örnekler nested PCR yöntemi ile HSV, CMV ve EBV açısından incelenmiş ve herbir virüs ayrı protokolle PCR amplifikasyon reaksiyonuna hazırlanmıştır. Pozitif kontroller HSV 1-2 enfekte vero hücreler, CMV MRC-5 enfekte hücreler ve EBV ß 95.8 hücrelerle enfekte olarak hazırlanmıştır. İstatistiksel analiz anova varyans analiz yöntemi ile yapılmıştır.

Toplam 64 semen örneğinde (% 56.6) viral DNA nested PCR yöntemiyle saptanmıştır. HSV 56 (% 49.5), EBV 19 (% 16) ve CMV 8 (% 7.1) hastanın semen örneğinde belirlendi. Toplam 18 olguda aynı anda 2 virüse ait DNA saptandı. Bunlardan 14'ü HSV-EBV, 4'ü HSV-CMV olarak belirlendi, bir olguda ise her üç virüse ait DNA pozitifliği saptandı. HSV(+) olgularda ortalama sperm sayısı 19.8 milyon/ml iken, HSV(-) olgularda sayı 54.5 milyon/ml ($p<0.00005$) bulundu. Bununla beraber, EBV ve CMV enfeksiyonunun sperm sayısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri gözlenmedi. Sperm motilitesi de HSV (+) olgularda ortalama % 39.4, HSV (-) olgularda % 48.6 olarak hesaplandı ($p<0.005$). Yine EBV ve CMV enfeksiyonunun sperm motilitesi üzerine etkileri açısından anlamlı ilişki gözlenmedi.

Çalışmada incelenen semen örneklerin % 56.6'sında HSV daha sık olmak üzere en az bir virüse ait enfeksiyon bulguları nested PCR yöntemi ile belirlenmiştir. Sperm sayısı ve motilitesi üzerine HSV enfeksiyonun belirgin olumsuz etkileri gösterilmiştir. El Borai ve ark. infertil erkeklerin % 24'ünde HSV (+) rapor etmişlerdir. Wald ve ark.'ları ise genital HSV-2 enfeksiyonu saptanan 15 erkeğin 7'sinde semen örneğinde PCR ile HSV DNA'sı saptamışlardır. Bu konuda yazarlar, semenin toplanması sırasında kontaminasyona bağlı virüs varlığını savunmuşlardır. Halbuki, in situ hibridizasyon tekniği ile spermatozoanın HSV ile birlikte olduğu, bunun tek başına kontaminasyona bağlı olmadığı bu çalışmada gösterilmiştir. Farelerde yapılan çalışmalarda HSV enfeksiyonu sonrası spermatogenezisteki hasarın akrozomal aberasyon, spermatozoa boyun ve kuyruk bölgesindeki yapısal bozukluklar ve matürasyon duraklamasına bağlı olduğu gösterilmiştir.

Viral enfeksiyonun asiklovir ile tedavisi sonrası Kundsin ve ark.'ları 12 infertil çiftten 5'inde hamilelik bildirmiştir. HSV ile enfekte sperm örneği kullanılan IVF sikluslarında fertilizasyon oranlarında başarısızlıklar saptanmıştır. Yine kriyoprezervasyon yöntemi ile saklanan semen örneklerinde % 5.1 oranında CMV DNA'sı belirlenmiştir. Bu da fetüste gelişimsel bozukluklara yol açmaktadır. Bu nedenle yardımcı üreme teknikleri planlanan olgularda semen örneğinde HSV'nin PCR ile araştırılması ve enfeksiyonun tedavisi gereklidir. Çünkü herpes virüsü semende herhangi bir semptom vermeden, yine kültür incelemesinde saptanmamasına rağmen çok az sayıda dahi uzun süreler semende kalabilir. Yine HSV transmisyonu için viral yük tam olarak belirlenememiştir, PCR (+) ve kültür incelemesi (-) değerlerdeki annelerin doğum sonrası çocuklarında enfeksiyon geçişi söz konusudur. Bu nedenle daha duyarlı olan nested PCR tekniği, asemptomatik kronik HSV enfeksiyon tanısında daha duyarlıdır. Bu şekilde erken tanı ile uygun antiviral tedavi uygulanarak fertilizasyon oranı, sperm kalitesinin düzelmesine paralel olarak yükselecektir.

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

Trafik kirliliği nedenleri erkekte fertiliteyi etkilemektedir

Michelle De rosa, Stefano Zarrilli, Luigi Paesano, Umberto Carbone
Human Reproduction Vol. 18 No.5 pp.1055-1061, 2003

Artmış kimyasal çevre kirliliği sperm kalitesini bozmaktadır. Trafik kirliliğinin etkisi henüz tartışmalıdır. 1,2-dibromo-3 kloro propan spermatotoksiktir. Lindan, karbaril ve 2,4-diklorofenoksi asetat gibi böcek zehirleri, glikol eterleri, karbonyum disülfür gibi çözücüler ve kurşun, kadmiyum gibi ağır metallerin testiküler fonksiyonda hasar yaptığı bilinmektedir. Kimyasal maddelerin aynı zamanda hipospadias, kriptoorşidizm gibi malformasyonlar, feminizasyon, seksüel davranış değişikliği yaptığı insanda ve doğal yaşamda tespit edilmiştir. Sıçanlarda dizel makine egzozunun hormonal sekresyonu stimüle, GnRH'u deprese ve spermatogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir. Kurşun (Pb) kirliliğinin sperm üretimini hafifçe azalttığını ve bu etkinin kısmen reversibl olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi fertiliteyi bozmadığını belirten çalışmalarda vardır.

Bu çalışmada trafiğe bağlı çevresel kirlilik etkenlerine sürekli maruz kalmanın erkek fertilitesi üzerine olan etkileri değerlendirildi. Karayolu gişelerinde çalışan ve spermi bozacak başka patolojisi bulunmayan 85 erkek çalışma grubu (1. Grup); aynı yaş grubunda ve aynı coğrafi bölgede yaşayan, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 85 kişide kontrol grubu (2. Grup) olarak seçildi. 170 olgunun tamamının yaşam tarzları, ilk hamilelik gerçekleşinceye kadar korunmasız kaç ay ilişki yaşandığı, gebeliğe kadar geçen süreleri (TTP) sorgulanmış, serum FSH, LH, total testosteron düzeyleri ve semen analizleri yapıldı. Karbonmonoksid (CO), nitrojen oksid (NO), sülfür oksid (SO) ve Pb ölçümleri 8 gişeden ve 8 ayrı yerden yapıldı. Çevresel kirliliğin biyolojik göstergeleri olan methemoglobin (MHb), sülfhemoglobin (SHb), karboksihemoglobin (COHb), Pb, çinko protoporfirin (ZnPP) tüm olgularda ölçüldü.

Gişe çalışanlarından 71, kontrol grubundan 63 tanesi evli olup 1.gruptan 7, 2. gruptan 1 tanesinin çocuğu yok idi. Ortalama TTP 1.Grupta 15.0+-1.6 ay kontrol grubunda 8.1 +-0.4 ay idi. Her iki grupta da serum FSH, LH, testosteron düzeyleri normal sınırlarda ancak 1. grupta FSH düzeyi yüksek idi ($p<0.05$). Sperm volümü ve sayısı dışındaki sperm parametreleri (motilite, fonksiyon testleri ve sperm kinetikleri) 1. Grupta düşük idi. Gişelerdeki kirlilik etkenleri (CO dışında) yasaların izin verdiği maksimum düzeyin üzerinde iken, 1. Grupta NO, SO, CO, Pb, MHb, SHb, Pb ve ZnPP düzeyleri 2.gruptan anlamlı ölçüde yüksek idi. 1.grupta sperm sayısı kan Pb düzeyi ile ters orantılı; motilite, canlılık, membran fonksiyonu, servikal mukus penetrasyon testi (CMPT) ve doğrusal hareket MHb ile ters orantılı bulundu. Bu grubun sperm motilitesi düşük olan alt grubunda MHb ile motilite, canlılık, HOS, akridin orange testi, CMPT, sperm hareketinin doğrusallığı (LIN), sperm başının yana hareketinin genişliği (ALH) arasında anlamlı ölçüde negatif bir korelasyon vardı. Aynı tip bir ilişkiye kan Pb düzeyi ile sperm sayısı ve canlılığı arasında da rastlandı.

Kurşuna maruz kalan erişkin ratların testis intertubuler dokularında volüm azalması olmakta ve plasma testosteron düzeyleri düşmektedir. Maymun testislerinde kronik Pb tedavisi sperm kromatininde bozulma, sertoli hücrelerinde ve spermatogenetik hücrelerde ultrasütrüktürel değişikliklere neden olmaktadır. Farelerde düşük doz Pb epididimdeki sperm sayısını azaltmakta, yüksek doz Pb epididimdeki motil sperm oranını azaltmakta ve anormal sperm oranını arttırmaktadır. Pb ve Zn arasında negatif ilişki vardır. Sıçanlara Zn verilmesi Pb'a bağlı sellüler ve sub-sellüler testiküler hasarı düzeltmektedir.

Erken bulgular Pb'a maruz kalanlarda astenoteratospermi olduğunu göstermektedir. Pb düzeyi>40 µg/dl olan kişilerde sayıda, ejekülat volümünde, canlı sperm oranında azalma ve asteneoteratozoospermi bulunmuştur. Sperm hücrelerinde bolca bulunan potasyum kanalları aracılığıyla testislerde Pb birikimi olmaktadır. Pb insan protamininde iki farklı bölgede Zn ile yarışmakta ve onun yerini alabilmekte, böylece proteinde konformasyonal değişikliklere ve sperm kondansasyonunda bozulmaya neden olmaktadır. Kan Pb düzeyi >50 µg/dl olan kişilerde sperm sayısında % 49 azalma bulunmuştur. Ancak bu lineer bir bağlantı değildir ve sperm kromatin yapısının bozulması Pb konsantrasyonu ile korele bulunmamıştır. Pb'nun sperm fonksiyonlarında yaptığı etkiler toksik etkilerinin erken belirtileri olarak düşünülmeli ve önlem alınmalıdır.

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

Epididimal transit ve kapasitasyon süresince fare spermatozoasında progesteron reseptör mevcudiyeti: Progesteron bağlayan proteinin ligand blot yöntemi ile tesbiti

Progesterone Receptor Availability in Mouse Spermatozoa During Epididymal Transit and Capacitation: Ligand Blot Detection of Progesterone-Binding Protein

Elisa Olivia Pietrobon, María De Los Ángeles Monclus, Antonio José Alberdi and Miguel Walter Fornés

J Androl 24:612-620, 2003

Progesteron (P4), direkt olarak veya zona pellucida proteini (ZP3) ile ilişkili olarak akrozomal reaksiyon için tetik olarak öne sürülmüştür-primer mekanizma. Fare spermi; insan, hamster, domuz ve at spermatozoası gibi, izole edilmiş ZP3 veya P4 varlığında tepki verir. İnsan ve damızlık aygır sperminde, sperm yüzeyinde progesteron reseptörü (P4r) için delil vardır. İnsan sperminde P4, akrozomal reaksiyon (AR) stimülasyonuna yol açan, kalsiyumun hızlı akımı, Ca bağımlı fosfoinositid hidrolizi, sperm proteinlerinin tirozin fosforilasyonunda bir artış ve klor akımını indükler. Fare sperminde, kültür ortamına P4 ilavesinden sonra akrozomal exocytosis'den önce gelişen, intrasellüler Ca'da bir artış da gözlemlenmiştir. Son literatür derlemelerinde belirtildiği gibi, steroid hormonlarının spesifik ama nongenomik etkileri hakkında bazı tartışmalar devam etmektedir. Amfibian oositlerinde iyi karakterize edilmiş nongenomik P4 etkisi vardır. Mayozun yeniden başlaması süresince, P4, germinal vezikül patlaması ile ilişkili olan sinyal iletim yolunu aktive eder. P4 tarafından aktive edilen sinyal iletim yoluna bakmayarak ister nükleer reseptör olsun, ister hücre membranında lokalize ayrı reseptör olsun nongenomik yolla elde edilen nükleer reseptörlerin eksik olduğu spermde P4'ün AR'yi indüklediğine dair delil vardır. Sperm yüzey molekülleri, epididimal dönemi ve kapasitasyon periyodu boyunca modifiye edilir. Dekapasitan faktörlerin kaldırılmasının bile, kapasitasyon periyodu boyunca meydana geldiği öne sürülmektedir. Bu süreç, membran yüzey epitoplarının mevcut hale gelmesine yol açabilir. Son olarak, ligand blot analizi kullanılarak, P4 bağlayıcı proteinler kapasite edilmiş insan spermatozoasında rapor edilmiştir. Membran fraksiyon analizinin, P4 bağlayıcı proteinlerinin varlığını gösterdiği ve spermin genomik P4rs yönünden eksik olduğu da rapor edilmiştir. Bu çalışmada, epididimal transit ve kapasitasyon süreci boyunca yer alan fare spermatozoasının P4 membran reseptöründe modifikasyonu tanımlandı. İmmüno boyama metodu aracılığıyla, P4 nükleer reseptörün yokluğu için delil sunuldu ve ligand blot analizi yoluyla P4 bağlayıcı proteinin karakterizasyonuna yönelik ilk adımı atıldı. İlk önce laboratuarda P4 tarafından tetiklenen, matür ve kapasitan spermde AR'yi indükte eden şartları oluşturuldu ki bu da klortetrasiklin (CTC) assay tarafından tesbit edilir. Daha sonra, kaput epididimden izole edilen sperm (immatür) incelendi, kaudanın sperm kapasitasyonunu destekleyen şartlar altında inkübe edildi ve AR tesbit edilemediği izlendi. Dahası P4, her iki bölgeden izole edilen ve kapasitasyonu desteklemeyen şartlar altında inkübe edilen sperme uygulandığında AR'yi indükleyemedi. Bu sonuçlar, P4r mevcudiyetindeki değişiklikler ile açıklanabilir. P4r için uygun marker altın(Au)-P4 kompleksidir. Bu marker, direkt olarak elektron mikroskopisi ve indirekt olarak da gümüş artırma metodu tarafından ışık mikroskopisi ile vizüalize edilebilen bağlama kapasitesini gösterir. Au-P4 kompleksi, kapasitan kauda sperminin baş kısmının dorsal kenarında lokalize idi. Bu teknikleri kullanılarak, hem kapasite edilmemiş kauda spermi, hem de kaput sperminde belirgin azalma gözlemlendi (ister kapasitan ortamda inkübe edilsin, ister edilmesin). Genomik P4r, tesbit edilen sinyalden sorumlu olabilir, fakat P4 nükleer reseptörüne karşı oluşan antikorlar immüno-boyama metodu ile spermin herhangi bir yerini tanıyamazlar. Bunun yerine, 44 kd'luk protein bant, ligand blot assay tarafından spermde tesbit edildi. Sonuç olarak, P4, kapasitan kauda sperminde AR'yi kolaylaştırır ama kapasite edilmemiş veya immatür spermde böyle davranamaz, çünkü P4r mevcudiyeti, epididimal transit ve kapasitasyon süresince artar. Bu davranıştan sorumlu P4r, klasik nükleer reseptörden farklıdır. İmmünoboyama ve ligand assay sonuçlarına dayanarak muhtemelen 44 kd'a yakın bir proteindir.

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Soylu
Dr. Bülent Altınoluk
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Kriptorşizm'li infertil erkeklerde Y kromozom mikrodelesyonu

Fertility and Sterilty, Vol.79, Suppl.3, June 2003
Tanja Kunej, PhD, Branko Zorn, MD, M. Sc, Borut Peterlin MD PhD
Ljubljana Tıp Fakültesi, Slovenya

Testisin skrotuma inişindeki yetersizlik, erkek üreme sisteminin en sık rastlanılan konjenital anomalisi olup, yaklaşık pretermlerin % 33'ünü, miadında doğan yenidoğanların % 3'ünü etkiler ve 1 yaşında sıklığı % 1'e düşer. Kriptorşizmin iki konuda önem arzeder ki bunlar testiküler kanser gelişimi ve sperm sayısında azalma ile infertilite gelişimidir. Yaklaşık unilateral olgularda % 32, bilateral olgularda ise % 59 infertilite insidansı mevcuttur. İnfertil çiftleri de kriptorşizm hikayesi yaklaşık % 8 erkekte mevcuttur. Kriptorşizm'in nedenlerin multifaktöriyel ve büyük oranda bilinmemektedir. Muhtemel nedenler ve risk faktörleri endokrin hastalıklar, anatomik anomaliler, çevresel ve genetik faktörlerdir. Normal spermatogenez için Y kromozomun kolundaki ökromatik bölgedeki (Yq11) gen gereklidir. Y kromozomundaki mikrodelesyonlar, primer testikülopatilerin önemli bir genetik nedenidir. Güncel olarak kriptorşizmin Y kromozomu mikrodelesyonun bir sonucu olarak gelişebileceği öne sürülmüş bunun ötesinde birçok çalışmada Y kromozom mikrodelesyonu ve kriptorşizm olguları da rapor edilmiştir.

Mevcut bilgiler kriptorşizmde Y kromozom mutasyonlarının etyopatojenik rolüne ilişkin kesin bir sonuç bulunmamaktadır. Foresta ve ark. unilateral kriptorşizm ve ciddi testiküler yetmezlikli 40 hasta arasında yüksek oranda mikrodelesyon saptamaları üzerine mikrodelesyonların kriptorşizm ve testiküler hasar gelişiminden sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Diğer yanda Fagerli ve ark. kriptorşizm hikayesi olan 14'ü oligozoospermi/azospermik toplam 42 hastada yaptıkları araştırmada mikrodelesyon saptamamışlardır. Y kromozom mikrodelesyonun kriptorşizm patogenezindeki rolü, kriptorşizmli infertil hastalarda Y kromozom mikrodelesyonu olan ve olmayanların karşılaştırılmasıyla değerlendirilebilir. Bu amaçla Ljubljana Androloji merkezinde Kasım 1999-2001 periyodu içinde ayaktan başvuran 1000 infertil erkek hasta androlojik muayeneden geçirildi. Bu prospektif çalışmada sadece yaşları 25-49 arasında değişen 90 hastada (% 9) kriptorşidizm hikayesine rastlanmış. 46'sında unilateral, 33'ünde bilateral kriptorşizm mevcutmuş. 9 hasta hariç geri kalan hastaların tümünde orşiopeksi hikayesi mevcuttu. Guideline'a göre seksüel pehrizden 2-5 gün sonra en az 2 kez semen analizi yapıldı ve sadece kantitatif özellikler gözönünde tutulmuş. 36 olguda nonobstrüktif azoospermi, 35 olguda oligozoospermi, 19 olguda ise normozoospermi saptanmış. Sitogenetik aberasyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. 42 hastada serum FSH'sı mikropartikül enzim immunassay yöntemiyle ölçülmüş. Normal sınır >8 mIU/ml olarak alınmış.

Unilateral ve bilateral kriptorşizm tabloları arasında anormal sperm sayısı ($p=0.02$) ve testis volümü ($p<0.001$) açısından arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış. Bilateral olgular daha kötü sperm sayısı ve testis volümüne sahipmiş. Orşiopeksi yaşıyla azalmış sperm sayısı arasında farklılık gözlenmemiş. 19 azoospermik hastaya bilateral testis biyopsisi yapılmış ve her hastada en az 100 seminifer tubulus skorlanmış. 5 hastada germinal hypoplazi, 6 hastada erken-geç maturasyon arresti ve 8 hastada sertoli- cell only sendromu saptanmış.

Mikrodelesyon analizinde ise 90 kriptorşizm hikayesi olan hastadan sadece ikisinde Y kromozom mikrodelesyonu saptanmış. Bu ise azoospermik ve oligozoospermik hastaların % 2.8'ine karşılık gelmekteymiş. Mikrodelesyon bir hastada AZFc bölgesindeki sY143 distalinde gerçekleşirken diğer hastada AZFa, AZFb, AZFc bölgelerinde UTY gen distalinde gerçekleşmiştir. Testiküler histopatoloji incelemesinde ilk hastada spermatid seviyesinde matürasyon arresti, ikinci hastada ise SCOC saptanmış.

Yapılan bu çalışma sonucunda Y kromozom mikrodelesyonunun kriptoşizmle nedensel bağlantısı olmadığı gösterilmiştir. Sloven infertil kriptorşik erkeklerde % 2.8 ve literatürdeki kümülatif verilerde belirtilen % 5 oranındaki Y kromozom mikrodelesyonu idiyopatik infertilitedeki beklenen sıklıktan daha düşük seviyededir. Y kromozom mikrodelesyonu olan erkeklerde kriptorşizm sıklığı, mikrodelesyonu olmayan infertil erkeklerden daha düşük seviyededir. Kriptorşimli hastalardaki Y kromozom mikrodelesyonun kriptorşizmi olmayan infertil hastalarla karşılaştırıldığında artmış sıklığı Y kromozom mikrodelesyonunun testiktler iniş kontrolünü etkilemesi ya da delesyonun testiküler hasar gelişiminden primer sorumlu olması şeklinde 2 fenomenle açıklanabilir. Fakat kriptorşizimli hastalarda Y kromozom mikrodelesyonunun azalmış sıklığı bu hastalardaki infertiliteden mevcut deneyimlere dayanarak testis lokalizasyonun primer sorumlu olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmaya benzer şekilde Fogerli ve ark. 38 kriptorşizmli hasta grubunda mikrodelesyon bulamamışken, Foresta ve ark. ise ciddi testiküler yetmezlik gösteren unilateral kriptorşizmli 40 hastanın % 27.5'inde mikrodelesyon saptamışlardır. Bu bulgular ışığında mikrodelesyonların muhtemel testiküler hasardan ve bunun sonucunda gelişen kriptorşizmden sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Sürpriz olarak aynı çalışmada idiyopatik ciddi primer testiküler patolojili olgularda % 25.4 mikrodelesyon saptamışlardır.

Eğer kriptorşizm Y kromozom mikrodelesyonu sonucu gelişen testiküler ciddi hasarla bağlantılıysa Y kromozom mikrodelesyonlu infertil erkeklerde mikrodelesyon olmayan olgulara göre daha yüksek oranda kriptorşizme rastlanması gerekirdi. Oysa ki biz mikrodelesyon olmayan olgularda yüksek oranda kriptorşizme rastladık.

Sonuç olarak kriptorşizm Y kromozom mikrodelesyonuyla nedensel olarak bağlantılı değildir. Ancak yapılan çalışmalarda olgularda mikrodelesyon olabileceğini, bu nedenle tarama çalışmasını özellikle intrasitoplazmik sperm injeksiyon endikasyonunun iatrojenik olarak transfere sebep olmaması açısından tavsiye etmekteyiz.

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

Normal çiftlerde sperm özellikleri ve hormonal parametreler arasındaki ilişki

M. L. Uhler, M. J. Zinaman, C.C. Brown, E.D. Clegg
Fertility and Sterility, Vol. 79, Suppl 3, June 2003

Semen kalitesinin değerlendirilmesi, infertilite nedeniyle başvuran çiftlerde rutin ve gerekli bir tetkiktir. Semen incelenmesine ek olarak; oligoazospermili hastaların çoğunda ve pek çok klinik durumlarda reprodüktif hormonların tedavi öncesi değerleri ölçülür. Semen kalitesi ve hormonal parametreler, hipotalamo-hipofizer-testiküler aksın endokrin durumu ve testiküler fonksiyonu anlamaya olanak sağlar.

Sperm konsantrasyonu ile FSH seviyelerinin negatif, inhibin B seviyelerinin ise pozitif korelasyon gösterdiğine dair kanıtlar vardır. Veriler sıklıkla infertil erkeklerden elde edilenlerdir. Normal çiftlerde, hamilelik oranları, hormonal profilleri ve semen ölçümleri arasındaki ilişkiyi inceleyen pek az çalışma vardır.

Bu çalışmada, hamilelik oranları kadar, sperm kalitesinin konvansiyonel ölçümleri ve hormonal durumları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bu bilgiler; normal çiftlerde sperm parametreleri ve inhibin B, FSH etkileşimlerini anlamaya yardımcı olur.

MATERYAL METOD

Çalışmanın tanımlanması

Bu prospektif çalışma gönüllü olarak katılan 145 hasta üzerinde yapılmıştır. 21-60 yaş arası olan, infertilite için tedavi veya inceleme öyküsü olmayan erkek hastalar dahil edilmiştir.

Semen incelenmesi

Sperm konsantrasyonu, hemasitometrinin 2 tarafının sayılmasıyla saptandı. Semen hacmi, dereceli bir pipetle ölçüldü. Motilite, Makler chamber kullanılarak 37°C'de progresif hareketli olan spermlerin oranı olarak ölçüldü. Sperm morfolojisi, tek bir inceleyici tarafından kesin kriterler kullanılarak belirlendi. Spermler 3 morfoloji grubundan birine ayrıldı: normal, hafif amorfik ve amorfik.

Hormonal inceleme

FSH, LH ve Testosteronun serum konsantrasyonları RIA kullanılarak ölçüldü. İnhibin B ölçümü ise özel bir 2 yönlü ELISA kullanılarak yapıldı.

İstatiksel analiz

Her bir hormonun dağılımının normalliğini incelemede Kalamgonov-Smirnov goodness-of-fit testi kullanıldı. Her bir hormon arasındaki ve hormonlar ve semen kalitesi ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları Spearman rank-order korelasyonu ile saptandı. 12 aylık dönemde hamilelik olan veya olmayan çiftler arasındaki hormon değerleri Wilcoxon rank sum testi ile kıyaslandı.

SONUÇLAR

Demografik özellikler

Erkeklerin yaşı 20-51 (ort 32.3), kadınların ki ise 23-37 (ort 30.6) idi. Kadınların çoğu nullipardı (%52.5) ve tüm çiftler çalışmaya katılmadan 3 ay önce kontrasepsiyonu bırakmışlardı.

Çalışma başladıktan 12 ay içinde, çiftlerin % 82'sinde hamilelik oldu. Hamileliklerin çoğu ilk 3 ayda oldu ve nulliparlara (% 72) göre paröz kadınlarda (% 88) daha sıktı. Partnerlerin yaşı veya cinsel perhiz süresiyle hamilelik arasında ilişki yokken, kontrasepsiyon durumu ve önceki hamileliklerin sayısı hamileliğe kadar geçen süre ile kuvvetli ilişki gösterdi.

Hormonal ölçümler

Hormonların ortalama değerleri; inhibin B: 182 pg/ml (15.1-363.6), FSH-RIA: 6.8 mIU/ml (2.19-18.66), FSH-BIO: 6.6 mIU/ml (1.00-18.40), LH: 12.0 mIU/ml (3.15-44.17) ve testosteron: 831 ng/dl (80-1800) idi. Anlamlı pozitif ilişkiler, FSH-RIA ve FSH-BIO arasında olduğu kadar, her 2 FSH ölçümleri ve LH arasında da saptanmıştır.

FSH-BIO ve inhibin B arasında düşük, önemsiz negatif korelasyon bulunmuştur. FSH-RIA, inhibin B ile belirgin negatif koreledir. İnhibin B, LH ile belirgin negatif korelasyon gösterirken, LH ve T belirgin pozitif korelasyon gösterdi.

Hormonal ölçümler ve semen parametreleri

Ortalama semen hacmi 2.7 ml (0.3-7.0), sperm konsantrasyonu 50.5 x 10^6/ml (1.8-480x106), sperm sayımı 137x10^6 (5-1632x10^6), sperm motilitesi %57 (%0.8-83), motil sperm sayısı 73x10^6 (1.5-366x10^6), normal sperm morfolojisi %5.6 (%0-20.5), normal sperm sayısı 6.4x10^6 (0-53x10^6) idi. İnhibin B ile; sperm konsantrasyonu, total sperm sayımı, motil sperm sayısı, normal sperm yüzdesi, morfolojik olarak normal sperm

sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. FSH-RIA ve FSH-BIO, her ikisi de semen parametreleriyle anlamlı negatif korelasyon gösterdi. LH veya testosteron hiçbir semen değişkeniyle anlamlı korelasyon göstermedi.

Hormonal ölçümler ve gebelik

Gebeliği başaran çiftlerin semen ölçümlerinde, sperm konsantrasyonu, sperm sayımı, motil sperm sayısı ve yüzdesi, morfolojik olarak normal sperm yüzdesi mütemadiyen yüksekti. Gebe ve gebe olmayan gruplar arasında inhibin B, FSH-RIA, FSH-BIO, LH veya testosteron için önemli farklılık yoktu. Ayrıca bu hormonların hiçbiriyle gebeliğe kadar geçen süre arasında önemli ilişki yoktu.

TARTIŞMA

Normal çiftlerle yapılan bu çalışmanın sonuçları, FSH ve inhibin B arasındaki ilişkileri olduğu gibi bu hormonlar ve sperm sayısı ölçümleri arasındaki ilişkiler hakkındaki daha önce yayınlanmış bilgileri doğrulamaktadır. Ayrıca, bu gonadotropinlerin ölçümleri ve semen kalitesinin diğer ölçümleri arasındaki önemli ilişkiler belirtilmiştir. Bu gonadotropinlerin seviyeleri ile fertilite arasında önemli ilişki saptanmamıştır. Bu hormonların ölçümü, kötü semen kalitesi olan hastaların erken incelenmesinde faydalı olabilse de, daha detaylı bir semen incelemesinin yerini alabileceği düşünülmemelidir. İnhibin B ve semen kalitesi ölçümleri arasındaki kantitatif ilişkilerin kullanımı; örnekleme stratejiler bu çalışmaya benzer olan çalışma populasyonlarıyla sınırlandırılmalıdır.

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

Kartagener sendromlu erkeklerde ICSI için hareketsiz testiküler spermatozoa ve hareketsiz ejakülate spermatozoalar arasındaki farklı fertilizasyon oranları: Olgu sunumları

Westlander G, Barry M, Petrucco O, Norman R.
Hum Reprod. 2003 Jun;18(6):1286-8

Hareketsiz silia sendromu (ICS) silialı hücrelerde silial yapılardaki bozuklukla karakterize, 20.000 yeni doğandan birini etkileyen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Dynein kolları bağlantılarındaki mikrotübüller kısalır yada kaybolur, bu da silier epitelial fonksiyonu bozar ve sperm hareketsizliğine neden olur. ICS'li erkeklerde situs inversus ve bronşektazinin eş zamanlı varlığında Kartagener sendromundan (KS) söz edilmiştir (Afzelius, 1985).

Total astenozoospermi ciddi bir problemdir. ICSI gibi ileri yardımcı üreme teknikleri kullanılsa bile hareketsiz ejakülate spermler kullanıldığında fertilizasyon oranları düşüktür. Hatta fertilizasyon sağlansa da düşük kaliteli embriyo oluşmakta ve gebelik oranları da düşük olmaktadır. Son zamanlarda yayınlanan birkaç çalışmada total astenozoospermili hastalarda, ICSI için testiküler sperm kullanıldığında ejakülate sperm kullanımına göre daha yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları bildirilmiştir. Günümüze kadar, spermleri bütünüyle hareketsiz olan ICS/KS'lu erkeklerin olduğu çiftlerde başarılı fertilizasyon ve gebeliğin rapor edildiği az sayıda çalışma yayınlanmıştır. Hareketsiz ejakülate spermatozoalarla ICSI uygulamasında; bütünüyle fertilizasyon başarısızlığı (Nijs, 1996; Abu-Musa, !999; Çayan, 2001), azalmış fertilizasyon oranı (Papadimas, 1997) veya normal fertilizasyon oranı, gebelik ve doğum (Zumbush, 1998) gibi farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Hareketsiz testiküler spermatozoalarla ICSI uyguladıkları iki olguda Çayan ve arkadaşları (2001) normal fertilizasyon oranı ve gebelik bildirmişlerdir. Bu çalışmada hareketsiz spermatozoalarla ICSI yapılan KS'lu iki olgu rapor edildi.

Olgu 1: Tekrarlayan orta kulak enfeksiyonları, sinüzit, bronşektazi ve situs inversusu olan ve KS tanısı almış 41 yaşında erkek hasta. Şiddetli oligozoospermisi var. Transmission elektron mikroskopide (TEM) sperm kuyruk ultrastrüktüründe defekt belirlendi. Serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri normaldi. Kromozom analizi 46 XY karyotipindeydi. Y kromozom taramasında herhangi bir mikrodelesyon gösterilemedi. Eşi, 35 yaşında ve sağlıklıydı. Çift, dönör inseminasyon programı ile 2 çocuk sahibi idi ve bu kez kendi spermleri ile çocuk istediklerinden IVF/ICSI programı ile ilgilenmişlerdi. Tedaviyi planlamak için çifte ICS/KS ve testiküler yetmezlikle

hakkında bilgi ve genetik danışmanlık verildi. İlk uygulama Kasım 2000'de yapıldı. Rekombinan FSH ve GnRH agonistleri ile overian uyarılma sonrasında 11 oosit elde edildi. Semenden elde edilmiş ve HOS testi pozitif spermatozoalarla, Peyne'nin (1995) tanımladığı gibi, ICSI uygulandı. Yedi oosite sperm enjeksiyonu yapıldı. Hiç birinde fertilizasyon oluşmadı. İkinci uygulama Nisan 2002'de yapıldı. Benzer protokolle 8 oosit elde edildi. Bu kez ICSI'de kullanılacak spermler, Westlander'in (1999) tanımladığı şekilde, TESA ile elde edildi. Her iki testisten dörder kez aspirasyon yapıldı ve sadece hareketsiz spermatozoalar elde edilebildi. Sekiz oosite de HOS pozitif testiküler spermatozoa enjekte edildi ve 6'sında fertilizasyon oluştu. İki iyi kalitede ovum transfer edilirken diğerleri dondurularak saklandı. Transferin 17. gününde gebelik testi pozitifti. Sekizinci haftada ikiz gebelik görüntülendi ve Aralık 2002 de sorunsuz ikiz doğum gerçekleşti.

Olgu 2: Hasta 33, eşi 28 yaşında ve hiç gebeliği olmamış. Üç yıllık evliler. Erkek daha önceden KS tanısı almış. Semen analizinde normal sayı ve morfolojiye sahip fakat bütünüyle hareketsiz spermatozoalar vardı. HOS testinde spermlerinin % 63'ü canlı idi. TEM'de dynein kolunun bütünüyle yokluğu belirlendi. Serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri normaldi. Kromozom analizi 46 XY karyotipindeydi. Çift, IVF/ICSI programı için iki farklı kaynaktan (semen ve testis dokusu) sperm alınması ve karşılaştırma yapılmasını kabul etti. Çifte tedaviden önce ICS/KS hakkında bilgi ve genetik danışmanlık verildi. Birinci olgudakine benzer overian uyarılma protokolü ile 18 matür oosit elde edildi. Aynı gün hem semenden hem de TESA ile testiküler dokudan spermatozoalar alındı. Spermatozoalar hareketsizdi. HOS testi ile canlılıkları değerlendirildi. Dokuz oosite semenden diğer 9'una testis dokusundan alınan spermatozoalarla mikroenjeksiyon yapıldı. Sırasıyla 4 ve 5 oosit fertilize oldu. Testis kaynaklı olanlardan kaliteli tek embriyo transfer edildi, diğerleri dondurularak saklandı. Transferin 17. gününde gebelik testi pozitifti. Sekizinci haftada tek ve canlı bir fetüs görüntülendi.

Tartışma

Bu olgu sunumu, ICSI için hareketsiz testiküler spermatozoaların kullanıldığı taze IVF uygulamasında KS'lu erkeğin olduğu infertil çiftte gebelik sağlandığını bildiren ilk rapordur. Keza bu rapor aynı IVF siklusunda ejakülate ve testiküler spermlerin sırasıyla % 50 - % 50 oranında kullanıldığı ilk rapordur. İlk olguda HOS testi pozitif ejakulate spermatozoalar kullanıldığında fertilizisyon olmadı, buna karşın takip eden siklusda HOS testi pozitif testiküler spermatozoalar enjekte edildiğinde oositlerin % 75 fertilize oldu. İkinci olguda HOS testi pozitif ejakülate ve testiküler spermatozoalar aynı siklusda enjekte edildi. Her iki kaynaktan gelen spermlerle kabul edilebilir fertilizasyon oranları elde edildi. Bu çift çoğul gebelik riskleri ile ilgilendi ve klinik politikamızın bir sonucu olarak yüksek kaliteli tek embriyo transfer edildi.

Çayan ve ark.'ları (2001) ejekülate spermleri testiküler kaynaklı olanlarla karşılaştırdıklarında cansız spermatozoa enjeksiyonu olasılığının daha yüksek olduğunu rapor ettiler. Bütünüyle hareketsiz spermi olan KS'lu hastalarda Eosin Y canlı boyası yapıldığında sırasıyla <%5 ve % 95 canlı sperm varlığı belirlendi. Normalde testis içinde ölü sperm yoktur. Fakat TESA'dan sonra testiküler dokunun dilüe ve santrüfüje edilmesi ölü sperm varlığına neden olabilir. Bu durum dikkate alınarak, ICSI'de cansız spermatazoa kullanımından kaçınmak için HOS testi halen kıymetlidir. Birinci olgumuzda ilk ICSI uygulamasında fertilizasyon oluşmadı. Oysa, enjekte edilen tüm ejekülete spermatozoalarda membran fonksiyonelliğini gösteren HOS testi pozitifti. Bu olguda sperm canlılığını değerlendirmek için HOS testi ve Eosin Y boyamasının birlikte kullanımı ilginç olabilirdi. Ancak hem sperm sayısının düşük olması hem de merkezimizde Eosin Y testi deneyimi eksikliği nedeniyle bu uygulama yapılamadı.

ICS/KS silialardaki ultrastrüktürel bozukluklarla ilişkili, genetik olarak heterojen bir patolojidir. Silianın yapısında 100'den fazla polipeptid tanımlanmıştır. Bu proteinlerin genetik şifrelerindeki herhangi bir mutasyon bu durumla sonuçlanabilir. Otozomal resesif geçişlidir ve aynı mutasyone geni taşıyıcı kadın partner varlığında erkek embriyo etkilenebilecektir. Bu nedenle ICSI tedavisi öncesinde mutlaka genetik danışmanlık verilmelidir.

Sonuç olarak ICS ve KS'lu hastalarda ICSI öncesinde ejekülat ve testiküler orjinli hareketsiz spermatozoalarda HOS testi yapılması uygundur ve önerilmelidir. Hareketsiz testiküler spermatozoalar ile ICSI'dan sonra yüksek fertilizasyon oranları ve gebelikler elde edilirken, yayınlanmış diğer raporlarla uyumlu olarak, canlılığı test edilmiş olsa bile, sadece hareketsiz ejakülate spermlerin kullanılması halinde fertilizasyon sonuçları düşüktür. Bu farklılığın sebebi açık değildir ve bizce ileri ve karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır. Öte yandan, ICS/KS'lu erkeklerin olduğu çiftlerde ICSI'de tümüyle fertilizasyon olmaması riskini azaltmak için en az %50 oranında testiküler spermatozoa kullanımını önermekteyiz.

Dr. Ercan Yeni
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Düşük inhibin B konsantrasyonunun testiküler sperm ekstraksiyonu ve (intrastoplazmik) sperm injeksiyonu üzerine etkileri

Marc Bailly, Bruno Guthauser, Marianne Bergere, Robert Wainer, Paul Lombroso, Yves Ville, Jasqueilin Selva
Paris-Quest Üniversitesi, Fransa

Devroey ve arkadaşları ilk kez obstrüktif olmayan azoospermili ereklerde testisten sperm elde etmiş ve bu spermi İntrastoplazmik Sperm İnjeksiyonu (ICSI) için kullanarak gebelik elde etmişlerdir. Başka gruplar tarafından da bu durumdaki erkeklerde Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) ve ICSI kullanılarak başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Fakat günümüzde obstrüktif olmayan azoospermili erkeklerde TESE'nin sonuçlarını öngörecek bir parametre bulunmamaktadır.

Bu çalışmada ise amaç TESE sonuçlarını öngörebilecek bir parametre olarak, sadece testiküler sertoli hücrelerinden sentezlenen, hipotalamik FSH regulatörü olan serum inhibin B düzeyi araştırılmış ve serum inhibin B düzeyi ile ICSI başarısı arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Çalışmaya 42'si serum inhibin B düzeyi <15 pg/ml olan (grup 1) ve 33'ü serum inhibin B düzeyi >15 pg/ml olan (grup 2) toplam 75 obstrüktif olmayan azoospermili hasta alınmıştır. Grup 1'de yer alan olgulara 25, grup 2'deki olgulara 35 kez ICSI denenmiş ve sonuçları obstrüktif azoospermisi olan 39 olguya (grup B) yapılmış olan 81 ICSI denemesi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada eş faktörü de elimine edilerek 41 yaş ve üzerinde olan, serum FSH değeri 15 mIU/ml üzerinde olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

	Obstrüktif olmayan azoospermi		Obstrüktif azoospermi
	Grup 1	Grup 2	Grup B
ICSI siklusu	25 (9 çift)	35 (16 çift)	81 (37 çift)
Fertilizasyon oranı	% 55	% 52	% 35
İmplantasyon oranı	% 7.4 (4/54)	% 10.8 (7/65)	% 16 (25/156)
Gebelik oranı	% 16	% 20	% 26
Canlı bebek sayısı	3	5	18

Olgular 8'e kadar bilateral testis biyopsisi yapılarak uygun ortamlarda spermatozoa aranmış ve spermatozoa görülen örnekler her bir ICSI siklusu için yeterli olacak şekilde konsantre veya dilüe edilerek dondurulup saklanmıştır.

Çalışmanın sonucunda obstrüktif olmayan azoospermisi olan 75 hastadan 22'sinde (% 35) TESE başarılı olmuştur. TESE de başarı grup 1 de 42 hastanın 9'unda (% 21), grup 2'de ise 33 hastanın 17'sinde (% 52) olmuştur (p=0.01). Çalışmada inhibin B konsantrasyonu sperm elde edilemediği durumlarda anlamlı olarak düşük olmasına karşın (p=0.06), serum FSH konsantrasyonları arasında farklılık izlenmemiş ve sperm elde etme oranı arasında bir korelasyon saptanmamıştır (p=0.16). Obstrüktif ve obstrüktif olmayan azoospermisi olan olguların serum FSH ve inhibin B düzeyleri karşılaştırıldığında; obstrüktif azoospermili olgularda FSH'nın 6 kat düşük (p<0.005), inhibin B'nin ise 6 kat yüksek (p<0.05) olduğu saptanmıştır.

Tablo da olguların gruplara göre ICSI, fertilizasyon, implantasyon, gebelik oranları ve canlı bebek sayıları gösterilmektedir

Obstrüktif olmayan azoospermi
Obstrüktif azoospermi

Obstrüktif olmayan azoospermili olgularda 1 gebelik devam etmekteydi. Grup B de 1 üçüz, 2 ikiz ve 11 tek olmak üzere toplam 18 bebek doğmuş ve 4 gebelik düşük ile sonlanmıştır.

Çalışmaya diğer literatürler ile birlikte tekrar bakıldığında inhibin B'nin testiküler spermatogenez aktivitesinin duyarlı bir belirteç olduğu ve testiküler dokudaki spermatozoa eksikliği olasılığını değerlendirmek için kullanılabileceği bu çalışmada gösterilmiştir.

Çalışmada obstrüktif olmayan azoospermili olgularda inhibin B konsantrasyonu ile TESE başarısı arasında bir ilişki varlığı bildirilmiş fakat başarılı TESE ile ilişkili mini-

mum inhibin B konsantrasyonun bilinmediği belirtilmiştir (Çalışmada ölçülebilen en düşük inhibin B konsantrasyonunun 15 pg/ml olduğu belirtilmiştir). Babalarında serum İnhibin B düzeyi saptanamayan 4 klinik gebeliğin varlığı da ölçülemeyen inhibin B düzeylerinde bile TESE'nin önerilebileceğini düşündürmektedir.

Çeşitli araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda embriyo gelişimi ve/veya implantasyon üzerine paternal faktöründe etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Janny ve Menezo bozulmuş sperm parametreleri varlığında blastosist formasyonunun İVF'de daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Diğer yapılmış olan bazı çalışmalarda obstrüktif olmayan azoospermili erkeklerde obstrüktif azoospermili erkeklere oranla başarılı gebelik şansının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç yüksek abortus ve düşük blastosist gelişimine ve/veya implantasyonuna bağlanmıştır. Bu bulgular paternal etkinin varlığını öne sürmektedir.

İnhibin B konsantrasyonu saptama limitinin altında olan grup 1'deki olgularda obstrüktif azoospermi grubuna göre 2 kat daha düşük her bir embriyo transferine göre implantasyon hızı saptanmış ki; bunun da embriyo gelişimi üzerine olan paternal etkiden kaynaklandığı ve genom aktivasyonundan sonra ortaya çıkabileceği düşünülmüştür. Çalışmada inhibin B düzeyi düşük olan bu olgularda paternal faktöre bağlı embriyo gelişim hızının da düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmanın sonucunda; saptanamayacak kadar düşük inhibin B düzeyi olan olgulara pozitif testiküler biyopsi şansının ve spermatozoa elde edildiği taktirde bile transfer edilecek embriyonun implantasyon hızının düşük olacağı hastalara anlatılmalıdır. Düşük inhibin B düzeyli hastalara hekimin yaklaşımının, gereksiz ovaryan stimulasyondan kaçınmak için önceden spermatozoa kümesi elde etmeye çalışması gerektiği yönündedir.

Çeviren: Dr. Deniz Acar
Dr. Faik Yaylak
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

İnfertil çiftlerde sigara içen ve içmeyen erkeklerin semen kaliteleri

Künzle R, Mueller MD, Hanggi W, Birkhaeuser MH, Drescher H, Bersing NA

Sigaranın semen parametrelerine etkisini araştırmak üzere, yüksek sayıda bir popülasyonda gerçekleştirilen bu çalışmada, özet olarak sigara içenlerde içmeyenlere oranla sperm dansitesi, total sperm sayısı, total motil sperm sayısı ve sitrat konsantrasyonunun anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmektedir. Ancak saptanan ortalama değerlerin normal sınırlar içinde kalmasından hareketle, sonuç bölümünde, özellikle semen parametreleri sınırda olan olgularda, sigarayı bırakmanın olası yararına dikkat çekilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 15 yaş üstü sigara içme oranının yaklaşık üçte bir olduğu ve sigaranın gerek kadın gerek erkek fertilitesi üzerine olumsuz etkilerinin kahve ve alkolden daha fazla olduğu bilinmekle beraber, bu etkinin mekanizması tam bilinmemektedir.

Sigara dumanındaki karbon monoksit, nitrojen oksit, amonyak, hidrokarbonlar ve nikotin aggregatlarından özellikle polisiklik aromatik hidrokarbonlar, proapaptotik aktivasyona yol açabilmektedir. Sigaranın 30'dan fazla mutajen, anögen (ideal olmayan genler) ya da karsinojen içermesi, bu alışkanlığın embriyo ve germ hücreleri üzerine olumsuz etkileri olmasını akla yatkın kılmaktadır.

Sigara ve infertilite ilişkisi yaklaşık yirmi yıldan beri bilinmekte ve çeşitli çalışmalarla gösterilmektedir. Ancak bildirilen sonuçlar arasında bazı uyumsuzluklar vardır. Bunun en olası sebeplerinden birisi çalışma gruplarının küçük olması, diğeri ise sigara içen/içmeyen ayırımı için kullanılan eşik değerin standart olmamasıdır.

Bu sorunları aşmak üzere bu çalışmada, Bern Üniversitesi Androloji

laboratuvarına 1991-1997 yılları arasında devam eden 2105 infertil olgu dahil edilmiş ve sigara içme kriteri, günde bir sigaradan fazla tüketim olarak kabul edilmiştir.

Hastaların değerlendirme aracı olarak semen analizi ve sorgulama formu kullanılmıştır. Semen analizi, ilk başvuruda yapılan analiz olup, WHO standartları esas alınmıştır.

Motilite için CASA (ATS 20-J.C.) kullanılmış, ancak oligospermik olgularda Macler kamera ile manuel çalışılmıştır.

Morfolojik değerlendirmede Diff-Quick yöntemine başvurulmuştur. Sorgulamada demografik bilgilerin yanı sıra, sigara, alkol ve ilaç kullanımı, orşit, genital travma, cinsel yolla bulaşan hastalık, varikosel, inguinal herni ve kriptorşidi öyküleri de sorgulanmıştır.

Çalışmanın, kafa karıştırıcılardan arındırılmasına özen gösterilmiş, bu anlamda sigara kullanımı ile alkol kullanımın ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsünün birlikteliği dikkate alınarak bu olgular çalışmadan çıkartılmış, sadece "sosyal alkol kullanımı" çalışma kapsamı içinde bırakılmıştır.

Varikosel olgularının tümü daha önce opere olan olgular olup, bu grup sigara kullanmayanlarda daha yoğun yer almaktadır (26 vs 5).

Bu patolojinin kabul edilen olumsuz etkisine rağmen sayının küçüklüğünden hareketle olguların çalışma dışı bırakılmadığı ifade edilmektedir.

Nihayet, sigara kullananların, kullanmayanlardan anlamlı olarak daha genç olduğu da bildirilmektedir (ortalamaların farkı 0.9 yıl).

Sonuçlar incelendiğinde, sigara içenlerde semen kalitesinin içmeyenlere göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur.

Sperm konsantrasyonu, total progresif motil sperm sayısı, morfoloji, pH ve sitrat konsantrasyonu belirgin bir şekilde olumsuz etkilenirken, ejakülat volümü ve fruktoz konsantrasyonundaki etkilenme anlamlı bulunmamıştır.

Bu ham veriler, daha sonra logaritmik transformasyon ve istatistiksel analizle yeniden değerlendirilmiş ve gözlenmiş olan etkilerin daha belirginleştiği saptanmıştır.

Tartışma bölümünde, sperm kalitesindeki yaştan etkilenmenin, çalışma sonuçlarını yanıltıcı olmadığı açıklanmaktadır. Hatta bu konudaki Vien'in çalışması ile uyum içinde olduğu belirtilmektedir.

Vien'in çalışması, semen ve semen kalitesindeki olumsuz etkilenmenin 22 yaşından sonra görüldüğü şeklindedir.

Bu etkilenmenin olası mekanizması için nikotin ve onun suda çözünebilir metaboliti olan cotinine'ne işaret edilmektedir. Bu molekülün sigara içenlerin seminal plazmalarında bulunabilmesi, kan testis bariyerini aşabilme lehine yorumlanmaktadır. (oysa aksesuar seks glandları yolu ile atılım da açıklayıcı olabilirdi). Bu yönde bir diğer çalışma olarak, Pacifici'nin çalışmasından söz edilmektedir.

Bu çalışmada da seminal plazma cotinine ve hidroxycotinine seviyesi ile total motilite arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır.

Zavas'un çalışmasında ise sigara içenlerin seminal plazmalarının, içmeyenlerin sperm hücreleri için zararlı olduğu (motilite azalması) bildirilmektedir. Sigara içenlerin spermleri, yıkanıp içmeyenlerin seminal plazması içine alındıklarında motiliteleri normalize olmaktadır.

Sigara kullanımının aksesuar seks glandlarında da olumsuz etkileri olduğuna dikkat çeken çalışmacılar, buldukları sitrat miktarındaki azalmanın, bunun bir kanıtı olabileceğini ifade etmektedirler.

Kriptorşidi ve varikosel olgularının sayıca azlığı nedeniyle, çalışmada istatistiksel anlamlı bir farklılığa yol açmadığını düşünmektedirler.

Sonuç olarak, sigara içen grupta saptadıkları semen parametreleri, normal sınırlar içersinde olmakla beraber, içmeyen gruba göre anlamlı oranda daha kalitesiz bulunduğundan, özellikle bu parametreleri sınır değerlerde olan erkeklerin sigaraya bırakmasının olası yararı vurgulanmaktadır.

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

Pfizer'e bültenin çıkarılmasına katkıları için teşekkür ederiz. AB