

# ANDROLOJİ

## BÜLTENİ

### TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

Türk Androloji Derneği  
Cemil Aslan Güder Sok. İdil Ap.  
B Blok D.1 Gayrettepe 34349 Beşiktaş, İstanbul  
Tel: 0212 288 50 99  
Faks: 0212 288 50 98  
E-posta: androloji@androloji.org.tr  
Web: www.androloji.org.tr

### TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ Prof. Dr. Selahittin Çayan

### YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU Prof. Dr. İrfan Orhan

### SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ Prof. Dr. Barış Altay

### YÖNETMEN YARDIMCILARI Doç. Dr. Cüneyt Adayener Doç. Dr. Memduh Aydın

### YÖNETİM KURULU

|                  |                  |
|------------------|------------------|
| Selahittin Çayan | (Başkan)         |
| Mustafa F. Usta  | (Genel Sekreter) |
| Sefa Resim       | (Sayman)         |
| Ramazan Aşçı     | (Üye)            |
| Önder Yaman      | (Üye)            |
| Bilal Gümüş      | (Üye)            |
| Murad Başar      | (Üye)            |

## YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

## SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

## YÖNETMEN YARDIMCILARI

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER  
Doç. Dr. Memduh AYDIN

Özel Hekimler Cerrahi Tıp Merkezi, İstanbul  
Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

# BİLİMSEL KURUL

## ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Prof. Dr. Ali ATAN

Doç. Dr. Önder CANGÜVEN

Prof. Dr. Murat ÇAKAN

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Doç. Dr. Fikret ERDEMİR

Prof. Dr. Haluk EROL

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

Doç. Dr. Muammer KENDİRCİ

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Prof. Dr. Ahmet METİN A.İ.B.Ü.

Doç. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Prof. Dr. Bülent SEMERCİ

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Prof. Dr. Tahir TURAN

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kayseri

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı Başkanı, Aydın

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji AD / Androloji BD, İstanbul

Liv Hospital-Üroloji Kliniği, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Androloji Bilim Dalı, Antalya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

## ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Prof. Dr. Barış ALTAY

Prof. Dr. İ. Atilla ARIDOĞAN

Prof. Dr. Kaan AYDOS

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Doç. Dr. Sadık GÖRÜR

Doç. Dr. Engin KANDIRALI S.B.

Prof. Dr. Ayhan KARABULUT

Prof. Dr. A. Kenan KARADEMİR

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Prof. Dr. Sefa RESİM

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Adana

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD ve Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kırşehir

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Sütcü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kahramanmaraş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

## KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN  
Doç. Dr. Sezgin GÜVEL  
Yrd. Doç. Dr. Esat KORGALI  
Yrd. Doç. Dr. Kaan ÖZDEDELI  
Prof. Dr. Ercan YENİ

Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, İstanbul  
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Adana  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sivas  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Edirne  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa

### Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Doç. Dr. Dilek AYGİN  
Prof. Dr. Sevim BUZLU  
Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN  
Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ  
Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ  
Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK  
Prof. Dr. Rukiye PINAR BÖLÜKTAŞ  
Doç. Dr. Hicran YILDIZ

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya  
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul  
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul  
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul  
Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul  
İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul  
Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ve Sağlık Hizmetleri, İstanbul  
Uludağ Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Bursa

## TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

Uzm. Dr. İlham AHMEDOV  
Uzm. Dr. Firdovsi MEMMEDOV  
Uzm. Dr. Zarifcan MURODOV  
Uzm. Dr. Shavkat SHAVAKHABOV  
Uzm. Dr. Erol UÇANER

Bakixanov.23 Azərbaycan Tiib Universiteteti Baku-370022, Azərbaycan  
Azərbaycan Mərkəzi Klinik Hastanesi Üroloji Kliniği, Azərbaycan  
Tashkent Diploma Sonrası Eğitim Enstitüsü - Tashkent Üroloji Merkezi, Özbekistan  
State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan  
Lefkoşa Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Kıbrıs

## TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji - Androloji Kliniği, İstanbul



Yayıncı

Kare Yayıncılık ve İletişim Hiz. Tic. Ltd. Şti.  
Söğütöçesme Cad., No: 76 / 103, 34714 Kadıköy, İstanbul  
Tel: (0216) 550 61 11  
Faks: (0216) 550 61 12  
<http://www.kareyayincilik.com>

Yayın tarihi: Aralık 2013

Dergide yayımlanan tüm yazıların tam metinlerine İnternet ulaşımı ücretsizdir (<http://www.androloji.org.tr>).

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur.

National Library of Medicine biyomedikal yayın organlarında asitsiz kağıt kullanılmasını önermektedir.

Değerli Meslektaşlarım,

Bilişim çağı olarak adlandırılan günümüzde, bilgi üretimi ve bilgiye ulaşım baş döndürücü bir hızla ilerlemektedir. MS 105 yılında Çinlilerin kâğıdı bulmalarından itibaren yaklaşık 1800 yıl boyunca bilgi aktarımı, kâğıt ve yazılı belgeler yoluyla olmuştur. Ancak 1980'li yıllarda internetin bulunması ve 1995'lerde genel kullanıma açılmasıyla, bilgiye ulaşımındaki hız, sadece 10 yıllık bir sürede 1800 yılda katedilenden daha ileri bir boyuta gelmiştir. Dolayısıyla insanoğlu, yaklaşık 4000 yıl önce Hammurabi döneminde toprak tabletler kullanılırken, şuan binlerce kilometre uzaklıktaki bilgiye anında ulaşılacak elektronik tabletlere sahip olmuştur. Ancak teknolojiye bu ilerlemeler ve bilgi üretimindeki aşırı artış, bazı olumsuzlukları da beraberinde getirmiştir. Özellikle son yıllarda bilgi kirliliği ve dezinformasyon, günlük pratikte kullanılan kavramlar haline gelmiş ve mesleki branşlardaki özlü bilgiye ulaşmada, spesifik basılı veya elektronik yayınların önemi daha da artmıştır. Bu nedenle Androloji Bülteni'nin elektronik ortamda yeniden yapılanması için başlatılmış çalışmalar pek yakında kullanımınıza sunulacaktır.

Günümüzde özlü ve kesitsel derin bilgiye ulaşmanın en önemli yollarından biri de düzenlenen kongre ve sempozyum gibi bilimsel toplantılardır. Türk Androloji Derneği'nin bu misyon ile her yıl düzenlediği Avrasya Androloji Zirvesinin dokuzuncusu bu yıl 25-26 Nisan 2014 tarihinde St. Petersburg'da yapılacaktır. Androlojinin güncel konularının tartışılacağı ve eşsiz St. Petersburg 'Beyaz Geceleri'nde buluşmak üzere...

*Prof. Dr. Selahittin Çayan*

*Türk Androloji Derneği Başkanı*

Değerli Meslektaşlarım,

Bu yıla ait son sayımızda yine birbirinden ilginç derleme ve güncel makale özetleri ile karşınıza çıkıyoruz. Erkek Cinsel Sağlığı bölümümüzde; F.Erdemir, nörolojik hastalıkların ereksiyon ile ilişkisini bize ayrıntılı olarak açıklıyor. A.Metin, ejakülasyon bozukluklarından anejakülasyonu bize oldukça ayrıntılı bir derleme halinde hazırladı.. Oldukça tartışmalı bir konu olan prostat kanserinde testosteron replasmanı da, bu konuda oldukça deneyimli A.Atan ve ark. tarafından kaleme alındı. Yine Penil Mondor hastalığı da bu sayımızda yer alan konu başlıkları arasında bulunmakta. Güncel makale özetleri olarak da prematür ejakülasyon-tramadol ilişkisi ve tip 1 diabetik ratlarda oluşturulan erektil disfonksiyon üzerine bir deneysel çalışma .yer almaktadır. İlk defa bu sayıda mesleki sorunlarımıza yer vermek adına, sağlık çalışanlarının maalesef oldukça sık karşı karşıya kaldığı şiddet üzerine bir yazı genç bir meslektaşımız, S.Turkan tarafından hazırlandı.

Erkek infertilitesi açısından oldukça sık gözlenen inmemiş testis ve sonrasında gelişebilecek kanser riski A.Karabulut ve ark. tarafından yeniden güncellendi.İnfertilite tedavisinde oldukça popüler olan spermatogonial kök hücrelere yönelik bir çalışma G.Öktem tarafından ele alındı. Anti-oksidan tedavilerin infertilite açısından değerlendirmesi M.Kendirci ve ark. tarafından ayrıntılı bir şekilde açıklandı. Güncel makale özetlerinin konu başlıkları da sperm parameterleri ile mevsimsel değişiklikler, mikrobisiner ile sperm DNA ilişkisi ve testosteron replasmanı altındaki erkeklerde hCG tedavisi ile sperm parametreleri olarak seçildi.

Kadın cinsel sağlığı bölümünde ise, ağırlıklı olarak onkolojik hastalıklar ve cinsel yaşama ait sorunlar yer aldı. Pelvik radyoterapi sonrası cinsel yaşam P.Irmak ve ark. tarafından hazırlandı.D.Aygin ve ark. jinekolojik kanserlerin cinselliğe etkilerini inceledi. S.Resim ve ark.yardımcı üreme tekniklerine bağlı meme ve jinekolojik kanser riskini değerlendiren bir makaleyi güncelledi. Yine premenapozal dönemde diabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğu konusu güncel makale özetleri arasında yer aldı.

Tüm okurlarımıza yeni yılın mutluluklar getirmesi dileklerimle,

*Prof. Dr. Barış Altay*

|                       |      |
|-----------------------|------|
| Sunuş .....           | IV   |
| Editör Köşesi .....   | V    |
| İçindekiler .....     | VI   |
| Yazım Kuralları ..... | VIII |

## ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

|                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Nörolojik hastalıklar ve erektil disfonksiyon [Derleme]<br>Erdemir F.....                                                                     | 223 |
| Penil monodor hastalığı [Derleme]<br>Özkan B, Coşkuner ER.....                                                                                | 239 |
| Anejakülasyon [Derleme]<br>Metin A .....                                                                                                      | 243 |
| Tip I diyabetli sıçanlarda santral erektil disfonksiyon: Anjiyotensin-II ve superoksit radikalının rolü<br>Çeviri: Zengin K, İmamoğlu A ..... | 246 |
| Prematür ejakülasyon tedavisinde tramadolol hidroklorid tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği<br>Çeviri: Köseoğlu E, Atan A .....            | 247 |
| Prostat kanserinde testosteron replasmanı yapılabilir mi? [Derleme]<br>Atan A, Tuncel A, Yeşil S.....                                         | 248 |
| Penil fraktür ve beraberinde üretral yaralanma: Bir üçüncü basamak hastane deneyimi<br>Çeviri: Turkan S .....                                 | 252 |
| Sağlık çalışanlarına şiddet üzerine analiz [Derleme]<br>Turkan S.....                                                                         | 254 |

## ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

|                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Spermatogonial kök hücrelerde kendini yenileme ve farklılaşma sürecinde etkili moleküller [Derleme]<br>Düzağaç F, Güven Ü, Açıkgöz E, Öktem G.....                     | 256 |
| Testosteron replasman tedavisi altındaki erkeklerde eş zamanlı<br>human koryonik gonadotropin kullanımı spermatogenezi korumaktadır<br>Çeviri: Bahçeci T, Altay B..... | 261 |
| Erkek infertilitesinde antioksidan tedavinin yeri [Derleme]<br>Karatağ T, Kendirci M .....                                                                             | 263 |
| Mikrobesinlerin alımı yaşlı erkeklerde artmış sperm DNA kalitesi ile ilişkilidir<br>Çeviri: Karagüzel E .....                                                          | 268 |
| Sigara içilmesi fonksiyonel Nrf2 polimorfizmleri ile insan semen kalitesinde sinerjik etki gösterir<br>Çeviri: Uyanıkgil Y.....                                        | 270 |

|                                                                                                                                                                                                                  |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6455 sperm örneğinde insan sperm hücresinin mevsimsel değişimi:<br>Mevsimsel doğum paternlerinin olası açıklanması<br>Çeviri: Aygin D, Marul F.....                                                              | 271        |
| Obstrüktif azospermili erkeklerde perkütan sperm toplama işlemi ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu<br>sonrası obstrüksiyon sebebine göre reproduktif potansiyelin ölçümü<br>Çeviri: Akıncioğlu E, Altay B..... | 273        |
| İnmemiş testis ve kanser riski [Derleme]<br>Dadalı M, Karabulut A .....                                                                                                                                          | 275        |
| <b>KADIN CİNSEL SAĞLIĞI</b>                                                                                                                                                                                      |            |
| Jinekolojik kanserlerde uygulanan pelvik radyoterapinin cinsel yaşama etkisi ve<br>hemşirelik yaklaşımı rolü [Derleme]<br>Irmak P, Oskay U .....                                                                 | 279        |
| Jinekolojik kanser teşhisi kadınların cinselliğini nasıl etkiliyor?<br>Çeviri: Aygin D, Akman G .....                                                                                                            | 284        |
| İn vitro fertilizasyon ile meme ve jinekolojik kanser riski: İsrail Maccabi sağlık sistemi (MHS) kapsamında<br>bir retrospektif kohort çalışma<br>Çeviri: Bulut BB, Resim S .....                                | 286        |
| Orta yaşlı kadınlar arasında cinsel işlev bozukluğu belirleyicileri<br>Çeviri: Dinç H, Demir D .....                                                                                                             | 288        |
| Premenopoz diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğu: Klinik, metabolik, psikolojik,<br>kardiyovasküler ve nörolojik ilişkiler<br>Çeviri: Sert H, Aygin D, Seven A.....                                        | 290        |
| <b>TÜRKİYEDEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI .....</b>                                                                                                                                                                     | <b>291</b> |
| <b>KONGRE TAKVİMİ .....</b>                                                                                                                                                                                      | <b>293</b> |

1. Androloji Bülteni, Türk Androloji Derneği'nin resmi yayın organı olup, üç ayda bir yayınlanır.
2. Bültenin amacı, erkek ve kadın cinsel sağlığı, erkek infertiltesinde sürekli bilgi akışını sağlamaktır. Bültende kongre ve konferans bildiri özetleri, literatür özetleri ve derlemeler yayınlanır. Derlemeler 4 sayfayı, literatür özetleri 1 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlanmalıdır.
3. Yayın için yazı gönderen yazarlar, yazıların çeviri içeriğinden sorumludurlar.
4. Bültene gönderilen yazılar, anlam ve yazım kuralları yönünden incelenecektir. Yayın kurulu yazılarda düzenlemeler yapabilecektir.
5. Bültene gönderilecek güncel makale özetlerinin akıcı bir çeviri ile Türk Dil Kurumu Türkçe sözlüğü ve yazım kuralları-na uygun olarak yazılması gereklidir. Yazılarda bilimsel içeriği bozmayacak şekilde kısaltmalar ve düzeltmeler yapma hakkı yayın kuruluna aittir.
6. Yazıda kullanılan tablolar numaralandırılmalı, başlık içermeli, tablo altında gerekli açıklama yapılmalı, yazı içindeki yerleri belirtilmelidir.
7. Sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltma standart bir ölçüm birimine ait değilse, metinde ilk kullanıldığı yerin önünde kısaltmanın ait olduğu tam terim bulunmalıdır.
8. Derlemelerde kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır ve NLM nin 'Index Medicus'ta kullandığı format esas alınarak hazırlanmış aşağıdaki örnek stiller kullanılmalıdır.  
**1. Dergiler:** 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Derginin adı veya Index Medicusa'a göre kısaltılmış şekli; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); Cilt numarası (arabik) (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results.; J Androl. 2003 Jan-Feb;24(1):27-32.  
**2. Kitaplar:** 1) Yazarın adı (nokta); 2) Kitabın adı (nokta); 3) (Varsa) kaçınıcı baskı olduğu (nokta); 4) Yayınlandığı şehir (Birkaç taneyse yalnızca ilki) (virgöl); 5) Yayınevi (virgöl); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl ve boşluk); 7) İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson, Roger Kirby, Irwin Goldstein.; Textbook of Erectile Dysfunction Oxford, Isis Medical Media, 1999; 133-140.  
**3. Kongre bildileri:** 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); (3) Yayınlandığı bilimsel konferans; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); Cilt numarası (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson. American contributions to the treatment of erectile dysfunction. ISSIR 2002 / Montreal 26th September 2002;145
9. Güncel makale özetlerinde makale başlığının altına orijinal literatürün yazarı, yayınlandığı dergi yılı ve dergideki sayfa numarası; makale sonuna ise özetleyeninin adı - soyadı, çalıştığı kurum belirtilmelidir. Orijinal literatürün kaynak formatı, Medline ile birebir olmalıdır.
10. Editöre mektuplar, kaynaklarla birlikte 1 sayfayı aşmayacak şekilde yazılmalıdır.
11. Yazılar Word for Windows formatında, e-mail olarak androloji@androloji.org.tr adresine gönderilmelidir.



## Nörolojik hastalıklar ve erektil disfonksiyon

Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Erektil disfonksiyon (ED), bir erkeğin en az altı ay süreyle cinsel performansa yetebilecek derecede bir penis ereksiyonu sağlayamama veya devam ettirememesi durumu olarak tanımlanmaktadır (1). Prevalansı 40-70 yaş arasında %30-52 olup 70 yaş üzerinde %80'lere kadar ulaştığı bildirilmektedir. Ülkemizde, yapılan toplum tabanlı bir araştırmada, ED'nin prevalansı %69.2 olarak bulunmuş olup bunun %33.2'si hafif, %27.5'i orta derecede ve %8.5'i de şiddetli ED olarak bildirilmiştir (2). Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması bulgularına (MMAS) göre ise 40-70 yaş arası erkeklerde hafif ED %17, orta derecede ED %25 ve şiddetli ED'de %10 olarak bulunmuştur (3).

İnsan vücudundaki bütün fonksiyonlar gibi cinsel fonksiyonların kontrolü de santral sinir sistemi tarafından yapılmaktadır. Hipotalamusun medial preoptik alanı (MPOA) başta olmak üzere genital bölgenin duyu liflerinin sonlandığı parasagittal bölge, temporal bölge, frontal alan ve rinensefalonun santral sinir sisteminde cinsel işlevler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, ereksiyonun devamlılığının temporal korteks, inferior frontal girus, insula ve medial amigdal nükleus ile bağlantılı olduğu da bildirilmiştir (4,5) Bu merkezler, dopamin, monoamin sistemi, gama aminobutirik asit (GABA), oksitosin ve prolaktin gibi pek çok nöroendokrin yapılar tarafından kontrol edilmekte ve etkilenmektedirler (4,5). Çeşitli patolojiler, doğrudan, beyindeki bu merkezleri etkileyebileceği gibi bu merkezlerle ilgili yolları da bloke edebilmektedir. Ereksiyonda yer alan santral sinir sistemi dışında, penisteki innervasyonun otonomik (sempatik ve parasempatik) ve somatik (duysal ve motor) olduğu, pelvik parasempatik sinirler, hipogastrik sempatik sinirler ve somatik pudendal sinirler tarafından düzenlendiği bilinmektedir (6) Sempatik ve parasempatik sinirler kavernoza sinirler ile ilişkili iken somatik sinirler temelde penil sensöriyel ile bulbokavernöz ya da iskiokavernöz kasların kontraksiyonu ile ilişkilidir. Santral, hormonal ve periferik faktörlerin etkisiyle gerçekleşen ereksiyonda

temel olay cinsel uyarı sonrası korpus kavernoza'daki düz kas elemanlarının relaksasyonunu takiben sinüzoidlerin kan ile dolmaya başlamasıdır. Buna göre sakral spinal kordun 2. ve 4. segmentlerindeki intermediolateral kolumnada bulunan preganglionik nöronlardan gelen parasempatik uyarılar ile kavernoza sinir uçlarındaki uyarı neticesinde nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) ortaya çıkmasını takiben L-arjininden lipofilik nitrik oksit (NO) oluşur. Oluşan bu NO kavernoza düz kas hücresi içine girerek siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezine aracılık eder. cGMP, düz kas hücresinde değişik mekanizmalarla  $Ca^{+2}$  düzeyini azaltır ve kavernoza düz kasın gevşemesini sağlayarak ereksiyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar. Genişleyen sinüzoidler ile tunika albuginea arasında küçük venüllerin kompresyonu, venöz akışın azalmasına dolayısıyla kanın korpus kavernoza içinde tutulmasına neden olur. Ereksiyon mekanizmasında çok sayıda nörotransmitterin görev aldığı ve yukarıda belirtilen mekanizmaların herhangi bir aşamasındaki aksaklığın erektil işlev bozulduğu ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir (7-9). Literatürde psikojenik, refleks ve noktürnal olmak üzere 3 ereksiyon şeklinin olduğu belirtilmektedir. Psikojenik ereksiyonlar görsel, işitsel, kokusal, rüyalar ve hatıralar gibi uyarılarla olmaktadır. Refleks ereksiyon, kutanöz stimülasyon ile ilişkili olup intakt sakral kord ve özellikle intermediolateral hücrelerin normal işleyişini gerektirmektedir. Bu arada, bulbokavernöz reflekslerin varlığının intakt sakral refleksi gösterdiği ve bu durumun refleks ereksiyonların geleceğini öngörmede önemli olduğunu belirtmek gerekmektedir (10-12). Spinal kordda erektil fonksiyonla ilişkili olarak psikojenik ereksiyondan sorumlu yapılar sempatik (T10-L2) iken temel refleksojenik ereksiyondan sorumlu yapılar parasempatiktir. Bundan başka, Onuf nükleusu ile somatik sinir yapıları (S2-S4) rijid ereksiyon için gerekli iskiokavernöz ve bulbokavernöz kaslarla penil sensitiviteye

katkıda bulunurlar. Genel olarak, T11 ve üzerinde üst motor nöron lezyonu (ÜMN) olan erkeklerde (Suprasakral spinal lezyonu olan olgular) refleks ereksiyonlar olurken psikojenik ereksiyonlar olmamakta buna karşılık komplet alt motor nöron hasarı olanlarda ise refleks ereksiyon olmayıp psikojenik ereksiyonlar olmaktadır. Bu durum, korunan fiberlerin oranına da bağlıdır (13,14). Nöktürnal ereksiyonlar ise hızlı göz hareketlerinin (REM) olduğu dönemde görülmektedir ve mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır. Ereksiyonun hormonal faktörler, vasküler yapılar, periferik ve santral mediatörler ile sinir sisteminin görev yaptığı kompleks bir bütünlüğün normal olarak işleyişini gerektirdiği bununla ilişkili olarak ED'nin etiolojisinde psikojenik, hormonal, nörojenik ve arteriyel patolojiler, ilaçlar, iyatrojenik nedenler ile sistemik ve kronik hastalıkların rol oynadığı bilinmektedir. Erkeklerde cinsel işlev bozukluklarının risk faktörleri incelenirken daha çok yaşlanma, kronik hastalıklardan olan diabetes mellitus, periferik vasküler hastalıklar, kardiyak nedenler ve bununla ilişkili olarak hipertansiyon, atereoskleroz ve sigara içimi öne çıkmakta ve bunu takiben endokrin, nörojenik ve psikojenik nedenler akla gelmektedir (15). Nörojenik ED, nörolojik bir bozukluğa veya disfonksiyona bağlı olarak gelişen, penil ereksiyonu sağlamada ve devam ettirmedeki zorluk olarak tanımlanabilir. Nörojenik nedenler, ED etiolojisinde %5-20 oranında yer almaktadır. Nörojenik ED'de sorun beyin içinde olabileceği gibi medulla spinalis, pudendal ve kavernoza sinirler ile sinir sonlanmaları ve reseptörlerde de olabilir. Erektile disfonksiyona neden olan nörolojik bozukluklar multipl skleroz (MS), serebrovasküler olaylar, spinal kord travmaları (SKT), cerrahi girişimler, temporal lob epilepsisi, Guillian Barre sendromu, otonomik nöropati, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı (PH), santral ve periferik sistem tümörleri, polinöropatiler ve lomber disk hernileri olarak bilinmektedir. Nörojenik ED ağır metaller gibi toksinler, DM, üremi, alkolizm, HIV, lepra ve viral enfeksiyonlar ile sistemik lupus eritematozus (SLE) ve hemokromatozis gibi hastalıklar ya da periferik cerrahilere bağlı periferik nörojenik ED olarakta görülebilir (16) (Tablo 1).

Multipl skleroz, etiyojisi tam olarak bilinmeyen beyin ve spinal kord gibi yapıları etkileyen ilerleyici santral sinir sistemi demiyelinizan inflamatuvar bozukluğu olup bu patolojide nöral disfonksiyon ve motor kontrol kaybı olmaktadır. İngiltere'de 100000 kişiden 96'sını etkilediği, Fransa'da ise 100000'de 120-149 arasında insidansa sa-

hip olduğu bildirilmektedir (17,18). Multipl skleroz, sıklıkla cinsel aktif dönemdeki genç olguları etkilemektedir. MS'li olgularda üriner sistem ile ilişkili olarak özellikle mesane fonksiyon bozuklukları olguların %80'ine yakınında görülmese de hastalığın başlangıcından itibaren cinsel işlev bozuklukları da görülebilmektedir. Multipl sklerozlu erkeklerde, cinsel işlev bozuklukları içerisinde en sık ED ve libido kaybının olduğu ve erkeklerin %19-82'sinin cinsel işlev bozukluğuna sahip olduğu anlaşılmaktadır (19,20). Buna göre, MS'li 221 hastanın incelendiği bir çalışmada, üriner sistem ile ilişkili olarak olguların %14'ünün üriner kateter kullandığı, kalan olguların %44'ünde mesane fonksiyon bozukluğu, %9'unda renal fonksiyon bozukluğu ve %30'unun da idrar tetkiklerinde enfeksiyon saptandığı ortaya konulurken erkek olguların %82'sinde cinsel işlev bozukluğu saptandığı bildirilmektedir (21). Toplam 51 MS'li olgunun incelendiği bir çalışmada ise primer ED oranı %80.4 (n=41) olarak saptanmış olup en sıkta azalmış libido rapor edilmiştir (%80.5) (22). Gerçekte, yapılan çalışmalarda, MS'in sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında ED riskini arttırdığı belirtilmektedir. Zorzon ve arkadaşlarının toplam 108 MS'li olgunun sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada MS'li hastalarda ED riskinin 6 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (23). Benzer şekilde, Keller ve arkadaşlarının toplam 38139 ED'li hastayı 262848 olgudan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdığı geniş bir araştırmada, daha önce MS tanısı alan olguların oranı ilk ve ikinci grupta sırası ile %0.037 ve %0.015 olarak saptanmış olup ED'li olgularda bu oranın 2.23 kat daha fazla olduğu

**Tablo 1.** Nörojenik erektile disfonksiyon nedenleri

| <b>Nörojenik erektile disfonksiyon</b> |
|----------------------------------------|
| Santral                                |
| Multipl skleroz                        |
| Parkinson hastalığı                    |
| Spinal kord travması                   |
| SSS tümörleri                          |
| Kafa içi kanamalar                     |
| Alzheimer hastalığı                    |
| Periferik                              |
| Diabetes mellitus                      |
| Kronik böbrek yetmezliği               |
| Polinöropati                           |
| Retroperitoneal cerrahiler             |
| Prostat cerrahileri                    |
| Kolorektal cerrahiler                  |
| Üremi, alkolizm                        |
| Hemokromatozis                         |

görülmüştür (24). MS'de demyelinizan plakların lokalizasyonuna göre ED ortaya çıkış farklılıkları olabilir. Erkek olgularda görülen cinsel işlev bozukluğu hastalığa ait belirtiler çıkmaya başladığı an görülebilmektedir. Bu olgularda, ED'nin ortalama 9 yılda ortaya çıktığı belirtilmiştir. MS'li hastalarda, ED'nin pek çok primer hastalıkta olduğu gibi daha çok psikojenik kökenli olduğu düşünülse de bu olgularda, primer hastalığa bağlı nörojenik disfonksiyon ya da mesane fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu olgularda, hastalığın ilerleme hızı, nörolojik bozulma derecesi arasında ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte, en önemli faktörün lezyonun lokalizasyonu olduğu bildirilmiştir. MS'li olgularda sıklıkla lezyonun suprasakral üst motor nöron tipi parasempatik olduğu bunu periferik otonomik ve pudental lezyonun izlediği anlaşılmaktadır. Bununla ilişkili olarak, 11 MS'li olgunun nörolojik tetkiklerle (EMG, bulbokavernoz potansiyeller, S2-S4 uyarılma potansiyelleri, pudental sinir somatosensöriyel potansiyel, korpus kaverno düz kas elektromyografi, sempatik cilt cevabı, sistometri) incelendiği bir araştırmada en sık nörolojik lezyonun %64 oranı ile suprasakral (n=7) ve parasempatik (n=7) olduğu parasempatik lezyonların ise %86 oranı ile üst motor nöron tarzında olduğu saptanmıştır. Ayrıca, 2 olguda periferik otonomik (sempatik ya da parasempatik) ve pudental lezyonların olduğu da belirtilmektedir. Buna göre, MS'li olgularda ED'nin temelde suprasakral lezyonlarla ilişkili olduğu daha az olguda ise periferik hasarın olabileceği anlaşılmaktadır (25). Multipl sklerozlu olgularda, ED patogenezi ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. Bu patolojide, suprasakral parasempatik nöronların hasarlanmasına ikincil olarak kolinerjik ve NANK (nonadrenerjik nonkolinerjik) sinirlerin etkilenmesinin ED'ye neden olabileceği de ileri sürülmektedir. Deneyisel çalışmalarda da ratlarda MS oluşturulması sonrası kavernozaal basınçların kontrollere göre azaldığı, Schwan hücrelerinde anlamlı değişiklikler olduğu belirtilmiştir (26). Yapılan araştırmalarda, MS'li hastalarda genital somatosensöriyel sensitiviteye ait yolların bozulabildiği ve bununda cinsel işlev bozukluğunda önemli olduğu belirtilmiştir. (27). Bundan başka, MS hastalığı patogenezinde NO, iyon kanalları ve testosteronun önemli olduğu ve bunlarında MS'li olgularda ED ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (28). Yine pek çok kronik hastalıkta olduğu gibi MS'inde kişilerin ruh sağlığını etkileyerek ED'ye neden olabileceği ya da arttırabileceği düşünülebilir. Ancak, MS ile ED arasındaki ilişkinin

ortaya konulması için daha çok çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

Santral sinir sistemini ilgilendiren bir diğer patoloji spinal kord travmalarıdır (SKT). Spinal kordun hasarları sadece doğrudan travmaya bağlı değil aynı zamanda hematoma, kemik kırıkları, tümör ve spinal arterlerin iskemisine bağlı olarak ta ortaya çıkabilir. ABD'de her yıl 10000, İskandinavda da 500, Brezilya da 7000 ve İngilterede de 2000 yeni SKT olduğu belirtilmektedir (29-31). SKT, %80 oranında genç erişkinlerde görülmektedir (32). SKT'da bulbokavernoz kas EMG'si, pudental sensör yapılar, somatosensör algılar, genital sempatik potansiyel ve kavernozaal yapıların EMG'sinde anormallik olduğu SKT'nin ereksiyon ile ilişkili innervasyonları bozduğu gösterilmiştir (33). SKT, spinal şok, refleks dönüş ve adaptasyon olmak üzere 3 aşamada incelenmektedir. İlk fazda, refleks aktivite, etkilenen bölgenin altında, hemen hemen komplet supresyona uğramıştır ve bu durum saatler ya da haftaları almaktadır. Bundan dolayı, refleks penil ereksiyon, bulbokavernozal ve skrotal refleksler kaybolmuş ya da derinden etkilenmiştir. Ayrıca, ejakülatuar fonksiyonda kaybolmuştur. Bununla birlikte, komplet lezyonlarda penis uzayabilir ve bir parçada olsa erekte olabilir. Bu durum spinal kordun anterolateral bölgesindeki vazokonstriktör fiberlerin etkilenmesini takiben kavernozaal yapılarda oluşan paralitik vazodilatasyondan kaynaklanmaktadır (34). SKT'nin ikinci fazında alt ekstremitelerde refleks aktivite ya da spastisite görülebilir. Üçüncü faz olan adaptasyon fazındaki cinsel uyum ya da geri kazanım, kişinin travma öncesi istek, deneyim ve cinsel alışkanlıkları ile ilişkilidir. Olguların çoğu yaralanmadan bir yıl sonra cinsel aktiviteye kavuşarlarda yaralanma sonrası cinsel aktivite sıklığı ve kalitesi düşmüştür (35). Bir çalışmada, erkeklerin %52'si yaralanma öncesi haftada 2-3 kez ilişkiye girerken bu oran travma sonrası %30'a düşmüştür (36). Haftada bir cinsel ilişkiye girenlerin oranı ise %48 olarak belirtilmiştir. Diğer araştırmacılar ise haftalık 3-4 olan ilişki sıklığının 1-2'ye düştüğünü belirtmişlerdir (37). SKT sonrası cinsel fonksiyonlar, farklı zamanlarda da olsa geri dönebilmektedir. Servikal ya da torakal hasarı olan olgularda, yaralanmadan bir ay sonra %30-40 oranında erektile fonksiyonların döndüğü gösterilmiştir. Ayrıca, olguların %70-80'i 6 ay içinde fonksiyon kazanmışlardır. Lomber vertebral yaralanması olan olguların ise yalnızca %10'u ilk bir ay %40'ı ise ilk 6 ayda fonksiyon kazanmışlardır (38). Her ne kadar bu olguların pek çoğu ereksiyon-

lara sahip olsalarda bu ereksiyonlar yeterli cinsel ilişkiyi sağlayacak kalite ve sürede değildirler. Cinsel aktivitelerin şeklide yaralanma sonrası değişmektedir. Bir çalışmada, lezyon öncesi ve sonrası koitus %97 ve %61, öpüşme %84 ve %79, kucaklaşma %89 ve %79 olarak tespit edilirken dokunma %87 ve %76 olarak saptanmıştır. Ayrıca, olguların %99'u yaralanma öncesi asıl favori aktivitelerinin vajinal penetrasyon olduğunu belirtmekte olup yaralanma sonrası bu oranın %16 olduğu tespit edilmiştir. Travma sonrası, olguların çoğu oral seks, öpüşme ve sarılmayı tercih etmiştir (35). SKT'nın yüksekte olmasının refleks ereksiyon olasılığını arttırdığı psikojenik ereksiyon oranını azalttığı belirtilmektedir. Tersine sakral lezyonlar refleksten çok psikojenik ereksiyon ile ilişkilidir. Refleks ereksiyonlar, ÜMNL'da AMNL'undan daha iyi korunsa da yaralanmanın komplet ya da inkomplet olmasında önemli olduğu belirtilmektedir (39,40). Spinal komplet üst kord lezyonlarının %95'inde refleks ereksiyon görülürken komplet alt motor lezyon söz konusu olduğunda bu oran %25'lere kadar inmektedir. Bununla ilişkili olarak, Comarr ve arkadaşlarının bir çalışmada, komplet ÜMNL'ında refleks ereksiyonun %95 ve psikojenik ereksiyonun ise %9 oranında korunduğu buna karşın komplet AMNL'ında refleks ereksiyonun %12 ve psikojenik ereksiyonun ise %24 oranında korunduğu belirtilmektedir (41). Söz konusu lezyonlar inkomplet ÜMNL'u şeklinde olduğunda refleks ereksiyonun %93 ve psikojenik ereksiyonun ise %48 oranında korunduğu belirtilmektedir. Lezyonun komplet olup olmamasına göre SKT ve ED ilişkisi incelendiğinde korpus kavernozumdaki NO seviyelerinin ÜMNL'de AMNL'ye göre daha artmış olduğu belirtilmiştir (42). Bu durum, tedavi kısmında göreceğimiz üzere sildenafilin ÜMNL'de daha etkili olmasını açıklayabilir (43,44). SKT, ejakülasyona etki eden nöronal yapıları da bozduğu için olguların ancak %5'i ejakülasyonu sağlayabilmektedir. Toplam 45 çalışmadaki 3851 olgunun incelendiği bir metanalizde, komplet SKT'lı olgularda masturbasyon-koitus ve penil vibratuar stimülasyona ejakülasyon cevapları sırasıyla %11.8 ve %47.4 olarak belirtilmiştir. İnkomplet olgularda ise aynı parametrelere olan cevaplar, sırasıyla %33.2 (n=343) ve %52.8 (n=305) olarak tespit edilmiştir (45). SKT'nın akut döneminde ratlarda hipofizer testiküler aks ile Sertoli ve Leydig hücrelerinin de bozulduğu belirtilmiştir (46). Normal nöronal aktivitenin olmamasının Leydig hücre aktivitelerini bozabileceği belirtilmektedir (47). Beyindeki uyarıların spinal kord aracılığı ile testis

ulaşmasının Leydig hücre fonksiyonlarında önemli olduğu çok iyi bilindiğinden olası nöronal hasarlar bu yolla iletiyi bozabilmektedirler (48). SKT'lı olgularda bazı noktaların daima gözönünde bulundurulması gerekmektedir. Buna göre, erektil cevapların süre ve kalite açısından kişisel farklılıklar gösterebileceği, cinsel fonksiyonların sürdürülmesinde partnerin yardım ve desteği ile olguların yaşlarının oldukça önemli olduğu bilinmelidir (34). Bundan başka, SKT'lı hastalarda, başlangıçta genital hissin olması cinsel işlevi predikte etmede oldukça önemli iken spastisitenin varlığı negatif bir faktördür (49). SKT sonrası cinsel istek ve seksüel doyum seviyelerinin azaldığı belirtilmektedir (50,51).

Spinal kord travmaları gibi serebrovasküler olaylar sonrası da vücutta pek çok fonksiyonun bozulduğu bilinmektedir. Bu patoloji sonrası, Jeon ve arkadaşlarının bir çalışmada, cinsel işlev bozukluğu oranı %47.4 olarak belirtilmektedir. Yine bu çalışmada, talamik bölgedeki lezyonların ED oluşturma olasılığının diğer bölgelerden daha yüksek olduğu belirtilmektedir (52). Bener ve arkadaşlarının araştırmalarında ise ortalama yaşları 56.1 yıl olan 605 olgunun incelenmesi sonrası %48.3 oranında cinsel işlev bozukluğu olduğu %36'sında şiddetli, %32.9'unda orta ve %31.2'sinde de hafif derecede ED olduğu bildirilmektedir (53). Santral sinir sistemi ile ilgili diğer patolojiler nöral tüp defektleri ya da lomber herniler olarak bilinmektedir. Spinal kordun konjenital defektleri olarak adlandırılan nöral tüp defektleri olguların %90'ında lomber bölgeyi etkilemekte olup bu olgulardaki cinsel işlev bozukluğu daha çok ejakülasyon bozukluğu şeklinde ön plana çıkmaktadır. Spina bifida nöral tüp kapanmasındaki defekt olarak adlandırılmakta olup bu patolojinin cerrahi tedavisi sonrası hasara bağlı olarak ED görülebileceği bildirilse de PDE5'lerinin tedavide başarılı olduğu bilinmektedir (51). Yaklaşık %1 oranında görülen lomber disk hernisi de spinal korddaki yapıları etkileyerek pelvik pleksuslara giden parasempatik erektojenik yolları kesintiye uğratıp ED'ye neden olabilmektedir. Bası inkomplet ise %90'a yakın ereksiyonun korunduğu anlaşılmaktadır (54). Bir çalışmada, Braun ve arkadaşları disk hernisinin %23.2 oranında ED'ye yol açtığını bildirmişlerdir (55). Bir başka çalışmada ise lumbosakral disk hernisi olan hastaların %94'ünde cinsel aktivitelerin ağrılar nedeniyle kısıtlandığı bildirilmiştir (56). Lumbosakral disk hernisindeki bası parasempatik sinirlerle düzenlenen nitrik oksit salınımını da bozacağından ereksi-



yon mekanizması üzerinde olumsuz etki yapabilir. Lomber disk hernisi olan olgularda herninin lokalizasyonuna ilave olarak özellikle yaşın önemli bir faktör olduğu ve özellikle 30 yaş altı genç hastalarda ereksiyonun daha iyi olduğu belirtilmektedir. Servikal spondilozisi olan 55 yaş altı toplam 19 ED'li olgu incelenmiştir. Ortalama yaşları 48.8 yıl olan olguların operasyon sonrası IIEF skorları 11.8 aylık takipler sonunda  $12.1 \pm 5.6$ 'dan  $17.6 \pm 5.5$ 'e yükselmiştir. Son takiplerde ED'nin %84.2 oranında düzeldiği gösterilmiştir (57). Multisistem atrofisi, bir başka nörojenik patoloji olup bununla ilişkili olarak 62 olgunun incelendiği bir araştırmada, ED oranı %100 olarak tespit edilmiştir (58). Bu olguların %37'sinde ilk semptom olarak ED görülmüştür. Diğer bir çalışmada, multisistem atrofisi olan 100 olgunun %41'inde başlangıç semptomlarının ED olduğu bunun sonradan %97'ye çıktığı gösterilmiştir (59). Yapılan çalışmalarda, multisistem atrofisinde, IML nükleusunun etkilenmesinin yaygın olduğu ancak bu durumun aşağıda bahsedilen PH'da yaygın olmadığı belirtilmiştir. Bundan dolayı, multisistem atrofisinde, refleks ereksiyon etkilenmektedir.

Deneyisel çalışmalarda dopaminerjik mekanizmanın libido ve ereksiyonda önemli olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar ara yollar tam olarak tanımlanmamışsa da beynin MPOA'ındaki dopaminerjik yollarının ereksiyonları düzenleyen NANK yollarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, erkek ratlarda D2 dopaminerjik reseptörlerin lumbosakral spinal kordun parasempatik nükleusunda lokalize olduğu ve bu yapıların penisi innerve eden proerektik otonomik nöronal yapıların hücresel gövdelerini ihtiva ettiği bilinmektedir. Parkinson hastalığının Substansiya nigra'daki dopamin içeren hücrelerin %70'inin hasarlanması ile ilgili hipokinetik bazal ganglion hastalığı olduğu zamanla artan ve fiziksel yetersizliklere neden olabilen progresif kronik birden fazla organı tutan tipik motor bulgularla karşımıza çıkan nörodejeneratif yapıya sahip olduğu bilinmektedir. Tremor, rijidite ve bradikinezi gibi motor semptomlarla karakterize olan PH'nın 65 yaşın üzerindeki olgularda yaşam boyu riski %1-2 arasındadır (60). Parkinson hastalığında, yukarıda sayılan klasik bulgulara ilave olarak konstipasyon, mesane fonksiyon bozuklukları, halüsinasyonlar, konsantrasyon bozukluğu, ortostatik hipotansiyon ve cinsel işlev bozukluklarının da olabileceği belirtilmektedir (61). Motor bozukluğun başlamasından hemen sonra cinsel yakınmaların başladığı ve bu durumun multisistem atrofisi olanlarda farklı olduğu belirtilmektedir. Multisistem atrofisi

olanlarda, motor bozukluk başlamadan önce sıklıkla cinsel işlev bozukluğu başlamaktadır. Parkinson hastalığında ise tipik olarak hastalığın başlamasından yıllar sonra ED'nin başladığı ve bu sürenin 5.7 yıl olduğu belirtilmektedir.

ED oranları PH'da %21—79 olarak bildirilmektedir (62-65). Toplam 3414 PH'nın incelendiği bir araştırmada, erkekler arasında cinsel işlev bozukluğu oranı %21 olarak saptanmıştır (66). Singer ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise PH ve kontrol grubunda ED oranları sırası ile %60 ve %37.5 olarak saptanmıştır (67). Hobson ED'nin PH'da yaklaşık 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (68). Yine, ED'si olan olguların gelecekte ED'si olmayan olgulara göre PH gelişme riskinin 3.8 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (69). Sakakibara ve arkadaşları ise yaşları 35-70 yıl arasında değişen 46 olguyu yaşları 30-70 yıl arasında değişen 258 olgu ile karşılaştırmış olup bu çalışmada, cinsel işlev bozuklukları içerisinde libido kaybı %84, cinsel ilişki sıklığı azalması %55, orgazm bozukluğu %87, ereksiyon yetersizliği %79 ve ejakülasyon sorunu %79 oranlarında saptanmıştır (63). Çalışmalarda, diğer komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve ileri PH evresinin ED ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). Literatürde, yukarıdaki çalışmalar gibi randomize kontrollü çalışmaların da dahil olduğu pek çok araştırmada ED oranların PH'da ayrıntılı olarak araştırıldığı görülmektedir. Aktif tedavi alan 30 PH ve 30 kontrol grubunun incelendiği prospektif bir araştırmada ise ortalama yaşları sırasıyla 59 yıl ve 63 yıl olan olgularda PH ve kontrol grubunda seksüel aktivite oranları sırası ile %46.6 ve %76.66 olarak saptanmıştır (71). PH'daki ED multifaktöryel olup sadece PH'na bağlı nörodejeneratif bozuklukla ilişkili olacak diye bir kural bulunmamaktadır (72). Bu olgularda, psikojenik stres, kronik hastalık, kronik hastalığın getirdiği ekonomik ve sosyal yük, yorgunluk, hareket azlığı ve bozukluğu ya da kendine güven kaybı ED ile ilişkilidir. Gerçekte, bütün kronik hastalıklarda olduğu gibi PH'da da var olan depresyon ED'ye neden olabilir (73). PH'da depresyon oranı yaklaşık %40 olup olguların %30'unda görsel halüsinasyonlar olabilmektedir. Bronner ve arkadaşları, bu olgularda, depresyona bağlı kullanılan SSRI'ların ve ileri PH evresinin ED'nin derecesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (74). Depresyona ilave olarak yaş ve düşük eğitim seviyesi de libido azalması ile ilişkili bulunmuştur (75). Bazen, sadece libido azalmasının ED ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Buna göre, tedavide bu durum gözönünde bulundurularak libido kaybına

neden olan depresyon tedavi edilerek ED düzeltilebilir. Bu olgularda, testosteron yetersizliği de ED'ye katkıda bulunmaktadır (76,77). Buna karşın, beyin içi lezyonların ED ile olan ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır (78). Yine bu olgularda, olası libido kaybı ve depresyon sözkonusu olduğunda testosteron yetmezliği ön planda düşünülebilir. Parkinson hastalarında, kas rijiditesi, bradikinezi ve ince motor kontrol fonksiyonları cinsel aktivitelerde zorluklara neden olabilmektedir (79,80). Tremor ve diskinezi cinsel istek sırasında artabilir. Hipersalivasyon, terleme, konsantrasyon bozukluğu ve hipomimi, kişinin özgüveni ile partnerin ilgisini bozabilir (81). Erkek olgularda, ED sözkonusu olduğunda, yaşın SKT, serbrovasküler hastalıklar, vasküler hastalık ya da PH için önemli olduğu açıkça görülmektedir. PH'ında 60 yaş altı olgularda cinsel işlevlerin daha iyi olduğu anlaşılmaktadır (82).

Santral bölgeden başka, periferik alanda, penisi innerve eden nöronal yapıların etkilenmesiyle de ED sözkonusu olabilmektedir. Ereksiyonun nöronal kontrolünde yer alan kavernoza sinir pelvik pleksustan sonra prostatın posterolateralinde distale doğru ilerlemekte ve prostatın apikal bölgesi ile uretra seviyesinde kavernoza sinir ile olan komşuluk daha da yakın hale gelmektedir. Radikal prostatektomi takiben kavernoza sinirin yaralanması sonrası ED gelişmektedir. Walsh'un korpus kavernoza sinirini innerve eden pelvik pleksusun dallarını koruyan radikal retropubik prostatektomi tanımlamasına rağmen ED oranı %15-50 arasında görülebilmekte ve ereksiyonun geri dönmesi 6-18 ay gibi sürelerle uzayabilmektedir (83). Örneğin, Geary ve arkadaşlarının çalışmalarında prostat kanserine bağlı olarak iki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi yapılan hastalarda %31, tek taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılan olgularda %13 ve sinir koruyucu cerrahi yapılmayan olgularda ise %1 oranında ereksiyon sağlandığı bildirilmiştir (84). Catalana ve arkadaşlarının toplam 1870 olguyu inceledikleri bir başka çalışmada ise radikal prostatektomi sonrası 18. ayda iki taraflı ve tek taraflı sinir koruyucu cerrahi operasyon geçiren olgularda ereksiyon oranları sırası ile %68 ve %47 olarak belirtilmiştir (85). Literatürde, genel olarak iki taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda %31-76, tek taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda %13-56 oranlarında ereksiyon sağlandığı bildirilmektedir. Yaş burada da öne çıkmaktadır. Quinlan ve arkadaşlarının çalışmalarında yaşın önemli bir faktör olduğu sinir koruyucu cerrahi yapılan 50 yaş altı, 50-60 yaş arası, 60-70 yaş arası ve 70

yaş üzerindeki olgularda ereksiyon oranları sırası ile %91, %75, %58 ve %25 olarak bildirilmiştir (86). Cerrahi travmalara bağlı olarak, hasarlanan nöral yapının yanında vasküler hasarda olursa ED daha da belirgin ve geri dönüşümsüz olabilir. Bilindiği üzere, kavernoza sinir hasarı sonrası nörojenik uyarımın olmamasına bağlı hipoksi olmakta ve bu durum ilerleyen dönemlerde düz kas oranının azalması ile kollajen artışına neden olmaktadır. Sonuçta bu olaylara bağlı olarak ortaya çıkan fibrozis ED'ye sebep olmakta ya da arttırmaktadır. Prostat kanseri nedeniyle uygulanan radyoterapi ya da brakiterapi de nörovasküler sinir hasarına neden olarak ED'ye neden olabilmektedir.

Kavernoza sinir prostatik bölgede saat 5 ve 7, membranöz bölgede saat 3 ve 6 ve penil uretrada ise saat 11 ve 1 hizalarından geçtiği için bu bölgelerdeki derin insizyon ya da koagülasyon girişimlerinde ED gelişebilmektedir. Buna göre, benign prostatik hiperplazi (BPH) nedeniyle yapılan transuretral prostat rezeksiyonu (TURP) operasyonu sırasında koterin etkisiyle mesane boynu ve prostatın posterolateral kısımlarından kavernoza sinirlerin etkilenerek ED'ye neden olabileceği rezeksiyonun derinliği, koagülasyonun süresi ve şiddeti ile kapsül perforasyonu gibi faktörlerin önemli olduğu belirtilmektedir (87). TURP operasyonu sonrası %4-13.5, mesane boynu insizyonu sonrası %4.6 ve retropubik prostatektomi yapılanların ise %15.6'sında ED gelişebileceği bildirilmiştir (88,89). Uretraya yapılan derin insizyonlarda ya da kavernotomi ameliyatları sırasında dorsal kavernoza sinir hasarı olabilmektedir. Açık prostatektomilerde saat 5-7 hizasından kapsül yırtılırsa nörojenik ED gelişebilmektedir. Yine rektum kanserine bağlı olarak yapılan abdominoperineal rezeksiyon ile anterior rezeksiyonlarda pelvik pleksus ve kavernoza sinirler hasar görebilir (4). Rektal cerrahilerde, periferik sinirler ve superior hipogastrik pleksusun etkilenmesi %30-60 oranlarında ED yapmaktadır. Periaortik cerrahiler (Anevrizma, by-pass, travma cerrahisi, retroperitoneal cerrahiler) lomber sempatik ganglion, superior hipogastrik pleksus ve bu yapıların fiberlerini etkileyerek ED'ye neden olmaktadır (90,91). Spinal kord bölgesine yapılan cerrahi girişimlerde de ED gelişebilmektedir. Sakral refleks ereksiyon merkezi üzerindeki ameliyatlarda, ED oranı %5-8'dir. Bu olgularda, genital uyarılara bağlı olarak refleks ereksiyonlar sürmektedir. Ancak, bu ereksiyonlar beyin tarafından desteklenmediği için kısa sürelidir. Sakral ereksiyon merkezi altında yapılan ameliyatlardaki ED oranı ise %60-80'dir.

Refleks ereksiyonlar kaybolmuş olup merkezden gelen uyarılarla ereksiyon sağlanmaktadır. Beyin içi ameliyatlar da, limbik sistem ya da hormonal dengeyi bozarak ED'ye neden olabilir (4).

Genel olarak cerrahi hasardan başka kronik hastalıkların da ED'ye neden olabileceği bilinmektedir. Kronik hastalıklar alt bölümünde en sık karşımıza çıkan patoloji diabetes mellitus olarak bilinmektedir. Diabetes mellitus çok iyi bilindiği üzere korpus kavernoza düz kaslarında atrofi ve bağ dokusu artışı yapmakta venooklüziv erektil disfonksiyona yol açmaktadır. DM, aynı zamanda, kolinerjik ve nonkolinerjik non adrenerjik sinirlerde periferik nöropati yapabilmektedir. Bundan başka nNOS ve eNOS'un bu patolojide azalmış olduğu anlaşılmaktadır (92).

#### Erektil Disfonksiyon Tedavisi

Erektil disfonksiyon tedavisindeki başarı nörolojik hasarın derecesine bağlı olup MS'li olgularda ilk sırada oral PDE5İ düşünölmektedir. Yaşları 18-53 yıl arasında değişen toplam 203 MS+ED'li olgu 50 ve 100 mg sildenafil (n=102) alanlar ve plasebo grubu (n=101) olmak üzere iki gruba randomize edilmişlerdir. Hastaların evlerinde en azından 24 doz ilaç almaları sağlanmıştır. Çalışma sonunda PDE5İ alan olgularda ve plaseboda cinsel işlev bozukluklarında düzelme oranları sırası ile %32.8 ve %17.6 olarak belirtilmiştir. Başarılı penetrasyon oranları ise sırası ile %29.4 ile 18.8 olarak belirtilmiştir. Ancak, bu çalışmanın sonunda, sildenafilin MS'li olgularda minimal etkinliğinin olduğu belirtilmektedir. Sildenafilin etkili olmamasının nedenleri bu ajanın etki etmediği ve henüz tam olarak ortaya konulamamış mekanizmalarla ilişkili olabilir (93). Buna karşın, randomize plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada MS'li olan 217 olguya 12 hafta boyunca sildenafil sitrat verilmiş olup 113 olgudan oluşan plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Plaseboya göre, sildenafil alan olgularda IIEF skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı MS'li olgular ve kontrollerde ereksiyon kalitesinin sırasıyla %89 ve %24 arttığı ortaya konulmuştur (94). Yine çalışmalarda, MS'li olgularda sildenafille olan yanıtın DM'lü olgulara göre daha iyi olduğu anlaşılmaktadır. Buna göre, örneğin MS'li olgularda 100 mg sildenafil kullanma oranı %64 iken bu oran DM'lü olgularda %75 olarak belirlenmiştir (20). Elbette olguların çalışmalarda yaşlarına göre etkinliklerinin farklı olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. MS'li hastalarda PDE5İ'nin yüksek dereceli etkili olmasının bir nedeni de sildenafilin periferik etkili

olması şeklinde açıklanabilir. Yine, sildenafil ve tadalafil'in özellikle MS'li hastalarda etkin olması sakral segmental alan intakt olduğu için refleksojenik ereksiyon ile açıklanmaktadır. Başlangıçta rezidüel sağlam nöronal yapıların olabileceği düşüncesinden hareketle erken dönemde yapılan tedavilerin daha başarılı olduğunu da unutmamak gerekmektedir (93-95).

Spinal kord hasarı olan olguların önemli bir kısmının oral tedaviden fayda görebileceği ve oral PDE5İ'nin SKT hastalarında da ilk sırada düşünölen ajanlar olduğu belirtilmiştir (96). SKT'da, TGF-β1 artışı ve Smad sinyal yolu aktivasyonu kavernoza fibrozis ve ED yapabileceğinden erken farmakolojik tedavi burada da önemlidir (97). İlk çift kör plasebo kontrollü çalışmada, sildenafil 50 mg verilmesi ile bir ayın sonunda ED'de %75 düzelme olduğu plaseboda bu oranın %7 olduğu gösterilmiştir (98). Bir başka prospektif çalışmada ise bu oran çalışma ve plasebo grubunda sırası ile %80 ve %10 olarak saptanmıştır. (99). Benzer şekilde, başarının, sildenafil tedavisi sonrası %93 olduğu ve bunların %37'sinin 75-100 mg olacak şekilde doz artımına gittikleri anlaşılmıştır (100). Santral nörolojik bozukluklar ve ED ilişkisinin incelendiği 28 makalelik bir araştırmada ise üç PDE5İ'nin (sildenafil, tadalafil, vardenafil) incelenmesi ile SKT'lı olgularda anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (95). Sildenafil ile ilgili çalışmalardan başka tadalafil 10 mg ve 20 mg alanların incelendiği bir çalışmada, ortalama yaşları 39 yıl olan olgularda ED'nin anlamlı olarak düzeldiği bildirilmiştir (101). SKT olan hastalarda, vardenafilin verilmesiyle elde edilen sonuçların incelendiği çok merkezli ve 18 yaş üstü 418 erkek olgunun incelendiği bir çalışmada 207 olgu PDE5İ ve 211 olguda plasebo olarak gruplara ayrılmıştır. Grup 1 ve 2'de ortalama yaşlar 40 yıl ve 39 yıl olarak görölmektedir. Başlangıçta ortalama IIEF skorları sırası ile 11.6 ve 12.1 iken tedavi sonrası gruplarda sırası ile 22.0 ve 13.5 olarak saptanmıştır (102). Spinal kord yaralanmalı olgular, 60 yaş altı 44 olgu ve 60 yaş üstü 55 olgu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Birinci grupta %65.9 ikinci grupta ise %78.1 oranında ED olduğu bildirilmektedir (P<0.01) (103). Pekçok klinik ve deneysel çalışmada çalışmada PDE5İ'lerinin spinal kord lezyonlu olgularda etkili olduğu anlaşılmaktadır (104). Her ne kadar bazı çalışmalarda komplet lezyonlarda, lezyonun seviyesine bakılmaksızın sildenafilden fayda göröldüğü belirtilse de inkomplet ve ÜMNL olanlarda başarı daha yüksek saptanmıştır. Buna göre, 1998-1999 yılları arasında SKT

ve ED'si olan toplam 113 olguya 50 mg sildenafil 4 hafta boyunca verilmiştir. Bu olgulardan T12 üzeri lezyonu olanlar, inkomplet lezyonu olanlar, yüksek derecede rezidüel ereksiyonu olanların tedaviye en iyi cevap veren grup olduğu ortaya konulmuştur. ( $P<0.05$ ). İlaç bırakılmasının en önemli nedeni ise %68.3 ile cinsel isteksizlik olarak görülmüştür (105). Üst motor nöron lezyonu olan 72 ve alt motor nöron lezyonu olan 33 SKT+ED olan olgu incelenmiştir. Üst motor nöron lezyonu olan olgularda sildenafil sonrası etkinlik %82 bulunmuş olup bu oran plaseboda %25 olarak saptanmıştır. Alt motor nöron lezyonu olan olguların ise %28'i plasebo ile farklı olmayacak şekilde fayda görmüştür (106). SKT olan hastalarda, PDE5İ etkisini inceleyen 18 uluslararası çalışmanın incelendiği bir metaanalizde ise sildenafil kullanan 705, vardenafil kullanan 305 ve tadalafil kullanan 224 olgu incelenmiştir. Bu olgularda ortalama yaşın 40 yılın altında olduğu belirtilmektedir. Bu metaanalizde, PDE5İ verilmesinin plaseboya göre anlamlı düzeltilmeler sağladığı ve bu olgular içerisinde en önemli prediktif faktörün üst motor nöron lezyonu olduğu anlaşılmıştır. Sadece 15 olgunun ilaç tedavisini bıraktığı belirtilmektedir. Yine, tedaviye bağlı olarak yaşam kalitesinin arttığı, depresyon ve anksiyetenin azaldığı gösterilmiştir (107). Bu çalışmalarda, sakral spinal segmentin üzerindeki ÜMNL'lerinin (T12'ye kadar olan servikal ve dorsal seviyeler) en önemli öngörücü faktörler olduğu anlaşılmaktadır. Oral tedaviler için rezidüel ereksiyonun ne kadar çok korunursa tedaviden ve başarıdan o kadar fazla söz edileceği yine inkomplet lezyonların başarıyı öngörmede daha etkili oldukları görülmektedir. Hemodinamik çalışmalarda SKT+ED nedeniyle PDE5İ alan olgularda kan basıncı ya da diğer sistem değişikliklerinin minimal düzeyde olduğu gösterilmiştir (108,109). Buna göre, kardiyovasküler hastalık ya da antihipertansif alanlarda da güvenli olarak kullanılabileceği anlaşılmaktadır. Her ne kadar PDE5İ yan etkileri genel popülasyonla benzerlik gösterse de servikal hasarı olan olgularda hipotansiyonun daha belirgin olabileceği belirtilmektedir. SKT'li olgularda sildenafil benzeri PDE5İ kullanılması ile %6-18 oranında yan etkiler görülebilmektedir (110). Çalışmalarda, ilginç olarak sildenafil sitrat tedavisi sonrası testosteronun arttığı görülmüştür. Bu bulgular aynı zamanda Carosa ve arkadaşları tarafından 74 olguda sildenafil ve tadalafil kullanımı sonrası da gösterilmiştir (111). Burada, cinsel isteksizliğin ve aktivite azlığının ED'ye bağlı olarak santral hipotalamik-hipofizer

etki ile testosteronu azalttığı düşünülmektedir (111). Santral hastalıklarda, PDE5İ'nin yeterince etkin olamamalarının sebepleri, primer hastalık haricinde, libido kaybı, eş zamanlı diğer patolojiler, depresyon, oral ilaçların yan etkileri ve hormonal yetersizlikler şeklinde sıralanabilir (112). Spina bifidalı olgularda da sildenafilin anlamlı düzeltilmeler sağladığı belirtilmektedir (113,114). Palmer ve arkadaşları, spina bifida hastalarında, ED olduğunda sildenafil kullanımının etkin olduğunu göstermiştir. Bu oral ajanların kullanımıyla ilgili olarak, hafif orta derecede yan etkilerde belirtilmiştir. Ancak, bu ajanları kullanmanın etkili ve güvenilir olduğu belirtilmektedir. Bu ilaçların kullanılmasıyla en sık orta ve geçici baş ağrısı (%15.8-41.7), yüzde kızarma (%10.5), dispepsi (%6.5), nazal konjesyon (%4.2) ve hipotansiyon (%2.7) görüldüğü belirtilirken (115-119) yukarıda sunulan çalışmada (115) baş ağrısı %41.7, yüzde kızarma %8.3, dispepsi %8.3, hipotansiyon %1.7 ve nazal konjesyon %3.3 olarak belirtilmiştir. Öte yandan, PDE5İ'nin retinitis pigmentozalı ve nitrat kullanan olgularda kontrendike olduğu unutulmamalıdır. Multipl sistem atrofisi olan olgular içerisinde sildenafil kullananların %50'sinde şiddetli hipotansiyon olduğu oysa bu durumun SKT ve dorsal T5 üzeri lezyonu olanlarda görülmeyeceği de belirtilmektedir.

Nörolojik hastalığı olan olgularda, ikinci sırada genellikle intrakavernoza penil enjeksiyonlar düşünülmektedir. Çok iyi bilindiği üzere bu ajanlar, cAMP sistemini aktive etmekte böylece kalsiyum girişi ve ardından düz kas relaksasyonu oluşmakta ve ereksiyon görülmektedir. İlk olarak, 1983 yılında Brindly isimli araştırmacı SKT olan 3 olguda, intrakavernoza fentolamin verilmesi ile tam ereksiyon elde edildiğini bildirmiştir (120). O tarihten sonraki çalışmalarda, alprostadil, papaverin ve fentolamin gibi ajanların MS ve SKT gibi nörolojik durumlarda etkili olduğu ortaya konulmuştur (121-129). T6 ve üzeri lezyonu olan 18 yaş üzeri toplam 31 SKT olgusunun incelendiği bir çalışmada, ilk bir yılda sildenafil 50 mg ve intrakavernoza tedavinin lezyon seviyesinden de bağımsız olarak benzer etkinlikte olduğu ortaya konulmuştur (126). Prospektif bir çalışmada ise, 36 SKT'li olan olgu intrakavernoza enjeksiyonların etkinliği açısından incelenmiştir (9 tetraplejik ve 27 paraplejik hasta). Ortalama yaşları 31 olan olguların 20'sinde lezyon T10 ve üzeri iken 11 olguda T11 ve L2 arası ve bir olguda da L2 altı olarak belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda, 9 hasta hariç sonuçların olumlu olduğu 27 hastada etkili ereksiyonların sağlandığı belirtilmektedir



(130). SKT geçirmiş olgularda, denerve dokunun intrakavernoza enjeksiyonlara oldukça hassas olduğu bilinmelidir (131-135). Bundan dolayı, bu olguların %95'inde başarı sağlandığı (135-137) ve SKT olmayan olgulara göre daha düşük dozlarla (4-5 kat düşük dozlarda) tedavi edilmele-ri gerektiği bildirilmektedir. Ortalama yaşları 35.2 yıl olan Toplam 22 olgunun incelendiği bir araştırmada da intrakavernoza enjeksiyonların başarı oranı %86 olarak görülmüştür (138). Topikal olarak papaverin ve prostaglandin E1 jelin penis, skrotum ve perineye uygulanmasının nadiren ereksiyonla sonuçlandığı gösterilmiştir (139,140) Yine, intraüretral prostaglandin E1 (alprostadil) kullanımının yeterli etkinlikte olmadığı gösterilmiştir (141). T6 ve üzerinde lezyonu olan olgularda intraüretral PG ve PDE5İ verilmesi sonrası hipoatansif etkiler daha belirgin olacağı için dikkatli olunmalıdır. İntrakavernoza enjeksiyonların çok etkili olmasına rağmen daha düşük dozlarda verilmesi gerektiği tekrar tekrar vurgulanmaktadır (142,143). Ancak, bu tedavilerin uygulanmasındaki en önemli sorunlardan birisi uzun dönem kullanımlarının sağlanamamasıdır. Nörojenik ED'de, intrakavernoza PGE-1'in etkinliğinin incelendiği bir çalışmada 27 olgunun incelenmesi sonrası bütün olgularda anlamlı ereksiyon elde edilmesine rağmen olguların %40'ı programı bırakmıştır (144). İntrakavernoza tedavi, olguların doğal ereksiyon istemeleri, uygulama zorlukları ya da invaziv olması gibi nedenlerle uzun dönemde terk edilmektedirler.

Her ne kadar intrakavernoza penil enjeksiyonlar daha etkin olsa da nörolojik ED'si olanlarda bir diğer seçenek vakum ereksiyon cihazıdır (VED). ED ve SKT'si olan olgular sildenafil alanlar, intrakavernoza tedavi alanlar ve VED alanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Bu gruplar içerisinde intrakavernoza tedavi alanlar ile VED alanlar daha sonra sildenafil tedavisine yönlendirilmişlerdir. Olguların %90'ı sildenafil ve intrakavernoza enjeksiyon tedavisi sonrası ereksiyon kalitesindeki artıştan memnun olduklarını belirtmişlerdir. VED kullananların ise %70'i memnuniyet belirtmişlerdir. Bu olgular içerisinde 14 olgu sildenafil kullanımını tercih etmiştir. Hastalar daha doğal bir ereksiyonu istedikleri için VED'e sıcak bakmamaktadırlar (145). Bu cihazlar, peniste renk değişikliği, ısı kaybı, konforsuzluk, ejakülasyon bozukluğu ve penil hassasiyetin azalması gibi durumlara neden olabilmektedir. SKT'li hastalarda penil hassasiyet azaldığı ve ağrı hissetmeyecekleri için potansiyel iskemik komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalı ve bu-

nunla ilişkili olarak VED 30 dk'dan fazla kullanılmamalıdır. Pekçok araştırmacı, VED kullanılmasıyla %72-93 oranında ereksiyonların sağlandığını göstermiştir (146-150). Vakum ereksiyon cihazının kullanılması ile erkeklerin %93'ünün 3. ay sonunda memnun oldukları bu oranın 6. ayda %41'lere gerilediği görülmektedir. Spinal kord hasarı olan nörojenik ED'li toplam 32 olgudan 6'sı tedaviyi reddetmiş 4 olgu komplikasyonlar nedeniyle bırakmıştır (Ekimoz, peteşi, motivasyon bozukluğu) (151). İntrakavernoza tedaviler gibi VED kullanılması da invaziv olması ya da hastalar tarafından doğal ereksiyonun istenmesi nedenleriyle terk edilmektedirler.

Sakral anterior bölgenin elektriksel stimülasyonu ve penil protezler diğer seçeneklerdir (152,153). Toplam 363 olgunun incelendiği 5 çalışmada, penil protezlerin başarılı olduğu komplikasyon oranlarının ise %10 civarında saptandığı belirtilmiştir. Bir çalışmada, SKT'li olgularda erozyon ve enfeksiyona bağlı olarak olguların %25'inde protezin alındığı belirtilmektedir (154) Enfeksiyon ve doku reaksiyonları SKT'li olgularda penil protez sonrası diğer popülasyona göre daha fazla saptanmıştır (155-158) Vazomotor ve sensöryel duyunun kaybı ve sık üriner enfeksiyonlar, diğer popülasyona göre SKT'li olgulardaki operasyon riskini oluşturmaktadır (158). 1980 ve 1996 yılları arasında, ortalama yaşları 40.8 yıl olan 245 nörolojik ED'li erkek olguya (188 paraplejik, 57 kuadraplejik) penil protez takılmıştır. Bu olgulardaki sonuçların güvenli (%82.6) ve kabul edilebilir olduğu belirtilse de 43 olguda teknik nedenlere bağlı olarak revizyon gerektiği belirtilmiştir (159).

Berg ve arkadaşları, lomber disk hernisi tedavisi sonrası azalan bel ağrısı ile seksüel yaşam kalitesinin arttığını bildirmişlerdir (160). Yine bir başka araştırmada, bel ağrısı ile birlikte olan hafif ED'nin lomber disk cerrahisi sonrası düzeldiği bildirilmektedir. Buna karşın, Doğan ve arkadaşları, kauda ekuina sendromuna neden olan lomber disk hernili olguları inceledikleri çalışmalarında bir olgudaki cinsel işlev bozukluğunun ameliyat sonrası düzelmediğini bildirmişlerdir (161). Ortalama yaşları 41.4 yıl olan toplam 43 olgunun incelendiği bir araştırmada ise erkeklerin %55'inin sırt ağrısının başlamasından sonra ED yaşadığı bu olgularda, sıklıkla azalmış cinsel istek (%18), erken ejakülasyon ve ED olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmada, cinsel ilişki sıklığı ve kalitesinin olguların %78'inde operasyon sonrası arttığı belirtilmektedir (162). Olgu sunumu şeklindeki bir çalışmada, 15 yıl boyunca ED'si olan

bir hastanın bu yakınmalarının 35 yaşında yapılan operasyonla düzeldiği belirtilmektedir (163). Benzer sonuçlar, pek çok çalışmada bildirilmiştir (164). Herniye bağlı olarak cerrahi tedavi uygulanan hastalardan ileri derecede ED'si olanlardaki geri dönüş oranı istenilen düzeyde olmayabilir (4). Cerrahi tedaviyi saymazsak ilk basamak tedavi olarak hastalara PDE5İ'lerinin verilmesi önerilmektedir. Oral tedaviler, dekompresyon cerrahisi öncesinde ve sonrasında da ereksiyonların daha erken kazanılması açısından düşünülmelidirler (165-167). Konservatif tedavilere veya ilaç tedavilerine rağmen şikayetleri geçmeyen hastalarda dekompresyon cerrahisi de uygulansa penil doku seviyesinde bir fibroz geliştiğinden penil protez uygulamaları etkin bir şekilde kullanılabilir.

PH'da santral dopaminerjik nöronların depleasyonu sözkonusu olduğu için dopaminerjik agonistlerin ya da nitrik/siklik guanozin monofosfat/PDE5 yolunun uyarılmasının PH'daki ED tedavisinde etkili olabileceği, PH ve ED olan olgularda, başlangıçta dopaminerjik agonistlerin kullanılması gerektiği bildirilmektedir (168). D2 benzeri selektif dopaminerjik agonist olan apomorfinin dopaminerjik reseptörleri uyardığı paraventriküler nükleusta bulunan oksitosinerjik nöronları aktive ettiği düşünülmektedir. Beyindeki A11 hücre gruplarındaki dopamin uyarılarının spinal korda olan projeksiyonları ile spinal korddaki intrinsik dopaminerjik innervasyon, apomorfinin spinal kord seviyesinde de etkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, sistemik olarak verilen ve ereksiyonları arttıran apomorfinin etkisinin intraventriküler olarak verilen oksitosin ile azaltıldığı gösterilmiştir. Bu durum, dopamin reseptör stimülasyonunun oksitosin salınımını arttırdığını santral seviyede göstermektedir. Giuliano ve arkadaşları, intravenöz ve intratekal olarak verilen apomorfinin ratlarda intrakavernozal basınca olan etkisini araştırmışlardır (169). Apomorfinin korpus kavernoza doku örneklerinde periferik relaksan etki gösterdiği ve bunu D1 reseptörleri üzerinden yaptığı anlaşılmaktadır.

Pergolid Mesilat, ergolinik dopamin agonisti olup doğal dopamine göre hD altıtipi dopamin reseptörlerine daha yüksek afinite göstermektedir. Bu ajan, ileri evre PH'da L-Dopa ile birlikte ya da başlangıç evresinde tek başına verilebilmektedir. Pergolid mesilatın hipotalamusun PVN'da dopaminerjik reseptör alt tiplerine etki ederek ED tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Prospektif bir çalışmada, Pohanka ve arkadaşları, pergolid mesilat veril-

mesinin IIEF skorlarında anlamlı iyileşmeler sağladığını bildirmişlerdir (170). Ropinirol, selektif D2 reseptör agonisti olup PH'nın motor semptomlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Apomorfinin uyardığı penil ereksiyon gibi, ropinirolünde santral D2 dopamin reseptör uyarısı ile ereksiyonları sağladığı düşünülmektedir. Castelli ve arkadaşları, özellikle 60 yaş altı olgularda bu tedavi ile PH'daki ED'nin tedavi edildiğini belirtmektedir (171). PH olan 14 olgu (Daha önce L-DOPA ve oral dopamin agonist kullananlar) incelenmiştir. Pergolid mesilatın L-DOPA'ya ilave olarak verilmesiyle PH'da erektil fonksiyonların arttığı tespit edilmiştir. Bu olgularda, pergolid mesilatın sildenafilinden daha iyi olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, bu tedaviyi alanlarda restriktif valvüler hastalık konusunda dikkatli olunmalıdır (171). Dopaminerjik ilaçlar etkili olmadığı zaman, PDE5İ'leri tedavide ikinci sıradaki ajanlar olarak düşünülmelidirler. Orta derecede PH olan (Evre I-III Hoehn-Yahr) olgular 100 mg sildenafil ve plasebo alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış olup (n=118'er olgu) IIEF skorları PH ve plaseboda sırası ile  $22.6 \pm 4.6$  ve  $14.8 \pm 4.2$  şeklinde anlamlı olarak artmıştır (172). Raffaele ve arkadaşları, PH'daki depresif olgularda, sildenafil sitrat kullanılmasıyla ereksiyonların %85 oranında düzeldiğini depresif yakınmaların ise %75 oranında gerilediğini göstermiştir (173). Bu olgularda, sıklıkla 50 mg başlanmasına rağmen 100 mg'a ihtiyaç olmaktadır (174). PDE5İ, hipotansif hastalarda kontrendike olup multipl sistem atrofisi, atipik Parkinson ve asemptomatik postüral hipotansiyonda dikkat edilmesi gerekmektedir. Erken dönemdeki PH ve multisistem atrofisi hastalıklarının ayırıcı tanısı sildenafil sitrat kullanımı iki grupta belirgin farklı olacak şekilde yan etkilere neden olduğundan iyi yapılmalıdır. PH'da erken dönemde, ortostatik hipotansiyon yaygın değildir. Hipotansiyonu olan PH olgularında apomorfin bir alternatiftir. PDE5İ başarılı olmasa melanokortin içerisinden örneğin melanotan-II, bre-melanotid ve benzerlerinin kullanılabileceği belirtilmektedir. Subtalamik nükleusun derin beyin elektriksel uyarısı da ilerlemiş PH'da önemli bir alternatif olarak düşünülebilir (175,176).

PH'da kullanılan ilaçlara bağlı olarak hiperseksüalite olabileceği de bildirilmiştir (177-181). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, dopamin agonistleri alan 15 erkeğin 14'ünde hiperseksüalite olduğu bildirilmiştir (177). Bu tedavilere yanıt alınmadığı zamanlar intrakavernozal ajanlar düşünülebilir. Bu ajanların başarıları %70'in üzerin-

dedir (182). Elbette bu tedavilerin antikoagülan alanlarda kontrendike olduğunu belirtmekte fayda bulunmaktadır. İlaç kullanmak istemeyen hastalara ya da kontrendike olan hastalara vakum ereksiyon cihazı verilebilir. Yaşlı olgular da bunun kullanımı zor olsa da başarı oranları %90'ın üzerindedir. Ancak, başlangıçta %70'lerde olan memnuniyeti aylar içerisinde %30-40'lara gerilemektedir (183,184). Bu olgular da, rijiditenin erken kaybı, yerleştirme zorluğu ve elastik bandın alınması gibi sıkıntılar olabilmektedir. PH'da, testosteron yetmezliğinin ED'ye neden olabileceği bilinmektedir (185). Eğer testosteron yetmezliği varsa bu eksikliğin antidepresan, anksiyolitik ve dopaminerjik ajanlarla tedavi edilemeyeceği akılda tutulmalıdır.

Kavernozal sinir hasarı sonrası programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozisin olduğu bilinmektedir. Bu durum, doku kaybı ve fibroze yol açmaktadır (186). Klinisyenler, radikal prostatektomi sonrası peniste volüm kaybı olduğunu ve bununda programlı hücre ölümü ile ilişkili olabileceğini düşünmektedirler (187). İmmünofilinlerin kavernozal sinir hasarına bağlı ED tedavisinde yeni bir alternatif olabileceği bildirilmektedir. İmmünofilinlerin pek çok nörotansmitterin salınımını düzenlediği ve NO formasyonunu etkilediği belirtilmektedir. İmmünosupresif immünofilin ligandlarından FK506 (FK) ve rapamisin (Rapa)'in kavernozal sinir hasarı oluşturulan ratlarda ereksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca, bFGF ve FK506 kombinasyonunun siyatik sinir hasarı oluşturulan ratlarda erken sinir büyümesini sağladığı gösterilmiştir. Gerçektende, immünofilinlerin prostat ve peniste sinirlerde gösterilmesi kavernozal sinir rejenerasyonunda önemli olduğunu göstermektedir. Buna göre, FK506 gibi yapılar radikal prostatektomi sonrası ED'yi spesifik reseptör mekanizmaları üzerinden etkileyebilmektedir (188). Ayrıca, immünosupresif olmayan GPI-1046'nın ratlarda siyatik hasar sonrası akson ve myelinlerin rejenerasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Sinir rejenerasyonunu arttıran pek çok maddenin kavernozal sinir hasarı sonrası uygulanabileceği düşünülebilir (189). Platelet-rich plasma (PRP), kavernozal sinir hasarı oluşturulan ratlarda sinir rejenerasyonu için ümit veren bir başka yapıdır. Kavernozal sinir hasarı oluşturulmasından 4 hafta sonra ereksiyonların

bu ajanı verilen grupta arttığı, histolojik olarakta kavernozal sinirde myelinize aksonların anlamlı olarak korunduğu, apoptotik indeksin düştüğü gösterilmiştir. Yine TGF- $\beta$ 1'in kavernozal dokuda azaldığı gösterilmiştir (190).

Son yıllarda beyin kaynaklı nörotropik faktör'ün (BDNF) kavernozal sinir hasarı oluşturulan ratlarda başarı ile kullanıldığı görülmektedir. Bu yapılar, sinir rejenerasyonunu özellikle Janus kinaz [(JAK)/signal transducer ve activator of transcription (STAT)] yolu üzerinden yapmaktadır (191). Sonic hedgehog peptid (SHH)'de kavernozal sinir hasarı oluşturulan ratlarda ereksiyonu düzeltmek için kullanılmıştır. Bu ajanın kullanılmasıyla apoptozisin 1. haftanın sonunda %16 oranında azaldığı gösterilmiştir (192). Toplam 36 ratın incelendiği bir çalışmada, kavernozal sinirleri eksize edilen ratlara otolog venöz greft uygulanması sonrası apomorfinle yapılan uyarılara anlamlı cevapların alındığı (%58) belirtilmektedir. Buna göre yapılan ven greftinin kavernozal sinir rejenerasyonu için kılavuz kanal özelliği sağladığı belirtilmektedir (193).

Gen tedavisi ED tedavisinde 1990'lı yılların sonunda uygulanmaya başlanmıştır. İnsan çalışmalarında, FK506 ve GPI-1046 kullanılmıştır. Değişik çalışmalarda BDNF, VEGF, iNOS ve eNOS and ereksiyonu arttırmak için kullanılmaktadır. Örneğin BDNF enjeksiyonları sonrası immünohistokimyasal çalışmalara göre NOS (+) sinir liflerinin sayısının ratlarda arttığı gösterilmiştir. Elbette bu tedavinin özellikle radikal prostatektomi sonrası kavernozal sinir hasarı olan olgularda yararlı olacağı akla gelmektedir (194-195).

DM'lü hastalarda periferik nöropati görülebilmektedir. Hayvan çalışmalarında PDE5İ'lerinin düşük konsantrasyonlarda streptozotosin ile DM oluşturulan ratlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Patil ve arkadaşları, PDE5İ'lerinin diabetik nöropatide etkili olduğunu belirtmişlerdir (196). Bu patolojide pratikte isteğe bağlı olarak alınan dozun yeterli olamayabileceği belirtilmektedir. Hackett, diabetik polinöropatili bir olguda 100 mg 4-5 günlük sildenafilin anlamlı düzelmeler sağladığını göstermiştir (197). Yine bir çalışmada, tadalafil ve vardenafilin diabetik nöropatide IIEF skorlarını 12.6 $\pm$ 6.8'den 19.6 $\pm$ 9.0'a yükselttiği gösterilmiştir (P<0.001) (198).

## Kaynaklar

1. NIH consensus conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. JAMA 1993;270:83-90.
2. Akkus E, Kadioglu A, Esen A. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population based study. Eur Urol. 2002;41(3):298-304.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994;151(1):54-6.

4. Biri H, Tunç L. Erektile disfonksiyon için risk faktörleri. *Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı Kitabı*. Editörler: Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Çayan S, Kendirci M. Acar Matbaacılık, İstanbul: 2004. 125-35.
5. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. *Campbell's Urology*. Editors: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein EJ. Seventh edition. 1998. 1157-74.
6. Lue TF. Neurogenic erectile dysfunction. *Clin Auton Res*. 2001;11:285-94.
7. Lincoln TM. Cyclic GMP and mechanism of vasodilatation. *Pharmacol Ther*. 1989;41:479-502.
8. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 2):7:445-75.
9. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342:1802-13.
10. Schmid DM, Hauri D, Schurch B. Nocturnal penile tumescence and rigidity (NPT) findings in spinal cord injured men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2004;16(5):433-40.
11. McKenna KE. Central control of penile erection. *Int J Impot Res*. 1998;10 Suppl 1:25-34.
12. Linsenmeyer TA. Treatment of erectile dysfunction following spinal cord injury. *Curr Urol Rep*. 2009;10(6):478-84.
13. Schmid CM, Schurch B, Hauri D. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Eur Urol*. 2000;38(2):184-93.
14. Courtois FJ, Charvier KF, Leriche A, Raymond DP. Sexual function in spinal cord injury men. I. Assessing sexual capability. *Paraplegia*. 1993;31(12):771-84.
15. Wespes E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Moncada I, Salonia A, Vardi Y. EAU Guidelines on male sexual dysfunction. 2013;6-7.
16. Anafarta K. Erkek cinsel işlev bozuklukları. *Temel Üroloji Kitabı*. Editörler: Anafarta K, Bedük Y, Arkan N. 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi. 2007:1013-52.
17. Sharpe G, Price SE, Last A, Thompson RJ. Multiple sclerosis in island populations: prevalence in the Bailiwicks of Guernsey and Jersey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(1):22-6.
18. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, Weill A. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*. 2010;133(7):1889-1899.
19. Bakke A, Myhr KM, Grønning M, Nyland H. Bladder, bowel and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis--a cohort study. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1996;179:61-6.
20. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, Hussain IF, Stecher VJ, Sweeney M. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):700-5.
21. Hennessey A, Robertson NP, Swinger R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999;246(11):1027-32.
22. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler*. 2006;12(2):209-14.
23. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler*. 1999;5(6):418-27.
24. Keller JJ, Liang YC, Lin HC. Association between multiple sclerosis and erectile dysfunction: a nationwide case-control study. *J Sex Med*. 2012;9(7):1753-9.
25. Salinas Casado J, Virseda Chamorro M, Saenz de Tejada I, Allona Almagro A, Ramírez Fernández JC, Litton Muñoz M. New contributions of the usefulness of electromyography of cavernous bodies in the diagnosis of erectile dysfunction. *Arch Esp Urol*. 2003;56(1):61-8.
26. Jiang J, He Y, Jiang R. Ultrastructural changes of penile cavernous tissue in multiple sclerotic rats. *J Sex Med*. 2009;6(8):2206-14.
27. Yang CC, Bowen JD, Kraft GH, Uchio EM, Kromm BG. Physiologic studies of male sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2001;7(4):249-54.
28. Luo H, Jiang R. Multiple sclerosis and erectile dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2009;15(1):56-9.
29. Hultling C, Giuliano F, Quirk F, Peña B, Mishra A, Smith MD. Quality of life in patients with spinal cord injury receiving Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of erectile dysfunction. *Spinal Cord*. 2000;38(6):363-70.
30. Utida C, Truzzi JC, Bruschini H, Simonetti R, Cedenho AP, Srougi M, Ortiz V. Male infertility in spinal cord trauma. *Int Braz J Urol*. 2005;31(4):375-83.
31. Bennett CJ, Seager SW, Vasher EA. Sexual dysfunction and electroejaculation in men with spinal cord injury: Review. *J Urol*. 1988;139(3):453-57.
32. Ramos AS, Samsó JV. Specific aspects of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Int J Impot Res*. 2004;16 Suppl 2:42-5.
33. Deforge D, Blackmer J, Garrity C, Yazdi F, Cronin V, Barrowman N, Fang M, Mamaladze V. Male erectile dysfunction following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord*. 2006;44(8):465-73.
34. Benevento BT, Sipski ML. Neurogenic bladder, neurogenic bowel, and sexual dysfunction in people with spinal cord injury. *Phys Ther*. 2002;82(6):601-12.
35. Alexander CJ, Sipski ML, Findley TW. Sexual activities, desire, and satisfaction in males pre- and post-spinal cord injury. *Arch Sex Behav*. 1993;22(3):217-28.
36. Kreuter M, Sullivan M, Sjösteen A. Sexual adjustment after spinal cord injury (SCI) focusing on partner experiences. *Paraplegia*. 1994;32(4):225-35.
37. Sjögren K, Egberg K. The sexual experience in younger males with complete spinal cord injury. *Scand J Rehabil Med Suppl*. 1983;9:189-94.
38. Tsuji I, Nakajima F, Morimoto J, Nounaka Y. The sexual function in patients with spinal cord injury. *Urol Int*. 1961;12:270-80.
39. Brackett NL, Nash MS, Lynne CM. Male fertility following spinal cord injury: facts and fiction. *Phys Ther*. 1996;76(11):1221-31.
40. Sánchez Ramos A, Vidal J, Jáuregui ML, Barrera M, Recio C, Giner M, Toribio L, Salvador S, Sanmartín A. Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil for erectile dysfunction in patients with different spinal cord injuries. *Spinal Cord*. 2001;39(12):637-43.
41. Comarr AE, Gunderson BB. Sexual function in traumatic paraplegia and quadriplegia. *Am J Nurs*. 1975;75(2):250-5.
42. Doherty JG, Burns AS, O'Ferrall DM, Ditunno JF. Prevalence of upper motor neuron vs lower motor neuron lesions in complete lower thoracic and lumbar spinal cord injuries. *J Spinal Cord Med*. 2002;25(4):289-92.
43. Linsenmeyer TA. Evaluation and treatment of erectile dysfunction following spinal cord injury: a review. *J Am Paraplegia Soc*. 1991;14(2):43-51.
44. Courtois FJ, Charvier KF, Leriche A, Raymond DP. Sexual function in spinal cord injury men. I. Assessing sexual capability. *Paraplegia*. 1993;31(12):771-84.
45. Chéhenne C, Bahrami S, Denys P, Clément P, Bernabé J, Giuliano F. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured patients. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):507-26.
46. Ottenweller JE, Li MT, Giglio W, Anesetti R, Pogach LM, Huang HF. Alteration of follicle-stimulating hormone and testosterone regulation of messenger ribonucleic acid for Sertoli cell proteins in the rat during the acute phase of spinal cord injury. *Biol Reprod*. 2000;63(3):730-5.
47. Huang HF, Linsenmeyer TA, Anesetti R, Giglio W, Ottenweller JE, Pogach L. Suppression and recovery of spermatogenesis following spinal cord injury in the rat. *J Androl*. 1998;19(1):72-80.
48. Lee S, Miselis R, Rivier C. Anatomical and functional evidence for a neural hypothalamic-testicular pathway that is independent of the pituitary. *Endocrinology*. 2002;143(11):4447-54.
49. Anderson KD, Borisoff JF, Johnson RD, Stiens SA, Elliott SL. Long-term effects of spinal cord injury on sexual function in men: implications for neuroplasticity. *Spinal Cord*. 2007;45(5):338-48.
50. Cardoso FL, Savall AC, Mendes AK. Self-awareness of the male sexual response after spinal cord injury. *Int J Rehabil Res*. 2009;32:294-300.
51. Kreuter M, Sullivan M, Sjösteen A. Sexual adjustment after spinal cord injury (SCI) focusing on partner experiences. *Paraplegia*. 1994;32(4):225-35.
52. Jeon SW, Yoo KH, Kim TH, Kim JI, Lee CH. Correlation of the erectile dysfunction with lesions of cerebrovascular accidents. *J Sex Med*. 2009;6(1):251-6.
53. Bener A, Al-Hamaq AO, Kamran S, Al-Ansari A. Prevalence of erectile



- dysfunction in male stroke patients, and associated co-morbidities and risk factors. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):701-8.
54. Kasımcıan O, Kaptan H. Lomber Disk Hernisinde Spontan Regresyon. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:422-4.
  55. Braun M, Sommer F, Lehmacher W, Raible A, Bondarenko B, Engelmann U. Erectile dysfunction. Are interdisciplinary diagnosis and therapy necessary?. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(4):131-6.
  56. Dzierżanowski M, Dzierżanowski M, Wrzecion K, Słomko W, Radzimińska A, Kaźmierczak U. Discopathy of the lumbar-sacral segment and its influence on sexual dysfunction. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22:93-100.
  57. Qian J, Tian Y, Hu JH. Clinical study of cervical spondylosis and male erectile dysfunction. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90(47):3368-70.
  58. Kirchhof K, Apostolidis AN, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res*. 2003;15(4):293-8.
  59. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):371-4.
  60. Papatsonis AG, Deliveliotis C, Singer C, Papapetropoulos S. Erectile dysfunction in Parkinson's disease. *Urology*. 2006;67(3):447-51.
  61. Giammusso B, Raffaele R, Vecchio I, Giammona G, Ruggieri M, Nicoletti G, Malaguarnera M, Rampello L, Nicoletti F. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in elderly depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2002;8:157-63.
  62. Hand A, Gray WK, Chandler BJ, Walker RW. Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(3):172-6.
  63. Jacobs H, Vieregge A, Vieregge P. Sexuality in young patients with Parkinson's disease: a population based comparison with healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(4):550-2.
  64. Koller WC, Vetere-Overfield B, Williamson A, Busenbark K, Nash J, Parrish D. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13(5):461-3.
  65. Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(6):480-6.
  66. Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Antony G, Fimmers R, Spottke A, Oertel WH, Deuschl G. Autonomic dysfunction in 3414 Parkinson's disease patients enrolled in the German Network on Parkinson's disease (KNP e.V.): the effect of ageing. *Eur J Neurol*. 2007;14(12):1405-8.
  67. Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J, Ackerman M. Sexual function in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(10):942.
  68. Hobson P, Islam W, Roberts S, Adhiyaman V, Meara J. The risk of bladder and autonomic dysfunction in a community cohort of Parkinson's disease patients and normal controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;10(2):67-71.
  69. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Glasser DB, Logroscino G, Rimm EB, Ascherio A. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2007;166(12):1446-50.
  70. Kotková P, Weiss P. Psychiatric factors related to sexual functioning in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(4):419-24.
  71. Lucon M, Pinto AS, Simm RF, Haddad MS, Arap S, Lucon AM, Barbosa ER. Assessment of erectile dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3A):559-62.
  72. Balami J, Robertson D. Parkinson's disease and sexuality. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2007;68(12):644-7.
  73. Wielinski CL, Varpness SC, Erickson-Davis C, Paraschos AJ, Paraschos SA. Sexual and relationship satisfaction among persons with young-onset Parkinson's disease. *J Sex Med*. 2010;7(4 Pt 1):1438-44.
  74. Bronner G. Sexual problems in Parkinson's disease: the multidimensional nature of the problem and of the intervention. *J Neurol Sci*. 2011;15:310(1-29):139-43.
  75. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Loss of libido in Parkinson's disease. *J Sex Med*. 2009;6(4):1024-31.
  76. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;8(3):193-7.
  77. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol*. 2002;59(5):807-11.
  78. Celikel E, Ozel-Kizil ET, Akbostanci MC, Cevik A. Assessment of sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2008;15(11):1168-72.
  79. Meco G, Rubino A, Caravona N, Valente M. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(6):451-6.
  80. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:924605.
  81. Bronner G, Vodusek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(6):375-83.
  82. Castelli L, Perozzo P, Genesia ML, Torre E, Pesare M, Cinquepalmi A, Lanotte M, Bergamasco B, Lopiano L. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1260-4.
  83. Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy with reduced morbidity: an anatomic approach. *NCI Monogr*. 1988;7:133-7.
  84. Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA. Nerve sparing radical prostatectomy: a different view. *J Urol*. 1995;154(1):145-9.
  85. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 1999;162(2):433-8.
  86. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol*. 1991;145(5):998-1002.
  87. Soleimani M, Hosseini SY, Aliasgari M, Dadkhah F, Lashay A, Amini E. Erectile dysfunction after prostatectomy: an evaluation of the risk factors. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(4):277-81.
  88. Mishriki SF, Grimsley SJ, Lam T, Nabi G, Cohen NP. TURP and sex: patient and partner prospective 12 years follow-up study. *BJU Int*. 2012;109(5):745-50.
  89. Choi SB, Zhao C, Park JK. The effect of transurethral resection of the prostate on erectile function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol*. 2010;51(8):557-60.
  90. Ballard JL, Abou-Zamzam AM Jr, Teruya TH, Harward TR, Flanagan DP. Retroperitoneal aortic aneurysm repair: long-term follow-up regarding wound complications and erectile dysfunction. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(2):195-9.
  91. Veroux P, D'Arrigo G, Veroux M, Giaquinta A, Lomeo A. Sexual dysfunction after elective endovascular or hand-assisted laparoscopic abdominal aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40(1):71-5.
  92. Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *Diabetes Complications*. 2011;25(2):129-36.
  93. Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2009;181(1):252-8.
  94. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, Hussain IF, Stecher VJ, Sweeney M. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):700-5.
  95. Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD009427. doi: 10.1002/14651858.CD009427.
  96. Lombardi G, Nelli F, Celso M, Mencarini M, Del Popolo G. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature. *J Sex Med*. 2012;9(4):970-85.
  97. Shin TY, Ryu JK, Jin HR, Piao S, Tumurbaatar M, Yin GN, Shin SH, Kwon MH. Increased cavernous expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 and activation of the Smad signaling pathway affects erectile dysfunction in men with spinal cord injury. *J Sex Med*. 2011;8(5):1454-62.
  98. Derry FA, Dinsmore WW, Fraser M, Gardner BP, Glass CA, Maytom MC, Smith MD. Efficacy and safety of oral sildenafil (Viagra) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology*.

- 1998;51(6):1629-33.
99. Ergin S, Gunduz B, Ugurlu H, Sivrioglu K, Oncel S, Gok H, Erhan B, Levendoglu F, Senocak O, Schmid DM. A placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose, two-way crossover study to evaluate the efficacy and safety of sildenafil in men with traumatic spinal cord injury and erectile dysfunction. *J Spinal Cord Med.* 2008;31(5):522-31.
  100. Giuliano F, Sanchez-Ramos A, Löchner-Ernst D, Del Popolo G, Cruz N, Leriche A. Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction following spinal cord injury. *Arch Neurol.* 2007;64(11):1584-92.
  101. Lombardi G, Macchiarella A, Cecconi F, Del Popolo G. Efficacy and safety of medium and long-term tadalafil use in spinal cord patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6(2):535-43.
  102. Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, Montorsi F, Kim ED, Finkbeiner AE, Pommerville PJ. Vardenafil Study Group. Vardenafil improves ejaculation success rates and self-confidence in men with erectile dysfunction due to spinal cord injury. *Spine.* 2008;33(7):709-15.
  103. Derry F, Hultling C, Seftel AD, Sipki ML. Efficacy and safety of sildenafil citrate (Viagra) in men with erectile dysfunction and spinal cord injury: a review. *Urology.* 2002;60(2 Suppl 2):49-57.
  104. Serarslan Y, Yönden Z, Ozgiray E, Oktar S, Güven EO, Söğüt S, Yılmaz N, Yurtseven T. Protective effects of tadalafil on experimental spinal cord injury in rats. *J Clin Neurosci.* 2010;17(3):349-52.
  105. Lombardi G, Macchiarella A, Cecconi F, Del Popolo G. Ten-year follow-up of sildenafil use in spinal cord-injured patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6(12):3449-57.
  106. Khorrami MH, Javid A, Moshtaghi D, Nourimahdavi K, Mortazavi A, Zia HR. Sildenafil efficacy in erectile dysfunction secondary to spinal cord injury depends on the level of cord injuries. *Int J Androl.* 2010;33(6):861-4.
  107. Lombardi G, Macchiarella A, Cecconi F, Del Popolo G. Ten years of phosphodiesterase type 5 inhibitors in spinal cord injured patients. *J Sex Med.* 2009;6(12):1248-58.
  108. Ethans KD, Casey AR, Schryvers OI, MacNeil BJ. The effects of sildenafil on the cardiovascular response in men with spinal cord injury at or above the sixth thoracic level. *J Spinal Cord Med.* 2003;26(3):222-6.
  109. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 2):1197-203.
  110. Farooq MU, Naravetla B, Moore PW, Majid A, Gupta R, Kassab MY. Role of sildenafil in neurological disorders. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31(6):353-62.
  111. Carosa E, Martini P, Brandetti F, Di Stasi SM, Lombardo F, Lenzi A, Jannini EA. Type V phosphodiesterase inhibitor treatments for erectile dysfunction increase testosterone levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(3):382-6.
  112. Hatzichristou DG. Sildenafil citrate: lessons learned from 3 years of clinical experience. *Int J Impot Res.* 2002;14 Suppl 1:43-52.
  113. Palmer JS, Kaplan WE, Firlit CF. Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 2):958-61.
  114. Palmer JS, Kaplan WE, Firlit CF. Erectile dysfunction in spina bifida is treatable. *Lancet.* 1999;354(9173):125-6.
  115. Rizio N, Tran C, Sorenson M. Efficacy and satisfaction rates of oral PDE5is in the treatment of erectile dysfunction secondary to spinal cord injury: a review of literature. *J Spinal Cord Med.* 2012;35(4):219-28.
  116. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1998;10(2):69-73.
  117. Monga M, Bernie N, Rajasekaran M. Male infertility and erectile dysfunction in spinal cord injury: a review. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(10):1331-9.
  118. Soler JM, Prevaire JG, Denys P, Chartier-Kastler E. Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord-injured men. *Spinal Cord.* 2007;45(2):169-73.
  119. Brindley GS. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psych.* 1983;143:332.
  120. Brindley GS. Maintenance treatment of erectile impotence by cavernosal unstriated muscle relaxant injection. *Br J Psychiatry.* 1986;149:210-5.
  121. Virag R, Nollet F, Greco E, Shoukry K. Dynamic echography of the penis in the follow-up of impotent patients treated with intracavernous injections. *Br J Urol.* 1993;72(5 Pt 2):809-16.
  122. Beretta G, Zanollo A, Fanciullacci F, Catanzaro F. Intracavernous injection of papaverine in paraplegic males. *Acta Eur Fertil.* 1986;17(4):283-4.
  123. Dinsmore WW, Alderdice DK. Vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate administered by autoinjector in the treatment of patients with erectile dysfunction resistant to other intracavernosal agents. *Br J Urol.* 1998;81(3):437-40.
  124. Hirsch IH, Smith RL, Chancellor MB, Bagley DH, Carsello J, Staas WE. Use of intracavernous injection of prostaglandin E1 for neuropathic erectile dysfunction. *Paraplegia.* 1994;32(10):661-4.
  125. Zaslaw S, Nicolis C, Galea G, Britanico J, Vapnek JM. A simplified pharmacologic erection program for patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 1999;22(2):303-7.
  126. Yıldız N, Gokkaya NK, Koseoglu F, Gokkaya S, Comert D. Efficacies of papaverine and sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in early-stage paraplegic men. *Int J Rehabil Res.* 2011;34(1):44-52.
  127. Kirkeby HJ, Petersen T, Poulsen EU. 1989 Pharmacologically induced erection in patients with multiple sclerosis. *Scand J Urol Nephrol.* 1988;22(4):241-4.
  128. Fernández O. Treatment of erectile dysfunction in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 1995;23(120):320-1.
  129. Rahimi-Movaghar V, Vaccaro AR. Management of sexual disorders in spinal cord injured patients. *Acta Med Iran.* 2012;50(5):295-9.
  130. Lebib Ben Achour S, Laffont I, Boyer F, Boiteau F, Dizien O. Intracavernous injections in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injured patients: experience with 36 patients]. *Ann Readapt Med Phys.* 2001;44(1):35-40.
  131. Bodner DR, Lindan R, Leffler E. The application of intracavernous injection of vasoactive medications for erection in men with spinal cord injury. *J Urol.* 1987;138(2):310-1.
  132. Lloyd LK, Richards JS. Intracavernous pharmacotherapy for management of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Paraplegia.* 1989;27(6):457-64.
  133. Kapoor VK, Chahal AS, Jyoti SP, Mundkur YJ, Kotwal SV, Mehta VK. Intracavernous papaverine for impotence in spinal cord injured patients. *Paraplegia.* 1993;31(10):675-7.
  134. Zaslaw S, Nicolis C, Galea G, Britanico J, Vapnek JM. A simplified pharmacologic erection program for patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 1999;22(4):303-7.
  135. Bodner DR, Leffler B, Frost F. The role of intracavernous injection of vasoactive medications for the restoration of erection in spinal cord injured males: a three year follow up. *Paraplegia.* 1992;30(2):118-20.
  136. Sidi AA, Cameron JS, Dykstra DD, Reinberg Y, Lange PH. Vasoactive intracavernous pharmacotherapy for the treatment of erectile impotence in men with spinal cord injury. *J Urol.* 1987;138(3):539-42.
  137. Chao R, Clowers DE. Experience with intracavernosal tri-mixture for the management of neurogenic erectile dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(3):276-8.
  138. Earle CM, Keogh EJ, Ker JK, Cherry DJ, Tulloch AG, Lord DJ. The role of intracavernosal vasoactive agents to overcome impotence due to spinal cord injury. *Paraplegia.* 1992;30(4):273-6.
  139. Bodner DR, Haas CA, Krueger B, Seftel AD. Intraurethral alprostadil for treatment of erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *Urology.* 1999;53(1):199-202.
  140. Vidal J, Curcoll L, Roig T, Bagunyá J. Intracavernous pharmacotherapy for management of erectile dysfunction in multiple sclerosis patients. *Rev Neurol.* 1995;23(120):269-71.
  141. Hirsch IH, Smith RL, Chancellor MB, Bagley DH, Carsello J, Staas WE. Use of intracavernous injection of prostaglandin E1 for neuropathic erectile dysfunction. *Paraplegia.* 1994;32(10):661-4.
  142. Kimoto Y, Iwatsubo E. Penile prostheses for the management of the neuropathic bladder and sexual dysfunction in spinal cord injury patients: long term follow up. *Paraplegia.* 1994;32(5):336-9.
  143. Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, Fowler CJ. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain.* 1994;117(Pt 6):1303-10.
  144. Zasler ND, Katz PG. Synergist erection system in the management of impotence secondary to spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70(9):712-6.
  145. Denil J, Ohl DA, Smythe C. Vacuum erection device in spinal cord



- injured men: patient and partner satisfaction. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(8):750-3.
146. Temeltas G, Dagci T, Evren V, Lekili M. Effects of neuronal and glial restricted precursor cells transplantation on erectile function after experimentally induced spinal cord injury. *J Sex Med.* 2009;6(12):3265-73.
  147. Moemen MN, Fahmy I, AbdelAal M, Kamel I, Mansour M, Arafa MM. Erectile dysfunction in spinal cord-injured men: different treatment options. *Int J Impot Res.* 2008;20(2):181-7.
  148. Seckin B, Atmaca I, Ozgok Y, Gokalp A, Harmankaya C. External vacuum device therapy for spinal cord injured males with erectile dysfunction. *Int Urol Nephrol.* 1996;28(2):235-40.
  149. Smith EM, Bodner DR. Sexual dysfunction after spinal cord injury. *Urol Clin North Am.* 1993;20(3):535-42.
  150. Brindley GS, Rushton DN. Long-term follow-up of patients with sacral anterior root stimulator implants. *Paraplegia.* 1990;28(8):469-75.
  151. Seckin B, Atmaca I, Ozgok Y, Gokalp A, Harmankaya C. External vacuum device therapy for spinal cord injured males with erectile dysfunction. *Int Urol Nephrol.* 1996;28(2):235-40.
  152. Van Arsdalen KN, Klein FA, Hackler RH, Brady SM. Penile implants in spinal cord injury patients for maintaining external appliances. *J Urol.* 1981;126(3):331-2.
  153. Rossier AB, Fam BA. Indication and results of semirigid penile prostheses in spinal cord injury patients: long-term followup. *J Urol.* 1984;131(1):59-62.
  154. Kabalin JN, Kessler R. 1988; Infectious complications of penile prosthesis surgery. *J Urol.* 1988;139:953-5.
  155. Dietzen CJ, Lloyd LK. Complications of intracavernous injections and penile prostheses in spinal cord injured men. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(7):652-5.
  156. Zermann DH, Kutzenberger J, Sauerwein D, Schubert J, Loeffler U. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term followup. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):1041-4.
  157. Berg S, Fritz P, Tropp H. Sex life and sexual function in men and women before and after total disc replacement compared with posterior lumbar fusion. *The Spine Journal.* 2009;9(12):987-94.
  158. Kim YD, Yang SO, Lee JK, Jung TY, Shim HB. Usefulness of a malleable penile prosthesis in patients with a spinal cord injury. *Int J Urol.* 2008;15(10):919-23.
  159. Akbaş NB, Dalbayrak S, Külcü DG, Yılmaz M, Yılmaz T, Naderi S. Assessment of sexual dysfunction before and after surgery for lumbar disc herniation. *J Neurosurg Spine.* 2010;13(5):581-6.
  160. Orlin JR, Klevmark B. Successful disc surgery after 17 years of erectile dysfunction caused by a "silent" disc protrusion. *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(1):91-3.
  161. Choy DS. Early relief of erectile dysfunction after laser decompression of herniated lumbar disc. *J Clin Laser Med Surg.* 1999;17(1):25-7.
  162. Khorrami MH, Javid A, Moshtaghi D, Nourimahdavi K, Mortazavi A, Zia HR. Sildenafil efficacy in erectile dysfunction secondary to spinal cord injury depends on the level of cord injuries. *Int J Androl.* 2010;33(6):861-4.
  163. Doğan Ş, Türkkan A, Caner B. Bel Ağrısında Acil Bir Durum: Kauda Equina Sendromu İle Kendini Gösteren Lomber Disk Hernisi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;33:141-4.
  164. Bodner DR, Leffler B, Frost F. The role of intracavernous injection of vasoactive medications for the restoration of erection in spinal cord injured males: a three year follow up. *Paraplegia.* 1992;30(2):118-20.
  165. Ferrara D, Zaslau S. Success of sildenafil treatment in neurogenic female sexual dysfunction caused by L5-S1 intervertebral disk rupture: a case report. *Int J Urol.* 2007;14(6):566-7.
  166. Alonso-Bartolomé P, Canga A, Alonso-Bartolomé P, Canga A, Vázquez-Barquero A, García-Valtuille R. Intradural lumbar disk hernia. *Neurologia.* 2001;16(4):181-4.
  167. Dzierżanowski M, Dzierżanowski M, Wrzecion K, Słomko W, Radzimińska A, Kaźmierczak U, Strojek K, Srokowski G, Gukow W. Discopathy of the lumbar-sacral segment and its influence on sexual dysfunction. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22(1):93-100.
  168. O'Sullivan JD. Apomorphine as an alternative to sildenafil in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):681.
  169. Giuliano F, Allard J, Rampin O, Droupy S, Benoit G, Alexandre L, Bernabé J. Pro-erectile effect of systemic apomorphine: existence of a spinal site of action. *J Urol.* 2002;167(1):402-6.
  170. Pohanka M, Kanovský P, Bares M, Pulkrábek J, Rektor I. Pergolide mesylate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up. *Eur J Neurol.* 2004;11(7):483-8.
  171. Castelli L, Perozzo P, Genesia ML, Torre E, Pesare M, Cinquepalmi A, Lanotte M, Bergamasco B, Lopiano L. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(9):1260-4.
  172. Safarinejad MR, Taghva A, Shekarchi B, Safarinejad SH. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of Parkinson-emergent erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Int J Impot Res.* 2010;22(5):325-35.
  173. Raffaele R, Vecchio I, Giammusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol.* 2002;41(4):382-6.
  174. Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A, Scerrati M, Albanese A. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(6):1371-4.
  175. Doshi P, Bhargava P. Hypersexuality following subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol India.* 2008;56(4):474-6.
  176. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(6):381-6.
  177. Hassan A, Bower JH, Kumar N, Matsumoto JY, Fealey RD, Josephs KA, Ahlskog JE. Dopamine agonist-triggered pathological behaviors: surveillance in the PD clinic reveals high frequencies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(4):260-4.
  178. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(4):310-6.
  179. Singh A, Kandimala G, Dewey RB Jr, O'Suilleabhain P. Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *J Clin Neurosci.* 2007;14(12):1178-81.
  180. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;15:24(11):1561-70.
  181. Dean RC, Lue TF. Neuroregenerative strategies after radical prostatectomy. *Rev Urol.* 2005;7 Suppl 2:26-32.
  182. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol.* 1996;155(3):802-15.
  183. Lagoda G, Sezen SF, Burnett AL. FK506 and rapamycin neuroprotect erection and involve different immunophilins in a rat model of cavernous nerve injury. *J Sex Med.* 2009;6(7):1914-23.
  184. Dutta TC, Eid JF. Vacuum constriction devices for erectile dysfunction: a long-term, prospective study of patients with mild, moderate, and severe dysfunction. *Urology.* 1999;54(5):891-3.
  185. Lanzetta M, Gal A, Wright B, Owen E. Effect of FK506 and basic fibroblast growth factor on nerve regeneration using a polytetrafluoroethylene chamber for nerve repair. *Int Surg.* 2003;88(1):47-51.
  186. Lin H, Yuan J, Ruan KH, Yang W, Zhang J, Dai Y, Wang R. COX-2-10aa-PGIS gene therapy improves erectile function in rats after cavernous nerve injury. *J Sex Med.* 2013;10(6):1476-87.
  187. Wu YN, Wu CC, Sheu MT, Chen KC, Ho HO, Chiang HS. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med.* 2013 Aug 16. doi: 10.1002/term.1806.
  188. Lin G, Bella AJ, Lue TF, Lin CS. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) acts primarily via the JAK/STAT pathway to promote neurite growth in the major pelvic ganglion of the rat: part 2. *J Sex Med.* 2006;3(5):821-7.
  189. Seftel AD. The effect of neural embryonic stem cell therapy in a rat model of cavernous nerve injury. *J Urol.* 2005;174(3):1045.
  190. Chen KC, Minor TX, Rahman NU, Ho HC, Nunes L, Lue TF. The additive erectile recovery effect of brain-derived neurotrophic factor combined with vascular endothelial growth factor in a rat model of neurogenic impotence. *BJU Int.* 2005;95(7):1077-80.

191. Bond C, Tang Y, Podlasek CA. Neural influences on sonic hedgehog and apoptosis in the rat penis. *Biol Reprod.* 2008;78(5):947-56.
192. Hu W, Cheng B, Liu T, Li S, Tian Y. Erectile function restoration after repair of excised cavernous nerves by autologous vein graft in rats. *J Sex Med.* 2010;7(10):3365-72.
193. Kendirci M, Gur S, Sikka SC. Gene therapy for erectile dysfunction. *Front Biosci.* 2005;10:2758-69.
194. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mehta YS, Abdel-Mageed AB, Sikka SC, Ignarro LJ, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penis improves age-related erectile dysfunction in the rat. *Int J Impot Res.* 2000;12 Supply 3:8-17.
195. Gholami SS, Rogers R, Chang J, Ho HC, Graziottin T, Lin CS, Lue TF. The effect of vascular endothelial growth factor and adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor on neurogenic and vasculogenic erectile dysfunction induced by hyperlipidemia. *J Urol.* 2003;169(4):1577-81.
196. Patil CS, Singh VP, Singh S, Kulkarni SK. Modulatory effect of the PDE-5 inhibitor sildenafil in diabetic neuropathy. *Pharmacology.* 2004;72(3):190-5.
197. Hecht MJ, Neundörfer B, Kiesewetter F, Hilz MJ. Neuropathy is a major contributing factor to diabetic erectile dysfunction. *Neurol Res.* 2001;23(6):651-4.
198. Kamenov ZA. Comparison of the first intake of vardenafil and tadalafil in patients with diabetic neuropathy and diabetic erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2011;8(3):851-64.

## Penil mondor hastalığı

Dr. Burak Özkan, Yrd. Doç. Dr. Enis Rauf Coşkuner  
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

### Giriş

Penil Mondor hastalığı penisin yüzeysel dorsal veninin trombozu veya tromboflebiti ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (1). Yüzeysel ven trombozları ilk olarak 1939 yılında Fransız cerrah Henry Mondor tarafından anterior göğüs duvarının yüzeysel venlerinde sklerozan tromboflebit olarak tanımlanmıştır (2). En çok etkilenen damarlar torokoepigastrik, lateral torasik ve superior epigastrik venlerdir. Klinik bulgular dolayısı ile genellikle posterior servikal, göğüs, aksilla ve kasık bölgelerinde gözlenmektedir (2). Braun-Falco 1955 yılında hastalığın diğer bölgeler ile birlikte penisi de tutan formunu, Helm ve Hodge ise 1958 yılında izole yüzeysel penil ven trombozunu tanımlamışlardır (3,4).

Göğüs duvarındaki yüzeysel venlerin tromboflebiti kadınlarda 3 kat daha fazla görülmekte iken, penil Mondor hastalığı insidansı %1.4'tür (5). Hastaların korku veya çekince hissetmeleri nedeniyle hekime başvurmadan kaçınmaları veya olguların yeterince tanımlanamaması, olguların daha az tanı almasına neden olmaktadır (6). Penil Mondor hastalığı genellikle 21–70 yaş arasındaki cinsel olarak aktif erkeklerde görülmektedir (5).

### Etiyoloji

Penil Mondor hastalığının etiyolojisinde kesin olmakla beraber, enteroviral enfeksiyonlar, menstrüel kan ile temas (irritan etkiye bağlı olarak), tüberküloz, sünnete bağlı oluşan skar dokuları, aşırı cinsel aktivite (cinsel ilişki veya mastürbasyon), uzun süre cinsel abstinans, travma, cinsel ilişki sırasındaki travmalar, pelvik veya eksternal genital sisteme ait cerrahi uygulamalar ve pelvis içi yerleşimli tümörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Literatürde uzun süren uçak yolculuğu, orak hücreli anemi, mesane ve prostat kanseri, metastatik pankreas kanseri ve idiyopatik durumlara bağlı olgularda bildirilmiştir (1,7). Nadir neden-

ler arasında inguinal herni onarımı ve subinguinal varikoselektomi sonrası bildirilen olgu sunumları vardır (8,9). İdiyopatik durumlar açısından protein S yetersizliği risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Protein-S, bir antitrombüs plazma proteini olarak başka bir plazma proteini olan aktive protein-C için kofaktör olarak rol oynamaktadır. Antitrombin 3, protein-C ve protein-S yetersizliği venöz trombüsler açısından önemli genetik faktörler olarak kabul edilmektedir ve idiyopatik penil ven trombüslerinde risk faktörü olarak değerlendirilebilirler (10).

Penil Mondor hastalığının bu sayılan sebepleri içinde mekanik travma en fazla suçlanan etmendir ve hastalar genellikle 24-48 saat öncesinde aşırı cinsel aktivite tarif etmektedirler. Ender olmakla beraber tespit edilen hastalarda psikolojik stres oluşturmada ve bu da cinsel fonksiyonu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle hastalığın iyi tanımlanabilmesi, hastaların cinsel yolla alınmış bir hastalıklarının olmadığı veya kanser olmadıkları konusunda onları tatmin etmek açısından önem kazanmaktadır.

### Penisin yüzeysel venöz drenajı

Penisin yüzeysel venöz sisteminin anatomisi çeşitlilik göstermektedir. Yüzeysel venöz sistem Buck fasyasının üzerinde, ciltaltı dokuda bulunmakta olup, penis gövdesi, sünnet derisi ve penisin fasyal örtülerinin drenajını sağlamaktadır. Glans veya korpus spongiosumlardan kan dönüşünü sağlamaz, ayrıca derin venöz sistem ile de bağlantısı bulunmamaktadır. Erkeklerin %70-90'ında yüzeysel venöz sistem penis kök kısmında tek bir köke bağlanmakta, batin ve skrotumun ciltaltı venleri de buraya bağlanmakta ve beraberce femoral vene veya büyük safen venin femoro-saferal bileşkesine dökülmektedir. Geri kalan %10-30 hastada yüzeysel venöz sistem eşit kalibrede olmayan 2 veya daha fazla venin aralarındaki sayıca fazla anastomoz ile birlikte her iki tarafta aynı taraftaki safen vene dökülmektedir. Tek yüzeysel dorsal ven bulunan erkeklerin

%70'inde yüzeysel dorsal ven sol safen vene, % 30'unda ise sağ safen vene dökülmektedir (11).

### Patogenez ve histopatoloji

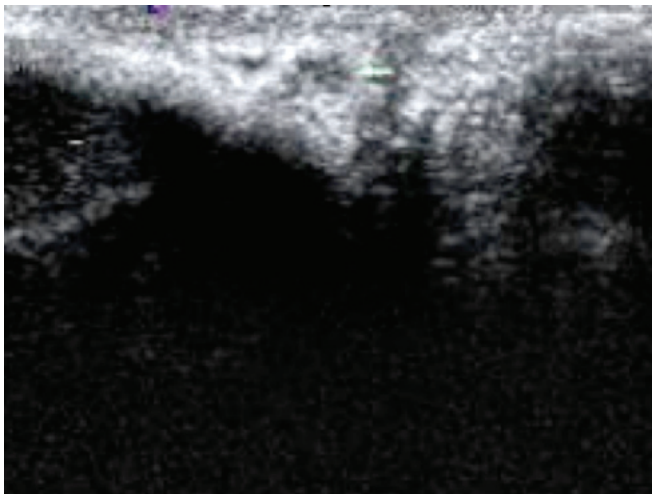
Hastalığın patogenezinde Virchow triadı rol oynamaktadır. Buna göre; damar duvar bütünlüğündeki hasar, kan akımındaki değişiklik ve kan bileşenlerindeki değişikliğe bağlı koagülasyona yatkınlık ön planda görülen oluşum mekanizmalarıdır (12). Penil vendeki gerilme ve torsiyon endotelial nekroza neden olarak koagülasyon kaskadını aktive eden tromboplastik maddelerin salınımına neden olmakta, açığa çıkan kollajen üzerine trombositler yapışarak diğer trombositlerinde yapışması için bir çekirdek görevi görmekte olduğu bildirilmektedir (13). Kumar ve arkadaşlarının penil Mondor hastalığı saptadıkları onbir hastada yaptıkları histopatolojik değerlendirmede, spesimenlerin belirginleşmiş damarlarında dolgun endotelial hücre varlığı, damar duvarındaki konnektif dokuda proliferasyon ve damar içinde trombüs saptanmıştır. Trombotik materyal olarak kırmızı kan hücreleri, trombüs ve fibrin saptanmıştır. On bir hastanın 6'sında venlerde skleroz görülürken, bir hasta da ise skleroz hem ven hemde arterde saptanmıştır. Bu spesimenlerin incelenmesinde lenfatik patoloji görülmemiştir. Perivasküler alanın incelenmesinde ise lenfosit, histiosit ve plasma hücreleri bulunmuştur (5).

Penisin dorsal veninin yüzeysel tromboflebiti 3 klinik evre halinde görülmektedir; akut, subakut ve yeniden akım evresi. Akut evre genellikle 20 - 40 yaş arası erkeklerde uzamış cinsel aktiviteyi takiben ilk 24 saat içinde gelişmektedir ve genellikle vasküler endotelial hasar nedeniyle

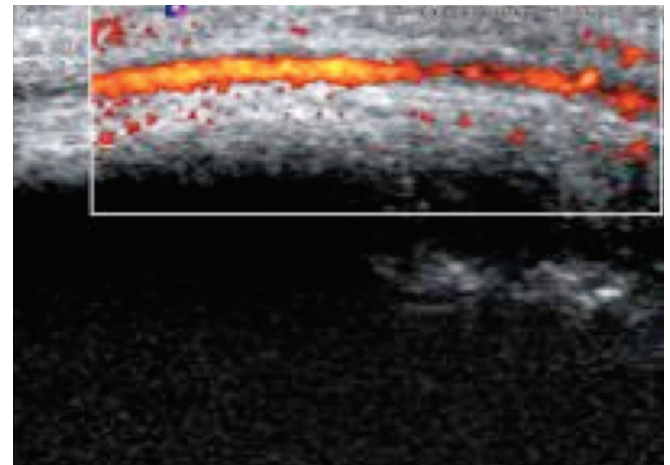
oluşur, subakut evre olarak 1. haftadan sonraki dönem tanımlanmakta, yeniden akım evresi ise trombüsün ortadan kalktığı ve kan akımının tekrar başladığı dönemdir (1).

### Tanı

Hastalığın tanısı genellikle anamnez ve fizik muayene ile konmaktadır. Lezyonların çoğu asemptomatik iken bazı erkekler özellikle ereksiyon durumunda ağrı veya rahatsızlık tarif etmektedirler. Fizik muayenede penis dorsal yüzde ve penis boyunca hissedilen ağrılı olabilen tromboze ven (penis dorsalinde sert kordon benzeri yapı) tanı koydurucudur. Lezyon sıklıkla suprapubik alana uzanım göstermekte ve değişik oranlarda epizodik veya devamlı ağrı, eritem ve şişlik, penis cildinde ödem de eşlik edebilmektedir. Fakat kesin tanının renkli Doppler ultrasonografi ile doğrulanması gerekmektedir (10). Tromboze venöz segment Doppler ultrasonografide akım sinyali içermeyen ve komprese olmayan ya da güçlükle komprese olan tübüler oluşum şeklinde izlenmektedir. Ven duvarında flebite bağlı kalınlaşma görülebilmektedir. Gri skala ve renkli Doppler ultrasonografide cihazın ayarlarının uygun şekilde yapılmaması yalancı negatif ya da pozitifliğe neden olabileceğinden inceleme parametrelerinin optimizasyonu oldukça önem kazanmaktadır (Şekil 1 ve 2) (14). Han ve arkadaşlarının yaptığı Doppler ultrasonografi çalışmasında yüzeysel dorsal venlerde akımın olmadığı trombüs varlığının yanı sıra kavernöz arterde de düşük akım, yüksek rezistans saptamışlar ve bu bulgunun da penil Mondor hastalarında ultrasonografi ile yapılan incelemede dikkate alınmasının iyi olacağını belirtmişlerdir (14). Penil Mondor hastalığı



**Şekil 1.** Transvers ultrason imajda damar lümeninde trombozla uyumlu hipoekojen oluşumlar gösterilmektedir (ok).



**Şekil 2.** Power Doppler ultrason'da longitudinal düzlemde yüzeysel dorsal vendede duvar kalınlaşması ve distal kesimde parsiyel tromboz bulguları izlenmektedir.



ğında, hastayı değerlendiren hekimin radyoloji uzmanını olası tanı açısından uyarması ve olası tanı açısından bilgilendirmesi radyoloji uzmanının nelere dikkat edeceği konusunda yönlendirmede önem kazanmaktadır. Doppler ultrasonografi aynı zamanda hastalığın takibinde de kullanılmaktadır. Ultrasonografi haricinde Manyetik Rezonans Görüntüleme'de tromboze yüzeyel dorsal ven tanısında kullanılabilir (15).

Hastalığın ayırıcı tanısında sklerozan lenfanjit ve Peyronie hastalığı düşünülmelidir. Sklerozan lenfanjitte kıvrımlı morfolojiye sahip kalınlaşmış ve dilate lenfatik damarlar izlenmektedir. Peyronie hastalığında ise tunika albuginea'da kalınlaşmaya bağlı keskin sınırlı fibrotik ve kalsifiye plaklar şeklindedir. Klinik bulguların ve hastanın anamnezinin tipik olmadığı durumlarda ayırıcı tanıyı netleştirmek ve yayılgıyı azaltmak için ultrasonografi ile dorsal venin değerlendirilmesi önem kazanmaktadır (14).

## Tedavi

Penil Mondor hastalığının tedavisi genellikle konservatif olup, semptomlar düzelene kadar cinsel ilişkiden uzak durulması önerilmektedir. Semptomlar genellikle 6-8 hafta içinde gerilemektedir. Aspirin ile oral antikoagülasyon medikal tedavide sıklıkla kullanılmakta olup, heparin veya fibrinolitik mukopolisakkarid polisülfat içeren kremlerde topikal olarak kullanılabilir. Antibiyotik kullanımı profilaksi amacıyla veya sellülit varlığında tercih edilmektedir. Antibiyotik olarak genellikle 2. kuşak sefalosporinler ile florokinolonlar tercih edilmektedir. Steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar hem ağrıyı gidermesi hem de inflamasyon sürecini yavaşlatması amacıyla kullanılabilir. Şiddetli ağrı durumunda enjeksiyon formunda lokal anestezikler (%0,5 bupivakain hidroklorid) ağırlı bölgeye uygulanabilir. Penil Mondor hastalığının tedavisinde, Nazir ve Khan günde 2 kez 50 mg diklofenak, 325 mg enterik kaplı aspirin, 2 kez

200 mg ofloksasin ve heparin içeren krem kullanmakta iken, Kartsaklis ve arkadaşları; günlük 8 mg lornoxicam, 325 mg aspirin, 500 mg sefuroksim ve heparin içeren krem kullanmaktadırlar (1,16). Konservatif tedaviye rağmen düzelmeyen olgularda veya sık tekrarlayan durumlarda cerrahi olarak trombüsün çıkarılması veya yüzeyel dorsal ven çıkarımı hastalara önerilebilir (9). Al-Mwalad ve arkadaşlarının 25 hastalık serilerinde sadece 2 hastanın konservatif tedaviye cevap vermediği ve bu hastalara trombektomi yapıldığı bildirilmiştir (10). Hastalığın kendisini sınırladığı ve tedavisinin palyatif olduğu kabul edilse de akut dönemde semptomların giderilmesi ve sürenin kısaltılması amacıyla medikal tedavi verilmesi uygun olduğu genel olarak kabul görmektedir.

## Sonuç

Penil Mondor hastalığı nadir görülen, iyi huylu ve genellikle konservatif tedavi ve/veya medikal tedavi ile iyileşen bir rahatsızlıktır. Patogenezi henüz tam aydınlatılamamıştır ancak çeşitli etiyolojik faktörler bilinmektedir. Bunlar içinde uzamış cinsel aktivite en sık görülen sebeptir. Hastalığın sıklığının yüksek olmaması tanısında zorluklara neden olabilmektedir. İyi bir anamnez ve fizik muayene ile tanı konulabilir. Ancak bunun için hastalığın bilinmesi ve akılda tutulması önem kazanmaktadır. Ayrıca ultrasonografi ile de tanı desteklenmelidir. Hastaların çoğunda 6-8 haftalık medikal tedavi ile sonuç alınmakta, çok nadir durumlarda cerrahi olarak trombektomi veya yüzeyel venin çıkarılması gerekmektedir. Yine hastaları ciddi bir rahatsızlıklarının olmadığı konusunda ikna etmek ve bilgilendirmek tedavi sürecinde yaşanabilecek bir takım olumsuzlukların önüne geçilmesine yardımcı olur. Penil Mondor hastalığına bağlı penisde herhangi bir deformite veya ereksiyon problemi oluşmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Nazir SS, Khan M. Thrombosis of the dorsal vein of the penis (Mondor's Disease): A case report and review of the literature. *Indian J Urol.* 2010; 26(3):431-433.
2. Mondor H. Tronculite sous-cutanee subaigue de la paroi thoragique antero-laterale. *Mem Acad Chir.* 1939; 65: 1271-1278.
3. Braun-Falco O. Zur Klinik, Histologie und Pathogenese der strangförmigen, oberflächlichen Phlebitiden. *Derm Wochenschr.* 1955; 132: 705-715.
4. Helm J, Hodge I. Thrombophlebitis of a dorsal vein of the penis: report of a case treated by phenylbutazone (Butazolidin). *J Urol.* 1958;79:306-307.
5. Kumar B, Narang T, Radopta BD, Gupta S. Mondor's disease of penis: a forgotten disease. *Sex Transm Infect.* 2005; 81: 480-482.
6. Conkbayır I, Yanik B, Keyik B, Hekimoğlu B. Superficial dorsal penile vein thrombosis (Mondor disease of the penis) involving the superficial external pudendal vein. *J Ultrasound Med.* 2010; 29: 1243-1245.
7. Day S, Bingham JS. Mondor's disease of the penis following a long-haul flight. *Int J STD AIDS.* 2005;16(7): 510-511.
8. Kutlay J, Genc V, Ensari C. Penile Mondor's disease. *Hernia.* 2008; 12: 557-558.
9. Arango O, Lorente JA, Nohales G, Rijo E, Bielsa O. Superficial dorsal penile vein thrombosis: a little known complication of subinguinal varicocelelectomy. *BJU Int.* 2010; 107: 95-98.
10. Al-Mwalad M, Loertzer H, Witch A, Fornara P. Subcutaneous penile vein



- thrombosis (Penile Mondor's Disease): Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Urology*. 2006; 67: 586-588.
11. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. *J Urol*. 1989; 141: 437-443.
  12. Griger DT, Angelo TE, Grisier DB. Penile Mondor's disease in a 22 year old man. *J Am Osteopath Assoc*. 2001; 101(4): 235-237.
  13. Kraus S, Ludecke G, Weidner W. Mondor's disease of the penis. *Urol Int* 2000; 64: 99-100.
  14. Han YH, Chung DJ, Kim KW, Hwang CM. Pulsed and Color Doppler sonographic findings of penile Mondor's disease. *Korean J Radiol*. 2008; 9(2): 179-181.
  15. Ozel A, Issayev F, Erturk SM, Halefoglu AM, Karpaz Z. Sonographic diagnosis of penile Mondor's disease associated with absence of a dorsal penile artery. *J Clin Ultrasound*. 2010; 38: 263-266.
  16. Kartsaklis P, Konstantinidis C, Thomas C, Tsimara M, Andreadakis S, Gekas A. Penile Mondor's Disease: a case report. *Cases Journal*. 2008;1: 411-413.

## Anejakülasyon

Prof. Dr. Ahmet Metin

Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Anejakülasyon, penisin cinsel ilişki veya masturbasyonla uyarılmasına rağmen ejakülatın uretral meatustan dışarı atılamamasıdır. Boşalma yani ejakülasyon genelde tek olay gibi görünmesine rağmen, gerçekte emisyon, ejeksiyon ve orgazm olmak üzere üç ayrı olaydır. Emisyon; genital veya serebral erotik stimulus tarafından başlatılan sempatik spinal kord refleksi olaydır ve epididim, vaz deferens, veziküloseminalis ve prostattan gelen sperm ve seminal sıvının bir dizi kontraksiyon sonucunda prostatik üretraya atılması ve burada gerginlik oluşturmaktadır. Ejeksiyon; retrograd akımı önlemek üzere mesane boynunun kapanması, bulbokavernöz, bulbosponjiöz ve diğer pelvik taban kaslarının ritmik kontraksiyonu sonucu ejakülatın üretral meatustan dışarıya atılmasıdır. Orgazm ise bulböz üretra ve aksesuar seks bezlerinin kontraksiyonu ve verumontanumdan kalkan sensorial stimulus ve posterior uretra basınç artımıyla oluşan pudental sinir sensorial stimulusunun beyine iletilmesiyle oluşan ve ejeksiyonla aynı anda gerçekleşen bir olaydır. Ejakülasyon refleksi; sensorial reseptörler ve sahalar, afferent yollar, serebral sensoriyel sahalar, serebral motor merkezler, spinal motor merkezler ve efferent yollardan ibarettir.

Anejakülasyon yakınmasıyla başvuran hastalardan detaylı bir anamnez ve cinsel hikaye alınmalı, fizik muayene yapılmalı, mevcut şikayetin gerçek nedenini ortaya koyan incelemeler yapılmalı, geçirilmiş pelvik cerrahiler sorgulanmalıdır. Anamnez hastaların kullandığı ilaçları da kapsamalıdır. Ejakülasyon bozukluğunun her şartta mı ortaya çıktığı, yoksa belli durumlarda mı olduğu, yeni başlayıp başlamadığı araştırılmalı, seksüel cevap siklusunun istek, uyarılma ve ejakülasyonu içeren üç fazının da kalitesi değerlendirilmelidir. İyi bir fizik muayene ile testis ve epididimler değerlendirilmeli, vaz deferenslerin her iki tarafta da bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır. Bu duruma eşinin yaklaşımı da değerlendirilmeli, kadın seksüel disfonksiyonu olup olmadığı araştırılmalı, seksüel ve diğer ilişkiler de-

ğerlendirilmelidir (1).

Anejakülasyon durumsal veya total olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

**1) Durumsal anejakülasyon:** Kişi bazı durumlarda boşalabilmekte bazen de boşalamamaktadır. Genellikle stres oluşturan koşullar sonucu olmaktadır. Tipik örneklerine infertilite kliniklerinde invitro fertilizasyon (IVF) için kadında yumurta toplanırken rastlanmaktadır. Erkeğe sperm vermesi söylenmekte, evde rahatlıkla boşalabilen kişi gergin ve tedirgin olduğu için klinikte boşalamamaktadır. Bazı kişiler ise cinsel ilişki esnasında rahatlıkla boşalmasına karşın alışık olmadıkları boşalma şekli olan masturbasyonla boşalamazlar.

**2) Total anejakülasyon:** Kişi hiçbir koşulda boşalamamaktadır. Orgazmik ve anorgazmik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

**a) Orgazmik anejakülasyon;** Kişiler orgazmı hisseder fakat ejakülatı ileten kanallarda blokaaj veya ejakülasyonla ilgili sinir hasarına bağlı olarak boşalamaz. Bu durumlara örnek olarak diyabet, prostat, mesane ve testis kanseri nedeniyle yapılan major cerrahileri sayabiliriz. Komplet veya inkomplet spinal kord travması sonrası erkeklerin çoğunda orgazm vardır fakat ejakülasyon kaybolmuştur. Antegrad ejakülasyonu olmayan, orgazm sonu idrar analizinde sperm bulunmayan ve fruktoz negatif olan olgularda anejakülasyondan şüphelenilmelidir (2). Radikal prostatektomide, prostat ve vezikülo seminalisler çıkarıldığı için fonksiyonel anejakülasyon meydana gelmektedir. Rektum kanseri nedeniyle yapılan abdominoperineal rezeksiyonlar, transabdominal yolla yapılan medulla spinalis cerrahisi de anejakülasyona yol açmaktadır. Bazen de benzer hasarlar sonucunda ejakülat retrograd olarak mesaneye geri kaçmaktadır. Cerrahi girişim sonrası sempatik sinir hasarına bağlı olarak gelişen ejakülasyon bozukluğunun geri dönüşümü zordur. Anejakülasyonlu olguların % 80'inden spinal kord travması ve retroperitoneal lenf nodu diseksi-

yonu sorumlu bulunmuştur (3).

**b) Anorgazmik anejakülasyon:** Kişi masturbasyon ve cinsel ilişki esnasında hiçbir zaman orgazma ulaşamaz ve dolayısıyla hiçbir zaman boşalamaz. Bazen nokturnal ejakülasyonlar olabilmektedir. Bu durumdan fizikselenden ziyade psikolojik faktörler sorumlu olmaktadır.

Bir diğer sınıflamaya göre ise anejakülasyon primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır.

- a) Primer anejakülasyonda kişide hiçbir zaman ejakülasyon olmamıştır.
- b) Sekonder anejakülasyonda ise normal bir cinsel hayatı takiben anejakülasyon gelişmiştir. Bunun nedenleri arasında
  - 1) Spinal kord travmaları
  - 2) Parkinson hastalığı, multiple skleroz, diyabet gibi sinir sistemi hastalıkları
  - 3) Pelvik travmalar ve enfeksiyonlar
  - 4) Testis kanser tedavisi veya lenfadenektomi gereken kanser tedavileri
  - 5) Majör prostat ve mesane cerrahileri ve abdominal cerrahiler gibi sinirlerde hasar oluşturan pelvik cerrahileri sayabiliriz.

## Tedavi

1) Primer anejakülasyonun tedavisi zordur. Bu hastalar vücutlarının duyuşal uyarılmalarını yetersiz algılamaktadır ve bu hastalar kendilerine asexual veya minimal seksual yaşamı olan partnerler ararlar. Tedavi çiftler sadece çocuk sahibi olmak istediklerinde gereklidir. Cinsel eğitime bilgilendirme ile başlanır, bunu sistematik gevşeme ve duyuşal odaklanma egzersizlerini içeren davranış tedavisi izler. Çiftlerin dokunma ile rahat olmaları sağlanır, daha sonra dokunma zevk sağladığında cinsel stimulasyon yapılarak ve cinsel yanıt oluşturarak orgazm sağlanmaktadır. Fertilite sorunları penil vibratör ile stimulasyon, rektal prob elektroejakülasyon ve epididimal veya testiküler sperm elde etme yöntemleriyle çözümlenebilir.

2) Durumsal anejakülasyonda; ejakülasyon ortamının değiştirilmesi veya düzenlenmesi faydalı olabilir. Ejakülat genellikle koitus interruptusla alınmaktadır. Ereksiyonun sağlanmasında sildenafil faydalı olmaktadır.

3) Orgazmik anejakülasyon ejakülatı ileten kanallarda blokaj veya ejakülasyonla ilgili sinir hasarı sonucu olmaktadır. Sinir hasarında medikal tedavi bazen yararlı olmaktadır. Medikal tedavide alfa adrenerejik reseptör agonistleri

(imipramine, efedrin, midocrine) denenebilir. Midocinin spinal kord travması haricindeki organik anejakülasyon vakalarının %50'sinde olumlu sonuç verdiğine dair çalışmalar vardır (4). Bir antihistaminik olan cyproheptadin, amantadin, yohimbin, buspirone, apomorphine, oksitosinle ilgili çalışmalar vardır fakat bu ilaçların esas kullanım yeri gecikmiş ejakülasyondur. Medikal tedaviden sonuç alınamadığında sırasıyla penil vibratör uygulaması ve rektal probe elektro ejakülasyon yapılmaktadır.

Penil vibratör stimulasyon en basit boşalma sağlayıcı uyarı olup, penil ventralinden frenulumu 2 dakika süreyle yüksek frekans ve amplitüd uygulamasıyla ejakülasyon sağlanmaktadır. T10 seviyesinin üzerinde lezyonu olan hastalar intakt bir ejakülatör arka sahiptir, çünkü periferik efferentler T10-L2 ve S2-S4'den çıkmaktadır. Bu refleks arkın bütünlüğü bulbokavernöz refleksin olması ve kalçanın fleksiyon yapabilmesi ile doğrulanabilir. Bu yöntem T10 seviyesinin üzerinde spinal kord yaralanması olan üst motor nöron lezyonu bulunan hastalarda kullanılmaktadır. Retroperitoneal cerrahilerde olduğu gibi daha aşağı seviyede spinal kord veya periferik nöron lezyonu bulunan hastalarda penil vibrasyon ile ejakülasyon sağlanamaz. Bu yöntemle T10'nun üzerinde kord lezyonu olan hastalarda %81 oranında ejakülasyon sağlanmaktadır (5). T6'nın üzerindeki yüksek spinal lezyonlarda penil vibrasyon otonom disrefleksiye neden olmaktadır, bu durumda hastalara profilaktik olarak kalsiyum kanal blokerleri verilmelidir. Böyle hastalara işlemiden 10 dakika önce 10-30 mg dilaltı nifedipin verilmesi uygulamanın güvenli yapılmasını sağlamaktadır. T10'nun altında spinal kord lezyonu olan ve penil vibrasyonun başarısız kaldığı olgularda rektal prob elektro ejakülasyon yapılmalıdır. Bu da başarısız kalırsa gebelik için testiküler veya epididimal sperm elde etme teknikleri kullanılmaktadır.

4) Anorgazmik ejakülasyonun tedavisi güçtür. Travmatik cinsel öykü varsa psikiyatri konsültasyonu fayda sağlayabilir. Tedavide sırasıyla penil vibratör stimulasyon ve rektal probe elektro ejakülasyon uygulanmaktadır. Penil vibratör stimulasyon kuvvetli bir uyarı oluşturarak %60 vaka sonuç vermektedir. Bu uyarı psikolojik veya durumsal inhibisyonu yenerek orgazm sağlayıcı reklesi tetiklemektedir. Genellikle 10-30 dakikada sonuç alınmaktadır, bazen ilk denemede sonuç alma 2 saate kadar uzayabilmekte fakat daha sonraki denemelerde süre kısalabilmektedir.

Vibrasyon tedavisinden sonuç alınmadığında ikinci

basamak tedavi rektal prob elektroejakülasyondur. Elektroejakülasyon ile veziküloseminalis ve vaz deferens sinirlerine, periprostatik pleksusa direkt uyarı verilmektedir. En yaygın kullanılan cihaz Seager elektroejakülasyon cihazı olup sinus dalgası vermektedir. Hastalara işlemden 7-10 gün önce ejakülasyonu kolaylaştırmak amacıyla pseudoephedrine (Sudafed), idrarı alkalinize etmek için günde 3 kez 10 mEq potasyum sitrat (Urocit-K) ve elektrik stimülasyonun daha etkin olması için Fleet enema verilmektedir. İşlem öncesi mesane sonda takılarak boşaltılmakta ve 30 ml alkalinize edici ajan (Ham's F-10, 20 m mol HEPES tamponu ve %1 human serum albumin) verilmektedir. His duyusunu olmayan paraplejik erkekler haricinde bu işlem genel anestezi altında yapılmaktadır. Elektrodlar silindirik bir çubuk üzerine yerleştirilmiş olup prostat yüzeyi ile direkt sıkı temas halinde olacak şekilde transrektal olarak uygulanmaktadır. Voltaj 5 volta kadar yükseltilmekte, bir saniye sonra tekrar 0'a düşürülmektedir. İkinci voltaj 6 volt olup stimulus ejakülasyon oluncaya kadar benzer şekilde yükseltilmektedir. Probun ısı 40 dereceyi geçmemelidir, geçerse soğuyana kadar işleme ara verilmelidir. 25 volta kadar artabilen şiddette voltaj verildiğinde veziküloseminalis, vaz deferens ve ampullada direkt olarak kontraksiyon ile ejakülatör refleksi uyarılmaktadır. Rektal probe elektroejakülasyonla spinal kord travması geçirmiş, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılmış ya da multiple skleroz, transverse myelit, diabetes mellitus bulunan has-

talarda %75 oranında ejakülasyon sağlanmaktadır.

Penil vibratör stimülasyon ile rektal probe elektroejakülasyon arasında bazı farklılıklar vardır. Elektroejakülasyon genel anestezi gerektirmekte ve daha pahalıdır. Elde edilen sperm kalitesi ve gebelik oranları düşüktür. Testis kanserlerinde kemoterapi sonrası retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda pseudoefedrin ile sonuç alınamamış, elektroejakülasyonla 20 hastanın 15'inden sperm elde edilmiştir. Sperm elde edilemeyen veya elektroejakülasyonda azospermi tespit edilen vakalara TESE uygulanmıştır (6). Spinal kord hasarı olan bir diğer hasta grubunda da rektal probe elektroejakülasyonla alınan spermle %36 oranında gebelik sağlanmıştır. T10 seviyesinin altındaki lezyonlarda bu yöntemle gebelik oranları düşük bulunmuştur (7). Düşük testosteron düzeyleri veya bazı psikotropik ilaçlar da orgazma ulaşmayı ve ejakülasyonu engelleyebilmektedir. Prostat kanseri nedeniyle yapılan hormonal tedavi de kişiyi anorgazmik yapmaktadır. Selektif serotonin reuptake inhibitörü kullanan erkeklerin bir kısmında da orgazm hissi olmaksızın ejakülasyon olmaktadır.

Sonuç olarak anejakülasyon tedavisinde ejakülat elde edip gebelik sağlamak amacıyla birinci basamak tedavi penil vibratör stimülasyon, ikinci basamak tedavi ise rektal probe elektroejakülasyondur. Başarısız ve yetersiz kaldığı durumlarda ise gebelik için testiküler veya epididimal sperm elde etme teknikleri kullanılmaktadır.

## Kaynaklar

1. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn TY: Disorders of orgasm and ejaculation in men, *J Sex Med* 2010;7:1668-86.
2. Murphy JB, Lipshultz LI: Abnormalities of ejaculation. *Urol Clin North Am* 1987;14:583-96.
3. Kamische A, Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl.* 2002;25(6):333-44.
4. Safarinejad MR. Midocrine fort he treatment of organic anejaculation but not spinal cord injury. *Int J Import Res.* 2009;21:213-20.
5. Güvel S. Emisyon, ejakülasyon ve orgazm bozuklukları. *Erkek ve Kadın Sağlığı, Türk Androloji Derneği yayını*, 2004;503-13.
6. Hsiao W, Deveci S, Mulhall JP. Outcomes of the management of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection associated anejaculation. *BJU Int.* 2012;110(8):1196-1200.
7. Mc Guire C, Manecksha RP, Sheils P, McDermott TE, Grainger R, Flynn R. Electroejaculatory stimulation for male infertility secondary to spinal cord injury; the Irish experience in National Rehabilitation Hospital. *Urology* 2011;77(1):83-7.

## Tip 1 diyabetli sıçanlarda santral erektil disfonksiyon: Anjiyotensin-II ve superoksit radikalinin rolü

Zheng H et al.  
J Sex Med 2013;10:2165–2176.

Diabetes mellitusu olan erkeklerde yaklaşık %35 ile %75 arasında erektil disfonksiyon izlenmektedir. Seksüel yanıtın gelişmesinde değişik santral ve periferik nöronal ve/veya endokrin mekanizmaların sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Periferik mekanizmaların açıklanması ile alakalı yeterli ilerleme sağlanmışsa da santral mekanizma hala tam açıklanamamıştır. Erektil fonksiyonun santral fazına etkili nörotransmitterler N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) ve nitrik oksit (NO) sayılabilir. NMDA ve NO, beyin birçok bölgesinde etkili olsa da genital organlara olan etkileri paraventriküler çekirdek (PVN) yolu ile sağlanır. PVN'de NMDA'ya bağlı penil ereksiyon, artmış NO sentezi ile oluşur. Streptozosin (STZ) ile tip 1 diyabet (T1D) oluşturulan sıçanlarda PVN'de NMDA'ya bağlı penil ereksiyon, ve davranışsal tepkiler olan esneme-gerilme gibi istemsiz oluşan vücut hareketlerde azalma olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmanın amaçları (i) ACE (angiotensin converting enzyme) ANG II AT1 reseptörünün santral inhibisyonu NMDA'ya bağlı erektil yanıtlarda artışa sebep olup olmadığını anlamak; (ii) santral etkili SOD (süperoksit dismutaz) mimetik ajan olan tempol'ün T1D sıçanlarda NMDA'ya bağlı erektil yanıtlarda artışa sebep olup olmadığını anlamak; ve (iii) T1D sıçanlarda santral enalapril, losartan veya tempol tedavilerinin PVN'de nükleer nitrik oksit sentetaz (nNOS) ekspresyonuna etkisini araştırmak; (iv) santral enalapril, losartan veya tempol tedavisinin T1D sıçanların PVN'unda süperoksit radikali üretiminde azalmaya neden olup olmadığını araştırmaktır.

Deney, sıçanlara STZ enjeksiyonundan 3 hafta sonra yapılmıştır. STZ enjekte edilen sıçanların %85'inde diyabet gelişirken, %15'inde mortalite izlenmiştir. Yaşayan sıçanlar 8 gruba ayrılmıştır: kontrol grubu (VE), T1D kontrol grubu, kontrol enalapril (ENL) grubu, T1D+ENL, kontrol losartan

grubu (LOS), T1D+LOS, kontrol tempol grubu (TEM) ve T1D+TEM. Gruplara 2 hafta bahsedilen ilaçlar verildikten sonra PVN'ye mikroenjeksiyon ile NMDA verilmiş, erektil fonksiyon ve nNOS sentezine bakılmıştır.

Bu çalışmada enalapril, losartan, veya tempolün santral uygulanması PVN'ye NMDA ve SNP (sodyum nitroprussid) mikroenjeksiyonu ile sağlanan erektil yanıtlarda ve davranışsal tepkilerde artışa yol açmıştır. Tedavi verilen gruplarda bu etkilerin dışında PVN'de ölçülen nNOS protein düzeylerinde de artış ve süperoksit radikal düzeylerinde de azalma olduğu görülmüştür. Bu bulgular bize PVN'de nNOS mekanizmalarının ANG II AT1 reseptörleri üzerinden gerçekleştiğini işaret etmektedir. Periferik düzeyde renin-anjiyotensin sisteminin ana ürünü olan ANG II'nin kavernozaal tonus üzerine regülatuar etkisi olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. ANG II penil ereksiyonun ana düzenleyicisi olarak, NO etkilerini antagoneze eder ve vasküler tonusu regüle eder.

Yazarlar daha önceki çalışmalarında diyabette gelişen erektil disfonksiyonun kısmen PVN'de santral nNOS mekanizmasındaki defekte bağlı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ise T1D sıçanlarda artmış ANG II AT1 mekanizmasının süperoksit radikalindeki stimülasyon ile santral erektil disfonksiyon gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, paraventriküler çekirdekteki nNOS seviyesini artıran ANG II inhibitörleri ve süperoksit dismutaz gibi moleküllerin diyabet hastalarında erektil disfonksiyonun santral komponentinin tedavisinde kullanılabileceği ifade edilmiştir.

### Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Kürşad Zengin, Prof. Dr. M. Abdurrahim İmamoğlu  
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD



## Prematür ejakülasyon tedavisinde tramadolol hidroklorid tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği

Eassa BI, El-Shazly MA.  
Asian J Androl. 2013;15(1):138-42.

Ejakulatuar disfonksiyon erkek cinsel işlev bozukluklarının sık görülen bir nedenidir. Ejakulatuar disfonksiyon; prematür ejakülasyon (PE), gecikmiş ejakülasyon (GE), anejakülasyon (AE) ve retrograd ejakülasyon (RE) olarak sınıflandırılabilir. PE, herhangi bir yaş aralığındaki erkeklerin yaklaşık %20-30'unu etkileyen en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluğudur.

PE, intravajinal ejakülasyon zamanı (IVEZ), penetrasyon ve ejakülasyon arasındaki git/gel sayısı, partnerin cinsel tatmini ve hastanın ejakülasyon üzerine kontrolünü kapsayan çeşitli tanımları bulunmaktadır. Uluslararası Cinsel Tıp Derneği (ISSM) tarafından yaşam boyu PE; ejakülasyonun daima veya daimaya yakın sıklıkta vajinal penetrasyondan önce veya vajinal penetrasyondan sonraki 1 dk içerisinde olması, hemen her vajinal penetrasyonda ejakülasyonun geciktirilememesi ve üzüntü, sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya cinsel ilişkiden uzaklaşma gibi olumsuz etkileri olması şeklinde tanımlanmıştır.

PE, davranış terapisi, topikal anestezikler, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), trisiklik antidepresanlar, alfa adrenoreseptör antagonistleri gibi çeşitli yaklaşımlarla tedavi edilmektedir. Tramadolol hidroklorid,  $\mu$ -opioid reseptörlerine agonist etkiye sahiptir. Serotonin salınımına ve norepinefrin geri alımının engellenmesine yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tramadolol hidroklorid'in PE tedavisindeki etkinlik, güvenilirlik, tolerabilite, istenmeyen etki, artmış tatmin ve ejakülasyon kontrolü üzerine etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışmaya yaşam boyu PE'si olan en az 2 yıllık evli, haftada en az iki kez düzenli cinsel ilişkisi olan 300 erkek dahil edilmiştir. Üç yüz erkek üç gruba ayrılmıştır. Üç gruba da ilk 4 hafta plasebo tabletler verilmiş ardından birinci gruba (A) 25 mg, ikinci gruba (B) 50 mg, üçüncü gruba (C) 100 mg tramadolol verilmiştir. Hastaların tatmin düzeyleri ve ejakülasyon üzerindeki kontrol yetenekleri tedavi öncesinde ve sonrasında yan etki görülüp görülmediği ile birlikte sorulmuştur. PE ile ilgili klinik çalışmaların temelini

IVEZ oluşturmaktadır. Bu çalışmada IVEZ, partnerlerden herhangi biri tarafından başlangıç anından (penetrasyon), bitiş anına (ejakülasyon) dek olan sürede tutulan bir kronometre ile ölçülmüştür.

İlk 4 haftanın ardından tüm gruplarda IVEZ  $\leq 4$  dakika iken 24 haftalık tramadolol tedavisinin ardından grup A için  $13.17 \pm 1.83$  dk, grup B için  $23.43 \pm 1.78$  dk, grup C  $36.49 \pm 3.25$  olarak ölçülmüştür. Tüm hastalar, tedavi öncesine göre tatminkar bir ejakülasyon kontrolü kazanmışlardır ve ilaç iyi tolere edilmiştir. İstenmeyen etkiler ise, tüm gruplarda uyku hali ve kaşıntı olarak bildirilmiştir. Ek olarak grup B ve C'de baş dönmesi, baş ağrısı, ağız kuruluğu; sadece grup C'deki hastalarda da bulantı, kusma bildirilmiştir.

Hastaların çoğu (270/300; %90) tramadolol hidroklorid tedavisi ile penil rijiditede artış olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca hastaların çoğu özellikle glans peniste olan duyarlılık azalması tariflemişlerdir. Bu durum periferik sinirlere olan anestezi etki ile açıklanabilmektedir.

Bir çalışmada paroksetin (20 mg) ve lüzum halinde tramadolol (50 mg) kullanımı kıyaslanmış ve 12 haftalık tedavi sonrasında paroksetinin tramadolola üstün olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada tramadololün PE tedavisinde umut verici ancak uzun dönemde opioid bağımlılığı riski nedeniyle tartışmalı olduğu bildirilmiştir. Ancak yapılan başka bir çalışmada tramadolol bağımlılığının non-steroid antienflamatuvar ilaç bağımlılığından anlamlı derecede farklı olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada 25, 50 ve 100 mg'lık tramadolol kullanımının ejakülasyonda belirgin gecikme ve 10-20 katlık IVEZ artışı sağladığı gösterilmiştir. PE tedavisi için düşük dozlarda (25, 50 mg) tramadolol hidroklorid kullanımı etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilite açısından değerlendirildiğinde kabul edilebilir bir seçenektir.

### Çeviri

**Dr. Ersin Köseoğlu, Prof. Dr. Ali Atan**

**Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**

## Prostat kanserinde testosteron replasmanı yapılabilir mi?

Prof. Dr. Ali Atan<sup>1</sup>, Doç. Dr. Altuğ Tuncel<sup>2</sup>, Uzm. Dr. Süleyman Yeşil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Yaşlanmaya bağlı serum testosteron (T) azlığı olan ve bu nedenle tedavi gereksinimi olan erkeklerin sayısında anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Ancak aynı yaş grubu erkeklerin bir diğer sorunu prostat kanseri (PKa)'dır. Serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinin PKa tanısında yaygın olarak kullanılmaya başlamasından sonra transrektal ultrason kılavuzluğunda yapılan prostat iğne biyopsisi'nde önemli bir artış meydana gelmiştir. Bunun doğal sonucu olarak biyopsilerde daha fazla sayıda PKa ve PKa'ne eşlik ettiği düşünülen yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) gibi lezyonlar da saptanmaktadır. Bu nedenle prostat biyopsilerinde bu lezyonların saptandığı kişilerin PKa için yüksek risk grubunda olduğu düşünülmektedir. Uluslararası literatürde ilk prostat biyopsilerinde yüksek dereceli PIN saptanan erkeklerde testosteron replasman tedavisi (TRT) ile PKa oluşumunda bir artış olup olmadığının araştırıldığı sadece tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada hipogonadizmi olan ve ilk prostat biyopsilerinde benign prostat hiperplazisi (BPH) saptanan 55 erkeğe ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazisi (PIN) saptanan 20 erkeğe 1 yıl süre ile TRT verilmiştir (1). Her iki grupta tedavi sonrasında serum PSA düzeyinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Yüksek dereceli PIN grubunda ise sadece 1 kişide TRT sonrasında PKa saptanmıştır. Yazarlar yüksek dereceli PIN varlığının T tedavisi için bir engel oluşturmadığını belirtmişlerdir.

PKa tanısı almış kişilerde TRT konusu 2004 yılından itibaren uluslararası bilimsel dergilerde yer almaktadır. PKa tanısı konulmuş ancak buna yönelik aktif tedavi yapılmamış kişilerde uygulanan TRT konusunda uluslararası literatürde henüz yeterli veri bulunmamaktadır. PKa tanısı almış ancak tedavi verilmemiş hastalarda TRT uygulaması konusunda Morgantaler ve arkadaşlarının önce bir olgu sunumu ve daha sonra 13 olguyu içeren bir çalışması bulunmaktadır (2,3). Olgu sunumunda; 84 yaşında, serum

PSA düzeyi 8.1 ng/ml ve Gleason skoru 6 (3+3) olan PKa'li ve tedavi edilmemiş semptomatik hipogonadizm'li bir erkeğe iki yıl süre ile verilmiş olan TRT'nin etkisi anlatılmaktadır. Bu hastada TRT sonrasında hipogonadizm semptomlarında düzelme olmasına karşın serum PSA düzeyinin 5.1 ng/ml'e gerilediği ve PKa'de klinik olarak ilerlemenin gözlenmediği bildirilmektedir. Yazar tek bir olgudan net bir sonuç çıkarılmasının doğru olmadığını vurgulamakla beraber PKa tedavi edilmese bile TRT verildiğinde PKa'de bir ilerleme olmadığının görülmesinin TRT ve PKa ilişkisi ile ilgili klasik bilgilerimizin sorgulanması açısından önemli ipuçları verdiğini belirtmektedir (2). Aynı yazar ve arkadaşları 2011 yılında PKa tanısı almış ve aktif izlemi seçmiş semptomatik hipogonadizmi olan 13 hastada TRT'nin etkisini yayımlamışlardır (3). PKa tanısı sonrası ortalama 2.5 yıl süren TRT sonrasında hiçbir hastada PKa progresyonu gözlenmemiştir. Bu çalışma aktif tedavi yapılmamış PKa olan kişilere TRT'nin verildiği ilk araştırma olması nedeni ile önem taşımaktadır. Aynı yıl yayımlanan bir diğer çalışmada da aktif tedavi uygulanmamış PKa olan hipogonadal 7 hastada TRT'nin etkisi incelenmiştir (3). Bu hastalarda tedavi sonrasında serum PSA yüksekliği görülmesine karşın metastatik hastalık gelişmemiştir. Bu çalışmanın yazarı, hipogonadizmi olan ve tedavi edilmemiş PKa olan hastalarda TRT'nin araştırmaya değer olduğunu belirtmektedir. Ancak bu sınırlı verilere dayalı olarak tedavi almamış PKa hastalarına TRT verilmesi konusunda genel bir öneride bulunmak mümkün değildir. Güncel kılavuzlar da henüz PKa nedeniyle herhangi bir tedavi uygulanmamış kişilere TRT verilmemesi yönünde öneride bulunmaktadırlar (5,6).

Ürologlar için daha önemli olan konu PKa nedeniyle aktif tedavi uygulanmış kişilerde TRT'nin durumudur. Günümüzde sayısı artan prostat biyopsileri nedeni ile daha fazla PKa tanısı konulmakta ve bunun doğal bir sonucu olarak daha fazla erkek PKa nedeni ile tedavi almaktadır. Lokalize PKa'nın tedavisi oldukça başarılı olarak yapılabil-

diği için böyle bir tedavi uygulanmış kişilerde uzun yaşam süreleri sağlanabilmektedir. Bu yaş grubunda ortaya çıkan diğer bir sorun hipogonadizm'dir. Güncel araştırmalar, PKa tedavisi sonrası semptomatik hipogonadizm varlığında TRT verilir verilmeyeceği sorusunu açıklığa kavuşturmaya çalışmaktadır. Bu konunun incelendiği yeni çalışmalarda, TRT'nin eskiden sanıldığı kadar tehlikeli ve verilmemesi gereken bir tedavi şekli olmadığı yönünde kanıtlar sunulmaktadır.

Uluslararası literatürde PKa nedeniyle küratif tedavi almış semptomatik hipogonadizmi olan kişilere TRT verilmesi ile ilgili ilk çalışma 2004 yılında yayımlanmıştır. Bu çalışmada, radikal prostatektomi (RP) yapılmış 7 erkeğe TRT verilmiş ve ortalama 24 aylık takip sonrasında hiçbir hastada klinik ve biyokimyasal nüks saptanmamıştır (7). Bundan bir yıl sonra yine RP sonrasında semptomatik hipogonadizmi olan 10 erkeğe TRT'nin verildiği diğer bir çalışma yayımlanmıştır (8). Yazarlar, tedavi sonrasında ortalama 19 ay takip süresi sonunda hiçbir hastada PSA nüksü bildirmemektedirler. İlk büyük seri 2009 yılında yayımlanmıştır (9). Bu çalışmada yazarlar, RP yapılmış 57 hastada daha sonra gelişmiş hipogonadizm nedeni ile verdikleri TRT'nin sonuçlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada RP sonrasında geçen ortalama süre 36 ay ve tüm hastalarda serum PSA değeri 0.1 ng/dl altında, TRT sonrası takip süresi ise ortalama 13 ay olarak bildirilmiştir. Yazarlar, bu çalışmada TRT sonrasında hiçbir hastada PSA nüksü saptanmadığını rapor etmiştir.

Daha sonra RP yapılmış ve TRT verilmiş 69 hastanın sonuçları sunulmuştur. Ortalama 19 aylık TRT sonrasında hiçbir hastada biyokimyasal nüks saptanmamıştır (10). Çok yeni bir çalışmada, 26 tanesi yüksek riskli PKa olan toplam 103 hastaya TRT verilmiş ve hastalar ortalama 27.5 ay takip edilmiştir (11). Hastalarda serum PSA değerinde artış saptansa dahi hastalık nüksü görülmemiştir. Bu çalışma, PKa nüksü için yüksek riskli olan hastalara dahi gerekli olduğunda TRT verilmesinin bir sorun oluşturmadığını göstermesi açısından önemlidir. Ancak yüksek riskli PKa hastalarına sadece tek bir çalışmaya dayanarak TRT verilmesi çok kolay değildir. Bu verilerin mutlaka başka çalışmalar ile de desteklenmeleri gereklidir.

Giderek artan mevcut verilere göre RP'yi takiben serum PSA düzeyi nadir düzeye indiğinde geride hiç prostat dokusu kalmadığı kabul edilmekte ve semptomatik hipogonadizm varlığında T tedavisi güvenli bir uygulama olarak

düşünülmektedir. Ancak radyoterapi sonrasında böyle bir uygulama biraz tartışmalıdır. Çünkü bu hastaların önemli bir kısmında serum PSA düzeyi ölçülebilir bir değerdedir. Bu kişilere T verildiğinde sürecin nasıl gelişeceği tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda literatürde az sayıda hasta içeren 4 çalışma bulunmaktadır. İlk çalışmada, lokalize PKa nedeniyle brakiterapi yapılmış ve ölçülebilir serum PSA düzeyine sahip, klinik ve biyokimyasal olarak semptomatik hipogonadizmi olan 31 erkeğe TRT verilmiştir (12). Ortalama TRT süresi 4.5 yıl'dır. Hastaların tamamında serum PSA düzeyi 1 ng/ml altında kalmıştır. Yazar, brakiterapi sonrasında TRT'nin PKa nüksü veya progresyonu yapmadığını belirtmektedir. Diğer çalışmaya lokalize PKa nedeni ile eksternal radyoterapi almış ve semptomatik hipogonadizmi olan 5 hasta dahil edilmiştir (13). TRT yapılan bu hastalar ortalama 14.5 ay takip edilmişlerdir. Bu çalışmada hiçbir hastada tedaviye bağlı olarak serum PSA artışı ve PKa nüksü saptanmamıştır. Davila ve arkadaşlarının çalışmasında da RP ve radyoterapi sonrasında TRT'nin etkisi karşılaştırılmıştır (14). Bu çalışmada, PKa nedeni ile açık RP yapılmış 8 hastaya, laparoskopik RP yapılmış 6 hastaya ve eksternal radyoterapi yapılmış 6 hastaya semptomatik hipogonadizm nedeni ile verilen TRT'nin etkileri incelenmiştir. Oniki aylık TRT sonrasında tüm hastalarda serum PSA düzeyi 0.1 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın yazarları, PKa nedeni ile yapılmış cerrahi veya radyoterapi sonrasında semptomatik hipogonadizmi olan hastalara TRT verilebileceğini belirtmektedir. Çok yeni bir çalışmada ise, 3'üne brakiterapi ve 10'una eksternal radyoterapi yapılmış 13 PKa hastasına TRT verilmiştir (15). Bu hastaların ortalama takip süresi 29.7 ay'dır. Yazarlar, TRT sonrasında hiçbir hastada serum PSA nüksü ve hastalık progresyonu saptanmadığını bildirmektedir.

Az sayıda hastaya rağmen mevcut veriler, PKa nedeniyle radyoterapi almış kişilerde semptomatik hipogonadizm varlığında TRT verilebileceği konusunda klinisyenleri cesaretlendirmektedir. Bu kişiler TRT'nin faydaları ve zararları konusunda çok detaylı olarak bilgilendirildikten ve imzalı onay formları alındıktan sonra TRT alabilirler ve tedavi esnasında da serum PSA düzeyi ve parmak ile rektal muayene ile düzenli olarak çok yakın takip edilmelidirler.

Lokalize PKa nedeni ile küratif tedavi almış kişilerde semptomatik hipogonadizm ortaya çıktığında ne zaman TRT verileceği konusu halen tartışmalıdır. RP sonrasında serum PSA düzeyi çok çabuk nadir düzeye inebilmekte-

dir ve semptomatik hipogonadizm için TRT'nin serum PSA değeri nadir düzeye indikten sonra başlanabileceği bildirilmektedir (9). Avrupa Üroloji Derneğinin 2013 kılavuzunda bu süre bir yıl olarak belirtilmektedir (16). Ancak radyoterapi sonrasında bu konu biraz daha karışıktır. Çünkü radyoterapi'den sonra hala içeride prostat dokusu vardır ve her hastada serum PSA değeri nadir düzeye inmeyebilir. Bu nedenle radyoterapi sonrasında serum PSA değerinin 1 ng/ml altına inmesinden sonra T tedavisi verilebileceği belirtilmektedir (13).

Son yıllarda gündeme gelen bir konu PKa tedavisinde androjenlerin kullanımınıdır. Androjenler, androjen reseptörleri yoluyla etkilerini gösterirler. Androjen reseptörlerinin 2 alt tipi vardır: İntrasellüler (klasik, genomik) (iAR) ve membran (non-klasik, non-genomik) (mAR) androjen reseptörleri. mAR'leri kinaz regülasyonu, siklik nükleotid regülasyonu ve intrasellüler kalsiyum değişikliği yaparak etkilerini gösterirler (17). iAR ile mAR arasında bir etkileşim bulunmamıştır (18). mAR'leri; T, dihidrotestosteron ve albumine bağlı testostereona bağlanarak aktive olurlar. Albumine bağlı T, antiandrojenler ile iAR blokajı esnasında da verilebilir (18). Bir çalışmada mAR'lerinin PKa olgularının %40'ında mevcut olduğu, benign prostat hiperplazisi'nde ise %90 oranında bulunmadığı gösterilmiştir. Gleason skoru'nun arttıkça pozitiflik oranının arttığı bildirilmiştir (19).

Albumine bağlı mAR'leri *in vivo* ve *in vitro* olarak PKa hücrelerinde apoptoz oluştururlar. mAR ile başlatılan apoptoz iAR durumundan bağımsızdır ve antiandrojenlerin varlığında da görülür (20,21). mAR aktivasyonu hormon duyarlı ve hormon dirençli PKa olgularında Paklitaksel'in etkisini artırır ve uzun süreli olmasını sağlar (21).

Uluslararası literatürde kastrasyon dirençli hastalarda T tedavisinin etkinliğini araştıran iki adet faz 1 çalışma bu-

lunmaktadır. İlk çalışmada, T tedavisi uygulanan 12 hastanın 9'unda radyolojik ve biyokimyasal progresyon saptanmıştır. Bir hastada serum PSA düzeyi azalmış ve radyolojik progresyon gözlenmemiştir. İki hastada ise serum PSA düzeyi stabil kalmış ve radyolojik progresyon gözlenmemiştir (22). Diğer çalışmaya ise 15 hasta dahil edilmiştir. Hastalar kastrasyon tedavisi sırasında 2.5, 5 ve 7.5 mg testosteron tedavisi alacak şekilde randomize edilmiştir. Dokuz hasta serum PSA düzeyi yüksekliğine, 3 hasta serum PSA düzeyi yüksekliğine ve aynı zamanda radyolojik progresyona bağlı olarak tedaviyi bırakmıştır. Üç hastada tedavi esnasında serum PSA düzeyi azalmıştır (23). Bu iki çalışmadaki T tedavisine bağlı progresyon göstermeyen 5 hasta, kastrasyon dirençli PKa olgularının bir kısmında tümör progresyonunu engelleyici etkiye sahiptir hipotezini desteklemektedir.

## Sonuç

1. PKa gelişimi endojen serum testosteron düzeyinden bağımsız bir durumdur.
2. Semptomatik hipogonadizm nedeniyle TRT verilmesi PKa gelişim riskini arttırmamaktadır.
3. Günümüz basılı uluslararası literatür verilerine göre PKa nedeniyle RP, brakiterapi veya eksternal radyoterapi almış hastaların sonuçları semptomatik hipogonadizm varlığında bu kişilere testosteron tedavisinin detaylı bilgilendirme, onaylarının alınması, yakın ve dikkatli takip ile verilebileceğini göstermektedir.
4. TRT'nin RP yapılmış kişilerde postoperatif birinci yılda, radyoterapi yapılmış kişilerde ise serum PSA düzeyi 1 ng/ml altına düştüğünde verilebileceği belirtilmektedir.
5. Yakın gelecekte mAR aktivasyonu ile PKa olgularının bir kısmının tedavisi mümkün olabilecektir.

## Kaynaklar

1. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia.; *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2348-2351.
2. Morgentaler A. Two years of testosterone therapy associated with decline in prostate-specific antigen in a man with untreated prostate cancer.; *J Sex Med.* 2009 Feb;6(2):574-577.
3. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, Sweeney M, Avila D Jr, Khera M.; Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer.; *J Urol.* 2011 Apr;185(4):1256-1260.
4. Morales A. Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: a word of caution and suggestions for a registry.; *BJU Int.* 2011 May;107(9):1369-1373.
5. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ,

- Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations.; *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):121-130.
6. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society.; Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-2559.
7. Kaufman JM, Graydon RJ.; Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol.* 2004

- Sep;172(3):920-922.
8. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer.; *J Urol.* 2005 Feb;173(2):533-536.
  9. Khera M, Grober ED, Najari B, Colen JS, Mohamed O, Lamb DJ, Lipshultz LI.; Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2009 Apr;6(4):1165-1170.
  10. Isbarn H, Fish M, Huland H, Graefen M, Sommer F. Testosterone treatment after radical prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer. Results from a multi-institutional study. *J Urol.* 2010 May;183 (4): 576-577, Abstract number 1496.
  11. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS, Godoy G, Sathymoorthy K, Liu JS, Miles BJ, Lipshultz LI, Khera M. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy.; *J Urol.* 2013 Feb 8. doi:pii: S0022-5347(13)00259-0. 10.1016/j.juro.2013.02.002. [Epub ahead of print].
  12. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy.; *Cancer.* 2007 Feb 1;109(3):536-541.
  13. Morales A, Black AM, Emerson LE. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations.; *BJU Int.* 2009 Jan;103(1):62-64.
  14. Davila HH, Arison CN, Hall MK, Salup R, Lochart JL and Carrion RE. Analysis of the PSA PSA response after testosterone supplementation in patients who have previously received management for their localised prostate cancer. *J Urol.* 2008 May;179 (suppl): 428, Abstract number 1247.
  15. Pastuszak AW, Pearlman AM, Godoy G, Miles BJ, Lipshultz LI, Khera M. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation.; *Int J Impot Res.* 2013 Jan;25(1):24-28.
  16. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W. Guidelines on Male Hypogonadism. EAU Guidelines 2013. [http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Total\\_file\\_2013\\_large\\_guidelines\\_prints.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Total_file_2013_large_guidelines_prints.pdf)
  17. Stamatou K, Pierris N. Could testosterone have a therapeutic role in prostate cancer?; *Urol J.* 2013 Winter;10(1):747-754.
  18. Papadopoulou N, Papakonstanti EA, Kallergi G, Alevizopoulos K, Stournaras C. Membrane androgen receptor activation in prostate and breast tumor cells: molecular signaling and clinical impact.; *IUBMB Life.* 2009 Jan;61(1):56-61.
  19. Dambaki C, Kogia C, Kampa M, Darivianaki K, Nomikos M, Anezinis P, Theodoropoulos PA, Castanas E, Stathopoulos EN. Membrane testosterone binding sites in prostate carcinoma as a potential new marker and therapeutic target: study in paraffin tissue sections.; *BMC Cancer.* 2005 Nov 17;5:148.
  20. Hatzoglou A, Kampa M, Kogia C, Charalampopoulos I, Theodoropoulos PA, Anezinis P, Dambaki C, Papakonstanti EA, Stathopoulos EN, Stournaras C, Gravanis A, Castanas E. Membrane androgen receptor activation induces apoptotic regression of human prostate cancer cells in vitro and in vivo.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):893-903.
  21. Kampa M, Kogia C, Theodoropoulos PA, Anezinis P, Charalampopoulos I, Papakonstanti EA, Stathopoulos EN, Hatzoglou A, Stournaras C, Gravanis A, Castanas E. Activation of membrane androgen receptors potentiates the antiproliferative effects of paclitaxel on human prostate cancer cells.; *Mol Cancer Ther.* 2006 May;5(5):1342-1351.
  22. Morris MJ, Huang D, Kelly WK, Slovin SF, Stephenson RD, Eicher C, Delacruz A, Curley T, Schwartz LH, Scher HI. Phase 1 trial of high-dose exogenous testosterone in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer.; *Eur Urol.* 2009 Aug;56(2):237-244.
  23. Szmulewitz R, Mohile S, Posadas E, Kunnavakkam R, Karrison T, Manchen E, Stadler WM. A randomized phase 1 study of testosterone replacement for patients with low-risk castration-resistant prostate cancer.; *Eur Urol.* 2009 Jul;56(1):97-103.



## Penil fraktür ve beraberinde üretral yaralanma: Bir üçüncü basamak hastane deneyimi

Attam AMIT et al.

Can Urol Assoc J 2013; 7: E168-E170

Penil fraktür, erekte penisin zorlanarak bükülüp kıvrılmasıyla korpus kavernozumun rüptüre olması sonucu gelişen ve acil cerrahi gerektiren bir travmadır. Anamnez ve klinik muayene tanıda büyük önem taşır. Seksüel ilişki sırasında duyulan “çıtırtı sesi”, şiddetli ağrı ve penil detümesans tipik klinik bulgulardır. Ayrıca ödem, hematoma ve penil deformite de eşlik edebilir. Olguların %1-38’inde üretral travma da gelişebilir. Eksternal meatusta kanama, hematüri ve zorlanarak işeme semptomları da varsa beraberinde üretral travma akla getirilmelidir. Muayenede; peniste ödem ve karşı tarafa penil deviasyon görülür. Palpasyonla hematoma üzerini örten penis derisi elde yuvarlanma hissi verebilir ve bu duruma “rolling sign” adı verilir. Buck fasyası dışına kan ekstrevasasyonu olmuşsa perinede “kelebek şekli” görünümü oluşabilir.

Bu yayında 2005-2011 yılları arasında penil fraktür tanısıyla başvuruda bulunan 34 olgu retrospektif olarak incelenmiş ve bunların 8’inde beraberinde üretral travmanın da eşlik ettiği saptanmıştır. Hastaların tamamı acil olarak operasyona alınmış, subkoronal sirkümsizyon insizyonuyla açılarak penis derisi deglove edilmiş ve 4/0 emilebilir polyglaktin sütür materyali kullanılmıştır. Tüm hastalara intraoperatif olarak 16 Fr üretral foley kateter takılmıştır. Hastaların tamamına oral antibiyotik ve post-op ağrılı ereksiyonları önlemek için 3 hafta süre ile oral 0,05 mg estradiol reçete edilmiştir. İki hafta sonra foley kateterin yanından inserte edilen 5 Fr feeding tüp ile kontrast madde uygulanarak herhangi bir ekstrevasasyon olmadığı görüldükten sonra üretral foley kateter çekilmiştir.

Üretral travma oluşan penil fraktürlü hastaların yaşları 23-51 (ortalama: 30,4) olup, bunların 6’sında koitus esnasında, 2’sinde ise penil manüplasyona bağlı olarak gelişen penil fraktür saptanmıştı. Üç hasta penil travmanın ilk gününde başvururken, 1 hasta bir hafta sonra geç dönemde başvurmuştu. Erken başvuran hastalarda cerrahi işlem estetik ve fonksiyonel açıdan daha iyi sonuçlar vermesine

rağmen, geç dönemde başvuran hastada da iyi bir sonuç alındı. Altı hastaya tanı tipik klinik bulgular ve anamnezle (üretral kanama, zorlanarak işeme ) konuldu. İki hastada ise mevcut anamneze rağmen, ventral tarafta üretranın arkasında yer alan korporal defektin oluşturduğu şüpheli alan dışında klinik bulgu yoktu. Bu hastalarda cerrahi eksplorasyon sırasında, üretra korpus kavernozumdan ayrılarak mobilize edilince defekt ortaya çıkarılabildi. Korporal defekt 8 hastanın 6’sında proksimal kısımda ve 5 hastada sağ tarafta yer almaktaydı. Bir hastada bilateral korporal yaralanma komplet üretral rüptür ile beraberdi. Bu hastada üretra, yeterince mobilize edilerek gerilimsiz olarak 4/0 interrupted emilebilir sütür ile anastomoze edildi. Bir hasta dışında üretral travma alanı korporal defekte yakındı. Ancak bir hastada korporal defektin 1 cm uzağında idi. İntraoperatif olarak SF ile sulandırılmış metilen mavisi üretra içine uygulanarak üretral defektin yeri tam olarak belirlendi.

Hastalar post-op 2. günde taburcu edilmiş olup, önemli bir sorun görülmedi. Ortalama izlem süresi 34.3 ay olup, 2 hasta izlem dışı kaldı. Bütün hastaların işeme değerleri ve ereksiyon kapasiteleri normal düzeylerde saptandı. İki hastada koitusa engel oluşturmeyen hafif penil kurvatur oluşumu görüldü.

Mevcut çalışmada penil fraktüre eşlik eden üretral yaralanma %24 olarak saptanırken, Agarwal ve arkadaşları da buna yakın bir değer (%23,5) bildirmişlerdir. Aynı şekilde irdediğimiz bu çalışmada üretral travma oluşumuna neden olan penil fraktür etyolojisinin en sık nedeni (%75) koitus olurken, çoğu serilerde de durum benzerdir. Orta-doğu ülkelerinde “Taqaandan” prosedürü en sık penil fraktür nedenidir. Taqaandan “çıtırtı” anlamına gelen körtçe bir kelime olup, erekte penisin şaftının bir el ile tutulup, glansın diğer el ile çıtırtı duyulana kadar bükülmesi işlemidir. Bu işlemin muhtemelen penil detümesansı sağlamak için yapılan bir işlem olduğu düşünülmektedir.

Meatusta kanama, zorlanarak işeme, mikroskopik ya da

gros hematüri semptomları eşlik ettiğinde üretral travma düşünülmelidir. Ancak bu semptomlar bu çalışmada yer alan 2 hastada görülmediği gibi bazen oluşmayabilir. İdrar tahlilinin rutin olarak istenmesi önemlidir. Mevcut çalışmada 8 hastanın 7'sinde idrar analizinde hematüri saptanmış olup, Abdullah ve arkadaşları ise 107 hastanın sadece 6'sında mikroskopik hematüri bulduklarını bildirmişlerdir.

Retrograd üretrografi üretral yaralanmanın varlığını kanıtlamada yardımcı olabilir. Ancak yanlış negatif sonuçlar verebilir ve pratikte önerilmez. Mydlo ve arkadaşları küçük bir seride (2/7 hasta) %28,5 yanlış negatif oran bildirmişlerdir. Defekti maskeleyen hematomun, yanlış negatifliğin nedeni olabileceği düşünülmektedir. Acil cerrahi eksplozasyon yapılarak korporal yırtığın primer onarımı standart bir yaklaşım olup, tipik klinik bulgular ve anemnez varlığında hemen uygulanmalıdır. Cerrahi işlemde spongo-kavernozal fistül gelişimine neden olarak, post-op erek-

til disfonksiyon gelişimini önlemek için, kavernozum ve spongiozum arası çok dikkatli eksplere edilmelidir. Spongiozum ayrılarak sütür hattının üzerine gelen bölge, fistül gelişimini önlemek için bir subdartos vaskülarize fleple kapatılmalıdır. Bu çalışmada uygulandığı gibi Shaer ve arkadaşları da intraoperatif metilen mavisi uygulamasını güvenli bulmuşlardır.

İncelediğimiz bu çalışmada hasta sayısının az olması, post-operatif ereksiyon ve işeme fonksiyonlarının yeterince objektif değerlendirilmemiş olması dezavantaj olarak düşünülebilir. Ancak penil fraktürlü hastalara yaklaşımda, oluşabilecek üretral travmanın da akılda tutulması yönünden dikkat çekicidir.

### Çeviri

**Uzm. Dr. Sadi Turkan**

**Özel Kastamonu Anadolu Hastanesi Üroloji Kliniği**

## Sağlık çalışanlarına şiddet üzerine analiz

Uzm. Dr. Sadi Turkan

Özel Kastamonu Anadolu Hastanesi, Üroloji Kliniği

### Genel bakış

Son zamanlarda ülkemizin birçok bölgesinde sağlık çalışanlarına şiddet konulu haberler adeta artık sıradan bir hal aldı. Belki çok eski dönemlerde de olmasına rağmen son zamanlarda bunun artışının birçok değişik yönleri var. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olaylarının bilançosu maalesef giderek ağırlaşmaktadır.

Son 6 ayda 6 bin 358 sağlık çalışanı saldırıya uğradı. Şiddet gören çalışanlar Sağlık Bakanlığı'nca uygulamaya konulan Beyaz Kod Birimi'ne başvuruda bulundu. Birimin ilk 6 aylık verilerine göre 6 bin 358 vakanın 2 bin 689'u devlet hastanelerinde yaşandı. Geçen yıl günde ortalama 8 olan saldırılar bu yılın ilk 6 ayında 30'a yükseldi. İlk 4 aylık dönemde %25 olan fiziksel şiddet vakaları da %32'ye çıktı. Şiddet olaylarının %36'sı polikliniklerde gerçekleşti. Acil servislerdeki şiddet vakaları ise %29 olarak saptandı. Klinikler ve servislerde %17, Acil 112 istasyonu ve olay yerinde %5, tetkik bölümlerinde %3, ameliyathane ve yoğun bakım servislerinde ise %2 oranında şiddet olayı gerçekleşti.

Başvuru yapanların unvanlarına bakıldığında şiddet görenlerin %58'inin doktorlar olması dikkat çekicidir. Doktorları %29 ile diğer sağlık personeli izlemektedir. Şiddet vakalarının %7'sine şirket çalışanları, %4'üne diş hekimleri ve %2'sine ise idari hizmet personeli maruz kalmıştır.

Veriler çalışma ortamlarına göre değerlendirildiğinde %42'si devlet hastanelerinde, %29'u eğitim ve araştırma hastanesinde, %12'si aile sağlığı merkezinde, %5'i Acil 112 İstasyonu, üniversite hastaneleri, ağız ve diş sağlığı merkezinde gerçekleşti. Özel hastanelerde ise şiddet vakalarının %1 oranında olduğu görüldü. Sağlık çalışanlarına yönelik saldırıların büyük bir bölümünün (yüzde 60) saat 18:00 ile 24:00 arasında gerçekleşmesi de dikkat çekicidir.

Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet olaylarında diğer Avrupa ülkeleri ele alındığında, Belçika, Almanya, Finlandiya,

Fransa, İtalya, Polonya, Slovakya ve Hollanda'da sağlık çalışanlarının %22,7'sinin hasta ve hasta yakınlarında şiddet gördüğü ve bu ülkeler arasında %39,1 ile Fransa'nın ilk sırada yer alması dikkat çekicidir.

### Şiddetin nedenleri

**1- Eğitimsizlik ve Bilgisizlik:** Hastanelere çeşitli nedenlerle başvuran birçok hasta ve hasta yakını sağlık sisteminin sağlık sisteminin işleyişi ve mevzuatı hakkında yeterli bilgiye sahip değildir. Örneğin hasta olmadan yazdırılmak istenen reçeteler, sosyal nedenlerle istenen hekim raporları, kendi istedikleri ilaçların reçete edilmesi isteme, önceden onam formları bilgilendirilmesine ve imzalamalarına rağmen ameliyatların rutin komplikasyon ve başarısızlıklarının kabullenilememesi gibi faktörler anlık veya sonradan şiddet eğilimlerine neden olabilmektedir.

**2- Hoşgörüsüzlük ve Sabırsızlık:** Hastaneye başvuran her hastanın sadece kendini düşünerek hizmette başkalarından öncelik istemesi, rutin poliklinik sırasını bekleme-ye rıza göstermemesi, bazı özellikli tahlil sonuçlarının geç çıkması, aynı anda birden fazla hekime muayene olmak istemesi, hastaneye tetkik için uzak yerlerden ve aç olarak gelmeleri ve bütün bunların ötesinde başka hastalara ve hekimlere sabır ve hoşgörü göstermemeleri şiddet oluşturan unsurlardan biri haline dönüşmektedir.

**3- Sağlık Çalışanlarının Tutumları:** Özel ya da kamu hastanelerinde bazı sağlık çalışanlarının hasta ya da hasta yakınlarına hoşgörüsüz, anlayışsız ve kaba davranışları da şiddeti tetikleyen önemli faktörlerden biridir. Bu durumun özel merkezlerde daha az olduğu müşahade edilmektedir.

**4- Tedavi Sürecinin Beklendiği Şekilde Gitmemesi:** Bazı operasyonlarda ortaya çıkabilen nadir ya da sık görülen komplikasyonlar, enfeksiyonlar, kanama vs gibi durumlar hastalar ve yakınları ile sağlık çalışanları arasında gergin ilişkilere neden olabilmektedir.

**5- Siyasetçi ve Sağlık Yöneticilerinin Tutumu:** Ülkemiz-

de genel olarak hakim olan popülist siyaset ve yönetim anlayışı temelinde sağlık sistemindeki sorunlar kamuoyu önünde kamufle edilerek, sağlık çalışanlarına yansıtılmaktadır. Bu da toplumun birçok kesimi tarafından sağlık çalışanlarını hedef haline getirmektedir.

**6- Alkol ve Uyuşturucu Madde Kullanımı:** Bilinç ve iletişim bozulmasına yol açan bu tür alışkanlıklar hasta veya yakınlarının sağlık çalışanları ile makul iletişim kuramalarına yol açarak şiddet eylemlerine yol açmaktadır.

**7- Psikiyatrik Hasta Grubu:** Toplumda daha önceden tanı konulmuş ya da konulmamış psikiyatrik yönden sorunlu bireyler her ortamda olabildiği gibi sağlık sektöründe de sistemin bozulmasına, kaos ve şiddet eylemlerine zemin hazırlayabilmektedir.

**8- Medyada Yer Alan Provokatif Yayınlar:** Genel olarak medyada “haber değeri” adı altında sağlık sisteminde oluşan bireysel sorunlar haber yapılarak, sanki ülke genelinde her yerde aynı şekilde sorunlar varmış algısı uyandırarak, hastaneye başvuran hasta veya yakınlarının bilinçaltında sağlık çalışanlarını hedef haline getirmektedir.

**9- Hasta veya Yakınlarının Kendi Kusurlarını Sağlık Çalışanlarına Yansıtması:** Dikkatsizlik ya da tedbirsizlik sonucu oluşan kazalarda veya yaralanmalarda, buna neden olan bireylerin kendi vicdan muhasebesini yapmaktan çekinip, suçu ve suçluyu sağlık sistemi ve çalışanlarında görmelerinin sonucu olarak şiddet eylemleri oluşabilmektedir.

**10- Geçmiş Yıllardaki Yaygın Sağlık Sistemi Sorunlarının Günümüze Taşınması:** Geçmiş yıllarda bilhassa müyehanelerin aktif olduğu dönemde bazı hekim veya sağlık personelinin maddi çıkar uğruna hastaları kullanması durumu artık neredeyse sona ermiştir. Ancak bilinç altında hala o dönemlerin izlerini taşıyan bireyler, sağlık kuruluşlarında sistemle ilgili sorunlarda bile çalışanlara agresif davranarak saldırılarda bulunabilmektedir.

**11- Hastanın Sevk Edildiği Merkezlerdeki Hekimlerin Tutumu:** Komplikasyon ya da teknik yetersizlikten dolayı başka bir merkeze sevk edilen hasta veya yakınlarına, belki asistan hekim düzeyinde bile ifade edilebilen provokatif

konuşmalar, sevk eden hekimleri hedef haline getirebilmektedir.

### Çözüm önerileri

Şiddetin nedenleri kısmında bahsedilen sorunların tersine çevrilmesi, önemli oranda bu durumun düzene girmesine yardımcı olacaktır. Herhangi bir sağlık personeline hakaret ya da saldırı, o personelin ilgilenmek zorunda olduğu diğer hastalara da olumsuz yönde etki oluşturduğundan, olaya kamusal bir sorun olarak bakılmalıdır. Herhangi bir saldırı durumunda, yöneticilerin popülist davranıp, günah keçisi aramak yerine sistemin düzenlenmesi adına yoğun çaba sarfetmeleri gereklidir. Saldırı da bulunan bireylerin yerel ve genel yayın kuruluşlarında teşhir edilerek bu durumun utanç verici bir olay haline getirilmesi faydalı olabilir. Belki de en önemlisi cezai yaptırımların hafif olması ve şiddet eylemlerine adeta davetiye çıkarmasıdır. Bu nedenle bu tür olaylara karışan şahısların öncelikli olarak paraya çevrilmeyen hapis cezalarına çarptırılması şarttır. Hatta bu düzenleme yapılırken başka meslek mensupları (itfaiyeciler, özel güvenlik görevlileri, temizlik görevlileri vs.) da kapsama altına alınmalıdır. Ayrıca şiddet eylemlerine neden olan bireylerin sosyal güvenlik kurumu hizmetlerinden belirli sürelerle yasaklanmaları da caydırıcı olabilir. Bunun dışında Sağlık Bakanlığının, kendi personeline belirli aralıklarla ve uzman kişilerce davranış eğitim çalışmaları yapması konunun çözümüne yardımcı olabilir. Özellikle acil servislerin, acil olmayan hastalarca kullanılmaması adına Sağlık Bakanlığı yoğun bir çaba içine girmelidir. Ayrıca bilhassa acil servislerde güvenlik görevlilerinin sayısının artırılıp, daha donanımlı hale getirilmeleri de önem arz etmektedir. Hastanelerin sadece sağlık çalışanlarının bir mekanı olmayıp, halka hizmet alanları olduğu bilinci yerleştirilmelidir. Buralarda gereksiz yere yaşıtılan sorunların birçok masum bireyi de olumsuz yönde etkileyeceği ve bunun bir vebal gerektirdiği gerçeği toplumun her kesimine işlenmelidir. Sonuç olarak gerek personel, gerekse hasta veya yakınlarının daha hoşgörülü, sabırlı ve anlayışlı davranmalarının sağlıkta şiddetin yok edilmesinin temel prensibi olduğu unutulmamalıdır.

# Spermatogonial kök hücrelerde kendini yenileme ve farklılaşma sürecinde etkili moleküller

Fahriye Düzağaç<sup>1</sup>, Ümmü Güven<sup>1</sup>, Eda Açıkgöz<sup>2</sup>, Doç. Dr. Gülperi Öktem<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre AD,

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD

Spermatogenesis; spermatogonyumların kendi kendini yenilemesi (self-renewal) ve farklılaşmasının (diferansiyasyon) sürecinin düzenlenmesi sistemine dayanmaktadır. Birçok gen/protein bireysel olarak spermatogonial hücre tiplerindeki özelleşmiş ekspresyon profilleri ile tanımlanmıştır. Ancak, spermatogenezis ile ilgili moleküler mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir. Bu derlemede, spermatogonial kök hücrelerin kendini yenileme ve spermatogonial farklılaşma süreçleri için gerekli olan genler, ilişkili proteinler, hormonlar ve diğer fizyolojik faktörler ele alınmıştır.

## Spermatogenesis (Genel)

Spermatogenesis, spermatogonial kök hücrelerden spermatozoa oluşumunu kapsayan ve memelilerin çoğunda yetişkin ömrünün tümünde devam etmekte olan oldukça karmaşık bir süreçtir. Sertoli hücreleri spermatogenesisin önemli olaylarını destekleyen ve koordine eden temelde besleyici fonksiyonu olan özelleşmiş hücrelerdir. Seminifer tübüllerde, komşu sertoli hücreleri bağlantı kompleksleri üzerinden "kan-testis" bariyerini oluşturur ve intra-tübüler germinal epitelyumu iki kompartmana ayırır: ekstra-tübüler ortama yakın olarak konumlanmış hücrelerin bulunduğu bazal bölge ve germ hücreleri gibi sertoli hücreleri tarafından üretilen ortamla ilişkide bulunan, germ hücrelerinin bulunduğu luminal bölge (1).

Spermatogenesis mitotik, mayotik ve post-mayotik olmak üzere üç aşamada gerçekleşir. Mitotik (proliferatif) aşama, iki ardışık bölüm içeren kendini yenileme ve farklılaşma olaylarını kapsamaktadır (2). Mitotik germ hücreleri (spermatogonia) bazal bölgede lokalize olmakta iken, mayoz (spermatisit) ve post-mayotik (spermatit) germ hücreleri ise luminal bölgede bulunmaktadır. Mayoz aşamasında, genetik materyaller yeniden kombine edilir ve spermatisitlere ayrılır. Post-mayotik aşamada, spermatisitler spermatozoa hücrelerini oluşturmak için bir dizi yapı-

sal ve morfoloji değişime uğrar ve spermatitleri oluşturur. Bu değişiklikler akrozom ve kuyruk oluşumu, kromozom kondenzasyonu ve spermiyasyondan kalan artık sitoplazmaların uzaklaştırılmasını kapsamaktadır (2).

## Spermatogonial kök hücreler (SKH)

Spermatogonial kök hücreler (SKH) fetal dönemde primordial germ hücrelerinden köken alan, postnatal testislerdeki Gonosit'lerden kaynak alır. SKH'ler seminifer tübüllerinin bazal membranında lokalize olmuşlardır. Tip A spermatogonyum en pirimitif hücre tipidir. Bu hücreler önce A tekli (As) olarak isimlendirilir, daha sonra iki yeni hücreye bölünür ya da hücreler arası köprüler ile bağlı olarak sitokinezi tamamlamayan spermatogonyum (Apr) olarak devam ederler. Apr spermatogonyum en fazla 32 (Aal olmak üzere 4,8 hizalı) spermatogonyum zinciri oluşturmak için bölünür. Bireysel As, Apr ve Aal hücreleri histolojik testis kesitlerinin ışık mikroskoplarında morfolojik olarak ayırt edilemezler.

Toplu olarak bu ayırt edilemeyen üç tip hücre farklılaşmamış tip spermatogonyum A (undiff) olarak isimlendirilir. Aal spermatogonyum morfolojik değişimler neticesinde A1 spermatogonyumu oluşturur. A1 oluşumunu takiben tip B spermatogonyum oluşur. Oluşan tip B spermatogonia pre-leptoten spermatisitlerine bölünür. Tip A spermatogonia farklılaşmamış hücrelerin karakteristiği olarak çekirdekte heterokromatin yapısı gözlemlenmezken tip B spermatogoniada bu yapı gözlenir.

SKH kendini yenileme ve farklılaşması somatik çevreden kaynaklı dış (ektrinsik) faktörler ve germ hücrelerindeki içsel (intrinsik) genetik programlar ile kontrol edilmektedir. Glial hücre türevli nötrofik faktörler (GDNF) ve KIT ligand (KITL) gibi bazı dış faktörler sertoli hücreleri tarafından üretilerek salınır. İçsel faktörler; zinc finger, 16 (ZBTB16/PLZF) içeren BTB domain transkripsiyonel faktörleri içermektedir.



### Spermatogonial kök hücrelerin (skh) oluşmasında anahtar moleküller

SKH'lerin farklılaşması ve kendini yenilemesinde etkili sinyalizasyon sistemi içsel ve dışsal faktörlerle aktive olur. Glial hücre hattı kaynaklı nörotropik faktör (Glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) parakrin yolak ile birlikte keşfedilen ilk moleküldür. Sertoli hücreleri tarafından üretilen GDNF SKH'lerin kendini yenilemesi ve farklılaşmasında rol almaktadır. Yapılan in-vivo çalışmalarda GDNF'nin fazla ekspresyonunun farklılaşmamış spermatogonia fazında birikmeye neden olduğu, GDNF'nin gen hedefli çalışmalarla ablasyonunun ise spermatogonia azalmasına yol açtığını göstermiştir (3). Diğer taraftan in-vitro çalışmalar GDNF eklenen kültür ortamındaki SKH'lerin proliferasyonunun arttığını ortaya koymuştur (4-6). Bu sonuçlar GDNF'nin spermatogonial kök hücrelerin kendini yenilemesi ve varlıklarını sürdürebilmesi için gerekli bir molekül olduğunu kanıtlamaktadır. GDNF sinyalleri GFRA1 ve RET içeren bir reseptör kompleksi ile işlemektedir. GFRA1 ve RET sinyalleri Apr ve Aal spermatogoniadan eksprese olur.

GDNF/GFRA1 sinyalinin olmaması SKH'lerin farklılaşmasını tetiklemektedir. GFRA1'in RNA interferans ile susuturulması, SKH'ler için bir anahtar rolü görmüş, spermatogenezi A1-A4 spermatogoniaya farklılaşma ile başlatmıştır. Çalışmalar göstermektedir ki her iki GDNF ligandı ve reseptörü SKH'lerin kendini yenilemesi ve farklılaşması için gereklidir.

Promyelositik lösemi zincir finger (PLZF) farklılaşmamış spermatogoniada kendini yenileme mekanizması için gerekli ilk keşfedilen transkripsiyon faktörüdür. PLZF'de meydana gelen mutasyonlar SKH farklılaşmasında intrensek defektlere yol açar (7,8). Şaşırtıcı bir şekilde PLZF kök hücre faktörü olarak bilinen KİT transkripsiyonunu baskılamaktadır (9).

### SKH'lerin kendini yenilemesi (self-renewal)

Farklılaşmış germ hücrelerinin sürekli olarak temin edilmesi spermatogenez için gereklidir. Bu nedenle SKH'lerin farklılaşmamış durumunun sürdürülmesi ve kendini yenileme kapasitesine sahip olması gerekmektedir. SKH'ler yetişkin germ hücrelerinin küçük bir kısmını teşkil ederler. Her bir yetişkin fare testis içinde yaklaşık olarak 30.000 SKH bulunmaktadır ve bu hücreler seminifer tübüllerin

periferel bölgesinde lokalize olmuşlardır (10). Yapılan çalışmalarda spermatogonial kök hücre karakterlerinin değerlendirilmesi için alıcı erkeklere spermatogonial kök hücreler nakledilmiş ve testis kolonizasyon aktivitesi belirlenmiştir (11,12). Pratikte, belirli yüzey belirteçleri (integrin- $\alpha$ 6+, integrin- $\beta$ 1+, THY-1+, CD24+, CD9+, KIT-, integrin - $\alpha$ v-, MHC-Ia/ $\beta$ , CD34-) izolasyon ve SKH'lerin zenginleştirilmesi için kullanılmıştır (13). Bu yüzey belirteçleri diğer bazı kök hücrelerde de bulunmaktadır.

Aşağıda SKH'lerin kendini yenilemesinde etkin olan sinyal ileti yolları özetlenmiştir.

### Gdnf-Gfra1/Ret-Bcl6

GDNF Sertoli hücreleri tarafından üretilip salgılanır ve tip A spermatogonyumun bir alt kümesi ret protoonkogen (RET)'i içeren GDNF reseptör kompleksi ve nötrofil faktör familyası reseptör alfa-1 (GFRA1)'den türevlenen ve ko-reseptörü olan glial hücre hattı eksprese eder (14). GDNF in vitro kültür koşulları altında SKH'lerin sürdürülmesini ve proliferasyonunu artırır (15, 4, 5). GDNF -/+ fareler yaşla birlikte SKH rezervlerinin azalması özelliğini göstermiştir. Oysa, GDNF'nin aşırı ekspre edildiği farelerde spermatogonyum akümüasyonu gözlenmiştir (3).

GFRA1'e bağlı GDNF RET aktivasyonunu indüklemektedir ve sırasıyla RET intraselüler domaine değişik moleküllerin bağlanmasını sağlamaktadır. Gfra1 ve Ret-null farelerin erken öldüğü gözlenmiştir (16-18). Tüm testis transplantasyon teknikleri ile yapılan çalışmalarda GDNF (-), Gfra1 ve Ret-null testislere ait SKH'lerinde belirgin bir tükenme söz konusu olmuştur. Bu durum muhtemelen SKH'lerin proliferasyonlarının eksik olmasından ve farklılaşmamış durumu devam ettirmek için bu hücrelerin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır (19).

Bcl6 (transkripsiyon reseptör), kültüre edilmiş SKH'lerde bir GDNF-yanıt genidir (20). Bcl6'nın mRNA'sının siRNA supresörünün seviyesi kültür koşulları altında SKH'lerin kaybı ile sonuçlanmaktadır. Bcl6-null testis analizleri bazı seminifer tübülllerinde spermatogenezin dejenerasyonunu ortaya çıkarmıştır (20).

### ETV5 (Erm)

ETV5 (transkripsiyon faktör), temelde Sertoli hücreleri tarafından eksprese edilir (21). ETV5-null farelerin primer sertoli hücrelerinin mikroarray analizlerinde hematopoetik kök hücre nişini düzenlediği bilinen salgı faktörlerinde

değişiklikler gösterdiği belirlenmiştir. Redüksiyon ile ilgili genler kemokinleri (Cxc12 (Sdf-1), Cxc15 (Lix) ve Cc17 (Mcp3)) içermektedir. Bu kemokinler SKH'lerin kendini yenilemelerini düzenleyen niş sinyal molekülleridir (21). ETV5 geninin ekspresyonu kültüre edilmiş SKH'lerde GDNF tarafından regüle edilmektedir (20). Karşılıklı germ hücre transplantasyonları ETV5 'in normal spermatogenez için hem sertoli hücreleri hem de germ hücrelerinde gerekli olduğunu ortaya çıkarmıştır (22).

### ZBTB16 (Plzf)

ZBTB16 ekspresyonu Aundiff spermatogonyumda sınırlanan bir transkripsiyon reseptörüdür (8,7). Son veriler, ZBTB16 ifadesi olan spermatogonyumda ZBTB16 modüle histon lizin metilasyon durumunu göstermektedirler (23).

### TAF4b

TAF4BRNA polimeraz II, TATAbox bağlama proteini (TBP)-bağlantılı faktör (TAF4B) TFIID kompleksinin bir gonad spesifik bileşenidir (24). Bu kompleks, TATA-bağlama proteini (TBP) içerir ve TBP ilişkili faktörler core protein tanıma ve aktivatör bağımlı RNA polimeraz II için önemlidir (24,25).

ERK, JNK ve p38 MAPK'nın çoğu izoformları memeli testislerinde mevcut olup, spermatogenez için kritik fonksiyonları olan seminifer epitellerindeki hem sertoli hem de germ hücrelerinde bulunmaktadır.

### ATM

Ataxia telangiectasia mutated (ATM), DNA çift iplik kırığı, telomer erozyonu ve oksidatif stres gibi uyarıların etkisi ile aktive olan bir serin/treonin protein kinaz'dır. ATM hücre döngüsü hasar kontrol noktalarında devreye girerek hücreyi ya hasar tamirine ya da apoptosize yönlendirir (26). Yapılan çalışmalarda ATM aktivitesi olmadığında (ATM-null) hem erkek hem kadınlarda infertilite gözlemlenmiştir (27). ATM-null testislerde hücre döngüsünün durmasına ek olarak farklılaşmamış spermatogoniada ilerleyen derecelerde azalma dikkati çekmiştir (28). Farklılaşmış ve farklılaşmamış spermatogoniada ATM'nin total protein seviyeleri farklılık göstermemesine rağmen ATM aktivasyonu farklılaşmamış spermatogoniada gözlemlenmektedir. BrdU kullanılarak yapılan hücre proliferasyon analizinde (Dual Pulse Labeling) ve pyronin Y boyaması sonucunda, ATM-null farklılaşmamış hücre

döngüsünün G1 Fazında yığılma ve S fazında bloklanma gösterilmiştir (28). Kök hücrelerin temel karakteristiği olan kendini yenileme özelliği bakımından hasarlı olan ATM-null farklılaşmamış spermatogonia hücre kültürlerinde izlenmiş ve bu hücrelerin özellikle germ hücre transplantasyonu denemelerinde kullanılması için gerekli olan koloni oluşturma yetisinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. ATM-null farklılaşmamış spermatogoniada DNA hasar birikimi ve p19Arf-p53-p21Clip1/Waf1 yolağında aktivasyon gözlemlenmiştir. Ek olarak ATM-null farklılaşmamış spermatogoniada P21Clip1/Waf1'in baskılanması sonucu bu hücrelerde transplantasyon yetisinin geri kazanılmasını sağlanmıştır (28). Bütün bu veriler ışığında: ATM sinyalinin SKH'lerde DNA hasarına bağlı hücre döngüsü bloğunu baskılayarak SKH'lerin kendini yenilemesini düzenleyen ve bu özelliği ile SKH'lerin yaşam döngüsünde önem gösteren bir molekül olduğu söylenebilir.

### PIN1

Protein (peptidyl-prolyl cis/trans isomerase) NIMA-interacting 1 (PIN1) hücre döngüsünün ilerlemesini regüle eden peptidyl-prolyl izomerase'dır. CyclinD1, c-JUN, CDC25, P53 ve  $\beta$ -CATENIN de içinde bulunduğu pek çok kritik hücre döngüsü fosfoproteinini module eder (29). Primordial germ Hücreleri (PGH) Pin1 aktivasyonu olmayan (Pin1-null) farelerde hücre döngüsü uzaması ve artmış proliferasyon kapasitesi gözlemlenmiştir (30). Pin1-null erkek farelerde fertilitede düşüş gözlemlenmesine rağmen postnatal PIN1-null testislerdeki germ hücreleri spermatogenezi başlatıp tamamlayabilmiştir. İmmünohistokimya çalışmaları PIN1'in hem germ hem de sertoli hücrelerinde lokalize olduğunu göstermektedir (31). Doğrudan olmayan kanıtlar göstermiştir ki germ hücrelerinde PIN1 genellikle farklılaşmamış tip A spermatogoniada ifade edilmektedir. Tüm bu verilerle birlikte ele alındığında görülmektedir ki spermatogonial kök hücrelerin (SKH) devamlılığında PIN1'in varlığı önemlidir.

### Farklılaşmamış tip a spermatogonia için niş ve kan damarı formasyonu

Farklılaşmamış tip A spermatogonia genellikle diğer tübüller yerine interstisyuma bitişik tübüllerin bazal kısmında lokalize olmuşlar ve bu alanda damar yayılımı göstermişlerdir (32). Son yıllarda yapılmış çalışmalar real-time görüntüleme tekniği ile farklılaşmamış tip A spermatogo-

nianın hücre bölünmesi ve migrasyonunu ayrıntılı bir şekilde göstermektedir (33). Bu çalışmalarda görüntüler açık bir şekilde interstisyuma ve kan damarlarına yakın 8-16 hücre zinciri oluşturmuş tip A spermatogonia göstermiştir. Zincirdeki hücreler sırayla tübüllerin iç kısımlarına göç edip tip A1 ve A2 spermatogoniya dönüşerek yayılmıştır (33). Germ hücresi transplantasyonunu takiben izole edilen tübüllerde farklılaşmamış tip A spermatogonia tekrar interstisyuma yakın bir şekilde dağılarak içinde bulunan tübülün dış tarafına doğru yeni kan damarları oluşturmuşlardır. Bu veriler göstermektedir ki kan damarları/interstisyum ve farklılaşmamış tip A spermatogonia arasında fiziksel bir bağlantı mevcuttur. Farklılaşmamış tip A spermatogoniyanın varlığı interstisyum ve kan damarlarının varlığına bağlıdır (33).

### Spermatogonial farklılaşma

Spermatogonial farklılaşmada 3 anahtar düzenleyici nokta bulunmaktadır. İlk anahtar nokta SKH'lerin tek (As) ve çift (Apr) spermatogoniya dönüşmesidir. İkinci anahtar nokta tip Aal ve A1 spermatogoniya geçiştir. Üçüncü anahtar nokta ise tip A1 spermatogoniyanın hayatta kalması ve tip B spermatogoniya kadar olan evreyi tamamlamasıdır (34).

Apr spermatogoniada sitokinezis tamamlanmamıştır ve hücre içi köprüyle bağlarını koparmazlar. Apr spermatogonia oluştuğunda bu hücreler haploid gametler olmak için kararlanırlar. Germ hücrelerinin giderek daha büyük bir sinsityum oluşturmalarını sağlayan ilerleyen bölünmelerde de sitokinezis tamamlanmamıştır. Spermatogonial farklılaşmanın görülebilen ilk işareti oluşan hücrelerarası köprüdür (35). Hücrelerin kendini yenilemesi ve farklılaşması arasındaki oran her zaman 1:1 olmalıdır. Oranın her iki yöne kayması da tehlikelidir. Bu oran sağlanmadığında germ hücresi tümörleri veya spermatogonial kök hücrelerde azalma/yetersizlik meydana gelir (3). Bu noktada eksik sitokinez veya farklılaşmaya giden hücrelerin yönlenmesindeki moleküler mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir.

### Kaynaklar

1. Griswold, MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 1998; 9: 411-416.
2. Eddy EM. Male germ cell gene expression. *Recent Progress in Hormone Research*. 2002. Vol 57 57, 103-128.
3. Meng XJ, Lindahl M, Hyvonen ME, Parvinen M, de Rooij DG, Hess MW, Raatikainen-Ahokas A, Sainio K, Rauvala H, Lakso M et al. Regulation

### Retinoik Asit (RA)

A vitamininin (retinol) biyolojik olarak aktif bir metaboliti olan retinoik asit, özellikle erkek üreme sistemi için vazgeçilmez bir ajandır (36,37). Vitamin A eksikliği (VAD) olan farelerde seminifer tübüllerde yalnızca farklılaşmamış tip A spermatogonia bulunabilmiştir (38). Yapılan çalışmalarda 24-48 saat sonra uygulanan RA veya retinol enjeksiyonu sonrası tip A spermatogoniada Kit onkojeni (Kit)'nin ekspresyonunu arttırdıktan sonra Aal spermatogoniayı tekrar hücre döngüsüne sokarak, A1 spermatogoniya farklılaşmasını sağlar (39,38). VAD fare ve sıçanlarda retinol veya RA kullanılarak yapılan çalışmalarda birkaç senkronize spermatogenez döngüsü olduğu görülmüştür (38,36). Hem somatik hücrelerde hem de germ hücrelerinde retinoid reseptörleri eksprese edildiği için RA'nın spermatogonial farklılaşmayı arttırmasının direkt germ hücrelerine etki ederek mi yoksa Sertoli hücrelerinin regülasyonunu dolaylı olarak sağlayarak mı gerçekleştirdiği bilinmemektedir (40).

RA pek çok hücre ve dokuda çoklu gelişim evrelerinde farklılaşma faktörüdür (41). Spermatogonial farklılaşmada RA'nın farklı faktörlerle etkileşime girdiği ile ilgili birkaç kanıt vardır. İlk kanıt RA'nın VAD kemirgenlerin tip A spermatogoniada Kit'in ekspresyonunu arttırmasıdır (39). İkinci kanıt ise kriptorşid testis kültürlerinde RA'nın spermatogonial farklılaşmayı arttırmasıdır. Diğer bir kanıt ise RA ile tedavi edilen VAD testislerde Dazl seviyelerinin up-regüle olmasıdır (Yayınlanmamış data). Son olarak RA tedavisi testosteron üretimi ile ilgili olan 2 anahtar enzimin (Cyp17a1, Cyp11a1) gen kodunu önemli ölçüde azaltmaktadır (Yayınlanmamış data). Bu enzimlerin inhibisyonu ile RA'nın fizyolojik koşullarda testosteron sentezini düzenleyebilmesi mümkün olmuştur ve bu da testosteron ve RA'nın testislerde karşılıklı etkileşim halinde olduklarını desteklemektedir. Tüm bu veriler göstermektedir ki RA spermatogonial farklılaşmanın düzenlenmesinde ve döngünün sürdürülmesindeki en önemli faktörlerden biridir.

- of cell fate decision of undifferentiated spermatogonia by GDNF. *Science*. 2000; 287: 1489-1493.
4. Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Inoue K, Miki H, Ogura A, Toyokuni S and Shinohara T. Long-term proliferation in culture and germline transmission of Mouse male germ cells. *2003. Biology of Reproduction* 69, 612-616.

5. Kubota H, Avarbock MR and Brinster RL. Growth factors essential for self-renewal and expansion of Mouse spermatogonial stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101; 16489-16494.
6. Hofmann MC, Braydich-Stolle L, Dym M. Isolation of male germ-line stem cells; influence of GDNF. 2005. *Dev Biol* 279: 114-124.
7. Buaas FW, Kirsh AL, Sharma M, McLean DJ, Morris JL, Griswold MD, de Rooij DG, Braun RE. Plzf is required in adult male germ cells for stem cell self-renewal. 2004. *Nat Genet* 36: 647-652.
8. Costoya JA, Hobbs RM, Barna M, Cattoretti G, Manova K, Sukhwani M, Orwig KE, Wolgemuth DJ, Pandolfi PP. Essential role of Plzf in maintenance of spermatogonial stem cells. *Nature Genetics*. 2004; 36, 653-659.
9. Filipponi D, Hobbs RM, Ottolenghi S, Rossi P, Jannini EA, Pandolfi PP, Dolci S. Repression of kit expression by Plzf in germ cells. 2007. *Mol Cell Biol* 27: 6770-6781.
10. De Rooij DG. Stem cells in the testis. *International Journal of Experimental Pathology*. 1998; 79, 67-80.
11. Brinster RL, Avarbock MR. Germ line transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. 1994. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:11303-11307.
12. Brinster RL, Zimmerman JW. Spermatogenesis following male germ cell transplantation. 1994. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 11298-11302.
13. Shinohara T, Avarbock MR, Brinster RL. Beta(1)- and alpha(6)-integrin are surface markers on mouse spermatogonial stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999; 96: 5504-5509.
14. Golden JP, DeMaro JA, Osborne PA, Milbrandt J and Johnson EM. Expression of neurturin, GDNF and GDNF family-receptor mRNA in the developing and mature Mouse. 1999. *Experimental Neurology* 158, 504-528.
15. Nagano M, Avarbock MR, Leonida EB, Brinster CJ and Brinster RL. Culture of Mouse spermatogonial stem cells. 1998. *Tissue & Cell* 30, 389-397.
16. Pichel JG, Shen LY, Sheng HZ, Granholm AC, Drago J, Grinberg A, Lee EJ, Huang SP, Saarma M, Hoffer BJ et al. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. 1996. *Nature* 382, 73-76.
17. Sanchez MP, SilosSantiago I, Frisen J, He B, Lira SA and Barbacid M. Renal agenesis and the absence of enteric neurons in mice lacking GDNF. 1996. *Nature* 382, 70-73.
18. Scuchardt A, Dagati V, Larsson-blomberg L, Constantini F and Pachnis V. Defects in the Kidney and Enteric Nervous-System of Mice Lacking the Tyrosine Kinase Receptor. 1994. *Nature* 367, 380-383.
19. Naughton CK, Jain S, Strickland AM, Gupta A and Milbrand J. Glial cell-line derived neurotrophic factor-mediated RET signaling regulates spermatogonial stem cell fate. 2006. *Biology of Reproduction* 74, 314-321.
20. Oatley JM, Avarbock MR, Teleranta AI, Fearon DT and Brinster RL. Identifying genes important for spermatogonial stem cell self-renewal and survival. 2006. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 9524-9529.
21. Chen C, Ouyang W, Grigura V, Zhou Q, Carnes K, Lim H, Zhao GQ, Arber S, Kurpios N, Murphy TL et al. ERM is required for transcriptional control of the spermatogonial stem cell niche. 2005. *Nature* 436, 1030-1034.
22. Morrow CMK, Hostetler CE, Griswold MD, Hofmann MC, Murphy KM, Cooke PS and Hess RA. ETV5 is required for continuous spermatogenesis in adult mice and may mediate blood-testes barrier function and testicular immune privilege. 2007. *Testicular Chromosome Structure and Gene Expression* 1120, 144-151.
23. Payne C, Braun RE. Histone lysine trimethylation exhibits a distinct perinuclear distribution in Plzf-expressing spermatogonia. *Developmental Biology*. 2006; 293, 461-472.
24. Verrijzer CP and Tjian R. TAFs mediate transcriptional activation and promoter selectivity. 1996. *Trends in Biochemical Sciences* 21, 338-342.
25. Freiman RN, Albright SR, Zheng S, Sha WC, Hammer RE and Tjian R. Requirement of tissue-selective TBP-associated factor TAF (II)105 in ovarian development. 2001. *Science* 293, 2084-2087.
26. Shiloh Y. ATM and related protein kinases: Safeguarding genome integrity. 2003. *Nature Reviews Cancer* 3, 155-168.
27. Hamer G, Kal HB, Westphal CH, Ashley T and de Rooij DG. Ataxia telangiectasia mutated expression and activation in testis. 2004. *Biology of Reproduction* 70, 1206-1212.
28. Takubo K, Ohmura M, Azuma M, Nagamatsu G, Yamada W, Arai F, Hirao A, Suda T. Stem cell defects in ATM-deficient undifferentiated spermatogonia through DNA damage-induced cell-cycle arrest. *Cell Stem Cell*. 2008; 2, 170-182.
29. Atchison FW and Means AR. A role for Pin1 in mammalian germ cell development and spermatogenesis. 2004. *Frontiers in Bioscience* 9, 3248-3256.
30. Atchison FW, Capel B and Means AR. Pin1 regulates the timing of mammalian primordial germ cell proliferation. 2003. *Development* 130, 3579-3586.
31. Atchison FW and Means AR. Spermatogonial depletion in adult Pin1-deficient mice. 2003. *Biology of Reproduction* 69, 1989-1997.
32. Chiarini-Garcia H, Hornick JJR, Griswold MD and Russell LD. Distribution of type A spermatogonia in the Mouse is not random. 2001. *Biology of Reproduction* 65, 1179-1185.
33. Yoshida S, Sueno M, Nabeshima YI. A vasculature-associated niche for undifferentiated spermatogonia in the mouse testis. *Science*. 2007b; 317, 1722-1726.
34. De Rooij DG. Proliferation and differentiation of spermatogonial stem cells. *Reproduction*. 2001; 121, 347-354.
35. Aponte PM, van Bragt MP, de Rooij DG, van Pelt AM. Spermatogonial stem cells: characteristics and experimental possibilities. *Apmis* 2005;113, 727-742.
36. Griswold MD, Bishop PD, Kim KH, Ping R, Siiteri JE and Morales C. Function of Vitamin-a in Normal and Synchronized Seminiferous Tubules. 1989. *Annals of the New York Academy of Sciences* 564, 154-172.
37. Livera G, Rouiller-Fabre V, Pairault C, Levacher C and Harbert R. Regulation and perturbation of testicular functions by vitamin A. 2002. *Reproduction* 124, 173-180.
38. Van Pelt AMM, de Rooij DG. Synchronization of the Seminiferous Epithelium after Vitamin-a Replacement in Vitamin a-Deficient Mice. *Biology of Reproduction*. 1990;43, 363-367.
39. Schrans-Stassen BH, Saunders PT, Cooke HJ and de Rooij DG. Nature of the spermatogenic arrest in *Dazl* <sup>-/-</sup> mice. 2001. *Biol Reprod* 65, 771-776.
40. Dufour JM and Kim KH. Cellular and subcellular localization of six retinoid receptors in rat testis during postnatal development: Identification of potential heterodimeric receptors. 1999. *Biology of Reproduction* 61, 1300-1308.
41. Clagett-Dame M, DeLuca, HF. The role of vitamin A in mammalian reproduction and embryonic development. *Annual Review of Nutrition*. 2002; 22, 347-381.



## Testosteron replasman tedavisi altındaki erkeklerde eş zamanlı human koryonik gonadotropin kullanımı spermatogenezi korumaktadır

Hsieh TC, Pastuszak AW, Hwang K, Lipshultz LI.  
The Journal of Urology 2013; 189: 647-650.

Yaşam beklentisinin yükseldiği son yüzyılda bir erkeğin sağlığına olumsuz etkileri nedeniyle hipogonadizmin prevalansı önem taşımaktadır. Hipogonadizm prevalansı %12-37 arasında değişmektedir. Ekzojen testosteron replasman tedavisi serum gonadotropin ve intratestiküler testosteron miktarını azaltmaktadır. Böylece spermatogenezi bozarak %40 hastada azospermiye yol açmaktadır. Oysa eş zamanlı düşük doz human koryonik gonadotropin kullanımı bu hastalarda spermatogenezin devamlılığını sağlamaktadır.

Çalışmada testosteron replasman tedavisi (TRT) sırasında üretkenliğinin korunmasını isteyen hipogonadal erkeklerin Baylor tıp fakültesinde tek bir androloji kliniğinde 2006-2010 yılları arasındaki tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya 26 hasta alınmıştır. Hastalara günlük transdermal jel ya da haftalık intramusküler enjeksiyon şeklinde TRT uygulanması başlanmıştır. Eş zamanlı olarak diğer günlerde HCG intramusküler olarak uygulanmıştır. Hipogonadizm semptomları düşük libido, erektil disfonksiyon, düşük konsantrasyon, kilo kaybı, uyku bozuklukları gibi semptomlar ve serum testosteron düzeyinin 300ng/dl'nin altında olması ile konmuştur.

Bazal testosteron, serbest testosteron, östrojen düzeyleri ve semen analizi TRT başlanmadan önce kaydedilmiştir. Erkekler 2-4 ay süre ile izlenmiştir. Tedavinin serum hormon değerleri ve serum parametrelerine olan etkisi kaydedilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde Q-Q plots ve Kolmogorov Smirnov goodness of fit test kullanılmıştır. Bazal ve izlemdeki değerlerin karşılaştırılmasında Student T Test kullanılmıştır.

Üretkenliğini korumak isteyen 26 hastanın ortama yaşı  $35.9 \pm 9.5$  yıl, Ortalama takip süresi  $6.2 \pm 4.9$  ay, 19'u enjektabil testosteron formu, 7'si transdermal gel tedavisi almıştır. Tüm erkekler 500 iu intramusküler hcg tedavisi almıştır.

Çalışmadaki ortalama serum hormon düzeyleri te-

davi öncesi; Testosteron  $207.2 \pm 99.2$  tedavi boyunca  $1.055 \pm 420.9$  ng/dl ( $p:0.0001$ ), serbest testosteron  $8.1 \pm 3.9$  tedavi boyunca  $20.4 \pm 13.5$  ng/dl ( $p:0.02$ ) ve östrojen  $2.2 \pm 1$  ve tedavi süresince  $3.7 \pm 2.6$  ng/dl ( $p:0.11$ ) saptanmıştır.

Ortalama semen parametreleri hacim  $2.9 \pm 1.4$  ml, dansite  $35.2 \pm 29.6$  milyon/ml, hareketlilik  $49 \pm 10.4$  FB:  $2.3 \pm 0.3$  ve motilite sayısı  $84.6 \pm 82.4$  milyon saptanmıştır.

TRT ve HCG'nin etkilerini anlayabilmek için hastalar 2-4 ay izlenmiş ve semen analizleri ve hormonal veriler tedavi öncesi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı semen hacminde düşüş ilk 1-2 ayda saptanmıştır ( $p:0.004$ ). Diğer izlem dönemlerinde görülmemiştir. İzlem süresince başka anlamlı parametresel değişiklik gözlenmemiştir. Enjektabil ve transdermal tedavi alan hastaların semen parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Ekzojen testosteronun semen parametrelerinde düşmeyi indüklediği raporlanmıştır. Ekzojen testosteron uygulamansı ögonadal erkekte hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninde negatif geri bildirime neden olur ve %70 hastada 18 aylık izlem sürecinde azospermi ve belirgin oligospermi ile sonuçlanır. Özellikle TRT kesilmesi sonrası fertilitenin yeniden düzenlenmesi bu hastaların en fazla %85'inde görülmüştür. Düşük doz HCG kullanımı TRT sırasında intratestiküler testosteron seviyesini muhafaza ederken, ekzojen testosteron tarafından uyarılmış spermatogenetik bozulma açısından başarılı yanıt vermiştir. Aynı zamanda semen parametrelerini koruyucu etkisi gözlenmiştir.

Çalışma sonunda hiçbir erkek tedavisi sırasında azospermik olmamıştır. Tedavi öncesi semen parametrelerine göre düşüklük saptanmamıştır. Transdermal ve enjektabil testosteron formları arasında semen parametreleri üzerine hiçbir fark saptanmamıştır.



Sonuç olarak düşük doz HCG'nin eş zamanlı kullanımı spermatogenezin devamlılığını koruyor ve destekliyor gibi görünmektedir.

**Çeviri**

**Dr. Tuncer Bahçeci, Prof. Dr. Barış Altay**

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı**

## Erkek infertilitesinde antioksidan tedavinin yeri

Yrd. Doç. Dr. Tuna Karatağ<sup>1</sup>, Doç. Dr. Muammer Kendirci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mevlana Üniversitesi, Üroloji Kliniği, Konya

<sup>2</sup>Liv Hospital Ulus, Üroloji Kliniği, İstanbul

### Giriş

Dünya çapında seksen milyon insanın çocuk sahibi olamamaktan etkilendiği belirtilmektedir (1). Üreme dönemindeki çiftlerin ise yaklaşık %15'inde infertilite deneyimleri olabilmektedir (2). Çiftlerdeki infertilitenin %25-40'ının oligospermi ve/veya astenospermi gibi erkek faktörüne bağlı olduğu tahmin edilirken, daha güncel yıllarda erkek faktörü oranının %50'lerde olduğu, her 20 erkekten birinin subfertiliteden etkileneceği vurgulanmaktadır (3).

Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), nitrik oksit (NO), peroksinitrit gibi serbest oksijen ürünlerinin (ROS), spermatozoada fazla miktarda bulunmasının, erkek infertilitesiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (4). ROS'la ilişkili sperm hasarının, infertil erkeklerin %30-80'inde önemli katkısı olan bir faktör olduğu vurgulanmaktadır (5). Oksidatif stres, antioksidan savunma sisteminde azalma ve/veya ROS' un aşırı üretimi sonucu oluşmakta ve bu oksidatif stres lipidleri, proteinleri ve DNA'yı hedef alarak, mitokondrial aktivite ve sperm motilitesini azaltmakta, paternal genomlarda hasar oluşturmaktadır (6). Varikosel ve testiküler torsiyon gibi hastalıklar, spermde DNA hasarı ve düşük motiliteye yol açan oksidatif stresle ilişkili sık gözükten durumlardır (7). Yaşam tarzı modifikasyonunun yanı sıra; vitamin C, vitamin E, beta-karoten gibi diyetel önlemlerin oksidatif stres yoğunluğunu azaltarak erkek üreme potansiyelini geliştirebileceği öne sürülmüştür (8).

Bununla birlikte; literatürde erkek infertilitesinde antioksidan kullanımıyla ilgili çok sayıda karşıt görüş mevcut olup, görüş birliği henüz sağlanamamıştır. Bu derlemede, güncel literatür ışığında, oksidatif stresin spermatogenez üzerine etkileri ve antioksidan tedavinin erkek infertilitesine etkilerini irdelemeyi amaçladık.

### ROS; testis ve spermatogenez üzerine etkileri

Aerobik solunumun hücresel düzeydeki en önem-

li çelişkilerinden biri, oksijenin enerji üretimi için gerekli olmasının yanı sıra ROS üretimine yol açması nedeniyle zararlı olabilmesidir. ROS seviyesi, vücut antioksidan savunma sisteminden baskın olduğu zaman oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres, yükselen ROS seviyeleriyle birlikte hücrelerde, dokularda ve organlarda harabiyet oluşturmaktadır (9). Aslında ROS'lar normal fertilizasyon için gerekli, spermin kapasitasyon, hiperaktivasyon ve sperm-oosit füzyonu gibi birçok fizyolojik sürecinde önemli rol oynayan serbest radikallerdir (10). Ancak; aşırı ROS üretimi, lipid peroksidasyonu, motilite kaybı ve DNA hasarı yoluyla sperm disfonksiyonuna neden olmaktadır. Böylelikle erkek üreme sisteminde birçok patolojik süreci başlatabilmektedir.

Spermatozoa oksidatif strese duyarlıdır; çünkü spermatozoanın sitoplazmik defansif bariyerleri yoktur. Bununla birlikte, sperm plazma membranı, ROS saldırısıyla zedelenmeye oldukça yatkın çoklu doymamış yağ asitleri içerirler (11). Bunlar; normalde maddelerin membrandan füzyon yoluyla geçişi ve sperm motilitesi için gerekli akışkanlığı sağlamaktadır. Aşırı ROS üretimi, poliunsature yağ asidi varlığında lipid peroksidasyonu adını verdiğimiz bir çeşit kimyasal reaksiyon zinciri başlatırlar (12). ROS, aynı zamanda DNA'da mutasyon, delesyon yoluyla genetik hasar oluşturabilirler Hücre ve dokulara oksidatif stresin indüklediği zararı bloke etmek zordur; çünkü ROS'lar hücresel aerobik metabolizma ile sürekli üretilmektedir (13).

### Semende ros kaynakları

Semende ROS'un iki ana kaynağı bulunur; lökositler ve immatür spermatozoa (14). Bunlar içinde lökositin, primer ROS kaynağı olduğu düşünülmektedir. Çoğunluğu nötrofil ve makrofajlardan oluşan lökositler, aşırı ROS üretiminin yol açtığı sperm disfonksiyonuyla ilişkilidirler (15). Spermatozoanın ROS üretimi daha çok sitoplazmik damlacıkların sızmasıyla sonuçlanan, spermatogenez sırasında

meydana gelen bir defektle gerçekleşmektedir. İmmatür spermatozoa ve ROS üretimi arasında, sperm kalitesini olumsuz yönde etkileyen güçlü bir pozitif korelasyon meydana gelmektedir (16).

ROS üretiminin iki ana alanı; mitokondri ve sperm plazma membranıdır. Mito- kondrinin, solunumun güç merkezi olması nedeniyle ROS üretiminin büyük kısmı, NAD bağımlı oksidoredüktaz yolağıyla burada gerçekleşmektedir. Buna karşılık, sperm plazma membranı, ROS üretimini NADP bağımlı oksidaz sistemiyle gerçekleştirmektedir (17).

### Testisin antioksidan kapasitesi

Seminal plazma ve spermatozoa, oksidatif strese karşı oldukça etkin bir dizi koruyucu antioksidan mekanizmaya sahiptirler. Seminal plazma; superoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi bir takım yüksek molekül ağırlıklı enzimatik antioksidan içerirler. Bu enzimlerdeki eksikliğin sperm DNA hasarına ve erkek infertilitesine neden olduğu gösterilmiştir (18).

Seminal sıvı aynı zamanda askorbik asid, alfa tokoferol, piruvat, glutatyon, L- karnitin, taurin ve hipotaurin gibi seminal antioksidan kapasitenin büyük kısmını oluşturan enzimatik olmayan antioksidanları içerir. Bunun yanı sıra; seminal plazmanın değişik oranlarda oksidatif strese karşı etkili olduğu öne sürülen ürat, piruvat, albumin, melatonin, beta-karoten ve ubiquinol içerdiği gösterilmiştir. Ayrıca, prostaglandin D2 sentaz gibi lipokalinlerin, lipid peroksidaz ürünlerini ayırarak oksidatif hasara karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir (19).

### Antioksidanlar

Serbest radikallerin başlattığı oksidatif strese karşı ana koruyucular, antioksidanlardır. Antioksidanlar koruyucu ve süpürücü olmak üzere iki grupta değerlendirilebilir. Önleyici antioksidanlar, yeni ROS oluşumunu önleyen metal bağlayıcı proteinler gibi yapılar iken; süpürücü antioksidanlar önceden oluşmuş ROS' u ortadan kaldıran bileşenlerdir.

### Önleyici antioksidanlar

Çoğunluğunu demir oluşturmak üzere transizyon metal iyonları, yüksek reaktif özellik gösteren OH üretimine katılırlar. Bu iyonlar peroksidleri, peroksil ve alkoksil radikallerine ayrıştıran lipid peroksidasyonunu uyarırlar. İnsan

seminin de bulunan transferrin, lakto- ferrin ve seruloplazmin gibi metal bağlayıcılar, sperm plazma membranının bütünlüğünü koruyan lipid peroksidasyonunu kontrol ederler (20).

D-penisilamin, 2,3-dimerkaptopropan sülfonat ve 2,3-dimerkaptosüksinimik asit gibi in vitro bileşenlerin, yardımcı üreme teknikleri sürecindeki sperm kalitesinde artış gösterdiği belirtilirken, Wroblewski ve ark. Spermin D-penisilaminle inkübasyonunda sperm motilitesinde belirgin artış gözlemlenmiştir (22).

Çinkoyla yer değiştirme özelliği olan kadmiyum, spermatogenezde toksik etki gösterebilmektedir. Metallothionein, kadmiyuma bağlanarak vücuttan atılmasını sağlar ve spermatogenez, spermatozoanın maturasyonu ve kapasitesiyonunu geliştirmektedir (23).

### Süpürücü antioksidanlar

Diyetsel antioksidanlar, insan antioksidan koruyucu sisteminin önemli bir parçasını teşkil ederler. Günlük olarak tükettiğimiz meyve ve sebzeler, çeşitli antioksidanların potansiyel kaynağını oluştururlar. Erişkin bir erkek için günlük 60 mg vitamin C önerilirken, vitamin E gereksinimi 50-800 mg kadar değişebilmektedir. Karatonoidler ve selenyum, vitamin E ile sinerjistik çalıştığı için, diyetle günlük 70-1000 mikrogram düzeyinde alınmalıdır (24).

Oksidatif stres, aynı zamanda medikal ilaç olarak alınabilen zincir kırıcı özellikteki vitamin C ve vitamin E ile de sınırlanabilmektedir. Hücre dışı sıvıda bulunan ve en büyük zincirkıran antioksidanlardan biri olan vitamin C; hidroksil, süperoksit ve hidrojen peroksit radikallerini nötralize eder ve sperm aglütinasyonunu önler (5). Bunun yanı sıra, vitamin E'nin geri kazanılmasına yardımcı olmaktadır (25). Nitekim infertil hastalarda seminal plazmada vitamin C miktarının düştüğü gösterilmiştir (21). C vitaminin flavonoidlerle kombinasyonunun, her iki bileşenin etkinliğini artırdığı belirtilmektedir (26). Düşük dansiteli lipoproteinlerin, alfa-tokoferol bileşenini koruduğu ve lipid peroksidasyonunun başlamasını geciktirdiği belirtilmektedir. Quersetin ve ksantomol diyetle alınan önemli flavonoidlerdendir.

Temel zincir kırıcı antioksidan olan vitamin E, hücre membranı içerisinde yer alır ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi nötralize ederek lipid peroksidasyonuna karşı plazma membranını korur. Çapraz kesişen randomize bir çalışmada, 600 mg/gün oral alınan vitamin E'nin sperm fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (27). Selenyum, glutatyon peroksidaz sen-

tezi için gerekli bir bileşen olmakla birlikte vitamin E ile sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Keskes-Ammar ve ark. yaptığı bir çalışmada, 3 ay boyunca oral yolla alınan 225 mg/gün dozda selenyum ve 400 mg/gün vitamin E'nin seminal plazmada malondialdehid konsantrasyonlarını belirgin azalttığı ve sperm motilitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (28).

Beta-karoten ve likopen gibi karotenoidler antioksidan koruyucu sisteminin önemli bileşenini oluştururlar. Beta-karotenler, lipid peroksidasyonuna karşı plazma membranını korumaktadırlar. Likopenin domateslerde bol miktarda olduğu belirtilmekte birlikte, günlük 5-10 mg alımı önerilmiştir (29). Lipid peroksidasyonunu önlemede ve oksijen artıklarını süpürmede likopenin beta-karotene göre 2 kat, vitamin E'ye göre 10 kat daha potent olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (29).

Glutasyon, vücutta en fazla bulunan antioksidan olmakla birlikte; oksidatif hasara karşı lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri korumaktadır. Glutasyon peroksidazı oluşturmak için vitamin E ve selenyum ile birleşirler. Plasebo kontrollü çift-kör bir çalışmada; 20 infertil erkeğe 2 ay boyunca 600 mg glutasyonun intramusküler enjeksiyonu uygulanmış ve glutasyon tedavisinin özellikle ileri hareketlilikte olmak üzere sperm motilitesini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (30).

Koenzim Q-10 (CoQ-10) spermde vitamin E döngüsü-nü sağlamakta ve enerji üretimine katılmaktadırlar. İnfertil 32 erkekte yapılan bir çalışmada CoQ-10'nun seminal sıvı ve plazmada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşumunu inhibe ettiği belirtilmektedir (31). Yapılan bir başka çalışmada ise; astenozoospermik 22 semen örneğinde 50 Mm CoQ-10 ile inkübasyonun, sperm motilitesinin önemli ölçüde arttığı in vitro gösterilmiştir (32).

Çinko ve bakır, enzimatik bir antioksidan olan süperoksit dismutazı oluşturan önemli metallerdir. Bu enzimlerin optimal fonksiyonlarının sürdürülmesi için yeterli miktarda alımı gereklidir. Günlük ortalama alımı çinko için 12,3 mg, bakır için 900 mg olarak tahmin edilmektedir. ROS oluşumuna yol açabileceği için fazla miktarda alınmamasına dikkat edilmelidir. İnsanlarda yapılan herhangi bir çalışma olmamakla birlikte, in vitro deneysel hayvan çalışmalarında bu metal iyonlarının fazla verilmesinin DNA kırılmalarına yol açtığı gösterilmiştir. Bununla birlikte insanlarda seminal plazmada bulunması gereken in vivo dozaj hala bilinmemektedir.

Karnitinler ise, mitokondrial ROS üretiminden sorumlu olan hücre içi toksik asetil-CoA'ları ortadan kaldırarak ROS üretimini azaltmaktadırlar. Karnitinler aynı zaman sperm motilitesini de arttırmaktadırlar (33).

### Meta-analizlerle antioksidanların etkinlikleri

Güncel literatür ve meta-analizler esas alındığında, erkek infertilitesinde antioksidan tedavinin yeri ve etkin olduğu söylenebilir. Cochrane veri tabanına girmiş kanıta dayalı randomize klinik çalışmalarda, antioksidan tedavi kullanılan infertil erkeklerde kontrol grubuna göre canlı doğum oranlarında istatistiksel anlamlı başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (35). Meta-analize dayanak oluşturan üç klinik çalışmada (Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996); randomize edilen 214 infertil çiftten 20'sinde canlı doğum gerçekleşmiş; bunların 18'i (%15) antioksidan grupta (n:116) yer alırken, ancak 2'si (%2) kontrol grubunda (n:98) bulunmuştur (27, 23, 34). İki çalışmada (Kessopoulou 1995; Suleiman 1996), vitamin E ile plasebo karşılaştırılmış; canlı doğum sayısında, antioksidan alan grupta plaseboya göre istatistiksel anlamlı fark saptanmış, antioksidanların plaseboya üstünlüğü vurgulanmıştır (27, 34).

Omu ve ark.'nın çalışmasında ise; çinko ile tedavi ve-rilmeyen grup karşılaştırılmış, randomize edilen 97 çiftten 10'unda canlı doğum gerçekleşmiş, bunların 8'inin antioksidan grupta (n:49) yer aldığı, 2'sinin ise tedavi edilmeyen grupta (n:48) gerçekleştiği saptanmış, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (23).

Bir başka Cochrane meta-analizine dahil edilen 15 randomize klinik çalışmadaki gebelik oranları değerlendirildiğinde; 964 çiftten, antioksidan alan 515'inin 82'sinde (%16), kontrol grubuna alınan 449'un 14'ünde (%3) spontan gebelik sağlanabilmiş; bu farkın istatistiksel anlamlı düzeye ulaştığı bildirilmiştir (35). Her ne kadar bu 15 çalışmanın 2'si IVF veya ICSI yapılan çiftleri içerse de (Sigman 2006; Tremellen 2007), bunların değerlendirmeden çıkarılması bile antioksidan kullanımı yine de kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde üstün çıkmaktadır. Ancak, bu iki çalışma alt grup olarak değerlendirildiğinde, yine antioksidanların üstünlüğü sabit kalmaktadır.

Diğer iki çalışmada (Galatioto 2008; Tremellen 2007) ise, infertil erkeklerde kombine antioksidan kullanımı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Antioksidan kullanan grupta (n: 58) 21 gebelik, kontrol grubunda (n:42) 4 gebelik

bildirilirken, gebelik oranlarındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur. L-karnitin ile plasebonun infertil erkeklerdeki etkilerinin karşılaştırıldığı 3 çalışmada ise (Balercia 2005; Lenzi 2003; Peivandi 2010); antioksidan kullanan (n:73) infertil erkeklerin 11'i, kullanmayanların (n:63) ise ancak 1'inde çiftler spontan gebelik sağlayabilmişler ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. L-asetil karnitin ile L-karnitin kombinasyonun, plaseboya randomize edildiği bir başka Cochrane meta-analiz değerlendirmesinde; antioksidan tedavi alan infertil erkeklerde (n:96) tedavi almayan kontrol grubuna (n:87) göre çiftlerin spontan gebeliğe ulaşma oranları istatistiksel olarak antioksidanlar lehine sonuçlanmıştır (19 gebeliğe karşı 3 gebelik) (35).

Başka iki çalışmada (Balercia 2009; Safarinejad 2009); Koenzim, plaseboya karşı değerlendirilmiş, tedavi alan gruptaki gebelik oranları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (35). Suleiman ve ark. vitamin E'yi plaseboyla randomize etmiş, antioksidan tedavi alan infertil erkeklerde (n:52) gebeliğe ulaşma oranlarının (11 gebelik) plasebodan (gebelik yok) anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (43). Rolf ise infertil erkeklerde vitamin C ve E' yi plaseboyla karşılaştırmış, ancak her iki grupta da spontan gebeliğin sağlanamadığını bildirmiştir (35). Bununla birlikte, sperm fragmentasyon seviyeleri sonuçlarını değerlendiren bir başka çalışmada ise (Greco 2005); Vitamin C ve vitamin E kombinasyonundan oluşan antioksidan tedavi alan grubun sonuçları plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur (36).

Cochrane meta-analiz verilerinde antioksidan tedavi ile plasebonun sperm konsantrasyonları üzerine etkilerini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü 16 çalışmanın sonuçları irdelenmiştir. Buna göre; çalışmaların 7'sinde sperm konsantrasyonunda tedavinin 3. ve 6. aylarında artış saptanmazken, 6 çalışmada tedavinin 6. ayında, 3 çalışmada ise 9. ayında antioksidan alanlarda plaseboya göre sperm konsantrasyonunda istatistiksel anlamlı artış-

lar gösterilmiştir (35). Ancak iki çalışmada (Balercia 2005; Lenzi 2004), L-asetil karnitin ve L-karnitin kombinasyonu ile plasebo, altıncı aydaki sperm konsantrasyonları açısından karşılaştırılmış, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır Diğer 2 çalışmanın analizinde (Balercia 2009; Safarinejad 2009) ise, 272 katılımcının altıncı aydaki sperm konsantrasyonu değerlendirmesinde, koenzim Q-10 (n:136) ve plasebo (n:136) karşılaştırılmış ve antioksidan tedavi lehine istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (35). Yan etkilerin değerlendirilmesinde, antioksidan kullanımı plasebodan anlamlı farklılık göstermemiştir.

### Sonuç

Ürologlar için erkek infertilitesine yaklaşımda temel amaç, düzeltilebilir nedenlerin saptanması ve tedavi edilmesidir. Cerrahi yöntemler ve medikal yaklaşımlar bu amaçla kullanılmaktadır. Her ne kadar yıllardır erkek infertilitesinin medikal tedavisinin yararı, ürolog dışındaki reproduktif disiplinler tarafından sorgulansa da, son yıllarda kanıta dayalı klinik çalışmalarda elde edilen veriler, gerek hormonal, gerekse medikal tedavinin yararı konusunda destekleyici bulgular ortaya çıkarmıştır.

Düzeltilbilir açık patolojisi bulunmayan infertil erkeklerin bazıları için medikal tedaviye gereksinim bulunmaktadır. Erkek üreme fizyolojisi temeline dayanan bazı destekleyici tedaviler spermi canlandırmak için yararlı olabilir. Ampirik destek tedavisinin; spontan gebelik isteyen veya ICSI'de gebelik şanslarının artmasını isteyen bazı çiftlerde yararlı olabileceği dikkate alınmalıdır. Kanıta dayalı verilerde, erkek infertilitesinin medikal tedavisi için bazı antioksidan yaklaşımların yararı gösterilmiştir. Bu amaçla, özellikle karnitinler; spontan gebelik oranları, sperm hareketi ve atipik sperm sayısının azaltılması için yararlı görülmektedir. Spermin reproduktif fizyolojisinde rol oynayan bazı faktörlerin, dışarıdan yerine konması, infertil erkekte sperm parametrelerini düzelterek gebelik oranlarını anlamlı şekilde artırabilir.

### Kaynaklar

1. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J and Freundl G: Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005; 20: 7.
2. Sigman M, Jarow JP. Male Infertility. In: Wein AJ, ed. *Campbell- Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Sanders Elsevier; 2007:609-653.
3. Saleh RA, Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *J Androl* 2002
4. Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fert*. 1987;81:459-469.
5. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Repro Biomed Online*. 2004;8:616-627.
6. Bennetts LE, Aitken RJ. A comparative study of oxidative DNA damage in mammalian spermatozoa. *Mol Reprod Dev*. 2005;71:77-87.
7. Anderson JB, Williamson RCN. Fertility after torsion of the spermatic cord. *Br J Urol*. 1990;65:225-230.
8. Silver EW, Eskenazi B, Evenson DP, Block G, Young S et al. Effect of antioxidant intake on sperm chromatin stability in healthy nonsmoking men. *J Androl* 2005; 26: 550-6.



9. Aitken RJ, de Iuliis GN, Finnie JM, Hedges A, McLachlan RI. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25: 2415–26.
10. Griveau JF, Le Lannou D. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *Int J Androl* 1997; 20: 61–9.
11. de Lamirande E, Jiang H, Zini A, Kodama H, Gagnon C. Reactive oxygen species and sperm physiology. *Rev Reprod* 1997; 2: 48–54.
12. de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. I. Effects on the motility of intact spermatozoa and on sperm axonemes. *J Androl* 1992; 13: 368–78.
13. Kobayashi T, Miyazaki T, Natori M, Nozawa S. Protective role of superoxide dismutase in human sperm motility: superoxide dismutase activity and lipid peroxide in human seminal plasma and spermatozoa. *Hum Reprod* 1991; 6: 987–91.
14. Garrido N, Meseguer M, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility. *Asian J Androl*. 2004;6:59–65.
15. Twigg J, Fulton N, Gomez E, Irvine DS, Aitken RJ. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod* 1998; 13: 1429–36.
16. Gil-Guzman E, Ollero M, Lopez MC, Sharma RK, Alvarez JG, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Differential production of reactive oxygen species by subsets of human spermatozoa at different stages of maturation. *Hum Reprod*. 2001;
17. Gavella M, Lipovac V. NADH-dependent oxidoreductase (diaphorase) activity and isozyme pattern of sperm in infertile men. *Arch Androl*. 1992;28:135–141.
18. Lewis SE, Boyle PM, McKinney KA, Young IS, Thompson W. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1995; 64: 868–70.
19. Zini A, San Gabriel M, Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 427–32.
20. Tauber PF, Zaneveld LJ, Propping D, Schumacher GF. Components of human split ejaculates. I. Spermatozoa, fructose, immunoglobulins, albumin, lactoferrin, transferrin and other plasma proteins. *J Reprod Fertil* 1975; 43: 249–67.
21. Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1997; 67:42–7.
22. Wroblewski N, Schill WB, Henkel R. Metal chelators change the human sperm motility pattern. *Fertil Steril*. 2003;79(suppl 3):1584–1589.
23. Omu EA, Fernandes S. The relationship between zinc/cadmium ratio in human semen: effect on immune response. *Kuwait Med J*. 2001;33:38–43.
24. National Academy of Sciences. Recommended Dietary Allowances. 10th ed. National Academy Press. 1989
25. Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;669:7–20.
26. Dawson EB, Harris WA, Rankin WE, Charpentier LA, McGanity WJ. Effect of ascorbic acid on male fertility. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;498:312–323.
27. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, Barratt CL. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril*. 1995;64:825–831.
28. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghazzi H, Hammami S, Zghal K, Fki H, Damak J, Bahloul A. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl*. 2003;49:83–94
29. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys*. 1989; 274:532–538.
30. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod*. 1993;8:1657–1662
31. Allea R, Scaramucci A, Mantero F, Bompadre S, Leoni L, Littarru GP. The protective role of ubiquinol-10 against formation of lipid hydroperoxides in human seminal fluid. *Mol Aspects Med*. 1997;18
32. Lewin A, Lavon H. The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function. *Mol Aspects Med*. 1997;18
33. Balercia G, Armeni T, Mantero F, Principato G, Regoli F. Total oxyradical scavenging capacity toward different reactive oxygen species in seminal plasma and sperm cells. *Clin Chem Lab Med*. 2003
34. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996 17: 530–7.
35. Antioxidants for male subfertility Marian G Showell1, Julie Brown1, Anusch Yazdani2, Marcin T Stankiewicz3, Roger J Hart4. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011
36. Greco E, Scarselli F, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 2005.

## Mikrobesinlerin alımı yaşlı erkeklerde artmış sperm DNA kalitesi ile ilişkilidir

Schmid TE, Eskenazi B, Marchetti F, et al.  
*Fertility and Sterility* 2012; 98(5):1130-7.

Otuz beş yaş üstü erkeklerin çocuk sahibi olma trendindeki artış, yaşa bağlı olarak artmış anormal hamilelikler ve doğum defektleri konusunda halk sağlığı açısından endişe uyandırmaktadır. Erkek doğurganlığının yaşla azaldığı bilinmektedir, fakat ilerleyen yaşlara kadar spermatojenез iyi bir şekilde devam etmektedir ve ileri yaşlardaki erkeklerin sağlıklı çocukları olmaktadır. Buna rağmen ilerleyen erkek yaşı düşük semen kalitesi, yapısal anormallikler içeren sperm sıklığında, sperm DNA fragmentasyonunda ve akondroplazi gen mutasyonları taşıyan sperm sıklığında artış ile beraber seyretmektedir. Ek olarak artan yaşla sperm DNA zincir hasarı ilişkilidir. Sperm genomunda yaşlanmanın neden olduğu zararlı etkilere karşı, hayat sitili ve diyetin koruyucu etkisini araştıran herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Antioksidan ve yine antioksidan açısından zengin olan meyve ve sebze ile yapılan diyet takviyesinin *in vivo* olarak oksidatif DNA hasar miktarını, DNA kırılmalarını ve insan lökositlerinde DNA oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. *İn vitro* olarak Vitamin C'nin (askorbik asit) reaktif oksijen türlerinin toplayıcısı olduğu ve spermde oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Laboratuvarımız tarafından yapılan çalışmada antioksidan alımının daha iyi semen kalitesi ve özellikle daha iyi motiliteyle beraber olduğu ve yüksek oranda folat alan erkeklerde daha az oranda kromozom X, Y ve 21 açısından anöploid sperm oluştuğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan antioksidan alımı ile DNA fragmentasyonu arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Bu çalışmada daha önce sperm Comet testi kullanılarak yaşla beraber artan sperm DNA hasarının olduğu bildirilmiş olan sağlıklı, sigara içmeyen bir erkek popülasyonu iki soruya cevap bulmak amacıyla kullanılmıştır: 1) Mikrobesinlerin alımı, sperm Comet testi (alkalin ve nötral versiyonları) ile tespit edilen sperm DNA hasarının her iki alt tipi ile ilişkili midir? 2) Mikrobesin alımı daha önce tespit edilmiş olan yaşa bağlı hasar artışlarını değiştirebilir mi?

Comet testinin alkalin versiyonunun çift zincir kırılmalarını (DSB), tek zincir kırılmalarını (SSB) ve alkali-labil bölgeleri (ALS) tespit ettiği; nötral versiyonun ise dominant olarak DSB ve daha az oranda SSB'leri tespit ettiği düşünülmektedir.

Çalışma grubu; Kaliforniya spermin üzerine yaş ve genetiğin etkileri (AGES) adlı çalışma için seçilmiş, yaşları 22-80 arasında değişen 80 sağlıklı, gönüllü erkekten oluşmaktadır. İlk taramada fertilité veya reproduktivite problemleri yaşamakta olan, son 6 ayda sigara içmiş, vazektomi geçirmiş, inmemiş testis veya prostat kanseri hikayesi olan, kanser tedavisi olarak kemoterapi veya radyasyon tedavisi almış, daha önce sıfır sperm sayısına sahip semen analizi olanlar çalışmadan çıkarıldı. Yirmi ile 70 yaşları arasında olan, her dekattan en az 15 erkek ve ek olarak 70 yaşından büyük erkekler de çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada her uygun katılımcıya bir soru anketi, semen toplama talimatları, steril bir kap ve koruyucu termos posta ile gönderilmiştir. Ayrıca katılımcılara diyetle ve ek olarak aldıkları günlük ortalama vitamin miktarını tahmin etmek üzere, 100 maddelik modifiye blok gıda tüketim sıklığı anketi gönderilmiştir. Sperm örnekleri, bilgisayarlı görüntü analiz sistemi (Comet 3.0; Kinetik Görüntüleme) kullanılarak kuyruk DNA oranı ve kuyruk momenti benzeri diğer parametreler hesaplanarak incelenmiştir.

Katılımcılar günlük C vitamini, E vitamini,  $\beta$ -karoten, folat, çinko ve antioksidan karışımı alımına göre; düşük, orta ve yüksek miktarda alan gruplar olmak üzere sınıflandırılmıştır. Günlük C vitamini alımı olarak (459—3.370 mg/dl) yüksek grupta bulunan erkeklerde anlamlı olarak %16 oranında daha az DNA hasarı tespit edilmiştir. E vitamini alanlarda, yüksek grupta düşük gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha düşük sperm DNA hasarı bulunmuştur. Antioksidan karışımı (C vitamini, E vitamini,  $\beta$ -karoten) alanlardan yüksek grupta düşük gruba göre sperm DNA hasarında azalma tespit edilmiştir. Tek

başına  $\beta$ -karoten ile sperm DNA hasarı arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Yüksek miktarda folat alan grupta düşük gruba göre sperm DNA hasarı, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur. Yüksek miktarda çinko alan grupta, düşük gruba göre anlamlı olarak daha düşük sperm DNA hasarı tespit edilmiştir. Yaş da tek başına önemli bir faktör olup, besin alımı yaşla ilişkili olan sperm DNA hasarını ortadan kaldıramaz. Yapılan incelemelerde vitamin C, E, çinko ve folat ( $\beta$ -karoten hariç) alımı açısından en düşük olan erkek grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında, bu grupta en yüksek oranda sperm DNA hasarı tespit edilmiştir. Sadece folat için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Bu bulgular ışığında ilerleyen yaşa bağlı olarak DNA zincir hasar riski yüksek olan erkeklerde, yüksek seviyede antioksidan ve mikrobesein içeren bir diyet DNA hasarlı sperm oluşturma riskini azaltabilir. Yüksek oranda antioksidan (vitamin C, vitamin E, folat) ve mikrobesein tüketen erkekler ortalama olarak daha az oranda DNA hasarı olan sperm üretmektedir ve bu koruyucu etki yaşlı erkeklerde

daha belirgindir. Mikrobeseinleri yüksek oranda tüketen yaşlı erkeklerdeki reproduktif ve kalıtsal etkiler henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmanın bulguları yaşlı babalarda artmış antioksidan alımının; fertilitiyi iyileştirip iyileştirmedeğini, genetik olarak defektif hamilelik riskini azaltıp azaltmadığını ve daha sağlıklı çocukların doğumuna sebep olup olamayacağını araştırarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Çalışmanın verileri aynı zamanda yüksek oranda antioksidan ve mikrobesein alımını da içeren hayat stili unsurlarının, germ ve somatik hücreleri yaşa bağlı DNA hasarından koruyup koruyamayacağı sorusunu da gündeme getirmiştir.

Çocuk sahibi olmayı planlayan yaşlı erkek popülasyonunda, sperm DNA kalitesini arttırmak amacıyla antioksidan ve vitaminlerden zengin bir diyet önerilmesi, yapılan bu çalışma ve sonuçları doğrultusunda mantıklı bir seçenek olacaktır.

#### Çeviri

**Yrd. Doç. Dr. Ersagun Karagüzel**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı**

## Sigara içilmesi fonksiyonel Nrf2 polimorfizmleri ile insan semen kalitesinde sinerjik etki gösterir

Yu B, Chen J, Liu D, Zhou H, Xiao W, Xia X, Huang Z.  
*Biology and Reproduction* 2013; 89(1): 5.

Sigara içilmesi birbirinden farklı insan hastalıkları için büyük risk faktörü sayılmasına rağmen erkek fertilitesi üzerindeki etkileri tartışmalı bir konudur. Sigara içilmesi üzerindeki çalışmalar, aynı zamanda genetik altyapıyı da içine alan erkek fertilitesi üzerine genler arasındaki etkileşimlerin anlaşılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu çalışmada 314 ağır sigara kullanıcısı ve 314 sigara kullanmayan kişi arasında eritrit 2 bağılı faktör 2 (NRF2)'nin işlevsel polimorfizminin genetik varyantları, antioksidant gen NRF2'nin mRNA ekspresyon seviyesi, katalaz (CAT), superoksit dismutaz izoenzim-2 (SOD2), glutatyon S-transferaz-M1 (GSTM1) ve seminal SOD aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Ağır sigara kullanıcılarında düşük semen kalitesi ile ilgili NRF2 rs6721961 TT genotipi bulunmuştur [OR (95% CI)=2.370 (1.106-5.081)]. Bu varyant genotip yüksek semen kalitesi bulunanlara kıyasla, ağır sigara kullanıp düşük semen kalitesine sahip kişilerde daha fazla

sıklıkta bulunmuştur ( $p=0.011$ ). Bu genotipe sahip olmayanlarla karşılaştırıldığında; bu genotipe sahip ağır sigara kullanıcılarının sperm konsantrasyonu ve sayısı önemli ölçüde düştüğü saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Aynı zamanda sigara içmek, bu varyant genotipli ağır içicilerde; azalan seminal SOD aktivitesi ( $p<0.05$ ) ve indirgenmiş NRF2 ve SOD2 mRNA ekspresyonu ile önemli ölçüde ilişkilidir. Bu sonuçlar NRF2 rs6721961 TT genotipli ağır içicilerde oldukça spesifiktir fakat sigara kullanmayanların ya da ağır içicilerin bu geni taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir. Bu çalışma NRF2 rs6721961 TT genotipli ağır içicilerde sigara içilmesi ve semen kalitesinin düşmesi arasında bir ilişki bulunduğunu göstermektedir.

### Çeviri

**Doç. Dr. Yiğit Uyanıkgil**

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD ve  
Ege Üniversitesi Kordon Kanı, Hücre ve Doku Merkezi**

# 6455 sperm örneğinde insan sperm hücresinin mevsimsel değişimi: Mevsimsel doğum paternlerinin olası açıklanması

Levitas E, Lunenfeld E, Weisz N, Friger M, Har-Vardi I.  
Am J Obstet Gynecol. 2013; 208(5): 406.e1-6.

Erkek faktör-ilişkili infertilite, infertil çiftler arasında yüksek öneme sahip bir olgudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı standart sperm analizindeki sperm kalitesine etki eden faktörleri anlamak için son zamanlarda çok çaba harcanmakta ve görünüme göre sperm analizindeki değişiklikler ırk, mevsim hatta gece gündüze göre bile değişkenlik gösterebilmektedir. Sedanter yaşam, obezite, sigara, alkol ve uyuşturucu alımı ve cinsel ilişki sıklığı faktörleri sperm yüzdesi hareketliliğine ve normal morfolojiye tersine olarak etki etmektedir.

Çevresel tehlikelerin yanı sıra mesleki maruziyet de sperm kalitesinin düşmesine neden olan önemli faktörler arasındadır. Varikosel ve kriptorşidizmin patolojik bulguları büyük ihtimalle anormal sperm parametreleri ile ilişkili olduğu halde, erkek infertilitesine neden olan majör sebepler tam olarak açıklanamamıştır.

Mevsimlerin döngüsünün hayvan dünyasında üreme paternlerine etkisi iyi bir şekilde bilinmektedir. Ancak insanlarda mevsimsel sperm çeşitliliğine ait veriler çelişkilidir ve mevsimsel değişimler gözlemlense de hangi mevsimin optimal sperm parametrelerine sahip olduğu konusunda fikir birliği yapılamamıştır. Mevsimsel doğumlar incelendiğinde ilkbahar aylarındaki doğumlarda azalma olduğu, bunun da önceki yaz aylarında gebe kalma oranında azalmadan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Babaların çoğunun Normozoospermik spermi olduğunu düşünülerek doğum kayıtları incelendiğinde en fazla doğumun sonbaharda (Eylül, Ekim, Kasım) gerçekleştiği, bu da bir önceki kış aylarında en yüksek gebe kalma oranı olduğunu göstermektedir.

Mevsimsel sperm değişimlerinin bulunması özellikle uzun süreli ve başarısızlıkla sonuçlanan infertilite tedavisi almış erkek infertil çiftler için önemlidir. Bu durumda mevsimsel sperm kalitesi paterninin açıklanmasının fertilite tedavisini optimal zaman aralığına yönlendirerek gebe kalma şansını artıracakı düşünülmektedir.

Bu çalışma birçok sperm parametrelerini göz önünde bulundurarak muhtemel sperm değişim paternlerinin ortaya çıkarılması amacıyla yapılmıştır. Retrospektif (yaklaşık 3 yıl) çalışmanın verileri, infertilite kliniğine başvuran 6447 çiftten (6455 sperm örneği) temel değerlendirme sürecinde toplanmıştır. Çalışma sonuçlarına etki etmemesi için, altta yatan nedenleri bilinmeyen ciddi oligozoospermia, sperm konsantrasyonu 4 milyon/ml nin altında olan ve hormonal tedavi gören hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Sperm konsantrasyona göre spermeler Normozoospermic (20 milyon ve üzeri; 4960) ya da Oligozoospermic (4-19.99 milyon arası; 1495) olarak sınıflandırılmış ve 4 mevsime göre göre (sıcak: Mayıs-Ekim ayları ve soğuk: Kasım-Nisan ayları) sperm üretim tarihinde ve bundan 70 gün öncesinde spermatogenez evresinde incelenmiştir.

Hastalara sperm analizinden 1-3 gün öncesi cinsel aktiviteden kaçınmaları tavsiye edilmiş ve kaç gün ilişkidenden kaçındıkları sperm örneği alındığı gün kaydedilmiştir. Örnekler özel olarak mastürbasyon yöntemi ile steril plastik kaplara alınmış ve 30 ve 60 dakika içinde laboratuvara gönderilmiştir. Bütün sperm örnekleri aynı teknisyen tarafından Makler sayım odası kullanılarak sperm sayısı, sperm konsantrasyonu (yoğunluğu) ve WHO rehberlerine göre toplam motilite yüzdesi analiz edilmiştir. Örneklerin analizi yavaş ve hızlı motiliteli spermelerin değerlendirilmesiyle son bulmaktadır. Sperm morfolojisi laboratuvar teknisyeni tarafından Kruger-Tygerberg kriterlerine göre çoğunlukla metodolojik inceleme için değerlendirilmektedir. Ayrıca bazı örnekler için Menkevelidin kriterlerine göre akrosom index çalışması uygulanmıştır.

Lojistik regresyon analizi mevsimsel değişkenlerin yaş ve cinsel ilişkiden kaçınma süresi gibi değişik faktörlerin sperm parametreleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için uygulanmış ve yaz mevsimi referans mevsim olarak alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen Normozoospermik



hastaların ( $30.36 \pm 6.68$ ) sadece % 6.6'sı ve Oligozoospermiklerin ( $29.72 \pm 6.53$ ) % 4.2'si 45 yaş üzerindeydi.

Mevsimsel olarak sperm üretim gününe göre incelenen 4960 Normozoospermik sperm örneğinde sperm sayısına herhangi bir etkisinin olmadığı, ancak soğuk mevsimlerde üretilen 2733 sperm örneğinin sperm yoğunluğunun sıcak mevsimlerde üretilen 2227 sperm örneğinden daha fazla olduğu görülmüştür ( $P = 0.02$ ). Toplam sperm motilitesindeki ortalama ve standart sapma ( $ORT \pm SD$ ) yüzdesi soğuk mevsimlere oranla sıcak mevsimlerde artmıştır ve bu artış tamamen yavaş motiliteli spermden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte hızlı motiliteli spermiller içinde ters olarak işleyen bir durum vardır.  $ORT \pm SD$  yüzdesi hızlı motiliteli spermillerde kış aylarındaki pik değer olan  $\%5.03 \pm 5.31$ 'den yaz aylarındaki  $\%3.45 \pm 4.58$ 'e düşmektedir. Sperm üretim gününe göre mevsimsel olarak analiz edildiğinde sperm yoğunluğunda ilkbahardan sonbahara doğru az da olsa bir düşüş olduğu görülmüştür. Kış aylarında üretilen 1499 örnekte ise oran düzelmektedir.

1495 Oligozoospermik sperm örneği Normozoospermik sperm örneklerinden ayrı olarak incelenmiştir. Sıcak ve soğuk mevsimlerdeki sperm parametrelerindeki değişiklikler sperm üretim gününde çok belirgin değildir. Normozoospermik örneklerde ortaya çıkan yaz aylarındaki  $ORT \pm SD$  yüzdesi total sperm motilitesinin kış aylarına göre yüksekliği Oligozoospermik örneklerde de aynı şekilde gözükmemektedir. Hızlı motilite yüzdesi ve normal

morfoloji yüzdesi gibi diğer parametreler soğuk mevsimlerde daha yüksek normal morfoloji gösterse de, mevsimsel değişimlerden önemli oranda etkilenmemiştir. 4 klasik mevsime (ilkbahar, yaz, sonbahar, kış) göre incelendiğinde, toplam sperm motilitesindeki  $ORT \pm SD$  yüzdesi yaz ve sonbahar (pik değer) aylarında en yüksek, kışın en düşük oranda bulunmuştur. Normal morfoloji  $ORT \pm SD$  yüzdesi ilkbaharda pik seviyesine ulaşırken, yaz aylarında seviyesine düştüğü ve sonbaharda tekrar ilkbahar seviyelerine çıktığı görülmüştür. Spermatogenesis mevsimine göre analiz edildiğinde sperm parametrelerindeki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, yaz aylarında  $ORT \pm SD$  yüzdesi artış gösterdiği bulunmuştur.

Sonuç olarak; çalışmada mevsim döngüsü ile yıllık sperm çeşitliliği arasındaki ilişki doğrulanmıştır ve mevsimsel etki döngüsel-ritmik bir fenomen olduğu gözlenmiştir. Normozoospermik sperm kışın daha iyi performans göstermektedir. İnfertilite vakalarındaki düşük sperm sayısı durumunda ise tedavi başarısı için ilkbahar ve sonbahar mevsimleri önerilmektedir. Mevsimsel etkinin sperm kalitesine etkisi üzerine daha fazla çalışma yapılması gereği üzerinde durulmaktadır.

#### Çeviri

**Doç. Dr. Dilek Aygün<sup>1</sup>, Hem. Fatih Marul<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>**Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu,**

<sup>2</sup>**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi**

## Obstrüktif azospermili erkeklerde perkütan sperm toplama işlemi ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu sonrası obstrüksiyon sebebine göre reproduktif potansiyelin ölçümü

Esteves SC, Lee W, Benjamin DJ, Seol B, Verza S, Agarwal A.  
The Journal of Urology 2013; 189: 232-237.

Azospermi tüm erkeklerin yaklaşık %1'inde ve infertil erkeklerin %10-15'inde görülmektedir. Obstrüktif Azospermi (OA) reproduktif yolun vaz deferens, epididim ve ejakülatuar kanal dahil olmak üzere herhangi bir yerinde gerçekleşen mekanik bloğuna bağlıdır. OA spermatogenez bozulmadığı sürece erkek infertilitesine dair en iyi prognostik durumlardan biri olarak değerlendirilmelidir. Erkek reproduktif sisteminde obstrüksiyon konjenital veya edinilmiş olabilir. Edinilmiş OA'nın en sık sebebi vazektomidir. OA'nın diğer edinilmiş sebepleri ise enfeksiyon ve travmadır. En sık rastlanan konjenital OA şekli kistik fibrozis transmembran-geçirgen regülasyon genindeki mutasyonla ilişkili Konjenital Bilateral Vaz Deferens Yokluğu'dur (CBAVD). Son derece başarılı olmasına rağmen mikrocerrahi, CBAVD'li, post-enfeksiyöz obstrüksiyonlu veya vazektomi geri çevrimi başarısız olmuş vakalar başta olmak üzere OA'lı tüm erkeklerde endike değildir. Bu gibi vakalarda Intrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) için sperm toplanması yapılabilir. Çalışmada multipl sperm toplama tekniklerinden PESA ve TESA üzerine yoğunlaşmıştır. Sperm eldesinden sonra daha yüksek fertilizasyon oranı sebebiyle standart in vitro fertilizasyon yerine ICSI tercih edilmiştir.

Literatür sperm toplanması ve ICSI'nin sonuçları ile ilgili çalışmalar açısından oldukça zengindir. Ne var ki çok az sayıda çalışma grubu OA'lı erkeklerdeki sperm eldesi sonuçlarını obstrüksiyon etiolojisini göz önüne alarak bildirmiştir. Bunu belirlemek, infertilite ile ilgili hekime sperm eldesi ve ICSI işlemine dair ümidi olan hastaları bilgilendirmede yardımcı olacağı için önemlidir. Dahası OA'lı vakalarda sperm enjeksiyonu ile doğan neonatallerle ilgili veriler seyrek. Bu çalışmayla, ilgili kategorilerdeki erkek infertilite sonuçlarında gerçekleşen gebeliklerin neonatal sonuçları da sağlanmaktadır.

Çalışmada Ocak 2002 ile Aralık 2008 arasında sperm eldesi ve ICSI yapılan 146 OA'lı hastanın sonuçları retros-

pektif olarak analiz edildi. Hastalar obstrüksiyon etiolojisine göre gruplandırıldı: Grup 1-CBAVD'li 32 hasta, Grup 2-59 vazektomili hasta, Grup 3-55 enfeksiyon geçirmiş hasta. Tüm hastaların öyküleri, fizik muayene bilgileri ve serum FSH-LH ve total testosteronu içeren hormon profilleri mevcuttur. Tüm CBAVD'li hastalara CFTR gen mutasyon taraması yapıldı. Azospermi WHO rehberleri göz önüne alınarak en az 2 ejakülat incelemesi ile konfirme edildi. Sperm eldesini tek bir üroloji uzmanı gerçekleştirdi. Yaklaşım olarak ilk PESA denendi. Her epididimden PESA ile 2 deneme sonucunda motil sperm elde edilememesi halinde TESA kullanıldı. Girişim intravenöz bolus propofol enjeksiyonu ile lokal anestezi altında, hastalar aynı gün taburcu edilecek şekilde yapıldı. Aspirasyon esnasında küçük damarlardan kaçınmak için lup büyütme kullanıldı. Aspire edilen epididimal sıvı veya testis dokusu tüpe alınarak inceleme için embriyoloji laboratuvarına gönderildi. Başarılı toplama işlemi, motil sperm varlığına göre tanımlandı. Over stimülasyonu, oosit toplanması, sperm işlenmesi, sperm enjeksiyonu ve embriyo transferi daha önce tanımlanan şekillerde yapıldı. Klinik olarak gebelik, 5.-7. haftalar arasında ultrasonografide kardiyak aktivite gösteren embriyo ile gestasyonel sac ile konfirme edildi. Canlı doğum oranı en az bir canlı doğum ile sonuçlanan girişim ile embriyo transferi sayısı arasındaki oranla hesaplandı. Niteliksel değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ve Fisher testi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis testi sayısal değişkenleri karşılaştırmada kullanıldı.

Veriler incelendiğinde Ocak 2012'den Aralık 2008'e kadar başvuran azospermisi olan 318 erkekten 146'sında OA tanımlandı (%45.9). Konjenital obstrüksiyonu olan, vazektomili ve post-enfeksiyöz obstrüksiyonlu hasta oranları sırasıyla %21.9, %40.4 ve %37.7 ölçüldü. Kumulatif sperm toplama oranı %97.3 olarak saptandı. CBAVD'li, vazektomili ve post-infeksiyöz grup arasında bir farklılık gözlenmedi. PESA'nın başarısı CBAVD'li grupta vazekto-

mili ve post-infeksiyöz gruba göre daha yüksek bulundu (sırasıyla %96.8'e %69.5 ve %76.4,  $p=0.001$ ). TESA'ya ihtiyaç duyan erkek sayısı CBAVD'li grupta anlamlı derece daha az saptandı. Toplam sperm eldesi ile ilgili komplikasyon oranı %5.5 ölçüldü ve gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmedi. Gruplar yaş, endokrin profil ve fertilitéyle ilişkili problemler yüzdesi gibi kadınlar ile ilgili faktörler açısından homojendi. Toplanan oosit sayısı açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. 142 ICSI işlemi sonucu toplam 50 canlı doğum (%34.2) gerçekleşti. Enjeksiyon sonrası canlı doğum oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi( $p=0.69$ ). Toplam 65 neonatal yenidoğan elde edilmiş olup, ortalama yenidoğan ağırlığı ortalama

doğum haftası vazektomili grupta daha yüksek olmasına karşın anlamlı bulunmadı. Renal agenezi sebebiyle bir perinatal ölüm ve bir malformasyon (%1.5) (hipospadias) rapor edildi. Bunların hiçbirisi OA sebebiyle istatistiksel olarak ilişkili bulunmadı.

Sonuç olarak, veriler perkutan sperm toplama işleminin ICSI için sperm eldesinde obstrüksiyon sebebine bakmaksızın oldukça başarılı olduğunu tekrar onaylamaktadır. Canlı doğum elde etme şansı ve neonatal profili ile obstrüksiyon sebebi arasında ilişki görülmemektedir.

#### Çeviri

**Dr. Emir Akıncıoğlu, Prof. Dr. Barış Altay**

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı**

## İnmemiş testis ve kanser riski

Yrd. Doç. Dr. Mümtaz Dadalı, Prof. Dr. Ayhan Karabulut  
Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Kriptorşidizm (inmemiş testis), bütün yenidoğan erkek bebeklerin yaklaşık olarak %6'sını etkileyen, en sık görülen konjenital genitoüriner sistem anomalisidir (1). Testisin karın içerisinde ve inguinal kanalda kalarak skrotum içine olan inişini tamamlayamaması olarak tanımlanır (2). Epidemiyolojik çalışmaların en çok referans alınanı, 1950'lerde Scorer'in 3000 den fazla bebeğe tanı koyarak takip ettiği çalışmadır (3). Bu çalışmada termde doğanların %2.7, 2500 gramdan düşük doğum tartısı olanlarda ise %21 kriptorşidizm sıklığı bildirilmiş, üçüncü ay sonundaki sıklık ise %0.8 olarak verilmiştir. Literatür incelendiğinde izlenen çocuk sayılarına, ülkelere ve değerlendirme kriterlerine göre bu oranlar değişebilmektedir (4-6).

Testis kanseri 20 ile 45 yaş arası erkeklerde daha sık olarak izlenmektedir (7). Son birkaç dekatta dünya genelinde testis kanseri riski artmaktadır, bu oran İngiltere'de 1975-7 yıllarında 3.4/100000 iken, 2006-8 yıllarında 6.9/100000 olarak bildirilmiştir (8). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da inmemiş testis %5-10 gibi önemli oranlarda testis kanseri geliştirme riski taşımaktadır (7-10).

Bu yazıda literatür bilgileri eşliğinde inmemiş testis ve kanser gelişimi arasındaki ilişki gözden geçirilecektir. Üroloji temel kitaplarına bakıldığında inmemiş testiste kanser riskine ait net ifadeler izlenmemektedir. İnmemiş testisle doğanlarda skrotal testisi olanlara göre yaklaşık 40 kat artmış kanser riski gözlenmektedir (11,12). Campbell testis kanserli hasta serisinde %11.6 oranında inmemiş testis saptamış ve benzer (yaklaşık 40 kat) Rölatif Risk (RR) artışı bulmuştur (13). İnmemiş testis için modern ve güvenilir serilerde bulunan testis kanseri RR oranı 2,8-8 arasındadır (8). Dieckman ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde 20 modern serinin verileri incelenmiş ve RR 4-5.7 arasında bulunmuştur (9). Bu farklı risk aralıkları hasta gruplarında ve testis kanser riskinde global bir homojenite olmasından kaynaklanmakla birlikte, yeni serilerde inmemiş testis için bildirilen yaklaşık 3 ile 8 kat artmış testis kanseri

riski, klasikleşmiş 10 ile 40 kat RR den oldukça farklıdır (11). Bununla birlikte intraabdominal yerleşimli testisler için daha yüksek kanser ve intratubüler germ hücreli neoplazi (ITGHN) riskinden bahsetmek doğru olacaktır. Yetişkinlerde inmemiş testisten alınan biyopsilerde %12 oranında ITGHN bulunan bir çalışmada inguinal yerleşimde oran %7, intraabdominal yerleşimde ise %25 olarak bildirilmiştir (14).

Birçok yayında tek taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda karşı taraf normal inmiş testis için artmış testiküler kanser riski olduğu vurgulanmıştır. Literatürde bu konu üzerinde benzer görüşler dile getirilmekte ve kriptorşidizm öyküsü olanlarda görülen testis kanserlerinin %5-20'sinin skrotal yerleşimli karşı taraf testiste görüldüğü ve aslında inmiş olsa bile bu testisin de kanser için bir yatkınlık ve intrinsik anomali taşıdığı söylenmektedir (11). İnmemiş testis için modern serilerde bildirilen daha düşük RR oranları kullanılarak yeni bir yorum yapıldığında ise durum farklıdır. Testis kanseri hasta serilerinde hastaların %5-10 kadarında kriptorşidizm öyküsü bulunmakta, ancak sadece %1-2 oranında kontralateral normal inmiş testiste kanser bulunmaktadır. Kriptorşidizm öyküsü varlığında tümörün inmemiş olan testiste görülme olasılığı 4-8 kat fazladır, bu risk artışı normal popülasyona göre hesaplanan RR ile aynıdır. Kontralateral testis için RR araştıran serilerde oran 1.1 ile 3.6 arasında bulunmuştur (8).

Eski serilerde orşiopeksi genellikle puberteden sonra yapılmıştır ve inmemiş testis zemininde en sık oluşan patolojik alt tip (%40) seminom olarak bulunmuştur (15). Cerrahi olarak düzeltilmeyen hastalarda ise gelişecek kanserin seminom olma oranı % 89 gibi yüksektir (16). İnmemiş testise cerrahi veya hormonal müdahale edilmeyen başka bir çalışmada, gelişen testis kanserlerinin %70'i seminomdur (8). Bu çalışmada seminom oranı, tedavi edilmeyen testis intraabdominal ise %92, inguinal ise %63 ve skrotal yerleşimde ise %30'dur. Cerrahi ve hormon tedavisi

ile indirilmiş testislerde ise nonseminomatöz tümörlerin (embriyonal tümörler, teratokarsinom) daha sık görüldüğü bilinmektedir. İnmemiş testis tedavi edilmiş ise tümörlerin üçte biri, tedavi edilmemiş ise üçte ikisi seminom olarak bildirilmiştir (8). Testis indirilmediğinde yüksek olan seminom riski tedavi ile nonseminomatöz tümör gelişimi riskine mi dönüşüyor, yoksa orşiopeksi ile seminom oluşumu ve totalde testis tümörü oluşumu riskini mi azaltıyor sorusu literatürde tam olarak cevap bulmamakla birlikte, orşiopeksinin kanser riskini yok etmese de azalttığı yeni ve güvenilir bir bilgidir (17,18). Bu konudaki eski bilgimiz ameliyat edilse dahi inmemiş testisin tümör geliştirme riskinin azalmayacağı, ama skrotal pozisyonunda muayene ve ultrason ile daha güvenli takip edilebileceğiydi. Beş ayrı serinin verilerini birleştiren bir meta analizde puberte sonrası orşiopeksi yapılan ya da hiç tedavi almamışların, prepubertal orşiopeksi yapılanlara göre kanser riskinin ortalama 5.8 kat fazla olduğu bildirildi (17). Petterson ve ark. yaptığı bir araştırmada 1965-2000 yılları arasında 16983 inmemiş testis hastasında gelişen 56 testis kanserli olgu izlendiğinde, orşiopeksi 13 yaşından önce yapılmış ise testis kanseri için RR 2.23, puberte sonrası yapılmış ise RR 5.4 kat arttığı bulundu (18). Erken orşiopeksinin infertiliteyi iyileştirmesinin yanı sıra, mevcut testis kanseri gelişimi riskini yok etmese de RR'i azaltacağı bu araştırmalarla kanıtlanmıştır (17,18). İnmemiş testis kanser riskinin belirlenmesi için 12 yaş üzeri bir hastada orşiopeksi, orşiektomi ve gözlem seçenekleri arasında karar vermede anestezi riskleri de değerlendirilmelidir (11). İnmemiş testisin malignite için RR'i testis tümöründen ölme riski ve anestezinin mortalitesi hesaba katılarak yapılan bir çalışmaya göre 15-32 yaş arası inmemiş testislerde orşiektomi yapılması önerilmiştir (19). Cerrahinin getirdiği riskler testis tümörünün sık görüldüğü bu yaş aralığında olası bir testis tümörü riskinden daha az bulunmuştur. Yeni yapılan bir çalışmada Amerikan Anestezi Cemiyeti (ASA) risk sınıflarına göre öneriler verilmiştir (20). ASA, sınıf I ise orşiektomi, III ve IV ise gözlem önerilmektedir. ASA sınıf II'lerde orşiektomi için verilecek anesteziden ve post operatif sorunlardan ölme olasılığının 43 yaş eşliğinde testis tümöründen ölme riskini aştığı hesaplanmıştır. Sonuç olarak ASA I ve II anestezi riski olanların 50 yaşına kadar orşiektomi yapılması, ASA III ve IV'te ise gözlem önerilmiştir.

İnmemiş testis inguinal kanalda veya ektopi alanların-

da yerleşimli olduğunda gelişebilecek testis tümörü çok büyük boyuta gelmeden palpe edilebilir ve ultrasonografi ile görülür. Testis abdominal veya inguinal kanala girip çıkan (peeping) yerleşimde olduğunda ise palpasyon ve ultrasonla görüntüleme imkansızdır (11).

Abdominal testisler takip güçlüğü ve en yüksek tümör gelişimi riski taşıdığı için, tek taraflı palpe edilemeyen testisi olan sağlıklı yetişkinlerde laparoskopik ile kesin değerlendirme ve orşiektomi gereklidir. Sorunlu hasta grubu ise 10-12 yaşını geçmiş tek taraflı inmemiş soliter testisi olan veya bilateral inmemiş testisi olan hastalardır. Bu gruba orşiopeksi ve yakın takip yapılmalıdır, testis biyopsilerinin karar vermede yeri vardır. Örneğin ITGHN tanısı konulduğunda orşiektomi yapılmalıdır.

Ele gelmeyen testislerin %30 kadarında, tanısız laparoskopide kapalı inguinal halkaya giren atretik vaz ve damarlar görülür. Bunların neredeyse tamamında skrotal yerleşimli bir remnant (nubbin) bulunmaktadır (21). Perinatal dönemde oluşan testis torsiyonu nedeni ile atrofiye gitmiş testisin artığı olarak adlandırılan bu yapının histolojik incelemesinde nadiren seminifer tübüller (%0-14) ve çok azında canlı germ hücresi görülür (22,23). Rozanski ve ark. yaptığı bir çalışmada 50 olguda 5 remnantta (%10) germ hücresi görülmüş ve 9 yaşındaki bir erkek çocuğun remnantında ITGHN gösterilmiştir (24). Gonadal hücre içermeyen remnantlar inguinal yerleşimli olsa bile germ hücreli tümör gelişmez. Tanıda şüphe olduğunda skrotal kesi ile remnant çıkarılmalı ve patolojik incelemeye yollanmalıdır.

İki bin on üç yılında Lip ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada inmemiş testisli erkek çocukların hayatlarının ileri dönemlerinde testis kanseri gelişme riskini bir meta-analiz ile açıklamışlardır (2). Bu çalışmada 1980-2010 tarihleri arasındaki 735 makale taranmış. Bunlardan kabul etme kriterlerine uygun (gözlemsel çalışmalar, kriptorşidizm, yaygın testiküler kanser, valide kontrol grup) 9 adet vaka kontrol (Tablo 1) ve 3 adet kohort (Tablo 2) olmak üzere 12 çalışma incelemeye alınmıştır. Çalışma izole kriptorşidizm rahatsızlığı olan ve sonradan testiküler kanser gelişen bir erkek çocuğuna dair kapsamlı, genellenebilir bir gerçek risk tahmini sağlamaktadır. Meta analizden elde edilecek bulgu, testis kanseri gelişiminde RR'nin üç katı olduğudur (RR=2.90).

İnmemiş testisi olan hastaların ideal tedavi zamanı çok tartışılan bir konudur. Chan E ve arkadaşları 2013



**Tablo 1.** Vaka kontrol çalışmalarının bulguları.

| Çalışma (yıl)                   | Ülke    | Toplam Sayı<br>Vaka | Kontrol | Testiküler<br>kanserin alt tipi*                                      | Testis kanseri<br>tanısı alanların<br>yaş aralığı (yıl) | Testis kanseri tanısı<br>alınan yıl aralığı |
|---------------------------------|---------|---------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Schottenfield ve ark. 1980 (25) | ABD     | 22                  | 308     | 5 (EC), 14 (M ve EC)<br>2 (TC), 1 (S)                                 | <27                                                     | 1965-77                                     |
| Depue ve ark. 1983 (26)         | ABD     | 108                 | 108     | 22(EC), 7(T), 28(S),<br>25(EC ve T), 16 (EC ve S),<br>9(EC ve T ve S) | 16-30                                                   | 1973-79                                     |
| Potter ve ark. 1985 (27)        | ABD     | 271                 | 259     | 67(TC), 69(EC), 60(S),<br>13(T), 37(M ve S), 18(M),<br>5 (O), 2 (U)   | 18-42                                                   | 1976-81                                     |
| Strader ve ark. 1988 (28)       | ABD     | 333                 | 675     | Yok                                                                   | 20-69                                                   | 1977-83                                     |
| Gallagher ve ark. 1995 (29)     | Kanada  | 510                 | 996     | Yok                                                                   | 15-79                                                   | 1980-85                                     |
| Stang ve ark. 2001 (30)         | Almanya | 269                 | 797     | 170 (S), 99 (NS),<br>71 (T), 27 (EC)                                  | 15-69                                                   | 1995-97                                     |
| Herrinton ve ark. 2003 (31)     | ABD     | 183                 | 551     | Yok                                                                   | <56                                                     | 1973-96                                     |
| Walschaerts ve ark. 2007 (32)   | Fransa  | 229                 | 800     | Yok                                                                   | 20-45                                                   | 2002-5                                      |
| Dusek ve ark. 2008 (33)         | Çek C.  | 356                 | 317     | 195(S), 161(NS)                                                       | 18-64                                                   | 2000-6                                      |

\* EC: Embriyonel hücreli karsinom; M: Miks; NS: Non-seminom; O: Diğer; S: Seminom; T: Teratom; TC: Teratokarsinom; U: Bilinmeyen.

**Tablo 2.** Kohort çalışmalarının bulguları

| Çalışma (yıl)                | Ülke      | Toplam Sayı | Testis kanseri gelişen kriptorşidizmlili<br>çocuk sayısı | Testiküler kanserin alt tipi* |
|------------------------------|-----------|-------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Swerdlow ve ark. 1997 (34)   | İngiltere | 1075        | 11 <sup>±</sup>                                          | 9 (T), 2 (S), 1 (T ve S)      |
| Pettersson ve ark. 2007 (18) | İsveç     | 16983       | 56                                                       | 23(S), 33(NS)                 |
| Schnack ve ark. 2010 (35)    | Danimarka | 2159883     | 278                                                      | Yok                           |

\* NS: Non-seminoma; S: Seminom; T: Teratom; ± Bir hastada karşı testiste farklı zamanlarda gelişen iki testis tümörü.

yılında yaptıkları sistematik bir gözden geçirmede, ideal orşiopeksi yaşının 6-12 ay arası olduğunu belirtmişlerdir (36). Testisler, yaşamın ilk birkaç ayı içinde kendiliğinden inebileceği için 6. aydan önce yapılmamalıdır. Bir yaşından önce yapılan orşiopeksilerde fertilitate potansiyeli daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca aynı makalede 10-11 yaş öncesi orşiopeksi uygulanmasının inmemiş testise bağlı artmış kanser riskine karşı koruyucu olduğu da belirtilmiştir.

Sonuç olarak yaygın bir konjenital anomali olan kriptorşidizm, literatürde değişen oranlarda (3 kat – 50 kat)

olmak üzere testis kanseri riski taşımaktadır. İki bin on üç yılında yapılan meta-analize göre bu risk 3kat (RR=2.90) artmıştır (2). İnmemiş testisi olan hastaların testis kanseri ve aynı zamanda infertilite riski taşıdıkları için yaş olarak erken dönemde opere edilmeleri gerekecektir. Orşiopeksi işlemi testis kanseri riskini azaltmakla birlikte ortadan kaldırmaz. Cerrahi hem fizik muayene hem de görüntüleme yöntemleri ile takibimizi kolaylaştırır. İleri yaşlarda cerrahi risk olanlarda takip, olmayanlarda orşiektomi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Acerini CL, Miles HL, Dunger DB, Ong KK, Hughes IA. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009; 94(11): 868-72.
2. Lip SZ, Murchison LE, Cullis PS, Govan L, Carachi R. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child* 2013; 98(1): 20-6.
3. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964; 39: 605-9.
4. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. *Arch Dis Child* 1992; 67(7): 892-9.
5. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92(1): 44-9.
6. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppa J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet*. 2004; 363: 1264-9.
7. Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cuninkova M, Möller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3099-111.
8. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol*. 2009; 181(2): 452-61.
9. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ

- cell tumors. *World J Urol* 2004; 22(1): 2-14.
10. Kanto S, Hiramatsu M, Suzuki K, Ishidoya S, Saito H, Yamada S, Satoh M, Saito S, Fukuzaki A, Arai Y. Risk factors in past histories and familial episodes related to development of testicular germ cell tumor. *Int J Urol* 2004; 11(8): 640-6.
  11. Çanaklı F. Cancer and Fertility: Long Term Cryptos of Cryptorchidism. *Turk Urol Sem* 2010; 1: 56-9.
  12. Kogan SJ, Hadziselimovic F, Howards SS, Snyder HJ, Huff D: *Pediatric andrology. Adult and Pediatric Urology* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002: 2572-81.
  13. Campbell HE. The incidence of malignant growth of the undescended testicle: a reply and re-evaluation. *J Urol* 1959; 81(5): 663-8.
  14. Ford TF, Parkinson MC, Pryor JP. The undescended testis in adult life. *Br J Urol* 1985; 57(2): 181-4.
  15. Gehring GG, Rodriguez FR, Woodhead DM. Malignant degeneration of cryptorchid testes following orchiopexy. *J Urol* 1974 ;112(3):354-6.
  16. Batata MA, Whitmore WF Jr, Chu FC, Hilaris BS, Loh J, Grabstald H, Golbey R. Cryptorchidism and testicular cancer. *J Urol* 1980; 124(3): 382-7.
  17. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1440-6.
  18. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1835-41.
  19. Farrer JH, Walker AH, Rajfer J. Management of the postpubertal cryptorchid testis: a statistical review. *J Urol* 1985; 134(6): 1071-6.
  20. Oh J, Landman J, Evers A, Yan Y, Kibel AS. Management of the postpubertal patient with cryptorchidism: an updated analysis. *J Urol* 2002; 167(3): 1329-33.
  21. Belman AB, Rushton HG. Is the vanished testis always a scrotal event? *BJU Int* 2001; 87(6): 480-3.
  22. De Luna AM, Ortenberg J, Craver RD. Exploration for testicular remnants: implications of residual seminiferous tubules and crossed testicular ectopia. *J Urol* 2003; 169(4): 1486-9.
  23. Cendron M, Schned AR, Ellsworth PI. Histological evaluation of the testicular nubbin in the vanishing testis syndrome. *J Urol* 1998 Sep; 160(3 Pt 2): 1161-2.
  24. Rozanski TA, Wojno KJ, Bloom DA. The remnant orchiectomy. *J Urol* 1996; 155(2): 712-3.
  25. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980; 112(2): 232-46.
  26. Depue RH, Pike MC, Henderson BE. Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer. *J Nat Cancer Inst* 1983; 71(6): 1151-5.
  27. Pottner LM, Brown LM, Hoover RN, Javadpour N, O'Connell KJ, Stutzman RE, Blattner WA. Testicular cancer risk among young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74(2): 377-81.
  28. Strader CH, Weiss NS, Daling JR, Karagas MR, McKnight B. Cryptorchism, orchiopexy, and the risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 127(5): 1013-8.
  29. Gallagher RP, Huchcroft S, Phillips N, Hill GB, Coldman AJ, Coppin C, Lee T. Physical activity, medical history, and risk of testicular cancer (Alberta and British Columbia, Canada). *Cancer Causes Control* 1995; 6(5): 398-406.
  30. Stang A, Ahrens W, Broman K, Baumgardt-Elms C, Jahn I, Stegmaier C, Krey S, Jöckel KH. Undescended testis and the risk of testicular cancer: importance of source and classification of exposure information. *Int J Epidemiol* 2001; 30(5): 1050-6.
  31. Herrinton LJ, Zhao W, Husson G. Management of cryptorchism and risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157(7): 602-5.
  32. Walschaerts M, Muller A, Auger J, Bujan L, Guérin JF, Le Lannou D, Clavert A, Spira A, Jouannet P, Thonneau P. Environmental, occupational and familial risks for testicular cancer: a hospital-based case-control study. *Int J Androl* 2007; 30(4): 222-9.
  33. Dusek L, Abrahamova J, Lakomy R, Vyzula R, Koptikova J, Pavlik T, Muzik J, Klimes D. Multivariate analysis of risk factors for testicular cancer: a hospital-based case-control study in the Czech Republic. *Neoplasma* 2008; 55(4): 356-68.
  34. Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ* 1997; 314: 1507-11.
  35. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nation wide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(3): 187-92.
  36. Chan E, Wayne C, Nasr A. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2013; Nov 15. [Epub ahead of print]

# Jinekolojik kanserlerde uygulanan pelvik radyoterapinin cinsel yaşama etkisi ve hemşirelik yaklaşımı rolü

Pınar Irmak<sup>1</sup>, Doç. Dr. Umran Oskay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksekokulu

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

## Giriş

Jinekolojik kanserler kadın genital organlarının malign hastalıklarıdır. Jinekolojik kanserlerin belirtileri tutulan organa göre farklılık göstermekte olup, bu grupta başlıca endometrium, serviks ve over kanserleri yer almaktadır (1).

Jinekolojik kanserlerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Örneğin; serviks kanseri Brezilya, Hindistan, Japonya gibi ülkelerde en sık görülen kanser türüdür. Diğer yandan ABD, İsviçre, Kanada gibi ülkelerde görülüş sıklığı yönünden uterus ve korpus kanserleri daha ön sıralarda yer almaktadır. Kuzey Amerika, Okyanusya ve Avrupa'da ise over kanseri daha ön sıralardadır (1). Ülkemizde jinekolojik kanserlerin görülüş sıklığına bakıldığında en sık endometrium kanseri görülmekte olup bunu over kanseri ve serviks kanseri izlemektedir (2).

Endometrium kanseri en yaygın görülen jinekolojik kanserdir. Yüksek insidansına karşın ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır ve ölüm nedenleri arasında 7. sıradadır (3,4). Endometrium kanserinin iki tipi olup, en sık görüleni endometrioid adenokarsinomdur (5). Yaşam boyu görülme riski %2.7, ölüm riski ise %0.5'tir. 2008 yılında 40100 yeni endometrium kanseri vakasına teşhis konulacağı, 7470 kansere bağlı ölüm olacağı tahmini yayınlanmıştır (6,7).

Serviks kanseri tüm dünya kadınları arasında meme kanserinden sonra en sık tanı konan kanserlerden ikincisidir. Avrupa'da her yıl 50 bin, dünyada ise 500 bin kadına serviks kanseri tanısı konmakta, Avrupa'da yılda 25 bin, dünyada 250 bin kadın bu nedenle ölmektedir (8).

Over kanseri, jinekolojik kanserler içerisinde etkili tarama yöntemlerinin ve spesifik olan erken belirtisi bulunmayan, en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Kadın genital sistem kanserlerinin %47'sinden over kanserleri sorumludur (9). ACS 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 21650 yeni over kanseri vakası olacağı, 15520

kansere bağlı ölüm olacağı tahminini yayınlamıştır (8).

Ülkemizde oldukça yaygın görülen jinekolojik kanserlerin kadın sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri çok boyutludur. Örneğin; radyoterapi, kemoterapi, hormonal ve cerrahi tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan bulantı kusma, uykusuzluk, yorgunluk ve yoğun korku, anksiyete bireyin fiziksel ve psikolojik sağlığını olumsuz yönde etkilerken, aile ve iş yaşamı ile ilgili sorunlar ve gelecekteki yaşama yönelik belirsizlikler ise onun sosyal ve manevi sağlığını bozmaktadır (10).

## Pelvik radyoterapi

Radyoterapi teknikleri, tümör volümü ve lokal yayılım derecesine göre değişmektedir. Primer veya rekürren jinekolojik kanserlerde; eksternal radyoterapi sonrası brakiterapi ile intrakaviter ışınlama uygulanır. Linear akseleratör hedefli eksternal ışınlamalı radyasyon tedavisi vücudun dışından pelvise uygulanır. Brakiterapide ise çok yüksek dozda radyasyon yüklü radyoaktif kaynak direk olarak intrakaviter veya interstitiyel aplikatör kullanarak kanserli doku içine yerleştirilir (11).

## Pelvik radyoterapi yan etkileri

### Akut yan etkiler

RT uygulanması sırasında ya da RT bitiminden hemen sonra ortaya çıkan etkilerdir. Bu etkilere özellikle hızlı bölünüp çoğalan hücrelerin bulunduğu doku ve organlarda (gastrointestinal sistem mukozası, kemik iliği, cilt, orofaringeal ve özefagus mukozası) rastlanır. Etkinin şiddeti hücrelerin radyoduyarlılığının yanında tedavi tekniği, toplam radyasyon dozu, fraksinasyon özellikleri ve tedavi sahası genişliği ile de ilişkilidir (12).

Karın ve pelvis bölgelerine radyasyon tedavisi alan hastaların yaklaşık % 0.5-5.2'sinde GİS komplikasyonları gelişmektedir. Radyasyona bağlı gelişen barsak hasarının yaklaşık %80'ini jinekolojik malignite nedeni ile RT uygu-

lanan hastalar oluşturmaktadır. Dozun miktarı arttıkça, enteropati sıklığı ve şiddeti de artmaktadır. Erken dönemde kolonda ödem, mukozada hiperemi, artmış mukus salgısı ve rektal spazm saptanmaktadır. En sık hasar serviks düzeyinde rektum ön duvarında görülmektedir (13).

Akut genitoüriner sistem yan etkiler sistoüretre sekonder olup en önemlileri dizüri, pollaküri ve noktüridir. İdrar genellikle temiz olup bazen mikroskopik yada gross hematüri saptanabilir. Metanamin mandelat (mandelamine), fenozopridin hidroklorid (pyridium) gibi antispazmotik, flavoksat hidroklorid (ürispas) gibi düz kas gevşeticisi veya hiyoksiamin sülfat (cystospaz) bu semptomları azaltabilir. Günlük sıvı alımı günde en az 2000-2500 ml olmalıdır (13).

Eritem, kuru ya da yaş desquamasyon gözlenir. Ciltteki akut etkiler bazal epitel hücre sayısında azalma ve ödem, inflamasyon ve damar genişleme alanlarında mitotik aktivitede artma ile kendini belli eder. Bazı kemoteropatik ajanlar RT sırasında oluşan cilt eriteminde artışa neden olabilirler. Bu ajanlardan en önemlileri metotrexat, aktinomisin D ve doksorubisindir (14). Uygun cilt hijyeni ve vazelin, akuafor veya lanolin gibi topikal uygulamalar semptomları rahatlatılabilir. U.S.P. çinko oksit kremi veya desitin ve yoğun cilt bakımına daha ciddi vakalarda ihtiyaç duyulabilir (15). Akut radyasyon vajinitinin tedavisi; günlük ya da en azından haftada üç kez 1/5 hidrojen peroksit ve su karışımı kullanılarak vajinal duş yapmaktır. Duşa mukozit gerileyene kadar haftalık olarak devam edilmelidir. Vajinanın yüzeysel ülserasyonları; topikal (intravajinal) östrojen kremlerle tedavi edilir. Daha ciddi nekrozlarda haftalık debritmana iyileşme olana kadar ihtiyaç duyulabilir (13).

### Geç yan etkiler

Genellikle yavaş proliferen olan hücrelerdeki (sinir sisteminde oligodendroglia, periferik sinir dokusunda schwann hücreleri, böbrekte tubul epiteli, kan damarlarında endotel, ciltte fibroblastlar, kemikte osteoblast ve kondroblastlar) kayıp sonucunda oluşurlar. Geç dönem etkilerin oluşumuna neden olan faktörler; uygulanan RT'nin fraksiyon başına düşen dozu ile toplam RT dozudur ve bu yan etkiler genellikle kalıcı etkilerdir (12). PRT sonrası geç dönemde oluşan fekal inkontinans oranı %3-53 arasındadır. Bu oran prostat kanseri için tedavi alan hastalarda jinekolojik, mesane ve rektal kanserlerden dolayı tedavi alan hastalara göre daha düşük seviyede olabilir (16). Tedavi alan hastanın yaşının

71 yaş üzerinde olması genç hastalara göre RT'ye bağlı inkontinans riskinde artışa neden olmaktadır (17).

Servikal kanser nedeni ile RT alan hastalarda gelişen vajinal stenozun sıklığı %1,2 - %88'dir. Bu geniş aralık sadece kanser hücrelerinin histolojik tipi ve verilen radyasyon dozu ile değil aynı zamanda cerrahi herhangi bir tedavinin uygulanıp uygulanmamasına da bağlıdır. En kötü durumdaki vakalar vajenin tamamen oblitere olduğu, muayene ve cinsel birleşmenin mümkün olmadığı vakalardır (13). 188 serviks kanserli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 27 hastada vajende grad 1 toksisite (parsiyel stenoz ya da kısa bir alanda tam olmayan stenoz) ve %11 hastada grad 2 (komple stenoz) saptanmıştır. Stenozların ortalama görülme zamanı tedavinin tamamlanmasından sonra ortalama 7,5 aydır. Vajinal stenozu arttıran tek prognostik faktör hasta yaşının 50 yaş üzerinde olması olarak tespit edilmiştir (18). Tedavide günde birkaç kez uygulanan vajinal dilatatörler etkilidir (15).

### Pelvik radyoterapinin kadın cinsel sağlığına etkisi

Radyoterapi hastanın genel sağlık durumuna, kanserin türüne ve şiddetine göre intrakaviter (brakiterapi) ya da eksternal olarak uygulanmaktadır. Tedavide radyoterapinin kullanılması, kadının cinselliğinde ve fertilitesinde sürekli ve şiddetli değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin, 4000-8000 cGy/hr brakiterapi uygulaması ile beraber, tüm pelvise uygulanan standart radyasyon dozu 4000-5000 cGy'dır. Bu düzeydeki bir radyasyon dozu kadının overlerinde ve vajinasında farklı derecelerde etkilere ve cinsel sorunlara neden olmaktadır (10). Çünkü tedavi sırasında uygulanan radyasyon dozu over fonksiyonlarını durdurarak geri dönüşsüz steriliteye neden olmaktadır. Vajen epitelinde ise eritem, enflamasyon, mukozal atrofi, elastikiyet kaybı ve vajinal dokuda ülserasyona neden olmaktadır (10). Işınlamanın vajen epitelinde oluşturduğu travmalar sonucu vajen kayganlığında azalma, kuruluk ve vajinal kanalda daralma gözlenmektedir. Meydana gelen bu incelleme ve kuruluk, vajinada infeksiyon ve travma riskini artırmaktadır. Vajinada oluşan değişiklikler, radyoterapiden sonraki ilk 3 ay içinde ortaya çıkmakta ve bir yıl süre ile devam etmektedir (10). Radyoterapi gören kadınlar, genellikle vajinal duyarlılık ve orgazm kapasitesinde yetersizlik, vajinal elastikiyette azalma ve disparoniden şikayet ederler. Bu konuda yapılan tanımlayıcı bir çalışmada, cinsel olarak aktif olan kadınların %40'ının disparoniden

ve %50'sinin kısılan vajina boyundan kaynaklanan cinsel sorunları olduğu saptanmıştır (10).

Pelvis bölgesine uygulanan radyoterapi, yumurtalık faaliyetlerini etkiler. Yumurtalıkların faaliyeti çok küçük dozlardan bile etkilenir ve birkaç tedavi ile tamamen durabilir. Hasta genç ve ileride doğum yapmayı düşünen biri ise, küçük bir cerrahi girişimle yumurtalıkların tedavi alanı dışına çekilip, tedavi sonrası tekrar eski yerlerine getirilmesi mümkündür. Ama meme kanseri gibi hormon bağımlı tümörlerde yumurtalık faaliyetlerini sonlandırmak için özellikle bu bölgeye tedavi verildiği de olur ve bu, kendi başına bir tedavi yöntemidir (19).

### **Pelvik radyoterapi ve vajinal dilatör uygulamalarında hemşirelik yaklaşımı**

Pelvik radyoterapinin kadınlar ve eşlerinin cinsel sağlığı üzerine bir dizi fiziksel ve psikolojik olumsuz etkisi vardır. Servikal kanser nedeniyle radyoterapi almış kadınların ortalama %50 ile 88'inde cinsel sorunlar yaşanmaktadır. Uygulanan tedaviye bağlı olarak postradyoterapik vajinal değişiklikler kadının seksüel fonksiyon ve orgazm problemlerinde etkilidir. Vajinal stenozun ve kısılmanın önlenmesinde; düzenli vajinal dilatör kullanılması ve cinsel sağlıkla ilgili bilginin sağlanması klinik onkoloji uygulamalarının önemli bir yönüdür (20).

İngilteredeki çalışmalarda vajinal dilatasyon için standart rehber kullanılmaktadır. İngiltere'deki Ulusal Jinekolojik Onkoloji Hemşirelik Birliği dilatasyonun herhangi bir zaman aralığında haftada 3 kez yapılması gerektiğini öngörmüştür (20). İngiltere'deki Kanser Hasta Destek kurumu da radyoterapi almış hastaların 2 ile 8 hafta kadar vajinal dilatör kullanmasının stenozdan koruduğunu veya en aza indirdiğini bildirmiştir. Avustralya'daki klinikçiler brakiterapiden sonra dilatasyonu mümkün olduğu kadar hemen başlanması ve 4 hafta veya 3 yıla kadar kullanılması gerektiğini önermektedir (21). Amerika'da kullanılan rehberlerde doktorlar hastalarına radyasyon terapisi süresinde ilişkiye girmemesini tavsiye etmektedir. Birçok sayıda vajinal dilatasyon rehberi ve standartları bulunmaktadır fakat bu tanımlamalar arasında da tam bir kesinlik bulunmamaktadır. Randomize çalışmalar, vajinal dilatasyon uygulamasında başarıyla teşvik edilmiş ve desteklenmiş kadınların seksüel fonksiyon skorlarında avantaj sağladığını göstermektedir. Yinede seksüel fonksiyonun vajina boyuyla ilişkili olduğu ve bunu potansiyel vajinal hasardan

korumayla ilişkili olduğu kanıtındaki çalışmalarda mevcuttur (21). İngiltere'de yapılmış bir çalışmada (2008) uzman hemşirelerin eğitim verdiği haricen radyoterapi almış kadınlardan jinekolojik kanserli olanların %78'i, brakiterapi almış kadınların %100'ü; radyoterapi merkezinde verilmiş eğitim sonucunda da jinekolojik kanserli olanların %68'i, brakiterapi almış kadınların %93'ü vajinal dilatör kullandığı, dilatör kullanan kadınların % 75'i kanama, %59'u ise ağrıdan yakındığı tespit edilmiştir (20).

Vajinal dilatör uygulamasının hastaya sağladığı yararları şöyle sıralayabiliriz;

- Vajinal daralmayı önler,
- Vajinanın daha elastik kalmasını sağlar,
- Muayeneye daha uygun hale getirir,
- Cinsel birleşmede daha az rahatsızlık duyulmasını sağlar (22).

Radyoterapi ve vajinal dilatör uygulamalarında hemşirelik girişimlerini şu şekilde sıralayabiliriz;

- Radyoterapi öncesinde hastaların emosyonel desteğe ve bilgilendirmeye ihtiyaçları vardır.
- Hastaların korku ve yanlış bilgileri varsa, tedavi hakkında daha çok açıklama yapılmalıdır.
- Uygulanacak işlem konusunda açıklama yapılmalı, uygulama sırasında kendisine verilen pozisyonu bir süre bozmaması gerektiği ve işlemin ağrısız olduğu açıklanmalıdır.
- İnternal ya da brakiterapi uygulanan hastaların zaman, uzaklık ve koruma ilkelerine göre özel önlemler alınmaları gerekebilir.
- Sağlık personeli hasta ile yakın temasta bulunduğu süreyi sınırlamalı, odada geçirdiği zamanı kısaltmalı ve kurşun koruyucular giymelidir.
- Yan etkilere yönelik verilen hemşirelik bakımı, yan etkilerin ortaya çıkmasını engellemek ya da en aza indirmek için yapılan uygulamaları kapsar.
- Radyoterapi uygulamaları sırasında, hastalara yapmaları gereken genel cilt bakımı konusunda rehberlik yapılmalı ya da hastalara yazılı materyal verilmelidir.
- Her radyoterapi ünitesinde, radyoterapinin yan etkilerinin kontrolüne yönelik, hemşirelik bakım ilkeleri bulunmalıdır (10).
- Radyoterapi esnasında odada tek başına kalacağı, fakat bu sırada bir terapist tarafından sürekli gözleneceği, onunla kapalı devre sistemi ile konuşabileceği,
- Işıkların vücuduna girişini, ağrı ve acı hissetmeyeceği,



- Radyoterapist tarafından kendine verilen pozisyonu koruması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.
- Tedavi bölgesini her gün eritem, ağrı, kuruluk ya da nemli deri döküntüsü açısından nasıl değerlendirmesi gerektiği,
- Tedavi alanının sıcak değil ılık suyla temizlenmesi ve daha sonra yumuşak bir havluyla tampon yaparak, tahriş etmeden kurulanması gerektiği,
- Tedavi bölgesine sabun, deodorant, pudra, parfüm, losyon, krem sürmemesi gerektiği,
- Gereksinimle sabun kullanılmaması, kullanması gerektiğinde yumuşak sabunlar tercih etmesi,
- Sıkmayan, pamuklu çamaşırlar giymesi gerektiği,
- Kuru deri deskuamasyon oluştuğunda nemlendirici kullanması gerektiği öğretilmektedir.
- Tedaviye bağlı yorgunluğu önlemek için öğleden sonra istirahat etmesi ve akşamları erken yatması önerilmektedir.
- Tedaviyi takiben 2-3 hafta sonra tedavi bölgesinde kızarıklık, kaşıntı, şişlik ve kuruluk olabileceği, tedavi bitimini takiben genellikle 1-3 hafta içinde bu semptomların iyileşeceği açıklanarak, gerekirse uygun tedavinin başlatılması için bu semptomları sağlık personeline bildirmesi gerektiği konusunda hasta bilgilendirilmelidir (23).
- Dilatöre su bazlı lubrikant uygulanmalıdır,
- Dilatör vajinanın sonuna kadar yerleştirilmelidir,
- Dilatör uygulaması ağrılı bir işlem değildir fakat ağrı duyuluyorsa daha küçük ebatla olanı tercih edilebilir, buna rağmen ağrı devam ediyorsa doktor veya hemşi-

re ile iletişime geçilmelidir,

- Dilatör sırt üstü yatar, bacaklar kendine çekilmiş ve aralanmış pozisyonda 10 dakika boyunca uygulanmalı ve uygulama sırasında pozisyon değiştirilmemelidir. İlk 10 gün boyunca her gün, sonra doktor aksini söylemedikçe haftada 3 kez uygulamaya devam edilmelidir,
- Dilatör uygulaması sırasında müzik dinlemek, kitap okumak hastayı rahatlatacaktır,
- Uygulama sonrasında dilatör ılık su ve sabunla temizlenip, temiz havluyla kurulanmalıdır (22).
- Tedavi boyunca cinsel ilişkiye giriliyorsa da vajinal dilatör uygulamasına devam edilmesinde fayda bulunmaktadır (24).

### Sonuç

Ülkemizde çok yaygın görülen jinekolojik kanserlerin ve tedavi yöntemlerinin kadın sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri oldukça fazladır. Jinekolojik kanserlerin tedavisinde radyoterapiden sıklıkla yararlanılmakta ve sonrasındaki bakım gereksinimlerinin karşılanmasında hemşirelerin sorumluluğu oldukça fazladır. Radyoterapi komplikasyonlarını önlemede ve yaşam kalitesini yükseltmede, hemşirelik bakımının ve komplikasyonlar üzerine yapılan çalışmaların hastalara büyük katkısı olacaktır. Dilatasyon tedavisinden vajinismus, atrezi veya obstetrik yaralar gibi durumlarda da yararlanılmaktadır, fakat radyoterapide stenoz oluşmasıyla ilişkili kullanımı üzerinde odaklanmış çalışma sayısı çok fazla değildir. Uygulamaların cinselliğe etkisini konu alan ve hastaların bu alanda bakım gereksinimlerine odaklanmış daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Kaynaklar

1. Pınar G, Algier L, Doğan N, Kaya N. Jinekolojik kanserli bireylerde risk faktörlerinin belirlenmesi.; UHOD. 2008 sayı: 4 cilt: 18.
2. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara Bakanlık.; 2002 Yayın No: 618.
3. Purdie DM. Epidemiology of endometrial cancer.; Rev Gynaecol Pract. 2003 3: 217-20.
4. Eğilmez FO. Endometrium Kanserli Hastalarda Endojen Seks Steroidlerinin Önemi (Uzmanlık Tezi). İstanbul Bakırköy Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2005.
5. Pelerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: A clinicopathological analysis.; Am J Obstet Gynaecol. 2005 193: 1640-4.
6. Özsoy HM. Obstetrik ve jinekoloji'de genital kanserlerde tarama.; Çiçek MN, Mungan MT (Editörler); Ankara Güneş Tıp Kitabevi. 2007 (1)691-9.
7. Dinçer B, Özasan M, Kavasoğlu T. İllerin ve bölgelerin sosyo-ekonomik gelişmişlik sıralaması araştırması.; Devlet Planlama Teşkilatı Bölgesel Gelişme ve Yapısal Uyum Müdürlüğü Yayını, Ankara. 2003 Yayın No:2671.
8. Şahin D. Kırklareli Devlet Hastanesi'nde çalışan sağlık personelinin ve hastaneye başvuran kadınların jinekolojik kanserler hakkında bilgi, tutum ve davranışları.; T.C. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı (Yüksek Lisans Tezi). 2009 Edirne.
9. Haberal A. Genital kanserlerin epidemiyolojisi. Çiçek MN, Mungan MT (Editörler). Klinikte obstetrik ve jinekoloji'de. Ankara Güneş Tıp Kitabevi. 2007 p:685-90.
10. Reis N. Jinekolojik kanser ve tedavilerinin kadın cinsel sağlığına etkileri.; C.Ü.Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi. 2003 7:(2).
11. Kapur T, Egger J, Damato A, Schmidt EJ., Viswanathan A N. 3T MR-Guided brachytherapy for gynecologic malignancies. Magn Reson Imaging.; 1279-1290. doi:10.1016/j.mri.2012.06.003. 2012 November ; 30(9).
12. William H, McBride, H, Rodney Withers. Cancer Biology. Ed: Carlos A.Perez, Luther W.Brady, Edward C.Halperin, Rupert K.Schmidt-Ullrich. Principles and practice of radiation oncology. 4th Edition, pp. USA. 2004; 96-136.
13. Gül Dİ. Pelvik bölgeye radyoterapi uygulanan serviks kanserli hastalarda oluşan yan etkilerle serum nitrik oksit seviyesi arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi. 2006 İstanbul.
14. Louis S, Constine, Jacqueline P, Williams Monica Morris, Philip Rubin, Paul Okunieff. Late Effects of Cancer Treatment on Normal Tissues. Ed:

- Carlos A.Perez, Luther W.Brady, Edward C.Halperin, Rupert K.Schmidt-Ullrich. *Principles and practice of radiation Oncology*. 4th Edition, pp. USA. 2004; 357-390.
15. Carlos AP, Brian D. Kavanagh. *Uterine Servix*. Ed: Carlos A. Perez, Luther W. Brady, Edward C. Halperin, Rupert K. Schmidt-Ullrich. *Principles and practice of radiation Oncology*. 4th Edition, USA. 2004. p. 1801-1916.
16. Putta S, Andreyev HJN. Faecal incontinence: A late side-effect of pelvic radiotherapy.; *Clinical Oncology*. 2005 17: 469-477.
17. Al-Abany M, Helgason A, Cronqvist A, et al. Long-term symptoms after external beam radiation therapy for prostate cancer with three or four fields.; *Acta Oncol*. 2002 41:532-542.
18. Brand AH, Bully CA, Cakır B. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix.; *Int J Gynecol Cancer*. 2006 16:288-293.
19. <http://www.gata.edu.tr/cerrahibilimler/arsiv/kadindogum/sss/genca7.html> (Ulaşım Tarihi:15.06.2013)
20. Faithfull S, White I. Delivering sensitive health care information: Challenging the taboo of women's sexual health after pelvic radiotherapy.; *Patient Education and Counseling*. 2008 71:228-233.
21. Johnson N, Miles TP, Cornes P. Dilating the vagina to prevent damage from radiotherapy: systematic review of the literature. DOI: 10.1111/j.1471-0528.02502.x. 2010 [www.bjog.org](http://www.bjog.org) (Ulaşım Tarihi:15.06.2013)
22. [http://www2.mskcc.org/patient\\_education/\\_assets/downloads-english/293.pdf](http://www2.mskcc.org/patient_education/_assets/downloads-english/293.pdf) (Ulaşım Tarihi:15.06.2013)
23. Zehra Durna. *Kronik Hastalıklar ve Bakım*; İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; (1):197-198.
24. <http://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/files%5C4525Pvaginaldilators.pdf> (Ulaşım Tarihi:15.06.2013)

# Jinekolojik kanser teşhisi kadınların cinselliğini nasıl etkiliyor?

Cleary V, Hegarty J, McCarthy G.

Follow Cancer Nursing Practice, 2013; 12(1): 32-37

Kanserli kadınlar arasında kanser teşhis ve tedavisinde-ki gelişmeler ile paralel olarak hayatta kalma oranı gittikçe artmaktadır. Gelişmiş kanser tedavilerinin faydalarına rağmen bu tedavilerin yıllarca kalıcı olabilen bozukluklara ve yan etkilere neden olması bireyi olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle jinekolojik habis tümörler, anatomik olarak cinsellikle ilgili bölümlerini etkiledikleri için, tedaviden sonra, cinsel sağlığın bozulma riski çok yüksektir. Yapılan birçok çalışmada da jinekolojik kanserler ve tedaviler sonrasında kadının cinselliğinin olumsuz olarak nasıl etkilendiği vurgulanmaktadır. Ayrıca cinsel sağlığın sürdürülmesine yönelik bilgilendirilme, endişelerin giderilmesi, partnerlerle iletişimin güçlendirilmesini kapsayan destek tedavilerin önemi üzerinde de durulmaktadır. Yine araştırmalar, jinekolojik kanser hastalarının, sağlık çalışanlarının zaman eksikliği, utanma ve bilgi eksikliği gibi nedenlerle cinsel bilgi ihtiyaçlarının genellikle karşılanmadığını veya tatmin edici düzeyde olmadığını göstermektedir. Bu çalışmada hastaların bakış açısıyla, jinekolojik kanserin cinsellik üzerindeki etkisini belirlemek amaçlanmıştır. Bu niteliksel çalışma jinekolojik kanser teşhisi konulmuş sekiz kadın (2'si serviks, 4'ü over, 2'si vulva kanseri) ile yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılarak ses kaydı yapılarak (30-55 dak.) toplanmıştır. Veriler, açık içerik analizi kullanılarak, analiz edilmiştir. Cinsellik size göre nedir? Kanser teşhisi cinselliğinizi etkilemekte midir? Partneriniz ile ilişkiniz nasıl/nasıl etkilendi? Cinsellik ile ilgili bilgi aldınız mı/nereden? Gibi açık uçlu sorulara verilen yanıtların her kopyası dikkatle okunarak katılımcıların deneyimlerini

tanımlayan her metnin altı çizilerek vurgulanmış, kodlanmış ve beş kategori, 13-alt-kategori olarak gruplandırılmıştır (Tablo 1).

Kadınların ortalama yaşı 47 olup, 6'sının tedavisi tamamlanmış ve 6'sının mülakat yapıldığında cinsel olarak aktif olduğu görülmüştür. Bütün katılımcılar, cinselliği, cinsel birleşmeyi fiziksel anlamının çok daha fazlası olarak tanımlamışlardır. Hastalığı atlattıktan sonra yaşam ve ölüm kavramlarının yerine cinselliğin öneminin daha fazla ortaya çıktığını belirtmişlerdir. *"Eğer birkaç yıl önce, bana sormuş olsaydınız, size cinselliğin...seks olduğunu söylerdim...fakat..şimdi..cinsellikle ilgili -eskiden olduğu şekilde- düşünmüyorum. Bana göre, bundan çok daha derin, daha çok iki kişi arasındaki bağ/yakınlık...bu, güven ve arkadaşlığın—dostluğun geliştirilmesiyle ilgilidir".* Tedavinin yan etkilerinin beden imajlarını ve öz saygılarını olumsuz olarak etkilediğini ve özgüvenlerini azalttığını vurgulamışlardır. *"..Her bakımdan güven eksikliğim vardı... ve bir kadın olarak, kendimi hiç iyi hissetmiyordum. Eskiden giydiğim gibi kıyafetleri giyinemiyorum, çünkü iç çamaşırmı sürekli olarak hijyenik ped taşımam gerekiyor... Artık seksi külotlar giyinemiyorum.. büyükanne donları giymek zorundayım".* Ayrıca Doğurganlığın kaybı da önemli bir yer tutmaktadır. *"Aman tanrım, kanser yumurtalıklarım da, çocuk sahibi olamam.....korkunç düşünceler"*

Yedi katılımcı teşhislerinden bu yana cinsel birlikteliklerini kaldığı yerden devam ettirdiklerini ancak yarısından fazlası, cinsel istekte, sıklığında, lubrikasyonda, cinsel heyecanda azalma ve disparoni gibi köklü değişimler yaşadıklarını bildirmişlerdir. *"Ameliyat olduktan sonra uzun bir*

**Tablo 1.**

| Kategori     | 1.Cinsellik anlamı ve önemi                                                                                      | 2.Cinsel benlik kavramı                                                                 | 3.Cinsel fonksiyon                                                                                    | 4.Cinsel ilişkiler                                                       | 5.Bilgi gereksinimi                                                                                          |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alt kategori | 1.a.Cinsellik; cinsel birleşmeden daha fazlasıdır<br>1.b.Hayatta kalma kaygısı cinselliği geri planda bırakıyor. | 2.a.Vücut imajı<br>2.b.Öz saygı-kendine saygı<br>2.c.Dişilik kimliği ve cinsiyetin rolü | 3.a.Cinsel yanıt döngüsündeki değişimler<br>3.b.Ağrı yaşamak<br>3.c.Cinsel ilişki sıklığının azalması | 4.a.Cinsel ilişkilerdeki değişimler<br>4.b.Cinsel ilişki<br>4.c.iletişim | 5.a.Sağlık çalışanlarının bilgi desteği eksikliği<br>5.b.Tercih edilen bilgi kaynağı, formatı ve zamanlaması |

süre, sanki beynimin cinsellikle ilgili bölümü işlevselliğini yitirmiş gibiydi. Hayatımda cinselliğe hiç ihtiyacım yoktu ve hayatımda onu hiç istemiyordum". "Onun üzerime doğru geldiğini gördüğümde, .... Hayır, onu benden uzaklaştırın isteği gibi, sadece bunun canımı yakacağını düşündüren mental bir baskı yaşıyorum".

Katılımcılardan biri, evliliğindeki ayrılığı cinsel sorunları da kapsayan, tüm konulardaki çok yoğun olan iletişim eksikliğine dayandırmıştır. "Kanserle ve kocamın beni terk ediyiyle başa çıkmak zorunda kaldım". Bilgilendirme gereksinimi başlıca kategori olarak ortaya çıkmıştır ve tüm katılımcılar, jinekolojik kanser tedavisinin cinsellikleri üzerindeki potansiyel etkiyle ilgili, hiçbir sağlık çalışanından herhangi bir bilgi almadıklarını bildirmişlerdir ve bu ihmalden dolayı hayal kırıklığı ve öfke duyduklarını ifade etmişlerdir. Teşhis sırasında, cinsellik ani öncelik olarak görülmediği için tedavi esnasında veya sonrasında sözlü ve yazılı bir bilgiyi

tercih edeceklerini belirtmişlerdir. "Teşhis anında, başınız dönüyor ve başka bir bilgi size, muhtemelen alınamayacak/algılanamayacak kadar fazla geliyor sanırım".

Sonuç olarak, cinsel sorunların çözümü için, açık iletişim bir gereksinimdir. Bu nedenle sağlık çalışanları, hastaları ve partnerlerini, bu sorunu tartışmanın önemi hakkında eğitmelidirler ve hastalara gerekli bilginin sağlanması cinsel rehabilitasyonda ilk adım olmalıdır. Genel cinsel sorunlar için yapılandırılmış cinsellik değerlendirmesi ve klinik uygulama kılavuzunun geliştirilmesi gibi diğer önlemlerin alınması ve psikoseksüel rehberlik hizmetinin de yaygınlaştırılması/uygulanması gerekmektedir.

### Çeviri

**Doç. Dr. Dilek Aygün<sup>1</sup>, Hem. Gülşah Akman<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu**

**<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi**

# İn vitro fertilizasyon ile meme ve jinekolojik kanser riski: İsrail Maccabi sağlık sistemi (MHS) kapsamında bir retrospektif kohort çalışma

Louise AB, Britton T, Varda S, et al.  
Fertility and Sterility, Nisan 2013

İnfertilite tedavileri ile kanser riski arasındaki bağlantı yoğun ilgi görmüştür. Eski çalışmalarda fertilite ilaçları ile artmış ovaryan risk arasında ilişki bulunsa da daha sonraları bu ilişkinin varlığı doğrulanmamıştır. Önceki çalışmalarda, ilaç kullanımı hastanın beyanına dayanırken, bu çalışmada sağlık kayıt sistemi aracılığıyla bilgiler toplanmıştır. İsrail yasaları kadınlara ilk iki çocuklarını doğurmaları için hemen hemen ücretsiz tedavi imkanı sunduğundan dolayı, IVF kayıtlarının benzersiz olduğu vurgulanmıştır.

Bu çalışmada, kişilerin demografik bilgileri ve medikal geçmişi hakkında detaylı bilgiye sahip Maccabi sağlık hizmetleri verileri kullanılmış. Kanser tanımlaması için İsrail kanser kayıt sistemi kullanılmış. Kadınlara; demografik faktörleri, olası kanser risk faktörleri ve fertilite tedavisi ile ilgili bilgileri toplanmıştır. İnfertilite endikasyonu altı grupta incelenmiştir:

1) erkek faktörü; 2) anovulasyon; 3) mekanik nedenler; 4) polikistik over sendromu (PCOS); 5) endometriosis; 6) hipotalamik-hipofizer problemler. Eylül 1994 sonrası infertilite tedavisi alan 87403 kadının verileri toplanmıştır. Haziran 2011 tarihine kadar toplam 1509 kanser vakası tanımlanmıştır.

Başlangıçtaki ortalama hasta yaşı 31.1 iken, kanser teşhisinde 38.9 olarak bulunmuş. Hastaların 77.4%'ünde herhangi bir fertilite tedavisi almış oldukları belirlenmiştir. Vücut kitle indeksi (BMI) ölçümü açısından tedavi edilen hastaların edilmeyenlere oranla çok az daha ağır oldukları saptanmıştır. Yaşadıkları yer, sosyoekonomik durum veya sigara içiciliği açısından fark saptanmamıştır. İnfertilite nedeni olarak en sık nedenini erkek faktörü ve anovulasyon olduğu gözlenmiştir. Toplam 522 meme ca, 41 endometriyum ca, 45 over ca, 311 in situ servikal ve 32 invaziv servikal karsinom saptanmıştır.

Tanımlanan risk faktörleri olarak; yüksek BMI, endometriyum kanseri ile, parite, over ve endometriyum kanseri ile ters olarak ve sigara içiciliği ise direkt olarak invaziv

servikal kanser ile ilişkili bulunmuş. Analizler, hiçbir tedavi verilmemesi, IVF(siklus) sayısı, GnRH analogları, klomifen, progesteron verilmesini içeren fertilite tedavileri üzerine yoğunlaştırılmış. IVF ile GnRH analogları arasında güçlü bir korelasyon varken, diğer tedaviler ile arasındaki korelasyon zayıf olarak bulunmuş. Fertilite tedavisi alanlar ile almayanlar arasında meme kanseri açısından farklılık saptanmamıştır. Yine IVF, GnRH analogu ve klomifen ile risk arasında ilişki yokken progesteron ile anlamlı düşük risk saptanmıştır. Endometriyum kanser riski ile herhangi bir infertilite tedavisi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Over kanseri riski ile de herhangi bir tedavi arasında ilişki saptanmamıştır. Üçten az IVF siklusu yapılan kadınlara göre 4 ve daha fazla IVF siklusu yapılan kadınlarda risk daha yüksek olmasına rağmen p değeri anlamlı çıkmamıştır (p=0.18). Diğer kanserlerden farklı olarak, in situ servikal kanser riski herhangi bir fertilite tedavisine veya IVF'e maruz kalmış kadınlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. İnvaziv servikal kanser riskinin fertilite tedavisi alan kadınlarda anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olduğu gözlenmiştir. Gruplardaki sayıların düşük olmasına rağmen, hem endometriyum hem de over kanseri ile IVF ilişkili riskler, doğum yapmış kadınlarda yapmamışlara göre daha yüksek saptanmıştır. Meme kanseri açısından, fertilite tedavileri ile ilişkili riskler doğum yapmamış kadınlara göre yapmış olanlarda hafif daha yüksektir.

Bazı gruplardaki sayıların az olması ve takip süresinin göreceli olarak kısa olması bu çalışmanın başlıca limitleridir.

Sonuçta bu çalışma, fertilite ilaçları ile kanser riski arasındaki ilişkiyi gösterme açısından güven verici bulunmuş ve fertilite tedavileri ile meme ve endometriyum kanseri arasında ilişki bulunmamıştır. Daha önceki çalışmalara benzer olarak, over kanserinin IVF siklus sayısındaki artış ile ilişkili olduğunu ancak, muhtemelen hasta sayının az olmasından dolayı bu artışın istatistiksel olarak anlamlı



olmadığı belirtilmiştir. Bazı etkilerin özellikle over kanseri için 25 yılı aştığı göz önünde bulundurulduğunda izlem süresi daha uzun olan çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

**Çeviri**

**Dr. Burak Beşir Bulut, Prof. Dr. Sefa Resim**  
**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,**  
**Üroloji AD**

## Orta yaşlı kadınlar arasında cinsel işlev bozukluğu belirleyicileri

Cabral PUL, Canário ACG, Spyrides MHC, et al.

International Journal of Gynecology and Obstetrics 2013; 120: 271–274

Cinsel işlev bozukluğu; istek, uyarılma ve orgazm fazlasında yoğunluk ve kalite açısından tepkisizlikten, herhangi bir değişikliğe kadar uzanan aralıktaki bulguları ifade etmektedir. Cinsel sorunlar kadınlarda daha sık görülür ve dünya üzerindeki kadın popülasyonunun %20–50'sini içerir. Brezilyalı kadınların cinsel profiliyle ilgili yapılan bir araştırmada kadınların %30'unun cinsel işlev bozukluğu deneyimlediği belirtilmiştir. Bahsedilen çalışmada isteksizlik en yaygın problem iken (%34.6), bunu orgazm olamama (%29.3) takip etmektedir.

Çoğu araştırma yaşla birlikte kadın cinsel işlevinin düşüş gösterdiğini öne sürmektedir. Gençliğini ve enerjisini yitirmek, aile yapısındaki değişimler, hamile kalamama ve partnerini kaybetmek orta yaşlı kadınlar için cinsel işlev bozukluğunu belirleyici faktörlerdir. Genel sağlığın bozulması, kronik hastalıklar, olumsuz sosyo-demografik özellikler, düşük eğitim seviyesi, düşük gelir düzeyi, stres gibi faktörler önemli ölçüde cinsel kapasiteyi etkilemektedir. Ayrıca klimakterik semptomlar, menopoza, kilo, fiziksel aktivite de cinsel fonksiyonları etkilemektedir.

Çalışmanın amacı orta yaşlı kadınlarda cinsel işlev bozukluğu belirleyicilerini değerlendirmektir. Bu kesitsel çalışma Mayıs ve Ekim 2011 arasında Brezilya'nın Natal bölgesinde kamu kurumuna sağlık hizmeti almak için başvuran 370 kadın arasında gerçekleştirilmiştir. Veri toplamak için; sosyo-demografik, klinik ve davranış karakterleri belirleyen anket, Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (FSFI), Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi kısa formu (IPAQ), Blatt-Kupperman Menopoz İndeksi (BKMI), Yaşam Kalitesi Anketi (WHOQOL-Bref in kısa versiyonu olan WHO) kullanılmıştır.

Çalışma bulgularına göre; katılımcıların %30.3'ü 40-45 yaş aralığında, %41.3'ü 46-55 yaş aralığında, %28.4'ü 56-65 yaş aralığında olup grubun yaş ortalaması 49.8±8.1 olarak belirlenmiştir. Ayrıca katılımcıların çoğunluğu evli (%61.6), lise mezunu (%47.8), orta gelir düzeyine sahip

(%58.9) ve sigara içmeyen (%93.5) kadınlardan oluşmuştur. Katılımcıların %54.5'i premenopozal dönemde, %17'si histerektomi operasyonu geçirmiş ve %40.3'ü ise beden kitle indeksine göre normal olarak sınıflandırılmıştır. Fiziksel aktivite düzeyi açısından katılımcıların %35.7'si çok aktif, %34.9'u orta derece aktif ve %24.9'u sedanter olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada menopoza belirtileri ile ilgili olarak, çoğu kadın (%53.2) hafif klimakterik semptomları rapor etmiş ve katılımcıların %38.4'ünün ortalama yaşam kalitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmada kadınların %67'sinde cinsel işlev bozukluğu olduğu (FSFI≤26.55) rapor edilmiştir. Cinsel fonksiyonlar ve takip eden sosyodemografik, klinik ve davranışsal değerler arasında önemli bir ilişki vardır: yaş grubu ( $P<0.001$ ), eğitim ( $P=0.017$ ), evlilik durumu ( $P<0.001$ ), menopoza ( $P<0.001$ ), histerektomi ( $P=0.016$ ), fiziksel aktivite seviyesi ( $P=0.002$ ), yaşam kalitesi ( $P<0.0001$ ) ve menopozal semptomlar ( $P<0.0001$ ).

Cinsel işlev bozukluğundaki bu değişkenlerin etkisini değerlendirmek için lojistik regresyon modeli uygulanmıştır. Cinsel disfonksiyon görülme olasılığının 56-65 yaş arası kadınlarda, 40-45 yaş arası kadınlardan 7.3 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Araştırmaya göre semptom yoğunluğunun fazlalığı cinsel disfonksiyon olasılığını da yükseltmektedir. Asemptomatik kadınlara göre, güçlü menopoza semptomları olan kadınlarda cinsel disfonksiyon olasılığı 21.7 kat daha fazladır. Ayrıca düşük hayat standartlarına sahip kadınlarda yüksek hayat standartlarına sahip olanlarla karşılaştırıldığında 6,6 kat daha fazla cinsel disfonksiyon tespit edilmiştir.

Çalışma, kendi sınırları içinde dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Örneğin cinsel işlev bozukluğunun derecesi kişinin kendi bildirdiği ifadeler ile rapor edilmiştir. Kadınların klinik muayene tanılarının eksikliği (örneğin pelvik taban bozuklukları) çalışmada ortaya çıkan cinsel disfonksiyon bulgularını etkileyebilir. Bu nedenle çalışmaya katılanların FSFI anketi ile ölçülen cinsel işlev bozukluğu başka değiş-

kenlerden de etkilendiği için, tam olarak cinsel disfonksiyonun olup olmadığını göstermeyebilir. Özet olarak, cinsel işlev bozukluğunun sosyodemografik, biyolojik ve davranış değişikliklerinden oldukça etkilendiği saptanmıştır. Daha somut veriler elde etmek için yüksek popülasyonlu ve çok

yönlü çalışmalar yapılabilir.

**Çeviri**

**Arş. Gör. Hüsnüye Dinç, Demet Demir**

***İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü***

# Premenopoz diyabetik kadınlarda cinsel işlev bozukluğu: Klinik, metabolik, psikolojik, kardiyovasküler ve nörolojik ilişkiler

Cortelazzi D, Marconi A, Guazzi M, et al.  
Acta Diabetol. 2013 May 16.

Kadın cinsel işlev bozukluğunun (KCİB) tüm yaş gruplarındaki kadınların yaşam kaliteleri ve duygulanımları üzerine önemli etkileri vardır. Yapılan birçok çalışma diyabetli kadınlarda giderek artan oranda cinsel işlev bozukluğu (CİB) olduğunu göstermekle beraber KCİB'nun altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında diyabeti olan kadınlarda diyabeti olmayanlara göre 2 kat daha fazla CİB olduğu belirtilmiştir. Tip 1 diyabeti olan hastalarda KCİB mekanizması, vasküler ve otonom sinir sistemindeki hasara bağlı olarak klitoral kan akımının azalmasına yol açar; bu da, cinsel aktivite ve doyumda azalma ile sonuçlanabilir.

Bazı çalışmalar, hem tip 1 hem de tip 2 DM'li kadınlarda KCİB'nun depresyonla ilişkili olduğunu ancak glisemik kontrolle ilişkili olmadığını göstermektedir. Yine DM'li kadınlarda KCİB görülmesinde depresif semptomların dominant rolü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada kronik diyabet komplikasyonları olmayan, premenopoz diyabetli kadınlarda cinsel işlev bozukluğunun klinik, psikolojik, kardiyovasküler ve nörofizyolojik olarak ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma kliniğe başvuran yaşları 18-50 arasında değişen 48 diyabetli (14 Tip 1, 34 Tip 2) ve kontrol grubu olarak 61 sağlıklı (rutin check-up ve jinekolojik muayene için polikliniğe başvuran kadınlar) olmak üzere toplam 109 premenopoz kadınla yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üzerinde, menstrüasyonu düzenli, cinsel olarak aktif ve düzenli ilişkisi olanlar ile gebe olmayanlar alınmıştır. Ürogenital, kardiyovasküler hastalığı ve malignitesi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmada veriler; Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI; Fe-

male Sexual Function Index), Beck depresyon Ölçeği (BDI; Beck Depression Inventory), Michigan Diyabetik Nöropati Ölçeği (DNI; Michigan Diabetic Neuropathy Index) ve Diyabetik Nöropati Semptomları Ölçeği (SDN; Symptoms of diabetic neuropathy) ile toplanmıştır. Antropometrik ölçümler [Beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi (BÇ)], kan basıncı, nabız, doğum sayısı, sigara içme, fiziksel aktivite durumları, endokrin ve metabolik parametreler, endotelial vasküler fonksiyon, ekokardiyografi ve elektromyografik değerlendirmeler yapılmıştır. Diyabetli kadınlarda kontrol grubuna göre BKİ, BÇ, metabolik sendrom görülme oranı, BDI, DNI ve SDN skorları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. DM'li kadınlarda CİB kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup, FSFI toplam puanı ve uyarılma, lubrikasyon ve orgazm puanlarının anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür.

FSFI puanının; fiziksel aktivite, Doppler E (erken diastolik dolu) dalga pik hızı, peroneal sinir iletim hızı ve dalga boyu ile pozitif; BDI, doğurganlık durumu, vasküler fonksiyon (intima-media kalınlığı), diyabetik nöropati semptomları puanları ve HbA1c ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmada depresyon, kardiyovasküler ve nörolojik bozuklukların diyabetli kadınlarda cinsel işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu, dolayısıyla tüm kadınların özellikle DM'li kadınların CİB açısından rutin olarak değerlendirilmelerinin gerekli olduğu üzerinde durulmaktadır.

## Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Havva Sert, Doç. Dr. Dilek Aygün,

Ar. Gör. Ahmet Seven

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Erkek İnfertilitesi", "Prostat hastalıkları" ve "Erkek Genital Sistemi Sorunları" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 015.08.2013-15.12.2013 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların Türk Androloji Derneği sekreterliğine yayını künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Akdemir S, Gurocak S, Konac E, Ure I, Onen HI, Gonul II, Sozen S, Menevse A. Different surgical techniques and L-carnitine supplementation in an experimental varicocele model. *Andrologia*. 2013 Oct 10. doi: 10.1111/and.12172. [Epub ahead of print]
2. Akin Y, Gulmez H, Bozkurt A, Nuhoglu B, Usta MF. Usage of neck circumference as novel indicator of erectile dysfunction: a pilot study in Turkish population. *Andrologia*. 2013 Oct 23. doi: 10.1111/and.12181. [Epub ahead of print]
3. Alaygut D, Bayram M, Soylu A, Cakmakci H, Turkmen M, Kavukcu S. Clinical course of children with nutcracker syndrome. *Urology*. 2013;82(3):686-90.
4. Aldemir M, Okulu E, Kösemehmetoğlu K, Ener K, Topal F, Evirgen O, Gürleyik E, Avcı A. Evaluation of the protective effect of quercetin against cisplatin-induced renal and testis tissue damage and sperm parameters in rats. *Andrologia*. 2013 Nov 24. doi: 10.1111/and.12197. [Epub ahead of print]
5. Altintas R, Polat A, Parlakpınar H, Vardi N, Beytur A, Oguz F, Sagir M, Yildiz A, Duran Z. The effect of melatonin on acetylsalicylic acid-induced kidney and testis damage. *Hum Exp Toxicol*. 2013 Oct 9. [Epub ahead of print]
6. Ataman MB, Dönmez HH, Dönmez N, Sur E, Bucak MN, Cayan K. Protective effect of esterified glucomannan on aflatoxin-induced changes in testicular function, sperm quality, and seminal plasma biochemistry in rams. *Theriogenology*. 2013 Oct 14. pii: S0093-691X(13)00416-0. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.10.007. [Epub ahead of print]
7. Atan A, Tuncel A, Yesil S, Balbay D. Serum testosterone level, testosterone replacement treatment, and prostate cancer. *Adv Urol*. 2013;2013:275945. doi: 10.1155/2013/275945. Epub 2013 Sep 18. Review.
8. Atilgan D, Parlaktas BS, Uluocak N, Erdemir F, Kilic S, Erkorkmaz U, Ozyurt H, Markoc F. Weight loss and melatonin reduce obesity-induced oxidative damage in rat testis. *Adv Urol*. 2013;2013:836121. doi: 10.1155/2013/836121. Epub 2013 Sep 8.
9. Bal R, Türk G, Tuzcu M, Yılmaz Ö, Kuloğlu T, Baydaş G, Naziroğlu M, Yener Z, Etem E, Tuzcu Z. Effects of the neonicotinoid insecticide, clothianidin, on the reproductive organ system in adult male rats. *Drug Chem Toxicol*. 2013;36(4):421-9.
10. Bitgul G, Tekmen I, Keles D, Oktay G. Protective Effects of Resveratrol against Chronic Immobilization Stress on Testis. *ISRN Urol*. 2013 Nov 6;2013:278720. doi:
11. Bodakçi MN, Hatipoglu NK, Ozbey I. Chronic periodontitis and erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10(12):3154.
12. Bozkurt IH, Yalcinkaya F, Sertcelik MN, Zengin K, Ekici M, Yigitbasi O. A good alternative to indwelling catheter owing to benign prostate hyperplasia in elderly: memotherm prostatic stent. *Urology*. 2013;82(5):1004-7.
13. Bozkurt O, Bolat D, Demir O, Ucer O, Sahin A, Ozcift B, Pektaş A, Turan T, Gümüş BH, Can E, Bolukbasi A, Erol H, Esen A. Erectile function and late-onset hypogonadism symptoms related to lower urinary tract symptom severity in elderly men. *Asian J Androl*. 2013;15(6):785-9.
14. Cakiroglu B, Sinanoglu O, Gozukucuk R. The effect of varicocelectomy on sperm parameters in subfertile men with clinical varicoceles who have asthenozoospermia or teratozoospermia with normal sperm density. *ISRN Urol*. 2013 Oct 21;2013:698351. doi: 10.1155/2013/698351.
15. Cakmak H, Kocatürk T, DüNDAR SO, DüNDAR M, Karabulut M. The Relationship between Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Erectile Dysfunction. *J Ophthalmol*. 2013;2013:589274. doi: 10.1155/2013/589274. Epub 2013 Sep 26.
16. Cesur Ö, Aslan MK, Ayva SK, Fedakar-Şenyücel M, Soyer T, Kısa Ü, Çakmak M. Effect of P/E-selectin blockage on antisperm antibody development and histopathological alterations in experimental orchitis. *J Pediatr Surg*. 2013;48(10):2164-70.
17. Ceylan C, Ceylan T, Doluoglu OG, Yuksel S, Agras K. Comparing the effectiveness of intranasal desmopressin and doxazosin in men with nocturia: a pilot randomized clinical trial. *Urol J*. 2013;10(3):993-8.
18. Damar E, Toklu Y, Tuncel A, Balci M, Aslan Y, Simsek S, Atan A. Does therapeutic dose of sildenafil citrate treatment lead to central serous chorioretinopathy in patients with erectile dysfunction? *Am J Mens Health*. 2013;7(5):439-43.
19. Ekinozu I, Aslantas Y, Tibilli H, Turker Y, Ozhan H. The relationship between acute coronary syndrome and sildenafil. *Am J Emerg Med*. 2013;31(9):1424.e1-3.
20. Erikci V, Hoşgör M, Aksoy N, Okur Ö, Yildiz M, Dursun A, Demircan Y, Örnek Y, Genişol İ. Management of epididymal cysts in childhood. *J Pediatr Surg*. 2013;48(10):2153-6.
21. Goksu C, Deveer M, Sivrioglu AK, Goksu P, Cucen B, Parlak S, Cetinkaya M, Altin L. Peripheral atherosclerosis in patients with arterial erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2013 Oct 17. doi: 10.1038/ijir.2013.35. [Epub ahead of print]
22. Gorgel SN, Sefik E, Kose O, Olgunelma V, Sahin E. The effect of combined therapy with tamsulosin hydrochloride and meloxicam in patients with benign prostatic hyperplasia symptoms and impact on nocturia and sleep quality. *Int Braz J Urol*. 2013;39(5):657-62.
23. Gül IG, Kartalci Ş, Cumurcu BE, Karıncaoğlu Y, Yoloğlu S, Karlıdağ R. Evaluation of sexual function in patients presenting with Behçet's disease with or without depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(10):1244-51.
24. Güllen Ünal S, Take G, Erdogan D, Göktas G, Sahin E. The effect of di-n-butyl phthalate on testis and the potential protective effects of resveratrol. *Toxicol Ind Health*. 2013 Nov 27. [Epub ahead of print]
25. Gumus H, Akpınar Z, Yılmaz H. Effects of Multiple Sclerosis on Female Sexuality: A Controlled Study. *J Sex Med*. 2013 Dec 2. doi: 10.1111/jsm.12397. [Epub ahead of print]
26. Gungor AN, Uludag A, Sahin M, Gencer M, Uysal A. Effects of vaginal discharge on female sexual function. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Sep 26. pii: S0020-7292(13)00491-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.07.012. [Epub ahead of print]
27. Güngör S, Delgado-Charro MB, Masini-Etévé V, Potts RO, Guy RH. Transdermal flux predictions for selected selective oestrogen receptor modulators (SERMs): Comparison with experimental results. *J Control Release*. 2013;172(3):601-6.
28. Haliloglu AH, Tangel S, Gulpınar O, Onal K, Pabuccu R. Should repeated TESE be performed following a failed TESE in men with Klinefelter Syndrome? *Andrology*. 2013 Nov 28. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00157.x. [Epub ahead of print]
29. Imamoglu M, Sapan L, Tekelioglu Y, Sarihan H. Long-term effects of elevated intra-abdominal pressure on testes an experimental model of



- laparoscopy. *Urol J*. 2013;10(3):953-9.
30. Inci M, Sarli B, Davarci M, Yalcinkaya FR, Rifaioğlu MM, Davran R, Arica S, Motor S, Demirbaş O. Relationship between endothelial dysfunction and nocturia with benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol*. 2013;47(5):384-9.
  31. Itah Z, Oral O, Perk OY, Sesen M, Demir E, Erbil S, Dogan-Ekici AI, Ekici S, Kosar A, Gozuacik D. Hydrodynamic cavitation kills prostate cells and ablates benign prostatic hyperplasia tissue. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2013;238(11):1242-50.
  32. Kahraman H, Sen B, Koksall N, Kilinç M, Resim S. Erectile dysfunction and sex hormone changes in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):66.
  33. Karabulut S, Demiroğlu-Zergeroğlu A, Yılmaz E, Sağır F, Delikara N. p53 and mitogen-activated protein kinase pathway protein profiles in fresh and frozen spermatozoa. *Andrologia*. 2013 Dec 8. doi: 10.1111/and.12200. [Epub ahead of print]
  34. Karacan M, Alwaely F, Erkan S, Çebi Z, Berberoğlu M, Batukan M, Uluğ M, Arvas A, Çamlıbel T. Outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles with fresh testicular spermatozoa obtained on the day of or the day before oocyte collection and with cryopreserved testicular sperm in patients with azoospermia. *Fertil Steril*. 2013;100(4):975-80.
  35. Karaguzel E, Sivrikaya A, Mentese A, Yulug E, Turkmen S, Kutlu O, Guler Y, Us D, Turedi S, Alver A, Kazaz IO. Investigation of tyrphostin AG 556 for testicular torsion-induced ischemia reperfusion injury in rat. *J Pediatr Urol*. 2013 Sep 11. pii: S1477-5131(13)00219-2. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.08.007. [Epub ahead of print]
  36. Karaman H, Karakukcu C, Kocer D. Can mean platelet volume serve as a marker for prostatitis? *Int J Med Sci*. 2013;10(10):1387-91.
  37. Kocoglu H, Alan C, Cakir DU, Malkoc E, Cosansu K, Kırılmaz B, Ertug Y, Ersay AR. Association between serum inhibin-B levels and coronary artery disease in aging males. *Arch Med Sci*. 2013;9(5):796-801.
  38. Kökçam SS, Tekin S, Kartal A, Ayaz M, Sahin M, Acar F, Cakir M, Küçükbağrıçık Y. Effect of sex steroids on soleus muscle response in hypocalcemic medium (in vitro). *J Surg Res*. 2013;185(2):883-8.
  39. Kumsar S, Kumsar NA, Sağlam HS, Köse O, Budak S, Adsan O. Testosterone Levels and Sexual Function Disorders in Depressive Female Patients: Effects of Antidepressant Treatment. *J Sex Med*. 2013 Nov 29. doi: 10.1111/jsm.12394. [Epub ahead of print]
  40. Nazıroğlu M, Yüksel M, Köse SA, Ozkaya MO. Recent reports of wi-fi and mobile phone-induced radiation on oxidative stress and reproductive signaling pathways in females and males. *J Membr Biol*. 2013;246(12):869-75.
  41. Nurkalem Z, Yıldırım Türk O, Özcan KS, Kul S, Canga Y, Satılmış S, Bozbeyoğlu E, Kaya C. The effect of rosuvastatin and atorvastatin on erectile dysfunction in hypercholesterolemic patients. *Kardiol Pol*. 2013 Dec 2. doi: 10.5603/KP.a2013.0287. [Epub ahead of print]
  42. Otuntemur A, Ozbek E, Kirecci SL, Özcan L, Dursun M, Cekmen M, Ozdogan HK. Relevance of serum nitric oxide levels and the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors treatment on premature ejaculation: decreased nitric oxide is associated with premature ejaculation. *Andrologia*. 2013 Oct 11. doi: 10.1111/and.12179. [Epub ahead of print]
  43. Ozorak A, Hoşcan MB, Oksay T, Güzel A, Koşar A. Management and outcomes of penile fracture: 10 years' experience from a tertiary care center. *Int Urol Nephrol*. 2013 Sep 22. [Epub ahead of print]
  44. Ozorak A, Nazıroğlu M, Celik O, Yüksel M, Özçelik D, Ozkaya MO, Cetin H, Kahya MC, Kose SA. Wi-Fi (2.45 GHz)- and Mobile Phone (900 and 1800 MHz)-Induced Risks on Oxidative Stress and Elements in Kidney and Testis of Rats During Pregnancy and the Development of Offspring. *Biol Trace Elem Res*. 2013;156(1-3):221-9.
  45. Ozturk MI, Koca O, Keles MO, Haklar G, Baykan O, Ercan F, Tok OE, Karaman MI. The impact of unilateral experimental rat varicocele model on testicular histopathology, Leydig cell counts, and intratesticular testosterone levels of both testes. *Urol J*. 2013;10(3):973-80.
  46. Ozturk U, Yesil S, Goktug HN, Gucuk A, Tuygun C, Sener NC, Nalbant I, Imamoglu MA. Effects of sildenafil treatment on patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. *Ir J Med Sci*. 2013 Nov 5. [Epub ahead of print]
  47. Rifaioğlu MM, Davarci M, Nacar A, Alp H, Celik M, Sefil NK, Inci M. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects against acute urogenital injury following pneumoperitoneum in the rat. *Ren Fail*. 2014;36(1):98-103. doi: 10.3109/0886022X.2013.832317. Epub 2013 Sep 13.
  48. Sati L, Cayli S, Delpiano E, Sakkas D, Huszar G. The Pattern of Tyrosine Phosphorylation in Human Sperm in Response to Binding to Zona Pel-lucida or Hyaluronic Acid. *Reprod Sci*. 2013 Sep 27. [Epub ahead of print]
  49. Sen S, Guneri SE, Sevil U, Cengel S. The effects of Femore™ cream on sexual dysfunction in Turkish women. *J Clin Nurs*. 2013 Nov 20. doi: 10.1111/jocn.12389. [Epub ahead of print]
  50. Senses KM, Gonen M, Barutcu AR, Kalaylıoğlu Z, Isbilen M, Konu O, Chen YT, Altorki NK, Gure AO. Cancer-testis gene expression is associated with the methylenetetrahydrofolate reductase 677 C>T polymorphism in non-small cell lung carcinoma. *BMC Med Genet*. 2013;14:97.
  51. Simsek A, Ozbek E, Oncu M. Effect of tadalafil and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitor statin on the haemodynamics of cavernous and brachial arteries. *Andrologia*. 2013 Aug 22. doi: 10.1111/and.12153. [Epub ahead of print]
  52. Sönmez M, Türk G, Ceribaşı S, Ciftçi M, Yüce A, Güvenç M, Ozer Kaya S, Cay M, Aksakal M. Quercetin attenuates carbon tetrachloride-induced testicular damage in rats. *Andrologia*. 2013 Sep 10. doi: 10.1111/and.12159. [Epub ahead of print]
  53. Türk G, Ceribasi S, Sönmez M, Ciftçi M, Yüce A, Güvenç M, Ozer Kaya S, Cay M, Aksakal M. Ameliorating effect of pomegranate juice consumption on carbon tetrachloride-induced sperm damages, lipid peroxidation, and testicular apoptosis. *Toxicol Ind Health*. 2013 Sep 30. [Epub ahead of print]
  54. Uygun R, Aktas C, Caglar V, Uygun E, Erdogan H, Ozen OA. Protective effects of melatonin against arsenic-induced apoptosis and oxidative stress in rat testes. *Toxicol Ind Health*. 2013 Dec 6. [Epub ahead of print]
  55. Yavuz D, Acar FN, Yavuz R, Canoz MB, Altunoglu A, Sezer S, Durukan E. Male sexual function in patients receiving different types of renal replacement therapy. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3494-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.09.025.
  56. Yigitaslan S, Ozatik O, Ozatik FY, Erol K, Sirmagül B, Baseskioglu AB. Effects of Tadalafil on Hemorrhagic Cystitis and Testicular Dysfunction Induced by Cyclophosphamide in Rats. *Urol Int*. 2013 Sep 18. [Epub ahead of print]

|                                                   |                                                                                   |                                |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 29 Ocak-2 Şubat 2014<br>İstanbul, Türkiye         | 16th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM)                  | www.essm.org                   |
| 15 Şubat 2014<br>Doha, Katar                      | 3rd Qatar International Male Infertility Conference (QIMIC)                       | http://qimic.hamad.qa          |
| 20-23 Şubat 2014<br>San Diego, ABD                | ISSWSH 2014 Annual Meeting                                                        | E-mail: info@isswsh.org        |
| 27 Şubat-1 Mart 2014<br>Cortino d'Ampezzo, İtalya | Best of ASRM and ESHRE                                                            | www.eshre.eu                   |
| 11-15 Nisan 2014<br>Stockholm, İsveç              | Avrupa Üroloji Kongresi                                                           | www.eaustockholm2014.org       |
| 23-26 Nisan 2014<br>Florida, ABD                  | Annual Meeting of The American Association of Genitourinary Surgeons (AAGUS) 2014 | www.aagus.org                  |
| 25-26 Nisan 2014<br>St. Petersburg, Rusya         | 9. Avrasya Androloji Zirvesi                                                      | www.androloji.org.tr           |
| 24-27 Nisan 2014<br>Kobe, Japonya                 | 102nd Annual Meeting of the Japanese Urological Association                       | www.urol.or.jp/en/meeting.html |
| 2-4 Mayıs 2014<br>Atina, Yunanistan               | 34th Athenian Days of Urology                                                     | www.athenianurologydays.gr     |
| 17-21 Mayıs 2014<br>Orlando, ABD                  | Annual Meeting of the American Urological Association (AUA)                       | http://www.aua2014.org         |
| 23-25 Mayıs 2014<br>Vilnius, Litvanya             | EAU Baltic Meeting                                                                | www.uroweb.org                 |
| 21-24 Haziran 2014<br>St Johns, Kanada            | 69th Annual meeting of the Canadian Urological Association                        | www.cua.org                    |
| 23-26 Haziran 2014<br>Liverpool, İngiltere        | Annual Meeting of The British Association of Urological Surgeons (BAUS)           | www.baus.org.uk                |

# NEOFORTİL® M

L-CARNITINE / L-ARGININE



## İÇİNDEKİLER

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| L-Carnitine L-Tartrate   | 300 mg  |
| L-Arginine Hydrochloride | 125 mg  |
| Vitamin C                | 60 mg   |
| Vitamin E                | 36 mg   |
| Zinc                     | 20 mg   |
| Coenzyme Q10             | 7,5 mg  |
| Folic Acid               | 400 mcg |
| Selenium                 | 30 mcg  |

## TAKVİYE EDİCİ GIDA

NeoFortil M 60 tablet  
(1 aylık kullanım için)

NeoFortil M 180 tablet  
(3 aylık kullanım için)

TÜRKİYE TEMSİLCİSİ:

NeOFertil

NEOFERTİL MEDİKAL GIDA  
SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Tel/Fax: 0.312. 4410636

[www.neofertil.com.tr](http://www.neofertil.com.tr)