

# 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 Urulogy (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.  
Söğütöçme Cad., No: 76 / 103, 34714 Kadıköy, İstanbul  
Tel: (0216) 550 61 11  
Faks: (0216) 550 61 12  
<http://www.kareyayincilik.com>

Baskı: Birmat Matbaacılık

100. Yıl Mah., Massit Matbaacılar Sitesi  
1. Cad., No 131, Bağcılar, İstanbul

Basım tarihi: Mart 2014

Baskı adedi: 250

Yayın türü: Süreli yayın

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,

Türk Androloji Derneği ulusal bir dernek olarak kurulmuş olmasına rağmen, hem bilimsel hem de idari olarak uluslararası platformlarda faaliyetlerine azami gayret ve hassasiyet göstermektedir. Bu doğrultuda 2005 tarihinde ESSM'ye afiliye olarak Avrupa ile, Türkçe Konuşan Ülkeler Androloji İşbirliği ve Avrasya Androloji Zirvesi yapılanmalarıyla da Doğu Avrupa ve Asya ülkeleriyle ilişkilerini her geçen gün ilerletmektedir. Özellikle uluslararası kongrelere katılım ve organizasyonlarda etkin rol oynamayı amaçlayan Türk Androloji Derneği, 2014 yılında 16. ESSM kongresinin İstanbul'da yapılmasını sağlamıştır. Bu kongre yaklaşık 1500 katılımcıyla 29 Ocak -1 Şubat 2014 tarihleri arasında İstanbul Lütfi Kırdar Kongre Merkezi'nde başarıyla gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda 341 Türk meslektaşımızın da katılımı sağlanan bu kongrede, ESSM'nin idari yapılanmasında da önemli kazanımlar sağlanmıştır. Daha önce ESSM yönetim kurulunda tek üye ile temsil edilen Türk Androloji Derneği, üyelerin teveccühüyle Prof. Dr. Önder Yaman'ın da yönetim kuruluna seçilmesi sonucu, daha fazla temsil hakkı elde etmiş bulunmaktadır.

Ayrıca Türk Androloji Derneği, Doğu Avrupa ve Asya ülkelerindeki Androloji Dernekleriyle de işbirliği yaparak, bu büyük coğrafyada etkinliğini her geçen gün artırmaktadır. Özellikle geleneksel olarak düzenlenen Avrasya Androloji Zirvesi toplantılarına, her yıl artan sayıda ülkenin katılması bunun en önemli göstergesidir. Bu yıl 25-26 Nisan 2014'de St. Petersburg / Rusya'da yapılacak olan 9. Avrasya Androloji Zirvesi'ne özellikle Türk meslektaşlarımızın yoğun ilgisi, bu gayretlerin haklı bir amaca hizmet ettiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Bütün bu gayret ve emeklerin geldiği son noktayı görmek için öncelikle 25-26 Nisan 2014'te Rusya'da ve daha sonraki zamanlarda Androloji kongrelerinde görüşmek dileğiyle...

*Prof. Dr. Selahittin Çayan*

*Türk Androloji Derneği Başkanı*

Değerli Meslektaşlarım,

Bu yılki ilk sayımızda oldukça zengin konularla yeniden birlikteyiz. Erkek cinsel sağlığı bölümünde prematür ejakülasyon Dr. Şimşek tarafından ele alınıyor. Farklı disiplinler açısından önem arz etmesi adına, Dr. Yıldız ve ark. bize erektil disfonksiyon-epilepsi ilişkisi ve melatoninin ereksiyon açısından önemini iki farklı derleme ile kaleme aldılar. Dr. Telli ve ark., yine oldukça popüler bir başlık olan gen tedavisinin ereksiyon bozukluklarındaki önemini vurguluyor. Bu alanda yine güncel makale özetleri de derlemeler ile konular örtüşecek şekilde sizlerin beğenisine sunulmaktadır. Prematür ejakülasyon tedavisinde hyaluronik asit, erken başlangıçlı ereksiyon bozukluklarında kavernozaal akımın önemi, radikal prostatektomi sonrası penil protez ve 5PDEİ hasta memnuniyeti açısından karşılaştırması, sildenafilin diabetik ratlarda fibrozisi iyileştirmesi, allerjik rinit-erektil disfonksiyon birlikteliği ve son olarak hayvanlarla cinsel ilişki sonrası penis kanseri riski bu sayımızda yer alan konu başlıklarıdır.

Erkek infertilitesi bölümünde ise Dr. Görür, gençler arasında yaygın kullanılan anabolizan ilaçlar ve spermatogenez konusunu inceliyor. Erkek infertilitesinde genetik bilgilendirme Dr. Şamlı ve Klinefelter sendromu oldukça ayrıntılı olarak Dr. Başar tarafından güncellendi. Yine aromataz inhibitörlerinin bu alanda kullanımı Dr. Karaköse ve ark. tarafından kaleme alındı. Testiküler sperm ekstraksiyonunda başarıyı belirleyen faktörler Dr. Turunç tarafından sunulmaktadır. Güncel makale özetleri de sperm DNA fragmantasyon bozukluklarının embriyo kalitesine etkisi, yine uygulamada sıkça gördüğümüz kriyoprezervasyona bağlı başarıyı belirleyen faktörler, genç yaştaki malignitelere bağlı sperm parametrelerindeki bozukluklar, infertilitede popüler bir başlık olan aquaporinler diabetik rat modellerinde olarak sıralanıyor. Son olarak vazo-epididimostomi ile azospermik erkeklerde klinik başarı konu başlıkları arasında yer alıyor.

Kadın cinsel sağlığı bölümünde ise Dr. Kızılkaya, bize farklı açıdan çok önemli bir konuyu inceledi: cinsel fonksiyonları değerlendirmede hemşirenin rolü. Güncel bir konu, metabolik sendrom ve kadın cinselliği Dr. Öztürk ve ark. tarafından değerlendirildi. Bu sayıdaki son yazımızda diabetes mellitusa bağlı kadın cinsel fonksiyonlarındaki olumsuzlukları Dr. Çiftçi ve Dr. Yeni bizlere sunmaktadır.

Bu yıl dokuzuncusu yapılacak olan Avrasya Androloji Zirvesinde buluşmak ümidiyle.

Saygılarımızla,

*Prof. Dr. Barış Altay*

*Genel Yayın Yönetmeni*

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

## ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

|                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Prematür ejakülasyona güncel bakış ve tedavisindeki yenilikler [Derleme]<br>Şimşek A, Kandemir E .....                                                                                                                                                     | I  |
| Prematür ejakülasyon tedavisinde hyaluronik asidin etkinliğini değerlendiren bir klinik çalışma<br>Çeviri: Selvi İ, Hızlı F .....                                                                                                                          | 8  |
| Eretil disfonksiyon risk faktörü olarak epilepsi [Derleme]<br>Şahin Yıldız B, Gürsoy MO, Yıldız M .....                                                                                                                                                    | 10 |
| Epilepsili ratlarda cinsel işlev bozukluğu<br>Çeviri: Adayener C, Malkoç E .....                                                                                                                                                                           | 12 |
| Eretil işlev bozukluğunda pineal hormon melatoninin rolü [Derleme]<br>Şahin Yıldız B, Yıldız M .....                                                                                                                                                       | 13 |
| Eretil disfonksiyonda gen tedavisi [Derleme]<br>Özgür BC, Sarıcı H, Telli O .....                                                                                                                                                                          | 15 |
| Erken başlangıçlı eretil disfonksiyon genellikle anormal kavernoza arteriyel akımla ilişkili değildir<br>Çeviri: Selvi İ, Başar H .....                                                                                                                    | 20 |
| Sinir koruyucu radikal prostatektomili eretil disfonksiyonu olan erkeklerde, penil protez implantasyonu ve oral pde-5 inhibitörü tadalafil tedavisi arasındaki etkinlik ve memnuniyet profilinin karşılaştırılması<br>Çeviri: Başer A, Eskiçorapçı S ..... | 22 |
| Prostat kanseri nedeni ile tedavi edilen erkeklerde radyoterapi ile cerrahinin üriner, sindirim ve cinsel fonksiyon sonuçlarının uzun dönem farkları<br>Çeviri: Özgün S, Hızlı F .....                                                                     | 25 |
| Bir transforming growth factor-β1 antagonist peptid olarak p144'ün sildenafil ile sinerjisi ve diyabetik ratlardaki kavernoza fibrozisin iyileşmesi yolu ile eretil cevabın artışı<br>Çeviri: Göktuğ HNG, İmamoğlu MA .....                                | 27 |
| Alerjik rinit ve eretil disfonksiyon riski - Ülke çapında toplum temelli bir çalışma<br>Çeviri: Sert H, Aygün D .....                                                                                                                                      | 28 |
| Hayvanlarla cinsel ilişki (SWA) - Davranışsal özellikler ve penil kanser ile olan olası ilişki: Çok merkezli çalışma<br>Çeviri: Gençten Y, Erdemir F .....                                                                                                 | 29 |

**ERKEK ÜREME SAĞLIĞI**

|                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ejakülator kanal obstrüksiyonlarında tanı ve cerrahi yöntemler [Derleme]<br>Karakeçi A, Fırdolaş F, Orhan İ.....                                                                                                                                 | 31 |
| Anabolizan ilaçlar ve spermatogeneze etkileri [Derleme]<br>Görür S, Çekiç Ç.....                                                                                                                                                                 | 38 |
| Erkek infertilitesinde genetik bilgilendirme [Derleme]<br>Şamlı M.....                                                                                                                                                                           | 44 |
| Çocukluktan erişkinliğe Klinefelter sendromlu erkeğe sistemik bakış [Derleme]<br>Başar MM, Alkan E.....                                                                                                                                          | 52 |
| Erkek infertilitesinde aromataz inhibitörleri [Derleme]<br>Karaköse A, Aydoğdu Ö, Ateşçi YZ, Gümüş B.....                                                                                                                                        | 56 |
| TESE’de başarıyı belirleyen faktörler [Derleme]<br>Turunç T.....                                                                                                                                                                                 | 59 |
| Sperm DNA fragmantasyonu, hiperaktivasyonu ve hyalüronan bağlama yeteneği in vitro fertilizasyon ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda fertilizasyon ve embriyo gelişimi için tahmin ettirici faktörler midir?<br>Çeviri: Efe E, Resim S..... | 65 |
| Kriyoprezervasyon başarısının belirleyicileri olarak; spermatozoa ve seminal plazma yağ asitleri<br>Çeviri: Çavuşoğlu T.....                                                                                                                     | 67 |
| Testiküler neoplazi veya lenfoproliferatif bozukluğu olan hastalarda semen kalitesi üzerine onkolojik tedavilerin etkileri<br>Çeviri: Özgün S, Baş O, Hızlı F.....                                                                               | 68 |
| Diyabetik ratların prostat ve seminal veziküllerinde aquaporinlerin ekspresyonu<br>Çeviri: Dinçer M, Şerefioğlu EC.....                                                                                                                          | 70 |
| Mikrocerrahi vazoepididimostomi, gebelik elde etmede başarısız olmuş epididimal obstrüksiyonlu azospermik hastalarda etkin bir tedavidir<br>Çeviri: Kalemci S, Altay AB.....                                                                     | 71 |

**KADIN CİNSEL SAĞLIĞI**

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesi ve hemşirenin rolü [Derleme]<br>Fışkın G, Kızılkaya Beji N..... | 73 |
| Metabolik sendrom ve kadınlarda seksüel disfonksiyon [Derleme]<br>Öztürk H, Gümüş B.....             | 77 |
| Diyabetes mellitus’un kadın cinsel fonksiyonlarına etkisi [Derleme]<br>Çiftçi H, Yeni E.....         | 83 |

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| TÜRKİYEDEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI..... | 88 |
| KONGRE TAKVİMİ.....                  | 90 |

1. Androloji Bülteni, Türk Androloji Derneği'nin resmi yayın organı olup, üç ayda bir yayınlanır.
2. Bültenin amacı, erkek ve kadın cinsel sağlığı, erkek infertilitesinde 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 virgül); 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) (virgül); 5) Yayınevi (virgül); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgül 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 virgül); 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.



# Prematür ejakülasyona güncel bakış ve tedavisindeki yenilikler

Dr. Abdulmuttalip Şimşek, Dr. Emre Kandemir

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Fatih, İstanbul

## Giriş

Prematür ejakülasyon (PE) en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluğu olarak bilinse de; gerek tanımlaması ve gerekse de tedavisi geçmişten günümüze hala kesinlik kazanabilmiş değildir. Bu konuda yapılan birden fazla PE tanımı olması, yapılan prevelans çalışmalarında tutarsız sonuçların olmasına yol açmaktadır. Ayrıca PE salt objektif kriterlerle belirlenmiş bir hastalık olmadığı için, PE tanımı içerisine giren bütün hastalar birbirinden çok farklı özellikler göstermektedir. Bu durum; hastalığın kendi içerisinde bazı subgruplara ayrılmasını kaçınılmaz kılmaktadır. Modern dünyada insanlar tarafında cinselliğin kalitesinin sorgulanmaya başlanması nedeniyle PE giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Tanımdaki bu belirsizlik, tedavide de aynı şekilde sürmekte ve PE tedavisinde birbirinden farklı tedavi modaliteleri gündeme gelmektedir. Antidepresan ve topikal anestezi kremler en sık kullanılan tedavi yöntemleri olarak bilinse de; bütün hastalarda aynı etkinin görülmemesi hasta bazlı değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır. Ülkemizde hekime ulaşımın kolaylaşması sonucu PE prevelansında gözlenen artış, ilaç endüstrisinin PE tedavisi ile yakından ilgilenmesi ve dapoksetin gibi yeni tedavi alternatiflerinin oluşması biz hekimlerin PE tanısı ve tedavisi konusunda güncel kalmamız gerektiğini göstermektedir.

Prematür ejakülasyon tüm memeli grupları içerisinde sadece insanı ilgilendiren bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Şempanzelerde ortalama 6 sn. olan ejakülasyon zamanı 'coitus citus' olarak sadece üreme amacına yöneliktir. İnsanlarda ise 1960'larda kadın orgazmının keşfedilmesiyle beraber PE bir bozukluk olarak görülmeye başlanmış, kadın orgazmının sağlanabilmesi için erkeğin 'prematür ejakülasyon'u engellenmeye çalışılmıştır. PE ilk defa 1887'de Gros tarafından olgu bildirimi şeklinde belirtilmiştir (1). Günümüze kadar geçen zamanda patofizyoloji hala tam anlaşılabilmiş değildir. Ancak hastalığın

tanımı, tedavisi ve sınıflamasında özellikle son 20-25 yılda önemli değişiklikler yaşanmıştır. PDE-5 inhibitörlerinin tedavide kullanılmaya başlanması, Dapoksetin molekülünün birçok Avrupa ülkesi gibi Türkiye'de de ruhsat alması ile beraber, tedavi algoritmalarının yeniden gözden geçirilceği açıktır.

## Tanı

PE, tıp tarihi boyunca birçok kişi ve kurum tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır (Tablo 1). Tanımlamaların büyük bir kısmı kanıta dayalı olmak yerine otoritelerin kabulüne dayanmaktadır (2-7). Bu durumun üstesinden gelmek için güncel tanımlamalar geliştirilmiş ve özgün kriterler oluşturulmaya çalışılmıştır.

International Society for Sexual Medicine (ISSM) 2008 yılında geliştirdiği yeni tanımlamaya göre PE 'Hemen her zaman ejakülasyonun vajinal penetrasyondan önce ya da penetrasyon sonrası 1 dakika içinde olması, bu durumu erteleyebilmedeki yetersizlik ve bunun doğurduğu stres, kaygı ve seksüel temasdan kaçınma gibi negatif psikolojik sonuçlar yaşama' şeklinde tanımlanmıştır.

Bu tanımlama diğerleri ile kıyaslandığında objektif değerlendirmeye daha uygun olsa da, PE şikayeti olan tüm hastaları kapsayamamaktadır. Vajen içi ejakülasyon gecikme zamanı (intravaginal ejaculatory latency time — IELT) genellikle 1 dakikadan fazla olan ancak bazen erken ejaküle olan hastalar, IELT'si hemen her zaman 1 dakikadan fazla olup negatif psikolojik sonuçlar yaşayan hastalar ve homoseksüel erkekler bu tanımlamanın dışında kalmaktadır. Bu durum PE'nin tek bir hastalık değil, bazı alt gruplardan oluşan hastalıklar bütünü olduğunu göstermektedir (8,9).

PE kendi içinde dört alt gruba ayrılmaktadır. Yaşam boyu PE, edinsel PE, Doğal-değişken PE ve PE benzeri bozukluk (10-12), (Tablo 2). Edinsel PE ile ilgili tanımlar hala yetersiz görünmektedir. Son kılavuzlar ISSM'nin 'yaşam

**Tablo 1.** Prematür ejakülasyon tanımlamaları.

| Yıl  | Kaynak             | Tanım                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1970 | Masters ve Johson  | Cinsel birlikteliklerin en az yarısında partnerinin cinsel tatmine ulaşmasını sağlayacak olan ejakülasyon süresini sağlayamama durumudur.                                                                                                                                                                              |
| 1980 | DSM-3 <sup>1</sup> | Ejakülasyon ve orgazmın, kişinin kendi isteğinden önce olması ve kişinin bu durumu engellemede geçici veya kalıcı yetersizliği durumudur.                                                                                                                                                                              |
| 1994 | ICD <sup>2</sup>   | Ejakülasyonun vajinal temastan önce ve hemen sonra meydana gelmesi (15 sn. veya daha az) veya yeterli ereksiyon sağlanamadan meydana gelmesi sonucu çiftlerin seksüel tatminden yoksun kalması ve bunu engellemede yetersiz kalma durumudur.                                                                           |
| 2000 | DSM - 4            | Az bir cinsel uyarım sonucu ejakülasyonun, penetrasyondan önce yada hemen sonra veya kişinin istemediği bir zamanda meydana gelmesi ve bu durumun kişinin üzerinde stres ya da çiftler arası problem yaratma durumudur.                                                                                                |
| 2001 | EAU <sup>3</sup>   | Vajinal temastan önce ereksiyonu yeterli sürede sağlayamama durumu ve bunu kontrolde yetersizliktir. (Fertilitede yetersizliği kapsamaz)                                                                                                                                                                               |
| 2003 | Metz ve McCarthy   | Ejakülasyonu bilinçli ve istemli olarak kontrol etmede yetersiz kalma durumudur.                                                                                                                                                                                                                                       |
| 2004 | AUA <sup>4</sup>   | Ejakülasyonun vajinal temastan önce ya da hemen sonra kişinin isteğinden daha erken olması, bu durumun partnerlerin birinde ya da her ikisinde stres yaratmasıdır.                                                                                                                                                     |
| 2004 | ICUD <sup>5</sup>  | Ejakülasyonun kalıcı veya geçici olarak, vajinal temastan önce ya da hemen sonra kişinin isteğinden daha erken olması, kişinin bu durumu engellemede çok az yeterli olması ya da hiç yeterli olamaması ve bu durumun kişide veya partnerinde stres yaratmasıdır.                                                       |
| 2005 | Waldinger ve ark.  | IELT'nin 1 dakikadan daha az olması (kesin) veya 1 — 1,5 dakika arasında olması(muhtemel) durumudur. Bu durum kişinin üzerinde yarattığı olumsuz etkinin şiddetine göre de sınıflandırılabilir.                                                                                                                        |
| 2008 | ISSM <sup>6</sup>  | Ejakülasyonun hemen her zaman ya da genellikle vajinal temastan sonra 1 dakika içinde olması, cinsel temasların tamamına yakınında bu durumu ertelemeye yetersiz kalınması ve bunun kişide stres, kaygı ya da seksüel temasdan kaçınma gibi olumsuz sonuçlar doğurması ile karakterize bir erkek seksüel bozukluğudur. |

McMahon<sup>3</sup> ve EC Serefoglu'dan<sup>54</sup> yararlanılmıştır. <sup>1</sup>DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; <sup>2</sup>ICD, International Statistical Classification of Disease; <sup>3</sup>EAU, European Association of Urology; <sup>4</sup>AUA, American Urological Association; <sup>5</sup>ICUD, International Consultation of Urological Diseases; <sup>6</sup>ISSM, International Society of Sexual Medicine.

boyu' tanımlamasının 'edinsel' PE için de kullanılabileceğini öneriler de bu durum kanıta dayanmamaktadır (13). Edinsel PE grubundaki hastaların daha yaşlı olması ve şikayetlerinin daha fazla olması bu altgruba önem kazandırmaktadır (14-17). PE tanımlamasında ve sınıflandırmasında intravajinal ejakülasyon zamanı (IELT, Intravaginal ejaculatory latency time) vajinal temasdan sonra ejakülas-

yonu kadar geçen süreyi göstermektedir. Her hasta için ortak bir 'erken' zaman olmadığı için IELT'nin iyi tanımlanması ve belirtilmesi gerekmektedir.

Doğal değişken PE, tesadüfi ve durumsal olarak ani ejakülasyon tarifler. Bu hastalar IELT normal veya normalden uzun olmasına rağmen PE benzeri şikayetler tanımlarlar. Bu alt grup kanıta dayalı olmayıp otoritelerin kabulüne

**Tablo 2.** PE şikayeti ile başvuran hastaların sınıflamasında kullanılan semptomların karşılaştırılması.

| Yaşam boyu PE                                           | Edinsel PE                                                                 | Doğal değişken PE                                            | PE benzeri bozukluk                                                        |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| IELT* 30- 60 sn. arasında (%80), 1-2 dk. arasında (%20) | IELT kısa (2 dk. altında)                                                  | IELT kısa ya da normal                                       | IELT normal veya daha uzun                                                 |
| İlk seksüel temastan itibaren                           | Bazı dönemlerde                                                            | Değişken ve düzensiz olarak meydana gelen                    | Sürekli ya da ara ara hızlı ejakülasyon algısı                             |
| Hemen her kadınla                                       | Daha önce normal ejakülasyon tariflemeye                                   | Ejakülasyonu erteleyebilmede kısmen veya tamamen yetersizlik | Ejakülasyonu erteleyebilmede kısmen veya tamamen yetersizlik               |
| Hemen her temastan önce                                 | Oluşması aniden ya da kademeli olarak meydana gelmiş olan                  | Giderek azalan ejakülasyon kontrolü tariflemeye              | Erken ejeküle olduğu veya ejakülasyonu kontrol edemediği düşüncesinde olma |
| Nörobiyolojik - genetik nedenler                        | Ürolojik -tiroidal problemler veya psikolojik- partnerler arası problemler | Psikoterapi birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir.     | Oluşan kaygısal durum başka bir psikolojik problemle ilişkilendirilemez.   |

EC Serefoglu'dan (54) yararlanılmıştır; \*IELT: Intravaginal ejaculatory latency time, İntravajinal ejakülasyon gecikme zamanı.

dayansa da hastaların sınıflandırılması için yararlı olmuştur.

PE'nin alt grupları arasında şikayetlerin şiddeti ve tedavi arayışı konusunda farklılıklar olduğu gözlemlendi (12). Yapılan çalışmalarda medikal tedavi alan hastaların büyük çoğunluğunu edinsel PE ve yaşam boyu PE olan hasta grupları oluşturmaktaydı ve bu durum yeni yapılan çalışmalarla da desteklendi (16,17). Sonuçlar göz önüne alındığında yaşam boyu PE ve edinsel PE hastalarının şikayetlerinin daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Şerefoğlu ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada PE altgrupları arasında PEP (Prematür Ejakülasyon Hasta Profili) kullanılarak değerlendirme yapılmış ve dört büyük gözlemsel çalışmadan ve ilaç çalışmalarından yararlanılmıştır. Gruplar arası aralarında anlamlı fark bulunmasa da şikayeti fazla olanlardan aza göre sıralandığında edinsel PE birinci, yaşam boyu PE ikinci, doğal-değişken PE üçüncü, PE benzeri bozukluk dördüncü sırada gelmektedir.

PE prevelansının belirlenmesi amacı ile birçok çalışma yapılmıştır. Ancak tanımlama konusundaki yetersizlik nedeniyle doğru bir prevelans çalışması mümkün görünmüyor. Evrensel bir tanımlamanın olmaması nedeniyle bir çok çalışma çelişkili sonuçlara dayanmaktadır (13,19,20). Hepsi birlikte değerlendirildiğinde ortalama %20 prevelans değeri öngörülmektedir (19,20).

DSM-IV tanımlamasını kullanan çalışmalarda PE, %20-30 bulunmuştur. Bu veriye dayanarak PE en sık görülen erkek seksüel disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır (21,22,23). Bu tanımlamadaki muğlak ifadeler nedeniyle (şikayet, belirgin stres) elde edilen veriler tartışmaya yol açmış ve gerçek prevelansı yansıtmada yetersiz kalmıştır (12,19). ISSM tanımlamasına göre yaşam boyu PE prevelansı %1-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Diğer epidemiyolojik çalışmalardan daha düşük olan bu oran, diğer alt grupların dahil edilmemesinden kaynaklanabilir (12).

McMahon ve ark. yaptığı 4997 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, Asya-Pasifik ülkerinde PE prevelansının erektil disfonksiyondan (ED, erectile disfonction) daha yüksek olduğunu buldular (24). Ancak katılımcıların dağılımına bakıldığında yarıya yakınının 18-35 yaş arası olması sonucu çelişkili kılmaktadır.

Malezya da yapılan birinci basamak güncel kesitsel bir çalışmada, PEDT (Prematür Ejaculation Diagnostic Tool) kullanılmış ve %40,6 oranında yüksek bir oran saptanmıştır (25). Bu prevelans gerçek dağılımı tam yansıtamaz bu

yüzden bu çalışmaya ihtiyatla yaklaşılır çünkü; PEDT'nin PE'yi yansıtmada duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür (15,24).

Türkiye'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, PE taramasında ejakülasyon zamanından tatmin olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi (16). Bunlar özelliklerine göre alt gruplara ayrıldı. Ayrıca diğer çalışmalarda yapılan istatistiki bağli katılımdan farklı olarak posta koduna göre randomize dağılım sağlandı. Bu çalışmada PE şikayeti belirten hastaların oranı %20 bulundu (16). Ayrıca prevelans oranları alt gruplara göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde yaşam boyu PE %2.3, edinsel PE %3.9, doğal değişken %8.5 ve PE benzeri bozukluk %5.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışma alt grupların prevelansı açısından yapılmış olan ilk çalışmadır. Ayrıca PE hastalarının birçoğunun 'doğal değişken' ve 'prematür benzeri bozukluk' olduğu varsayımını da doğrulamaktadır (12). Edinsel ve yaşam boyu PE'deki düşük oranlar göstermektedir ki; gerçek PE hastaları %8'den fazla değildir. PE çalışmalarındaki çok düşük tedavi isteme oranı, hekime başvurunun gerçek prevelanstaki düşük olduğunu gösterir (16). Başka bir çalışmada da PE hastalarının sadece %10'u hekime başvurmakta ve bunların çoğunu edinsel PE olan hastalar oluşturmaktalar. Bu aynı zamanda hekime başvuran hastaların çoğunun edinsel ve yaşam boyu PE'den muzdarip olanlar olduğunu göstermektedir (17).

PE tanımları içinde 'vajinal penetrasyon' bulunduğundan homoseksüel erkekler çalışma dışı kalmaktadır. PEDT kullanılarak 2640 erkek üzerinde Kuzey Amerikada yapılan kohort çalışmasında prevelans oranlarının tüm yaş grupları içerisinde tutarlı olduğu ve %10 seviyelerinde seyrettiği görülmüştür. Genç yaşta olanların, AÜSS düşük olanların ve genç partneri olanların PE 'den daha muzdarip olduğu görülmüştür (26).

### Tedavi

Ürologlarla ilgili yapılan güncel bir çalışmada PE kliniği ile başvuran hastaların yaklaşık %15'inin, güncel kılavuzlara göre değerlendirildiğinde yanlış tedavi ve tavsiye aldıkları gösterilmiştir (27). Bu durum üroloji uzmanlık eğitiminde PE tecrübesinin yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir. PE tedavisinde birçok tedavi alternatifi bulunmaktadır. Topikal anestetik kremler, SSRI'lar, PDE-5 inh.'leri, tramadol, aerosol ihtiva eden kremler bunlar içinde sayılabilir. Davranış tedavileri, psikolojik tedavi, akupunktur ve cerrahi te-

daviler de diğer seçenekler arasındadır (13,20,28).

Psikolojik tedavi, doğal-değişken PE ve PE benzeri bozukluk olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir (12). Daha önce bildirilen yüksek başarı oranlarına rağmen, psikolojik terapi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunun randomize kontrollü çalışma olmadığı ve uzun dönem takiplerinin yetersiz olduğu görülmüştür (29). Bu tedavinin farmakoterapi ve seksüel danışmanlık ile desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (30,31). Örneğin PE ve buna eşlik eden ED şikayeti olan bir hastada kombinasyon tedavisi ED'nin stres faktörünü azaltmaya da yardımcı olabilir (32-34). İki fazlı ve randomize yapılan bir çalışmada paroksetin ve lidokain bazlı krem tedavisi ile davranış tedavisi kıyaslanmış. Her iki gruba yapılan 2 aylık tedavilerin kesilmesinin ardından, medikal tedavi alan grupta IELT'nin 8 kat artışına karşın, davranış tedavisi alanlarda 1,7 kat artış görülmüştür (35). Bu sonuç, medikal tedavinin bir adım önde olduğunu ancak kombine tedavi alternatiflerinden de yararlanılması gerektiğini vurgular.

Davranış tedavileri incelendiğinde Semans tarafından tarif edilen 'Dur-Başla' programı (36) ve Masters ve Johnson tarafından tarif edilen 'sıkma' tekniği2 gösterilebilir. Bu uygulamalar kısaca hastanın coitus sırasında ejakülasyondan hemen önce vaginal penetrasyonu sonlandırması veya kendi kontrolü ile ejakülasyonu ertelemesi prensibine dayanmaktadır. İlişki öncesi mastürbasyon uygulanmasının da benzer etkisi olduğu görülmüştür (37). Bütün bu tedaviler farmakolojik tedaviler ile güçlendirilerek yararlı olunabilir.

Topikal ajanlar üzerinde en çok bilgi sahibi olduğumuz tedavi alternatifleri arasındadır. Kullanımının kolay olması ve hasta tarafından iyi tolere edilmesi avantajlarındandır. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada %5 lidokain-prilokain krem ilişkiden 20 dakika önce uygulandığında IELT'yi önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür (39,54). Toplam 84 PE'li erkeği kapsayan bir başka plasebo kontrollü bir çalışmada sildenafil ve lidokain-prilokain krem kombinasyon tedavilerinin plaseboya ve diğer monoteraplere göre anlamlı olarak başarılı olduğu görülmüştür (40,54). TEMPE adı altında geliştirilen lidokain ve prilokain içeren spreyn ise IELT'de 6,3 kat artış sağladığı görülmüştür. SS-krem ise 9 farklı bitki ekstresinden yapılan yeni bir topikal anestetik ajandır (41). SS-krem ile yapılan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada IELT ortalamasını 1,37'den 10,92'ye çıkarmış ve %82 oranında

artmış seksüel tatmin rapor edilmiştir (42). Sonuç olarak topikal tedaviler önemli tedavi alternatifleri arasında yer almaktadır.

SSRI'larla yapılan oral farmakolojik tedavi, PE tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Serotonin hormonu, ejakülasyonda santral sinir sisteminde inhibitör rol oynamakta ve bu etkinin SSRI'larla güçlendiği görülmektedir (43). SSRI alımından birkaç gün sonra etki başlamakta ve maksimum etki 1-2 haftayı bulmaktadır. Yaşam boyu PE tedavisinde SSRI'lar birinci basamak tedavi olarak öne çıkmaktadır (13,20).

SSRI'lar arasında paroksetin'in, fluoksetin, klomipramin ve sertralin'e göre daha önde olduğu görülmüştür (44,45). Paroksetin'in yapılmış birçok çalışmada yan etkilerinin birçoğu anlaşılmış ve fertilitate olan olumsuz etkileri gösterilmiştir (45-49). Yapılan çalışmalar kronik SSRI kullanımının spermatogenez, sperm transportu ve sperm hücre zarına olumsuz etkileri olduğunu kanıtlamıştır (45-49). Kronik SSRI kullanımının sperm hasarına yol açma mekanizması henüz anlaşılamamış olup, isteğe bağlı SSRI kullanımının (dapoksetin) etkisi ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

SSRI kullanımında infertilite riskinde artışın yanı sıra, bazı hayvan çalışmaları SSRI'ların erektil fonksiyonu bozabileceğini göstermiştir. Angulo ve ark. (50) paroksetinin, NO ve nöronal NO sentaz düzeyini azaltarak ED'ye yol açtığını göstermiştir. Kadioğlu ve ark. (51) sertralin ve fluoksetinin vazodilatör ajanları azaltarak özellikle NO sentaz ve endotelial NO sentaz düzeylerini etkileyip ED'ye yol açtığını ispatlamışlardır. Diğer birçok çalışmada da ilacın kesilmesinden sonra da devam edebilen olumsuz seksüel yan etkiler (libido azalması, anorgazmi) bildirilmiştir (52,53).

Yeni geliştirilen bir SSRI olan dapoksetin hızlı emilen ve çabuk elimine edilen yönüyle öne çıkmaktadır (54). Bu tedavi alternatifi IELT'de 2,5 - 3 dakika artış sağlamakta, kısıtlı yan etkilerine rağmen isteğe bağlı kullanım olanağı sunmaktadır (55). Dapoksetin ile ilgili yapılan faz 3 çalışmasının sonucunda IELT'yi 12.haftanın sonunda taban değer olan 0,9 dakikadan; 30mg (3,1 dk.) 60 mg (3,6 dk.) ve plasebo (1,9 dk.) ile anlamlı oranda artış sağlamıştır (56,57). PDE-5 inh. ile ilaç-ilac etkileşimi bildirilmemiştir. Bazı durumlarda vazovagal senkop görüldüğü bildirilmiştir (58). İsteğe bağlı kullanım söz konusu olduğu için günlük alınan SSRI'lara göre infertilite ve ED gelişmesi konusunda



daha avantajlı konumda olduğu düşünülebilir. Ayrıca günlük SSRI kullanmak istemeyen hasta popülasyonu için de uygun bir alternatif olarak gözükmektedir. Ancak bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Dapoksetin ile ilgili öngörülebilir tek dezavantaj spontan cinsel ilişki isteyen genç hasta grubundaki kullanımıdır. İlişki öncesi alınma zorunluğu, planlı cinsel ilişki gerektirmektedir.

PDE-5 inhibitörleri, PE tedavi potansiyeli olan ilaçlardır. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada PDE-5 inhibitörleri IELT'yi anlamlı olarak değiştirmemişse de; ejakülasyon kontrol yeteneğinde artış, seksüel tatminde artış ve ikinci ejakülasyona ulaşmak için gereken refraktör zamanda azalma sağlamıştır (59). Yine bir randomize, çift kör, paralel grup çalışmasında PDE-5 inh.'leri IELT ve seksüel tatminde anlamlı düzelmelere yol açmış, SSRI'lar ve Dur-başla tekniğine kıyasla seksüel anksiyetede azalmaya yol açmıştır (60,61). Sildenafil, vardenafil ve tadalafil karşılaştıran bir başka çalışmada; sadece vardenafil plaseboya göre ejakülasyonda anlamlı gecikmeye yol açmıştır (62). PE'nin erektil disfonksiyon ile birlikte olduğu durumlarda PDE-5 inh.'leri her iki durumun düzeltilmesinde yararlı olmaktadır (54,63,64). Sonuç olarak PDE-5 inh.'lerinin PE'de kullanımı halen tartışmalı olsa da; ED eşlik eden hastalar için iyi bir alternatif olduğu açıktır.

Alfa-1 adrenerjik tedavi PE tedavisine için önerilen yeni bir tedavi yöntemi olarak öne çıksa da, PE'yi tedavi etmesine dair kısıtlı bilgiler mevcuttur. Alfa1 adrenerjik antagonistler olan terazosin ve alfuzosin'in bazı çalışmalarda IELT'de anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir (65-67).

Tramadol opioid grubu bir analjeziktir. PE tedavisinde isteğe bağlı kullanımda 50 mg tramadol plaseboya göre IELT'yi anlamlı olarak uzatmış, seksüel tatminde ve ejakulatuvar kontrolde artış sağlamıştır (68,69). On bir farklı ülkeden 600 hasta ile yapılan bir başka çalışmada 62 mg tramadol içeren oral preperat kullanılmış ve IELT'de anlamlı artış saptanmıştır (70). Toler edilebilir yan etkiler dışında

etkileşim görülmemiştir. Ancak bir opioid olan tramadolun uzun dönem etkileri, ilaç bağımlılığı ve seksüel disfonksiyon riski ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sunay ve ark. yaptıkları bir çalışmada; günlük paroksetin kullanımının sınırlı etkisine karşın akupunktur, ejakülasyon gecikmesinde plaseboya göre güçlü bir etkiye sahiptir (71). Akupunkturu destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (72).

Cerrahi tedavi de bir diğer seçenek olarak gözükmektedir. Dorsal sinir nörotomi ile penil hipoanestezi, glans penise hyaluronik asit jel augmentasyonu yaşam boyu PE'lerde uzun dönem ilaç kullanımının önüne geçmek için düşünülebilir (73,74). Bir diğer çalışmada, sünnet derisi üzerinde yapılan düzeltme cerrahisi ile IELT 64,25 sn.'den 731,49'a çıkarak PE'de anlamlı iyileşme sağladığı kaydedilmiştir (75). Ancak bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır.

PE tedavi yönetimi oldukça karmaşıktır ve içinde çok farklı tedavi alternatifleri barındırır. Hekim PE tedavisine başlamadan önce hastanın hangi PE alt grubuna ait olduğuna karar vermelidir. Hastanın semptomlarının ciddiyeti, ilaç yan etkileri, hastanın yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Monoterapiye yanıt alınmayan hastalarda psikolojik, davranışsal ve farmakolojik tedaviler kombine edilmelidir. Partner tedavisi de yararlı olabilir.

## Sonuç

PE, gerek teşhisi ve kategorize edilmesi gerek tedavisi açısından ele alındığında oldukça karmaşık bir hastalık olarak gözükmektedir. ISSM'nin yaşam boyu PE ile ilgili tanımlaması kanıta dayalı tek tanımlama olarak öne çıkmaktadır. Diğer alt gruplar için yeni yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. PE tedavisinde kullanılacak tedavi yöntemlerinin her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir. PE tedavisinde yakın zamanda kullanıma giren dapoksetin bu çalışmada söz edilen avantajları ile geleceğe dair yeni umutlar doğurmaktadır.

## Kaynaklar

1. Gross S.; *Practical Treatise on Impotence and Sterility and Allied Disorders of the Male Sexual Organs*. Edinburg, YJ Pentland, 1887.
2. Masters WH, Johnson VE.; *Human Sexual Inadequacy*, Boston, MA, Little & Brown, 1970.
3. McMahon CG, Althof S, Waldinger MD, Porst H, Dean J, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation.; *BJU Int*. 2008;102:338-50.
4. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, et al. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time.; *J Sex Med*. 2005;2:492-7.
5. American Psychiatric Association .; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, 4th edition*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, Inc.; 2000.
6. World Health Organization.; *International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th edition*, Geneva, World Health Organization, 1994.
7. American Psychiatric Association.; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision*, Washington, DC; American Psychiatric Publishing, Inc. 1980.
8. Shapiro B. Premature ejaculation: a review of 1130 cases.; *J Urol*. 1943;50:6.

9. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology.; *J Sex Marital Ther.* 1989;15:130-4.
10. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I—validity of DSM-IV-TR.; *J Sex Med.* 2006;3:682-92
11. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II—proposals for DSM-V and ICD-11.; *J Sex Med.* 2006;3:693-705.
12. Waldinger MD. Recent advances in the classification, neurobiology and treatment of premature ejaculation.; *Adv Psychosom Med.* 2008;29:50-69.
13. Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation.; *J Sex Med.* 2010;7:2947-69.
14. Basile Fasolo C, Miron V, Gentile V, Parazzini F, Ricci E. Premature ejaculation: prevalence and associated conditions in a sample of 12,558 men attending the andrology prevention week 2001—a study of the Italian Society of Andrology (SIA).; *J Sex Med.* 2005;2:376-82.
15. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, et al. The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey.; *J Sex Med.* 2011;8:1177-85.
16. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey.; *J Sex Med.* 2011;8:540-8.
17. Serefoglu EC, Cimen HI, Atmaca AF, Balbay MD. The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes.; *J Sex Med.* 2010;7:810-5.
18. Porst H, McMahon CG, Althof SE, Sharlip I, Bull S, et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials.; *J Sex Med.* 2010;7:2231-42.
19. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation.; *J Urol.* 2002;168:2359-67
20. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation.; *Eur Urol.* 2010;57:804-14.
21. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors.; *JAMA.* 1999;281:537-44.
22. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors.; *Int J Impot Res.* 2005;17:39-57.
23. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking.; *Eur Urol* 2007. 51816-23.23discussion 824.
24. McMahon CG, Lee G, Park JK, Adaikan PG. Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the Asia-Pacific region.; *J Sex Med.* 2012;9:454-65.
25. Tang WS, Khoo EM. Prevalence and correlates of premature ejaculation in a primary care setting: a preliminary cross-sectional study.; *J Sex Med.* 2011;8:2071-8.
26. Shindel AW, Vittinghoff E, Breyer BN. Erectile dysfunction and premature ejaculation in men who have sex with men.; *J Sex Med.* 2012;9:576-84.
27. Lujan S, Garcia-Fadrique G, Morales G, Morera J, Broseta E, et al. Are urology residents ready to treat premature ejaculation after their training.; *J Sex Med.* 2012;9:404-10.
28. Giuliano F, Clement P. Pharmacology for the treatment of premature ejaculation. *Pharmacol Rev.* 2012;64:621-44.
29. Melnik T, Althof S, Atallah AN, Puga ME, Glina S, et al. Psychosocial interventions for premature ejaculation.; *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. p. CD008195.
30. Rowland D, Cooper S. Practical tips for sexual counseling and psychotherapy in premature ejaculation.; *J Sex Med.* 2011;8 Suppl 4:342-52.
31. Lee J. Potential Risks for the off-label use of SSRIs in premature ejaculation (CME).; *J Sex Med* 2010. 72622-4.4 quiz 2625.
32. Abdo CH, Afif-Abdo J, Otani F, Machado AC. Sexual satisfaction among patients with erectile dysfunction treated with counseling, sildenafil, or both.; *J Sex Med.* 2008;5:1720-6.
33. Aubin S, Heiman JR, Berger RE, Murallo AV, Yung-Wen L. Comparing Sildenafil alone vs. Sildenafil plus brief couple sex therapy on erectile dysfunction and couples' sexual and marital quality of life: a pilot study.; *J Sex Marital Ther.* 2009;35:122-43.
34. Melnik T, Abdo CH. Psychogenic erectile dysfunction: comparative study of three therapeutic approaches.; *J Sex Marital Ther.* 2005;31:243-55.
35. Steggall MJ, Flower CG, Pryce A. Combination therapy for premature ejaculation: results of a small-scale study.; *Sex Rel Ther.* 2008;23:365-76
36. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J*;1956;49:353-8
37. de Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation.; *J Sex Marital Ther.* 2006;32:97-114.
38. Pastore AL, Palleschi G, Leto A, Pacini L, Iori F, et al. A prospective randomized study to compare pelvic floor rehabilitation and dapoxetine for treatment of lifelong premature ejaculation.; *Int J Androl.* 2012;35:528-33.
39. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation.; *Andrologia.* 2002;34:356-9.
40. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, et al. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation.; *Urology.* 2006;67:388-91.
41. Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation.; *BJU Int.* 2007;100:493-501.
42. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation.; *Urology.* 2000;55:257-61.
43. Giuliano F, Clement P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management.; *Eur Urol.* 2006;50:454-66.
44. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline.; *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:274-81.
45. Koyuncu H, Serefoglu EC, Ozdemir AT, Hellstrom WJ. Deleterious effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on semen parameters in patients with lifelong premature ejaculation.; *Int J Impot Res.* 2012;24:171-3.
46. Koyuncu H, Serefoglu EC, Yencilek E, Atalay H, Akbas NB, et al. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters.; *Int J Impot Res.* 2011;23:257-61.
47. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm.; *Fertil Steril.* 2010;94:1021-6.
48. Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology.* 2007;69:185-7.
49. Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay.; *J Urol.* 2008;180:2124-8.
50. Angulo J, Peiro C, Sanchez-Ferrer CF, Gabancho S, Cuevas P, et al. Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue.; *Br J Pharmacol.* 2001;134:1190-4.
51. Angulo J, Peiro C, Sanchez-Ferrer CF, Gabancho S, Cuevas P, et al. Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue.; *Br J Pharmacol.* 2001;134:1190-4.
52. Bolton JM, Sareen J, Reiss JP. Genital anaesthesia persisting six years after sertraline discontinuation.; *J Sex Marital Ther.* 2006;32:327-30.
53. Csoka AB, Bahrack A, Mehtonen OP. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors.; *J Sex Med.* 2008;5:227-33.
54. Serefoglu EC, Saitz TR. New insights on premature ejaculation: a review of definition, classification, prevalence and treatment.; *Asian J Androl.* 2012 Nov;14(6):822-9.

55. Mohee A, Eardley I. Medical therapy for premature ejaculation.; *Ther Adv Urol.* 2011;3:211–22.
56. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials.; *J Sex Med.* 2011;8:524–39.
57. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries.; *Eur Urol.* 2009;55:957–67.
58. Hutchinson K, Cruickshank K, Wylie K. A benefit-risk assessment of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation.; *Drug Saf.* 2012;35:359–72.
59. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation.; *J Sex Med.* 2005;2:368–75.
60. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review.; *BJU Int.* 2006;98:259–72.
61. Wang WF, Minhas S, Ralph DJ. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation.; *Int J Androl.* 2006;29:503–9.
62. Gokce A, Halis F, Demirtas A, Ekmekcioglu O. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lifelong premature ejaculators: a double-blind laboratory setting study.; *BJU Int.* 2011;107:1274–7.
63. F Sommer TK, Mathers MJ. Treatment of premature ejaculation: a comparative vardenafil and SSRI crossover study.; *J Urol.* 2005;173:1.
64. Asimakopoulos AD, Miano R, Agro EF, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? A systematic review and meta-analysis.; *J Sex Med.* 2012;9:2404–16.
65. Basar MM, Yilmaz E, Ferhat M, Basar H, Batislam E. Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up.; *Int Urol Nephrol.* 2005;37:773–7.
66. Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy.; *Eur Urol.* 1995;28:126–30.
67. Sato Y, Tanda H, Nakajima H, Nitta T, Akagashi K, et al. Silodosin and its potential for treating premature ejaculation: a preliminary report.; *Int J Urol.* 2012;19:268–72.
68. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:27–31.
69. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, et al. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation.; *J Sex Med.* 2008;5:188–93.
70. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes.; *Eur Urol.* 2012;61:736–43.
71. Sunay D, Sunay M, Aydogmus Y, Bagbanci S, Arslan H, et al. Acupuncture versus paroxetine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, placebo-controlled clinical trial.; *Eur Urol.* 2011;59:765–71.
72. Wu X, Zhou Z. Re: Didem Sunay, Melih Sunay, Yasin Aydogmus, et al. Acupuncture versus paroxetine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, placebo-controlled clinical trial.; *Eur Urol* 2011. 59765–71.71 *Eur Urol* 2011; 60: e27.
73. Kwak TI, Jin MH, Kim JJ, Moon DG. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation.; *Int J Impot Res.* 2008;20:425–8.
74. Abdallah H, Abdelnasser T, Hosny H, Selim O, Al-Ahwany A, et al. Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study.; *Andrologia.* 2012;44 Suppl 1:650–3.
75. Namavar MR, Robati B. Removal of foreskin remnants in circumcised adults for treatment of premature ejaculation.; *Urol Ann.* 2011;3:87–92.

## Prematür ejakülasyon tedavisinde hyaluronik asidin etkinliğini değerlendiren bir klinik çalışma

Littara A, Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T.  
*Int J Impot Res* 2013; 25: 117–120.

Prematür Ejakülasyon (PE), dünya genelinde tüm erkeklerin %20-30'unu etkileyen seksüel gücünü düşüren yaygın bir cinsel disfonksiyondur. PE tanımı bu konuyla ilgili tartışmalardan ötürü henüz standardize edilememiştir. Yine de, tıbbi pratikte, PE tanımı; seksüel aktiviteyi sürdürmemeye, vajinal penetrasyon sonrası olması gereken ejakülasyonu sağlayamama durumudur. Kesin tanıyı koymak için, doktor sıklıkla daha ileri laboratuvar ve fizyolojik testler olmaksızın hastanın anamnezine güvenir. PE farmakolojik tedavisi antidepresan, lokal anestezi ajanları ve fosfodiestراز 5 inhibitörleri kullanımını içerir. Şimdilerde dapoksetin kısa etkili selektif serotonin reseptör inhibitörü olarak lisans almıştır. Dolgu maddeleri estetik cerrahide yumuşak doku augmentasyonu amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır, fakat son zamanlarda, PE'yi önlemek ve volüm desteği sağlayarak glans penis augmentasyonunda geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Abdallah ve ark. PE olan 60 erkekte hyaluronik asidin etkisini değerlendirdiler. İntravajinal ejakülasyon latent zamanının (IELT) penise enjeksiyondan 1 ay sonra arttığı görüldü. 2008'de bir başka çalışma, 38 erkeğe yapılan hyaluronik asit jel enjeksiyonunun 5 yıllık uzun dönem çalışmasında pozitif sonuçları raporladı. IELT, 6 aylık takip sonuçlarına göre değerlendirildiğinde azalmakta, ancak yine de tedavi öncesi periyoda göre yüksek olduğu belirtilmektedir. Hastalar ve partnerleri sırasıyla %76 ve %63 oranında yüksek memnuniyet belirtmişlerdir.

Bu çalışmanın hedefi, PE'yi önlemek, hasta ve partnerin cinsel memnuniyetini artırmak için penis volüm ve çapını artırmaya yönelik, glans penisin içine hyaluronik asit enjeksiyonu uygulamasının etkinliğini araştırmaktır. Bu uygulamanın gerekçesi, penil refleks duyarlılığını azaltmak için hyaluronik asidi sinir lifleri içine gömerek glansın dermis kalınlığını artırmaktır.

Haziran 2009 ve Mart 2011 arasında 171 erkek hasta tarandı. 25 ve 42 yaşları arasında PE den etkilenen 110 hasta bu çalışmaya alındı. PE, ön sevişme esnasında veya

penetrasyondan sonra 1 dakika içerisinde olan istemsiz ejakülasyon olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil olma kriterleri en az 12 ay boyunca sabit, tek partnerli ve heteroseksüel ilişki içinde olmaktı. Kriter dışında tutulanlar, çalışmadan en az 6 ay önce ejakülasyonu etkileyen tedavi öyküsü, 2 yıl süre içinde ilaç kötüye kullanım öyküsü olma, mevcut majör psikiyatrik hastalık öyküsü (anksiyete, şizofreni, alkolizm, erektil disfonksiyon, hasta ve partnerlerinin libido kaybı vs.) idi. Çalışma boyunca hiçbir medikal psikoterapiye izin verilmedi.

Her hastaya, rahatça oturtularak, lokal anestezi olarak 1 ml %1 lidokain ve prilokain içeren 28 G iğne enjekte edildi. Glans penisin çevresi (korpus spongiosumun derin konnektif dokusu) 3 daireye bölündü. (glansın tabanından her biri 1 cm uzaklıkta) Daireler sonra çeyrek daireye bölündü. 1 ml hyaluronik asit içeren bir enjeksiyon, her bir çeyrek daireye derin dermis içine 27 G iğne ile toplam 12 enjeksiyon tek seansta yapıldı. Hasta ve partnerlerinin memnuniyeti 1-10 arası skalada oranlandı. (1: tatmin değil ve 10: memnun) IELT, vajinal giriş ile intravajinal ejakülasyon başlaması arasındaki süre olarak belirlendi ve her çift değerlendirildi. Glans çapının artışı ve hasta ve partnerlerinin memnuniyeti de değerlendirildi.

Hastaların kendi memnuniyeti  $1.2 \pm 0.04$  partnerlerinin memnuniyeti  $1.3 \pm 0.05$  olarak saptandı. Tedavi iyi tolere edildi. Çalışmadan ayrılma veya tamamlanmamış uygulama rapor edilmedi. Lokal anestezi ile ağrı gözlemlenmedi. İnflamasyon bulguları ve diğer yan etkiler oluşmadı. IELT belirgin olarak 6 ay içinde,  $88.34 \pm 3.14$  saniye olan bazal değerden  $293.12 \pm 8.16$  saniyeye kadar arttı. Maksimal glandular çap 6 ay içinde  $98.51 \pm 0.71$  mm den  $114.35 \pm 0.66$  mm ye arttı. Hastaların memnuniyeti  $5.3 \pm 0.07$ , partnerlerinin memnuniyeti  $5.1 \pm 0.09$  olarak saptandı ( $p < 0.001$ ).

Bu çalışma hyaluronik asit enjeksiyonunun PE tedavisinde etkili olduğunu, IELT de belirgin bir uzama sağ-



ladığını göstermektedir. Altı aylık takipte IELT, maksimal glandular çap, hastaların ve partnerlerinin memnuniyeti artış göstermektedir. Bu çalışmanın tavşan ve köpeklerle yapılan deneysel çalışmalarda önceden raporlanan sonuçlarla uygunluğu doğrulandı. Histolojik analiz gösterdi ki hyaluronik asit 6 ay sonra halen glans penisin lamina propriasında bulunmakta. Benzer araştırma gruplarında yapılan başka 2 çalışma da glans penis augmentasyonu ve PE tedavisinde, hyaluronik asidin benzer güvenlik ve etkinliğini göstermektedir. Altı aydan daha uzun süre takipli çalışmalar, bu tedavinin uzun dönem terapötik etkinliğini doğrulamak için gereklidir. Hyaluronik asit ayrıca estetik cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır ve komplikasyonlar nadirdir. Bu nedenle bu çalışma estetik cerrahi klinikleri

ile entegre edilip rutin olarak uygulanabilir.

Prematür ejakülasyon (PE) dünya genelinde birçok erkeği etkileyerek seksüel gücünü düşüren bir durumdur ve çiftlerin duygusal hayatını etkileyen önemli disfonksiyonlara yol açar. Hyaluronik asit doğal ve güvenli bir içeriktir, sadece estetik tıpta değil ayrıca osteoartrit tedavisinde de kullanılır. Bu çalışma prematür ejakülasyon tedavisinde hyaluronik asidin etkinliğini göstermektedir. Bu klinik çalışma hyaluronik asit enjeksiyonunu PE tedavisinde öngörmektedir. Prosedürün uzun dönemdeki etkisinin açığa kavuşmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

#### Çeviri

**Dr. İsmail Selvi, Uzm. Dr. Fatih Hızlı**

**Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**

## Eretil disfonksiyon risk faktörü olarak epilepsi

Uzm. Dr. Banu Şahin Yıldız<sup>1</sup>, Uzm. Dr. Mustafa Ozan Gürsoy<sup>2</sup>, Prof. Dr. Mustafa Yıldız<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Gazi Emir Nevvar Salih İşgören Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmada ve sürdürmede, en az 6 ay süre ile gözlenen yetersizlik erektile disfonksiyon (ED) olarak tanımlanır. Santral sinir sistemine gelen uyarılarla ereksiyon başlar. Penisteki duysal sinirlerden gelen uyarılar bir refleks arkı oluşturarak ereksiyonu idame ettirir. Parasempatik yol endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımına neden olur. Nitrik oksit trabeküler kasları gevşetip laküner boşlukları genişletir ve vazodilatasyon yapar. Genişleyen laküner boşlukların kan ile dolması ve venlerin sert bir tabaka olan tunica albuginea tarafından sıkıştırılarak venöz akımın azalması sonucu ereksiyon gerçekleşir. Penisin vasküler yapısındaki  $\beta$ -2 reseptörlerin stimülasyonu vazodilatasyon ve ereksiyona neden olur. Yaşlanma başta olmak üzere endokrin ve hormonal bozukluklar, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, sigara, cerrahi travma, üriner sistem hastalıkları, ilaçlar, obezite ve sedanter yaşam ile nörolojik hastalıklar gibi pek çok neden cinsel işlev bozukluğu ve ED için önemli risk oluşturur (1). Nörolojik hastalık olarak cinsel bozukluk yapanlar arasından en bilinenleri multiple skleroz, lomber cerrahi işlemleri ve epilepsidir. Epileptik nöbet santral sinir sistemindeki bir nöron grubunda, ani olarak meydana gelen anormal elektriksel deşarj ile karakterize geçici bir bozukluktur (2).

Epilepsi insidansı toplumdan topluma değişmekle birlikte 20-70/100.000 arasında değişmektedir (3). Bu hastalarda cinsel işlev bozukluğunun artmış sıklıkta olduğu bilinmektedir. Bu durum hastalarda psikolojik ve sosyal bir takım bozukluklara da yol açabilir. Epilepsisi olan erkeklerde ED prevalansı sıktır; 80 erkek hasta (yaş sınırları 22-50 yıl)'da yapılan bir çalışmada ED sıklığı %42.5 saptanmıştır (4). Epilepsi ile hem erkek hem de kadında, cinsel fonksiyon bozukluğu ilişkisi çoktan beri bilinmesine rağmen (5) bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Keller

ve arkadaşları (6) bu iki durumun birlikteliğini ortaya koymak amaçlı çalışma yapmış ve 2012'de yayınlamışlardır. Çalışmada 6427 ED hastanın geçmişte epilepsi tanısı olup olmadığı araştırılmış ve 32.135 ED olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Toplam 38.000 üzerindeki kişinin (ortalama yaş 58 yıl) değerlendirilmesinde 584'ünün (%1.51) geçmiş yıllarda epilepsi tanılarının olduğu görülmüştür. Bu oranın ED tanısı olan hasta grubunda %2.44 (157 kişi) ve kontrol grubunda %1.33 (427 kişi) olduğu tespit edilmiştir. Logistik regresyon analizinde, ED grubunda epilepsi varlığının kontrol grubuna göre 1.83 kat daha fazla olduğu saptanmış ve bu fark 30-39 yaş aralığında 3.04 kat olarak bildirilmiştir. Tayvan'da yapılan bu çalışma epilepsi ve ED arasında daha önce de bilinen yakın ilişkinin ilk defa ulusal, toplum bazlı bir çalışmada ortaya konması açısından oldukça değer taşımaktadır.

Etiyolojide nörolojik, hormonal, endokrin, iatrojenik (idyopatik), psikiyatrik ve psikososyal faktörler suçlanmıştır. Ayrıca hastalığın başlangıç yaşı, süresi, nöbet tipi ve nöbet odağı da ED'ü etkileyebilir. Seks hormon bağlayıcı globulin ve serbest testosteron değişiklikleri epileptik erkek hastalarda rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğunda enzim indükleyici özelliği olan ilaçlar kullanılması, serum testosteron miktarının azaltılması gibi hormonal değişikliklere neden olabilir (7,8). Patofizyolojide bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Temporal lobdan yayılan epileptiform uyarılar amigdala-hipotalamik yolakla iletilerek gonadotropiklerin normal salınımını ve dopamin salgısının bazal seviyesini bozarlar. Bu durum hipogonadizme ve hiperprolaktinemiye yol açar (9).

Bazı çalışmalarda ise epileptik hastalarda hormon düzeylerinin etkilenmediği bulunmuştur. Erkek epileptik hasta, tedavisiz epileptik hasta ve kontrol grubunun alındığı bir çalışmada kontrol grubu ve tedavisiz epileptik hastalar

arasında hormon düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Antiepileptik ilaç kullananlarla kontrol grubu arasında ise FSH (folikül uyarıcı hormon) ve LH (luteinize hormon) düzeyleri açısından farklılık bulunmazken; serbest testosteron ve prolaktin düzeyleri açısından anlamlılık saptanmıştır (10). Talbot ve arkadaşları (11) 60 epilepsi ve 60 kontrol grubunu içeren çalışmalarında, erkek epileptik hasta ve kontrol grubu arasında total testosteron, serbest testosteron ve biyoaktif testosteron seviyeleri açısından anlamlı fark saptamamıştır. Bu hastalarda gözlenen cinsel işlev bozukluğunun sadece hormon seviyeleri ile ilgili olmayabileceği, daha basite indirgenerek yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon yönünde araştırma yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Epileptik hastalar daha az oranda çalışmakta, evlilik oranları düşük olmakta ve diğer yetişkinlere göre daha fazla sosyal izolasyona maruz kalmaktadırlar (12). Psikososyal sorunlar, cinsel stres ve epilepsi tanısının kendisi de bu hastalarda cinsel hayatı etkilemektedir (13). Duncan ve arkadaşları (14) yaşları 18-65 yıl arasında değişen, antiepileptik ilaç kullanan 118 ve antiepileptik ilaç kullanmayan 32 epileptik erkek hasta ile 34 kontrol vakasını kapsayan

çalışmalarında, cinsel işlev bozukluğunun kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünü, özellikle libido kaybı ve impotansın daha sık olduğunu ve hastaların %20'sinde antiepileptik ilaçtan bağımsız olarak cinsel istekte azalma olduğunu bildirmişlerdir. Nöbet tipinin, cinsel işlev üzerine etkisinin olmadığı da ifade edilmiştir (14). Murialdo ve arkadaşları (15) antiepileptik ilaç kullanan 37 erişkin erkek epilepsi hastasında LH salgılatıcı hormon (LHRH) ve tropin salgılatıcı hormon (TRH)'a cevap olarak LH, gonadotropin ve prolaktin salgılanmasını araştırdılar. Çalışmalarında azalmış cinsel isteği %20 oranında bulup; bu durumun antiepileptik ilaçtan ve epilepsi tipinden bağımsız olduğunu bildirdiler.

Sonuç olarak epileptik hastalar, yaşam kalitelerinin etkilendiği ED gibi pek çok sorunla mücadele etmektedirler. Son yıllarda yapılan yüksek hasta sayılı çalışmalarda, epilepsi ve ED arasındaki yakın ilişki net olarak gösterilse de altta yatan patofizyolojik mekanizmalar açısından yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Epilepsi varlığında ED'nun sadece hormonal değişikliklere bağlı değil, psikososyal faktörlere de bağlı olduğu unutulmamalıdır ve hastalar bu yönüyle de değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Ludwig W, Phillips M. Organic Causes of Erectile Dysfunction in Men Under 40. *Urol Int* 2013 Nov 21 [Epub ahead of print].
2. Engel J Jr; ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
3. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123(Pt 4):665-676.
4. Nikoobakht M, Motamedi M, Orandi A, Meysamie A, Emamzadeh A: Sexual dysfunction in epileptic men. *Urol J* 2007;4:111-117.
5. Calabrò RS. Erectile dysfunction and epilepsy: what is the link? *J Sex Med* 2013;10(2):615-6.
6. Keller J, Chen YK, Lin HC: Association between epilepsy and erectile dysfunction: evidence from a population-based study. *J Sex Med* 2012;9:2248-2255.
7. Lambert MV. Seizures, hormones and sexuality. *Seizure* 2001;10:319-340.
8. Rattya J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila MA, Lukkarinen O, Myllyla VV, Isojarvi JI. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001;56:31-36.
9. Spark RF, Wills CA, Royal H. Hypogonadism, hyperprolactinaemia, and temporal lobe epilepsy in hyposexual men. *Lancet* 1984;1:413-417.
10. Macphree GJ, Larkin JG, Butler E, Beastall GH, Brodie MJ. Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long-term antiepileptic medication. *Epilepsia* 1988;29:468-475.
11. Talbot JA, Sheldrick R, Caswell H, Duncan S. Sexual function in men with epilepsy: how important is testosterone? *Neurology* 2008;70:1346-1352.
12. Arnston P, Drodge D, Norton R and Murray E. The perceived psychosocial consequences of having epilepsy. In: S. Whitman and B. Hermann (eds.). *Psychopathology in Epilepsy: Social Dimensions*, Open University Press. Buckingham, 1986, pp. 144-161.
13. Harden CL. Sexuality in men and women with epilepsy. *CNS Spectr* 2006;11(8 Suppl 9):13-18.
14. Duncan S, Blacklaw J, Beastall GH, Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:197-204.
15. Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, Manni R, Costelli P, Parodi C, Solinas GP, Amoretti G, Tartara A. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995;36:360-365.

## Epilepsili ratlarda cinsel işlev bozukluğu

Andersen ML, Alvarenga TA, Scorza FA, Matos G, Sonoda EY, Hirotsu C, et al.  
J Sex Med 2012;9:2266-2272.

Epilepsi her yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak farklı yoğunluklarda olmak üzere toplumun yaklaşık %1-3'ünü etkilemektedir. Bu hastalarda hem hastalık hem de kullanılan Epilepsinin her yaş ve cinsinde hastada cinsel işlev bozukluğu yaptığı bilinmekle birlikte bu bozulmanın hastalığın kendisi mi yoksa kullanılan ilaçların etkisi ile mi olduğu tartışmalıdır. Bunun ayırımını yapmak amaçlı tasarlanan mevcut çalışmada kronik pilokarpin uygulaması ile epilepsi oluşturulmuş erişkin erkek ratlarda cinsel davranışlar gözlenmiş ve aynı ratlarda ilaç uygulaması öncesi kaydedilen cinsel davranışlar ile karşılaştırılmıştır. Bu amaçla erişkin cinsel olgunluğa ulaşmış erkek Wistar Hannover ratlar kullanılmış ve erkek ratların daha önce estradiol ve sonrasında progesteron uygulaması yapılarak hazırlanmış dişi ratlarla 30 dk aynı ortamda kalmaları sağlanarak cinsel davranışları gözlemlenmiştir.

Pilokarpin uygulaması yapılan tüm ratlarda spontan tekrar eden epileptik ataklar olduğu gözlenmiş ve epileptik ratların cinsel davranışları daha önceki durumları ile karşılaştırıldığında ilk mounting (dişi ratın üstüne çıkma)

ve penil giriş öncesi zamanın belirgin olarak uzadığı, ejakülasyona kadar geçen zamanın uzadığı, cinsel davranış (mounting, penil giriş ve ejakülasyon) sayısının azaldığı görülmüştür. İlginç olarak epileptik ratların %23'ünün ilk cinsel davranış sonrası epileptik atak geçirdiği görülmüş ancak bu ratların cinsel davranış verilerinin atak geçirmeyen diğer epileptik ratlardan farklı olmadığı görülmüştür.

Epilepsinin cinsel davranışlar üzerine etkisini araştırmak için bu şekilde dizayn edilen ilk çalışma olan bu araştırmada epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçların veya kötüleşen yaşam kalitesinin etkisi ile değil hastalığın kendisinin cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı görülmüştür. Bu hastalığın oluş mekanizması ve merkezi sinir sisteminde olası ortak histopatolojik değişikliklerin araştırılması gerekliliği bir kez daha ortaya konmuştur.

### Çeviri

**Doç. Dr. Cüneyt Adayener<sup>1</sup>, Yrd. Doç. Dr. Ercan Malkoç<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>**Özel Hekimler Cerrahi Tıp Merkezi;**

<sup>2</sup>**GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği**

## Eretil işlev bozukluğunda pineal hormon melatoninin rolü

Uzm. Dr. Banu Şahin Yıldız<sup>1</sup>, Prof. Dr. Mustafa Yıldız<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Eretil disfonksiyon, cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmada ve sürdürmede, en az 6 ay süre ile gözlenen yetersizlik olarak tanımlanır (1). Nöral ve vasküler fonksiyonların koordineli hareketi penil ereksiyon için gereklidir. Yetersiz fiziksel aktivite ve obezite, sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon, depresyon ve antidepressif ilaçlar eretil disfonksiyonda rol oynayabilir (2).

Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine), pineal bezden (epiphysis cerebri) salgılanan bir nörohormondur (3,4). Hipotalamusun suprakiazmatik nükleusunda bulunan bir sirkadyen biyolojik saat tarafından salınımı düzenlenir. Plazmadan pineal beze aktif mekanizmalarla geçen triptofan, triptofan hidroksilaz enzimi ile 5-hidroksitriptofana, o da dekarboksilasyona uğrayarak serotoninine dönüştürülür. Serotonin'den, aril alkilamin N-asetil transferaz ve hidroksi indol O-metil transferaz enzimleri ile 5-methoxy-N-acetyltryptamine (melatonin) oluşur. Melatonin sentez ve salınımı karanlık ile uyarılırken aydınlık ortamda baskılanır (3,4). İnsanlarda melatonin düzeyindeki artış karanlık çökmesinden hemen sonra başlar (saat 20.00-23.00), gecenin ortasında (saat 01.00 ile 05.00 arası) zirve düzeyine ulaşır ve gecenin ikinci yarısında giderek azalır. Serum melatonin düzeyleri yaşa göre büyük değişiklikler gösterip en yüksek melatonin düzeyine yaşamın üç ile beşinci yılları arasında ulaşılır. Genç erişkinlerde ortalama gündüz ve gece zirve değerleri 10-60 pg/ml'dir. Melatoninin sirkadiyen salınım profili her bireyde sabit olup cinsiyet farklılığının melatonin salınımı üzerine etkisi yoktur; ancak bireyler arasında melatonin düzeyleri çok farklılık gösterir. Gece zirve düzeyi 30-200 pg/ml arasında değişmektedir. Melatonin kardiyovasküler sistem (kardiyak ritim, kan basıncı, kalp hızı, vasküler tonus gibi), bağışıklık sistemi, uyku düzeni, oksidan-antioksidan sistem gibi pek çok fizyolojik fonksiyonun regülasyonunda rol oynar (3-7).

Başka moleküllerle kolay bir şekilde elektron alışverişi-ne giren maddelere oksidan moleküller adı verilir (8). Ok-

sidan moleküller, organizmada en sık lipid yapılarla oluşur. Lipid radikaller malondialdehid gibi yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Antioksidanlar, hedef moleküldeki oksidatif hasarı engelleyen, geciktiren ve oluşan hasarı da tamir edebilen maddelerdir. Endojen ya da eksojen kaynaklı antioksidanlar oksidatif bir tepkimenin değişik basamaklarında etkili olabilirler. Endojen antioksidanların en önemlisi süperoksit dismutazdır. Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürür. Melatonin süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidatif enzimlerin gen ekspresyonunu ve aktivitelerini stimüle eder (9). Oldukça zararlı radikal olan hidroksil radikalini (OH) ortadan kaldırır (9,10). Lipofilik özelliğinden dolayı kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer, bütün hücresel yapılara kolaylıkla diffüze olur ve oksidanların zararsız hale getirilmesini sağlar.

Diyabetes mellituslu hastalar eretil disfonksiyon açısından risk altındadır (2). Diyabet aracılı oksidatif stres kemik iliğinden dolaşıma endotelial progenitör hücrelerin mobilizasyonunda kritik rol oynar. Melatonin kemik iliğinde süperoksit dismutaz seviyesini artırırken malondialdehid seviyesini azaltır. Bu etki diyabetik ratlarda dolaşan endotelial progenitör hücrelerin artmış seviyesine eşlik eder. Histolojik analiz, melatonin verilmesinden sonra korpus kavernozumun endotelial dansitesinde artış gösterir. Bununla birlikte, melatonin tedavisi diyabetik ratlarda korpus kavernozumda kollajen ve düz kas oranlarını değiştirmez. Sonuç olarak, kronik melatonin tedavisi, tip I diyabetik ratlarda eretil disfonksiyonun önlenmesinde yararlı etkilere sahiptir (11).

Santral sinir sistemi stimülasyonu ve seksüel fonksiyonların kontrolü primer olarak hipotalamus, mediyal preoptik alan ve paraventriküler nükleustan orijin alır. Melatonin, serotonin, dopamin ve oksitosin gibi seksüel fonksiyonlardan sorumlu nörotransmitterler kadın ve erkeklerde seksüel fonksiyon bozukluklarının iyileştirilmesinde

kullanılabilir (12). Akut, düşük doz (10-100 microg/kg) melatoninin impotent Wistar erkek cinsi ratlarda seksüel aktiviteyi iyileştirebildiği gösterilmiştir (13).

Sonuç olarak, bir nörohormon olan melatonin seksü-

el disfonksiyonun iyileştirilmesinde önemli bir role sahip olabilir. Bu tip bozuklukların önlenmesinde rutin tedavi protokolleri içerisine girebilmesi için daha geniş ölçekli kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

## Kaynaklar

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993;270:83-90.
2. Tuncel A, Güzel Ö, Atan A. Erektile disfonksiyonda rol oynayan risk faktörlerini belirleme. Androloji Bülteni 2013;54:158-163.
3. Borjigin J, Zhang LS, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. Mol Cell Endocrinol 2012;349:13-19.
4. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. Mol Cell Endocrinol 2012;349:91-104.
5. Yıldız M, Sahin Yıldız B, Sahin A. Characterization of the day-night fluctuations of serum melatonin in young boys and girls with different body mass indexes within normal range according to World Health Organization classification. Anadolu Kardiyol Derg 2013;13:385-387.
6. Yıldız M, Akdemir O. Assessment of the effects of physiological release of melatonin on arterial distensibility and blood pressure. Cardiol Young 2009;19:198-203.
7. Yıldız M, Sahin B, Sahin A. Acute effects of oral melatonin administration on arterial distensibility, as determined by carotid-femoral pulse wave velocity, in healthy young men. Exp Clin Cardiol 2006;11:311-313.
8. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. Ann Bot 2003;91 Spec No:179-94.
9. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. J Biomed Sci 2000;7:444-458.
10. Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxyl free radical scavenger more effective than vitamin E. Life Sci 1994;55:271-276.
11. Qiu XF, Li XX, Chen Y, Lin HC, Yu W, Wang R, Dai YT. Mobilisation of endothelial progenitor cells: one of the possible mechanisms involved in the chronic administration of melatonin preventing erectile dysfunction in diabetic rats. Asian J Androl 2012;14:481-486.
12. Carson CC 3rd. Central nervous system-acting agents and the treatment of erectile and sexual dysfunction. Curr Urol Rep 2007;8:472-6.
13. Drago F, Busa' L. Acute low doses of melatonin restore full sexual activity in impotent male rats. Brain Res 2000;878:98-104.



## Eretil disfonksiyonda gen tedavisi

Uzm. Dr. B. Cem Özgür, Uzm. Dr. Haşmet Sarıcı, Uzm. Dr. Onur Telli  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Başarılı bir cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyonun sağlanamaması ya da devam ettirilememesi eretil disfonksiyon (ED) olarak tanımlanmaktadır (1). ED son yıllarda yapılan sayısız araştırmalar ve bunlara bağlı gelişmeler sonucunda oldukça başarılı şekilde tedavi edilmeye başlanmıştır. Günümüzde uygulanan gerek oral, gerek intrakavernozal ve intraüretral medikal ajanlar gerekse penil protez implantasyonları sayesinde en ağır formda ereksiyon problemleri çözüme kavuşturulmuşur. Ancak kullanılmakta olan tüm yöntemlerin farklı yan etkileri mevcuttur ve her biri kendine göre maliyet problemleri ve uygulama güçlükleri içermektedir. Ayrıca oral ajanlarla cevap alamayan ancak daha invaziv tedavileri de istemeyen bir grup hasta da bulunmaktadır. Dolayısı ile bu çok sık rastlanan sağlık probleminin çözümünde de diğer birçok kronik hastalıkta olduğu gibi, genetik araştırmalar önem taşımaya devam etmektedir. Bu bilgiler ışığında ED çözümünde gen tedavisinin yeri önemli literatür bilgileri eşliğinde özetlenmeye çalışılacaktır. Doğal olarak yapılan araştırmaların tamamına yakınının hayvan çalışmaları olduğu görülecektir.

ED tedavisinde gen terapisinin hedefini ve rolünü anlayabilmek aslında normal ereksiyon fizyolojisini kavrayarak mümkündür. Normal eretil fonksiyon için hepimizin bildiği gibi; nörolojik yolla uyarılan artmış arteriyel kan akımı, kavernozaal düz kas relaksasyonu, kısıtlanmış venöz dönüş gereklidir.

ED bu yollardan herhangi birinde oluşan yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (2). Korpus spongiozum penisin ventral yüzü boyunca üretrayı desteklerken dorsalde yer alan ve birbirine komşu iki bölümden oluşan korpus kavernozaum kan ile dolarak penil ereksiyonu sağlamaktadır. Penis flask haldeyken vasküler sinusleri destekleyen düz kas hücreleri tonik olarak kontrakte durumdadır ve bu durum düşük düzeyde kan dolaşımına izin vermektedir. Buna karşılık, seksüel stimülasyonlara yanıt olarak ortaya

cıkan ve kavernozaal sinir terminalleri ile endotelyumdan oluşan nöromediyatör salınımı, kavernozaal düz kasların relaksasyonuna ve venöz dönüşü kısıtlayarak ereksiyona neden olmaktadır.

Erkek genital organı hem otonomik hem de somatik sinirler tarafından innerve edilmistir. Kolinerjik sinirler, nonadrenerjik/nonkolinerjik sinirler (nitrik oksit yolu ile), Vazo-Intestinal Polipeptid (VIP) ve Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP) gibi diğer bazı faktörler düz kas relaksasyonuna neden olmaktadır. Trabeküler endotelyumda yer alan muskarinik reseptörler de NO üretimini artırır. Nitrik oksit (NO) düz kas hücrelerine diffüze olmakta ve guanylat siklaz ile etkileşime geçerek hücre içi cGMP düzeylerini arttırmaktadır. cGMP düzeylerinin yükselmesi de düz kas relaksasyonu ile sonuçlanan ve cGMP ye bağlı protein kinaz ve iyon kanalları yoluyla etki eden hücresel olaylarla devam eder. Bu mekanizma, hücre içi kalsiyum düzeylerinin azalması ve düz kas hücre hiperpolarizasyonuna neden olan potasyum iyon kanallarının açılmasına neden olmaktadır (3,4). Benzer şekilde; VIP, CGRP ve prostaglandin aracılığı ile olan yollar da hücre içi cAMP düzeylerini arttırmak yoluyla düz kas hücre relaksasyonuna sebep olmaktadır (5). Gap junction olarak bilinen ve kavernozaal düz kas hücre membranında yer alan iyon kanalları ise sıkı bir iletişim sağlarlar ve eretil fizyolojide çok önemli bir rolü olan sinsisyal relaksasyon ve kontraksiyon oluşur (6).

Erkek genital organının gen tedavisinin birkaç açıdan uygun olduğunu bilmekteyiz. Öncelikle dolaşımını istediğimiz zaman bloke edebildiğimiz ve mevcut gen ürününü rahatlıkla uygulayabildiğimiz bir organdır. Uygulanan ürün sistemik dolaşıma katılmadan hedef hücreye ulaşabilmektedir. Detümesans halinde penil akımın ortamla 5 ml/sn gibi düşük düzeylerde seyretmesi de başarıyı olumlu etkileyebilecek bir durumdur. Bunların yanı sıra hedef düz kas hücreleri düşük yıkım oranına sahiptir. Bu da uygulanacak gen tedavisinin uzun süreli (haftalar hatta aylar boyu) etkili

olmasını sağlayacaktır.

Uygulanacak gen tedavisi şu esasları içermelidir. Defektli bir gen nedeni ile ortama yeterince verilemeyen ürünler oluşturulabilir. Ortama hücreleri sitotoksik etkili ajanlardan koruyabilecek ajanlar salınabilir. Ayrıca normal hücrelerde suprafizyolojik etkiler yaratabilecek ajanların (farklı büyüme faktörleri gibi) salınımı sağlanabilir. Gen tedavisini temelde rekombinant DNA teknolojisi oluşturur. Bu yöntem, doğada kendiliğinden oluşması mümkün olmayan, farklı DNA moleküllerinin, oluşturulması ve elde edilen farklı DNA parçalarının yeniden birleştirilmesi işlemlerini kapsar. Oluşan DNA' lar farklı şekillerde vücuda verilerek tedavi amaçlı uygulanır. Uygulama şekilleri ise plasmid denilen vektörler aracılığı ile olur. Bu vektörler viral veya non viral kökenli yapılardır. Bundaki amaç hedef hücrenin sitoplazmasına girişi kolaylaştırmaktır. Gen tedavisinin başarı ile sonuçlanması için proteini kodlayan genin belirlenmesi ve izole edilebilmesi, hedef genin uygun bir vektör ile konak hücreye nakledilmesi ve nakledilen genetik materyel ile negatif etkileşime girilmemesi gereklidir (7).

Önemli noktalardan biri de uygulanacak tedavinin geniş etki alanı bulup bulamayacağıdır. Yaklaşık iki dekad önceki çalışmalar penisin yapısında bulunan gap aralıkları (gap junctions) koordineli kasılmada etkili olduğunu kesin kanıtlarla ortaya koymuştur. Bu aralıklar verilen genetik materyalin de uygun miktarda hücrelere alınmasını ve tutulmasını sağlar. Belli bir hücrede gen nakli sonrası sağlanan etki bu aralıklar vasıtası ile, tüm hücreler transfekte edilmiş gibi penis boyunca yayılabilmektedir. Bunun avantajı ise çok düşük dozlarda dahi bu tedavinin etkili olabilmesidir. Vücutta birçok organda kısıtlı etkisi olabilen gen terapisi bu yolla ED tedavisinde hedef organda daha etkili olabilmektedir.

ED tedavisinde farklı yollardan hedefe ulaşmak amaçlanmıştır. Bunlar nitrerjik sisteme yönelik tedaviler, farklı büyüme hormonlarının arttırılmasına yönelik tedaviler ve potasyum kanallarına yönelik tedaviler olarak sıralanabilir.

#### **Nitrerjik sistemin modülasyonu (nitrik oksit sentetaz genleri)**

NO yapımını arttıracak mekanizmalar yıllardan beri tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu konuda adenovirüsler eşliğinde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) oluşturacak genlerin transferi ile ilgili araştırmalar mevcuttur.

Ratlara bu gen transfer edildiğinde cGMP düzeyinde artış ve kavernoöz sinir stimülasyonu ile artmış intrakavernoöz basınç saptanmıştır (8,9). Takiben ülkemizden Dr. Usta'nın da dahil olduğu bir çalışmada eNOS gen tedavisi yapılan diabetik ratlardaki kavernoöz uyarının sonuçlarının normal ratlarla benzer seviyeye geldiği gösterildi. Aynı çalışmanın sonraki aşamasında; diabetik ratlara eNOS gen nakli ile birlikte sildenafil sitrat tedavisi yapılarak intrakavernoöz basınç artışları ile birlikte, ereksiyon sürelerinin de uzatılabildiği gösterilmiştir (10). Benzer birçok çalışma ışığında NOS geninin transfeksiyonunun ereksiyona olumlu katkısı olduğu ispatlandı ve kombine NOS geni ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin tedavisinin gelecekte, tek başına PDE5 inhibitörlerine yanıt alınamayan çok sayıdaki diabetik ED hastasının tedavisinde önemli bir alternatif tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.

NOS enzimlerinin yanı sıra arginazın da ereksiyonda rolü gösterilmiştir. Arginazın ereksiyon için inhibisyonu ve ortamda daha fazla arjinin gereklidir (11). Yıkılmayan arginin NO yolağına katılır ve ereksiyon fizyolojisindeki basamaklar devreye girer. Anti arginazın adenovirüs vektörleri ile transferi arginaz artışı ile NO ve cGMP miktarını yükseltir ve kavernoöz sinir uyarımına artmış cevap sağlar (12). Arginazın ekstraselüler bazı enzimlerle inhibe edilmesi de diyabetik ratlarda ereksiyon üzerine olumlu etkide bulunmuştur (13).

#### **Büyüme hormonları modülasyonu**

Vasküler patolojiler ED patogeneğinde yer alır, buna yönelik olarak yeni damar oluşumunu arttıran genetik çalışmalar mevcuttur. Ayrıca diabetik hastalar başta olmak üzere otonomik nöropatinin ED etyolojisinde primer faktörden biri olduğu olduğu çeşitli araştırmacılarca gösterildi (14,15). Bu nedenle yeni sinir fiberleri ve sinapsların oluşumunu arttırmaya yönelik terapiler ED'da yer bulmuştur.

##### **Nörotropin-3(NT-3)**

Nörotropin-3 (NT-3) nörotropin ailesinin önemli üyelerinden biridir. NT-3 santral ve periferik sinir sistemine yeni nöronlar, sinapslar oluşumuna katkı sağlayarak etkir. Farklı yayınlarda ED'da bu genin verilmesinin olumlu etkisi olduğu ispatlandı (16). Yaklaşık on yıl önce bu genin pelvik gangliona verilmesi ile sinir uçlarında fiber sayısında artış olduğu gösterildi (17). Takiben yapılan çalışmalarda NT3'ün peniste duyuşal nöronlarda artışa sebep olarak ereksiyona pozitif etkide bulunduğu da ispatlanmıştır (18).

**Glial hücre kaynaklı nörotropik faktör (GDNF)**

GDNF' nin transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) ailesinden bir üye olduğunu ve hem sempatik hem de parasempatik axonların sağkalımı ve yayılımında etkili olduğunu biliyoruz. Ratlarda HSV vektörü ile verilen GDNF kavernoöz sinir hasarı ile oluşan ED tedavisinde başarı ile denenmiştir.

Literatüre yeni giren çalışmasında May ve ark. kavernoöz sinir hasarı sonrası hasarlı segmente silikon tüp yerleştirdikleri ve takiben schwan hücre kaynaklı GDNF verdikleri ratlarda 2-10 haftalık takiplerle ereksiyon düzeyi ölçmüşler ve kontrol grubuna göre hem uyarım sonrası kavernoöz cisim içindeki basınçta artış izlemişler hem de elektron mikroskopisinde preganglionik myelinize liflerde ve postganglionik myelinize olmayan axonlarda artış rapor etmişlerdir (19).

GDNF'nin alt üyesi olarak kabul edilen neurturin (NTN)'in de ereksiyonda önemli rolü olduğu gösterildi. 2007 yılında Bela bu genin verilmesi ile kavernoöz ve pelvik otonomik sinirlerde hasar sonrası iyileşmede artış bildirdi (20).

**Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktörü (BDNF)**

Bu faktörün de sinir gelişimine katkısı olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu faktörün diyabetik ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük seyrettiği ve bunun da diyabetik ED ile ilişkili olabileceği savunulmaktadır (21). Ghomami ve ark. yüksek yağ içerikli diet ile hiperkolesterolemi ve erektil disfonksiyon oluşturulmuş ratlarda BDNF gen transferi ile artmış kavernoöz yanıt gözlediklerini bildirdiler (22). Udenafil ile birlikte verilen BDNF' nin prostatektomi yapılmış ve kavernoöz sinir hasarı yaratılmış ratlarda anjiyogenezi arttırarak uzun dönemde ereksiyonda artış sağlandığı bildirilmiştir (21).

**Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)**

VEGF anjiyogenezi sağlayan çok fonksiyonlu bir proteindir. Farklı rat deneylerinde diğer büyüme faktörleri gibi VEGF kodlayacak DNA verilmesi intrakavernoözal basınçlarda artışa sebep olmuştur. Liu ve ark. Ağustos 2013'de yayınlanan makalelerinde de VEGF geni içeren kök hücrelerin intrakavernoözal verilmesi ile endotel fonksiyonlarında iyileşme ve ereksiyon kapasitesinde artış gösterdiler (23).

**İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (ILGF-1)**

Bu faktör somatomedin C olarak da adlandırılır ve aynı isimli (ILGF-1) geni tarafından üretilir. İnsüline benzer ya-

pısı nedeni ile bu ismi almıştır. Anabolik ve büyüme üzerine etkilidir. Çeşitli nöropatilerde düzeyinin düştüğüne dair yayınlar bulunmakla birlikte eksikliğin erektil disfonksiyona da neden olabileceği savunulmaktadır. Bu konuda ILGF-1 bağlayıcı proteinin düzeyinin de etkili olabileceği bilinmektedir (24). ILGF-1 geninin adenovirüs aracılı korpus kavernozumula verilmesi de diğer büyüme faktörlerine benzer etki gösterir ve ereksiyon üzerine pozitif etkide bulunur (25).

**Potasyum kanallarının modülasyonu**

Başlangıç kısmında özetlendiği gibi potasyum kanalları membran potansiyelini sabit tutarak sinir ve penil düz kasların uyarılabilirliğini düzenlerler. Bu nedenle bu kanalların yapılanmasını sağlayan aşağıda belirtilen genler ED tedavisinde önem taşır.

**Maksi-K kanalları: (hSlo)**

Kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanalları yedi önemli transmembran potasyum selektif kanaldan biridir. Membranda potansiyel depolarizasyon olursa bu kanallar hücre içi kalsiyum girişini azaltır ve penil korporeal kas relaksasyonuna sebep olurlar Christ ve arkadaşları, maksi-K kanallarını kodlayan hSlo cDNA naklinin yaşlı ve diyabetik ratlarda erektil disfonksiyon üzerine olan terapotik etkisini bildirmişlerdir (26). Aynı araştırmacının maymunlar üzerinde yaptığı intrakorporal hSlo gen transferi ise gerek seksüel davranışlarda gerekse ereksiyonda dramatik artış olarak sonuçlanmıştır (27). Daha yakın zamanda intrakavernoöz olarak pSMAA-hSlo adlı vektör ile transfer edilen genin kavernoöz basınç cevabında artışa sebep olduğunu bildirildi (28).

Bu konuda Melman ve arkadaşlarının Faz1 çalışmaları insanda yapılan ilk ED tedavisi amaçlı gen terapisi olması nedeni ile önemlidir. Her ne kadar kontrol grubu bulunmayan ve sadece 11 hastayı içeren bir çalışma olsa da, sonuçta; semende plasmid bulguları olmaması, hastalarda fiziksel muayenede herhangi bir yan etki saptanmaması, iki hastada görülen ereksiyon kalitesindeki artışın preklinik deneylerdekine benzer şekilde 24 hafta kadar sürmesi yüz güldüren sonuçlardır (29). Bu konuda yapılabilecek insan çalışmalarının önünü açmıştır.

Bunlara ek olarak farklı genlerin ED tedavisindeki yeri tartışılmaktadır. Örneğin siklooksijenaz yolu üzerinden etki eden ve araşidonik asidi prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ye çeviren COX-2-10aa-PGIS geni fareler üzerinde antifibrotik and

anti-apoptotik mekanizmalarla başarılı olmuştur (30). Benzer şekilde Vazo İntestinal Polipeptid (VIP) ve Calsitonin Gene Related Peptid (CGRP) gibi ereksiyon mekanizmasında rol oynadığı bilinen bazı faktörler ile ilgili yeni araştırmalara gerek vardır (31).

## Sonuç

Özellikle mevcut PDE5 inhibitörlerine cevap vermeyen erektil disfonksiyon tedavisinde gen terapisi umut vaat eden bir konumdadır. Ancak gerek viral gerekse non viral gen terapilerinin uzun dönem sonuçları ve güvenilirlik-

leri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Günümüzde bahsedilen tek çalışma dışlandığında literatürde FDA onaylı gen çalışmasının bulunmadığını belirtmek isteriz. İleride çalışmalar plazmid vektörlerin etkinliğini arttırmak ve cevap zamanını uzatmak yönünde olacaktır. Gen tedavisine alternatifin ise kök hücre nakli olacağını düşünüyoruz. Günümüzde özellikle endotel üzerine yoğunlaşan kök hücre araştırmaları mevcuttur ancak nöron, arter vs. nin de potansiyel hedef olduğu bilinmelidir. Aynı bir derleme konusu olabilecek kök hücre tedavisi üzerine kısıtlı hasta grupları ile başarılı sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır (32).

## Kaynaklar

- Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction.; *Urology*. 1997 Jun;49(6):822-30.
- Lue TF. Erectile dysfunction.; *N Engl J Med*. 2000 Jun 15;342(24):1802-13.
- Burnett AL, Lowenstein CJ, Breedt DS, Chang TSK, Synder SH: Nitric oxide: physiologic mediator of penile erection.; *Science*. 1992 Jul 17;257(5068):401-3.
- Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission.; *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):90-4.
- Bivalacqua TJ, Champion HC, Rajasekaran M, Sikka SC, Kadowitz PJ, Doherty PC, Hellstrom WJG. Potentiation of erectile response and cAMP accumulation by combination of prostaglandin E1 and rolipram, a selective inhibitor of the type 4 phosphodiesterase (PDE 4).; *J Urol*. 1999 Nov;162(5):1848-55.
- Christ GJ. The "syncytial tissue triad": a model for understanding how gap junctions participate in local control of penile erection. *World J Urol* 1997;15(1):36-44.
- Bivalacqua TJ, Hellstrom WJG. Potential application of gene therapy for the treatment of erectile dysfunction.; *J Androl*. 2001 Mar-Apr;22(2):183-90.
- Schlenker B, Matiassek K, Saur D, Gratzke C, Bauer RM, Herouy Y, Arndt C, Blesch A, Hartung R, Stief CG, Weidner N, May F. Effects of cavernous nerve reconstruction on expression of nitric oxide synthase isoforms in rats.; *BJU Int*. 2010 Dec;106(11):1726-31.
- Champion HC, Bivalacqua TJ, Hyman AL, Ignarro LJ, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase to the penis augments erectile responses in the aged rat.; *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Sep 28;96(20):11648-52.
- Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Adams D, Namara DB, Abdel-Mageed AB, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase partially restores nitric oxide synthesis and erectile function in streptozotocin diabetic rats. *J Urol*. 2003 May;169(5):1911-7.
- Bivalacqua TJ, Burnett AL, Hellstrom WJ, Champion HC. Overexpression of arginase in the aged mouse penis impairs erectile function and decreases eNOS activity: influence of in vivo gene therapy of anti-arginase.; *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Mar;292(3):H1340-51.
- Masuda H. Significance of nitric oxide and its modulation mechanisms by endogenous nitric oxide synthase inhibitors and arginase in the micturition disorders and erectile dysfunction.; *Int J Urol*. 2008 Feb;15(2):128-34.
- Nunes KP, Toque HA, Caldwell RB, Caldwell RW, Webb RC. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) inhibition decreases arginase activity and improves corpora cavernosal relaxation in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice.; *J Sex Med*. 2011 Dec;8(12):3335-44.
- Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction.; *J Urol*. 1999 Jan;161(1):5-11.
- Bemelmans BL, Meuleman EJ, Doesburg WH, Notermans SL, Debruyne FM. Erectile dysfunction in diabetic men: the neurological factor revisited.; *J Urol*. 1994 Apr;151(4):884-9.
- Hiltunen JO, Laurikainen A, Klinge E, Saarma M. Neurotrophin-3 is a target-derived neurotrophic factor for penile erection-inducing neurons. *Neuroscience*. 2005;133(1):51-8.
- Lin G, Chen KC, Hsieh PS, Yeh CH, Lue TF, Lin CS. Neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor and neurotrophins on cultured major pelvic ganglia.; *BJU Int*. 2003 Oct;92(6):631-5.
- Bennett NE, Kim JH, Wolfe DP, Sasaki K, Yoshimura N, Goins WF, Huang S, Nelson JB, de Groat WC, Glorioso JC, Chancellor MB. Improvement in erectile dysfunction after neurotrophic factor gene therapy in diabetic rats.; *J Urol*. 2005 May;173(5):1820-4.
- May F, Buchner A, Schlenker B, Gratzke C, Arndt C, Stief C, Weidner N, Matiassek K. Schwann cell-mediated delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor restores erectile function after cavernous nerve injury. *Int J Urol*. 2013 Mar;20(3):344-8.
- Bella AJ, Fandel TM, Tantiwongse K, Brant WO, Klein RD, Garcia CA, Lue TF. Neurturin enhances the recovery of erectile function following bilateral cavernous nerve crush injury in the rat.; *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2007 Mar 6;2:5.
- Jeong HH, Piao S, Ha JN, Kim IG, Oh SH, Lee JH, Cho HJ, Hong SH, Kim SW, Lee JY. Combined therapeutic effect of udenafil and adipose-derived stem cell (ADSC)/brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-membrane system in a rat model of cavernous nerve injury.; *Urology*. 2013 May;81(5):1108.
- 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 Apr;169(4):1577-81.
- Liu G, Sun X, Bian J, Wu R, Guan X, Ouyang B, Huang Y, Xiao H, Luo D, Atala A, Zhang Y, Deng C. PLoS One Correction of diabetic erectile dysfunction with adipose derived stem cells modified with the vascular endothelial growth factor gene in a rodent diabetic model.; *PLoS One* 2013; 30: 72790.
- Pu XY, Wen AM, Zheng XG, Liu JM, Zhou XX, Xu ZP, Wang HP, Zhang RL, Xiao HJ, Situ J. Insulin-like growth factor-1 gene therapy improves the levels of mRNA and protein of endothelial nitric oxide synthase in aging related erectile dysfunction in rats.; *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012 Jan;92(2):128-30.
- Pu XY, Zheng XG, Zhang Y, Xiao HJ, Xu ZP, Liu JM, Wang HP, Wen AM, Zhou XX, Wu YL. Higher expression of mRNA and protein of insulin-like growth factor binding protein-3 in old rat penile tissues: implications for erectile dysfunction.; *J Sex Med*. 2011 Aug;8(8):2181-90.
- Christ GJ, Rehman J, Day N, Salkoff L, Valcic M, Melman A, Geliebter J. Intracorporal injection of hSlo cDNA in rats produces physiologically relevant alterations in penile function.; *Am J Physiol*. 1998 Aug;275:600-8.

27. Christ GJ, Andersson KE, Williams K, Zhao W, D'Agostino R Jr, Kaplan J, Aboushwareb T, Yoo J, Calenda G, Davies KP, Sellers RS, Melman A. Smooth-muscle-specific gene transfer with the human maxi-k channel improves erectile function and enhances sexual behavior in atherosclerotic cynomolgus monkeys.; *Eur Urol.* 2009 Dec;56(6):1055-66.
28. Melman A, Biggs G, Davies K, Zhao W, Tar MT, Christ GJ. Gene transfer with a vector expressing Maxi-K from a smooth muscle-specific promoter restores erectile function in the aging rat.; *Gene Ther.* 2008 Mar;15(5):364-70.
29. Melman A, Bar-Chama N, McCullough A, Davies K, Christ G hMaxi-K gene transfer in males with erectile dysfunction: results of the first human trial.; *Hum Gene Ther.* 2006 Dec;17(12):1165-76.
30. 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 Jun;10(6):1476-87.
31. He SH, Wei AY, Ye TY, Yang Y, Luo XG, Liu Y, Zhang T. Calcitonin gene-related peptide induces phenotypic transformation of corpus cavernosum smooth muscle cells in diabetic rats with erectile dysfunction.; *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2011 Oct;17(10):913-7.
32. Bahk JY, Jung JH, Han H, Min SK, Lee YS. Treatment of diabetic impotence with umbilical cord blood stem cell intracavernosal transplant: preliminary report of 7 cases.; *Exp Clin Transplant.* 2010 Jun;8(2):150-60.



## Erken başlangıçlı erektil disfonksiyon genellikle anormal kavernozaal arteriyel akımla ilişkili değildir

Rajfer J, Valeriano J, Sinow R.  
*Int J Impot Res* 2013; 25, 217-220.

Kaçınılmaz olarak, çoğu erkekte, uzun yaşarlarsa ED'nin (Erektil Disfonksiyon) bazı formları gelişecektir. Bu durumun geçerliliği Massachusetts Male Aging Study (MMAS)'den kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada erkeklerin %40'ında 40'lı yaşlarda bazı ED formları görülmekte, bu prevalans 60'lı 70'li yaşlara dek her dekada %10 artmaktadır. 40 yaş altındaki erkekler bu çalışmada yer almasına rağmen, mantık olarak 40'lı yaşlarında ED gelişen erkeklerin bazılarında, 40 yaşından daha önce bu durum gelişmektedir. ED'de başlangıçta ve en yaygın tanınan değişiklik, çoğu erkekte ereksiyonu sağlamayı ve sürdürmeyi daha önce olduğu kadar uzun süreli başaramamaktır. ED etiyojisini kesinleştirmek için karmaşık testler yapıldığında bu erkeklerde ana neden olarak psikolojik nedenler bulunmaktadır. Daha özel olarak, ED'li erkeklerin çoğunda ana kusur olarak vasküler sistem bulunmuştur. Penisin vasküler sistemi, kanı korporal sinüzoidlere dağıtan arteriyel damarlar ile korporal sinüzoidler içinde arteriyel sistemden kaynaklanan kanı yakalayan ve böylece penisten dışarı korporal kan kaybını önleyen, veno-oklüzyonu sağlayan korporal düz kas kitlesinden oluşmaktadır. 30 yıl önceki çalışmalardan gelen veriler göstermektedir ki ED'li erkeklerde vasküler sistemle ilgili en yaygın problem arteriyel akıma değil, kavernozaal veno-oklüziv disfonksiyon (CVOD) veya venöz sızıntıya bağlıdır. Penisin veno-oklüziv mekanizması korporal kas kitlesinin bütünlüğüne dayandığından, CVOD varlığı bu düz kas kitlesi ile ilgili anomalileri öngörmektedir. Son zamanlarda ise endotelial disfonksiyona bağlı birçok rapor ateroskleroz ve zemininde gelişen arteriyel hastalıkları ED'nin majör nedeni olarak göstermektedir. Bu çalışmalar ED başlangıcında ateroskleroz başlangıcını, özellikle koroner arter hastalıklarını öngörmektedir. Bunun sonucu olarak da ED'li hastalar kardiyovasküler sistemlerini subklinik koroner arter hastalığı açısından değerlendirmelidir. Endotelial disfonksiyon, arteriyel hastalık, ED arasındaki bu olası ilişki doğrulanırsa, erken yaşta ED olan hastalarda, anormal kavernozaal arter dilatasyonu ve /veya azalmış kavernozaal kan akımı gibi

penil arteriyel disfonksiyon kanıtlarının olması beklenecektir. Erken başlangıçlı ED'de penil arteriyel disfonksiyon ilişkisini göstermek için, retrospektif olarak 18 - 49 yaşları arasında 23 hasta, ED'yi değerlendirmek için penis duplex scan USG ile gözlemlendi.

Ocak 2010 ile Temmuz 2012 arasında; rutin ED değerlendirilmesi için 50 yaş altındaki, penil duplex scan USG ile taranan hastalar seçildi. Düşük testosteron veya Peyronie hastalığı olanlar bu çalışmadan dışlandı ve araştırma için uygun olan 23 hasta ise çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda standart prosedür olarak, oral fosfodiesteraz inhibitörü ve vazoaktif maddelerin intrakorporal enjeksiyonundan yanıt alamayanlara duplex scan USG yapıldı. İntrakorporal enjeksiyonu vermeden önce, hastalar supin pozisyona yerleştirildi. Kavernozaal arterler tanımlandı ve her birinin antero-posterior çapı ölçüldü. İntrakorporal enjeksiyonla vazoaktif madde uygulandı ve sonra maksimum tumesans sağlaması için 5-10 dakikalık bir periyotta hasta ayakta durdu. Sonrasında hasta yeniden supin pozisyona getirildi ve kavernozaal arterlerin çapı ölçüldü. Renkli doppler kavernozaal arterlerin durumunu tanımlamak için kullanıldı. Spektral doppler 60 dereceden daha küçük açıda uygulandı. Sonrasında peak sistolik velosite (PSV) saptandı. Her kavernozaal arterde 2-3 örnek saptandı. Velosite piklerine ek olarak, arteriyel stenozun belirteci olan akselerasyon zamanı (sistol başlangıcından velosite pikine kadar olan zaman) ölçüldü. İleri diastolik akım varlığı olası venöz sızıntının göstergesi olarak değerlendirildi. Hastalara verilen intrakorporal enjeksiyonlar yalnızca 30-45 mcg prostoglandin E1 veya prostoglandin E1, papaverin, fentolamin ve/veya atropin kombinasyonundan oluşturuldu. Bilateral arteriyel akım hastalığı, PSV  $\leq 25$  cm s-1 olarak tanımlandı. Bu 23 hastanın 15'ine venöz sızıntı oranını belirlemek için dinamik infüzyon kavernozaometri (DIC) yapıldı.

23 hastanın ortalama yaşı bu vaka serilerinde 33 idi ve hepsinde ED şikayeti 6 aydan fazlaydı. Arteriyel hastalık her iki kavernozaal arterde PSV  $\leq 25$  cm s-1 olarak tanımlandı. Bu 23 hastanın sadece 1'i (%4) cut-off değerindeydi ve



bu hasta 46 yaşındaydı. 32 yaşındaki 1 hasta iki kavernoza arterde birinde 23 cm s-1 değerinde, kontralateralinde 33 cm s-1 PSV'ye sahipti. Arteriyel hastalık her iki kavernoza arterde PSV  $\leq 35$  cm s-1 olarak tanımlansaydı, 23 hastadan 3'ü (%13) bu arteriyel hastalık kriterine sahip olacaktı. Vazo-aktif maddenin intrakavernoza enjeksiyonunu takiben, 23 hastadan 2'sinde her iki kavernoza arterde %50'den fazla dilatasyon saptandı. Bunların birinde damarlarda normal akım vardı, diğerinde kavernoza arterlerinde PSV: 30 ile 27 cm s-1 saptandı. 3 hastada %50'den daha az dilatasyon vardı ve bunlarda normal bilateral PSV bulundu. Tüm hastalarda PSV den bağımsız olarak akselerasyon zamanı normal saptandı. 15 hastaya DIC yapıldı, 9'unda venöz sızıntı saptandı, bunların sadece 1'inde duplex scan'da ileri diyastolik akım saptandı. Bu 9 hastadan başka 1'inde CVOD varlığındaki gibi defektif arteriyel akımı içeren penil vaskülopatiye uygun olarak, pik akım velosite değeri  $<25$  cm-1 saptandı.

Bu çalışmaya son 2 yıl içerisinde ED gelişen 50 yaş altındaki 23 hasta alındı. Son yayınlar endotelial disfonksiyonu arteriyel hastalık gelişiminden ve ateroskleroz prekürsoru olarak sorumlu tutmakta, bu da ED'nin majör nedenleri arasına girmektedir. Bize göre ise, ED sadece endotelial disfonksiyon ve arteriyel hastalık ile ilişkili olmayıp, kavernoza veno-oklüziv disfonksiyon ile de bağlantılıdır. Hastaların çoğuna ED problemini ilk gözlemlediğinde ne yaşadığını tariflemesi sorulduğunda, ereksiyonu sağlamada ve sürdürmede eskisi kadar başarılı olamadığı şeklinde universal bir görüş oluşmaktadır. Bu durum ise arteriyel akım konusundan ziyade klinik olarak kavernoza veno-oklüziv disfonksiyon ile ilintilidir. Eğer biz ED etiyolojisinde arteriyel sistemi ana faktör alırsak, bu büyük bir yanlış olur. Çünkü genç erkeklerde ED ilk geliştiği esnada arteriyel sistem çoğu olguda sağlamdır. Nitekim bu çalışmada, 23 hastanın 2'sinde zayıf arteriyel dilatasyon ve sadece 1 hastada bilateral arteriyel akım restriksiyonu saptandı. Lue ve ark.nın bir çalışmasında da bu çalışmayla paralel bulgular olarak, 40 yaş altı 87 hastada, duplex scan ile 60 yaş üstü hastalara göre daha iyi arteriyel yanıtlar elde edildi. İntrakorporal enjeksiyon yapılan 23 hastanın daha sonra DIC yapılan 15'inden sadece 6'sında normal veno-oklüziv saptandı, bu da göstermektedir ki ED nedeni olarak non-vasküler etiyolojisi mevcuttur. Diğer taraftan bu 9 hastada belirgin bir venöz sızıntı mevcuttur, bu da veno-oklüziv nedeni güçlendirmektedir. Venöz sızıntının hem genç hem de yaşlı ED'li hastalarda majör neden olduğu gözlemi, bunun niçin olduğu sorusunu gerektirmek-

tedir. Bir teoriye göre, düz kas içeriğindeki azalma venöz sızıntıya yol açar. Bu yaşla ilintili bir durumdur, neredeyse uzun yaşayan her erkekte olur. Yine de korporal düz kas içeriğinde azalmanın başlaması ve herkeste genetik olarak farklıdır. Hayvan ve insan çalışmalarında, klinik olarak belirgin venöz sızıntı oluşmadan önce, korpora içeriğindeki düz kas içeriğinde %15 azalma saptanmıştır. Ereksiyon arteriyel akım ve venöz drenajla ilgili dinamik bir dengedir. Diyabet, hipertansiyon gibi arteriyel hastalık için risk faktörü taşıyanlarda arteriyel akımda azalma olduğundan, ED korporal düz kas içeriğinde %15 lik azalma daha önce klinik olarak semptomatik olmaktadır. Yapılmış 2 plasebo kontrollü randomize çalışmada, normal erektil fonksiyonlu 30 erkeğe oral sildenafil verildi. Sildenafil bu erkeklerde ereksiyonu sağlama ve sürdürme yeteneğini geliştirmediği halde, onların refraktör periyodunu azalttı. Bu etki de tüm PDE5 inhibitörlerinin korporal düz kas relaksasyonu yapmasının sonucudur.

Tüm bu yapılan çalışmaların sonucunda, çıkarılan varsayım; endotelial disfonksiyonun ED'nin majör nedeni olduğu bilgisinin yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bilindiği üzere, çoğu ED konulu çalışma 50 yaş üzeri erkeklerde yapılmıştır. Bu yaş diliminde çoğu hasta diyabet, hipertansiyon gibi yaşla ilintili çeşitli hastalıklara sahiptir. Diyabet ve hipertansiyon sadece ED gelişiminde değil aynı zamanda koroner arter hastalığı gelişimiyle de ilişkilidir. Bu da endotelial disfonksiyon ile impotans ilişkisini göstermede yanıltıcı olmaktadır. Sonuç olarak, 50 yaş üzeri hastalarda yapılan çalışmalar ED gelişiminde korporal düz kas kitlesinin gerçek rolünün ortaya çıkarılmasının maskelemektedir.

Ateroskleroz ve arteriyel hastalıkların göstergesi olan endotelial disfonksiyon, sadece ileri başlangıçlı erektil disfonksiyon (ED) değil ayrıca ED'nin ana nedeni olarak öngörülen, vasküler sistemin ana suçlusu olarak gösterildi. Arteriyel hastalıkların erken başlangıçlı ED boyunca opere edilebilir olduğunu göstermek için, 50 yaş altı 23 ED'li erkek duplex USG ile gözden geçirildi. Anormal arteriyel yanıtlar kriter olarak alındığında, bu özellikteki genç erkeklerin %4-13'ünde anormal arteriyel yanıt görüldü. Bu gözlemler göstermektedir ki penil arter sistemi genç erkeklerde görülen ED'nin majör nedenlerinin etiyolojisinde primer olarak yer almamaktadır.

#### Çeviri

**Dr. İsmail Selvi, Prof. Dr. Halil Başar**

**Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**

# Sinir koruyucu radikal prostatektomili erektil disfonksiyonu olan erkeklerde, penil protez implantasyonu ve oral pde-5 inhibitörü tadalafil tedavisi arasındaki etkinlik ve memnuniyet profilinin karşılaştırılması

Megas G, Papadopoulos G, Stathouros G, Moschonas D, Gkialas I, Ntoumas K.  
BJU Int. 2013 Jul;112(2):E169-76.

Cinsel sağlık ve cinsel fonksiyon, lokalize prostat kanserinden dolayı tedavi gören erkekler için önemli bir yaşam kalitesi belirleyicisidir. Günümüzde klinik lokalize prostat kanserinin tedavisinde retropubik radikal prostatektomi (RRP) cerrahi standart tedavidir. Cerrahi anatomisinin (dorsal venöz kompleks ve nörovasküler demet) daha iyi tanımlenmesi ile RP de birçok etkin modifiye yöntem geliştirilmiştir. PSA öncesi dönemde prostat kanserlilerin sadece %27'si klinik olarak lokalize dönemde tespit ediliyor iken, PSA döneminde bu oran %97-98 olmaktadır. Sinir koruyucu RP erektil fonksiyonu korumak amacıyla yapılmakla birlikte, operasyon sonrası potens oranları yetersiz olup, bir çalışmada %56 olarak rapor edilmiştir.

Genellikle RRP sonrası erektil disfonksiyon oluştuğunda fosfodiesteraz tip5 (PDE5) inhibitörleri ile tedaviye başlanmakta, ayrıca gereklilik halinde intraüretral prostaglandin, intrakavernöz enjeksiyon tedavisi ve vakum kontraksiyon cihazları gibi ikinci basamak tedaviler önerilmektedir. Hasta veya partneri tarafından ikinci basamak tedaviler kabul edilmediği veya etkin olmadığı zaman penil protez implantasyonu tedavi seçimi olmaktadır.

Çalışmanın amacı, sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyonlu erkeklerde, oral PDE5 inhibitörleri ile penil protez cerrahisinin karşılaştırarak sonuçlarını değerlendirmektir.

Ocak 2006 ila Eylül 2009 yılları arasında klinik lokalize prostat kanseri için bilateral sinir koruyucu RRP cerrahisi uygulanmış totalde 174 hasta çalışmaya dahil edildi. PDE5 inhibitörü veya penil protez implantasyonu dışında başka tedavi yöntemi seçen hastalar bu çalışmanın dışında tutuldu. Çalışmaya katılan toplam 174 hastadan, kriterlere uyan 153'ünden 69'u (%45) RRP sonrası 6. ayda ED si olan hastalardı ve bu hastalar erken penil müdahale tedavisine alınmak için planlandı. Biyokimyasal nüks gösterenler ile PDE5 inhibitörü ve penil protez implantasyonu dışında bir tedaviyi seçenler çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 54 hasta

tedavi modalitesine göre iki kola bölündü (Tablo 1), 25 hasta penil protez implantasyonunu (grup A), 29 hasta ise haftada 3 kez 20 mg PDE5 inhibitörü yani tadalafil almayı seçti (grup B). Tüm hastalar preoperatif ve postoperatif 6, 12. ve 24. aylarında Uluslararası Eretil İşlev sorgulama indeksi (İEFF) kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca tüm erkeklerin olası androjen eksikliği sendromu açısından preoperatif total serum testosteron ölçümleri yapıldı. Sonuç ortalamaları 590 ng / dl idi ve hiçbirinde androjen eksikliği saptanmadı. A grubundaki olgularda protez implantasyonu tek bir cerrah tarafından gerçekleştirdi. Tüm hastalara 3 parçalı AMS 700 CX serisi implantlar genel anestezi altında takıldı ve postoperatif üçüncü günde taburcu edildi. Sürekli değişkenler±SD ortalaması ile sunuldu. ANOVA tekrarlayan ölçümleri total İEFF skoru üzerine zaman ve grup (tadalafil ve penil protez karşılaştırma grupları) etkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı. İstatistiksel anlamlılık 0.05 olarak belirlendi ve analizler SPSS istatistik progra-

**Tablo 1.** Hastaların karakteristik özellikleri, komorbiditeleri.

|                              | Cerrahi grup<br>(n=25) | Cerrahi olmayan<br>grup (n=29) |
|------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Yaş (yıl)                    | 59-67                  | 59-66                          |
| Operasyon sonrası            |                        |                                |
| takip süresi (RRP)           | 30 ay                  | 30 ay                          |
| Penil müdahale tedavisi      |                        |                                |
| sonrası takip süresi         | 24 ay                  | 24 ay                          |
| Organik impotansın nedeni    | RRP                    | RRP                            |
| Penil müdahale tedavisine    |                        |                                |
| kadar geçen süre             |                        |                                |
| (tıbbi veya cerrahi)         | 6 ay                   | 6 ay                           |
| Eşlik eden tıbbi hastalıklar |                        |                                |
| Hipertansiyon                | 7                      | 4                              |
| Obezite                      | 4                      | 5                              |
| Hiperkolesterolemisi         | 3                      | 2                              |
| Hiprelidipemi                | 3                      | 3                              |
|                              | *                      | *                              |

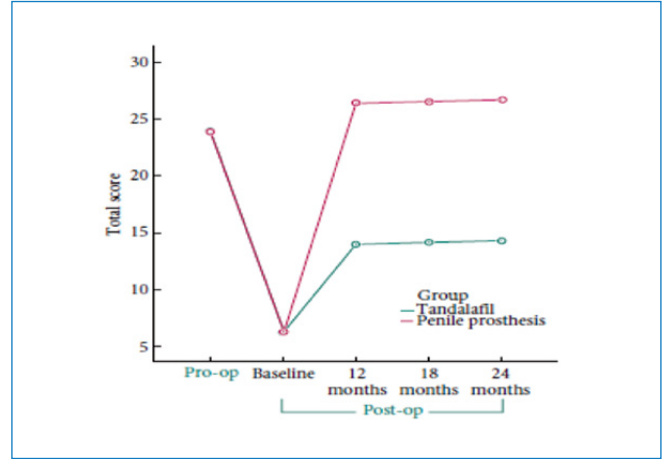
\*Öncesinde PDE-5 inh kullanımı yok.

mı kullanılarak yapıldı (sürüm 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

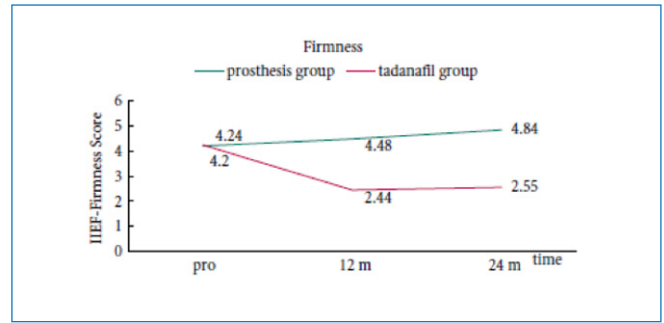
Hastaların takip süresi boyunca IIEF toplam puanındaki değişimler Şekil 1'de gösterilmiştir. Her iki tedavi grubundaki IIEF skorları RP sonrası preoperatif değerlerine göre anlamlı olarak azalmaktaydı. Cerrahi sonrası 12. aydaki IIEF skorları her iki grupta da artmıştı ve 12 ile 18 aylık IIEF skorları karşılaştırıldığında ise değişmeden kaldığı görüldü. İki yıllık ile 18 aylık sonuçları karşılaştırıldığında IIEF skoru ile ilgili değişiklikler benzerdir. Genel olarak, cerrahiden hemen sonra ilk ölçüm noktasından 2 yıla kadarki (Şekil 1) ortalama değişim her iki grup içinde anlamlı ve penil protez grubunda daha fazla idi ( $20.4 \pm 1.3$  karşı  $8.1 \pm 2.4$ ,  $p < 0.001$ ). Bu sonuç, iki grup arasındaki spesifik zaman noktaları karşılaştırıldığı zaman da doğrulanmıştır.

Çalışmada ayrıca IIEF'nin ayrı ayrı etki alanlarındaki (sıklık, sertlik, penetrasyon kabiliyeti) ortalama skor değişimlerinde de, protez grubu lehine anlamlı farklılık gözlemlendi (Şekil 2-3). Sertlik etki skoru değişimi 24 aylık takipte protez grubunda 4.84, tadalafil grubunda 2.55 (%45'lik bir fark), sıklık değeri değişimi sırasıyla 4.88 ve 2.86 (%40 lık fark) ve penetrasyon yeteneğindeki değişim ise sırasıyla 4,64 ve 2,51 (%42.6 lık fark) idi.

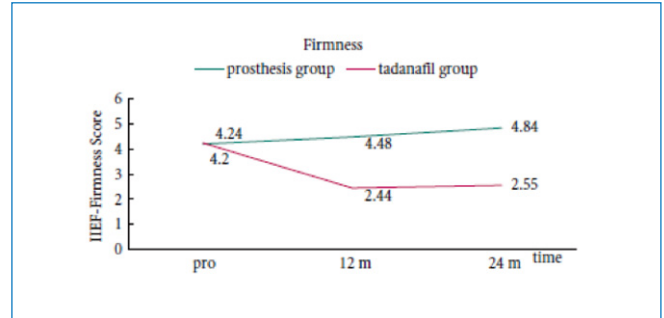
ED, RP sonrası hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir komplikasyondur. RP'li hastalardaki yaşam kalitesi değerlendirmesinde en olumsuz komplikasyonun cinsel işlev bozukluğu olduğu saptanmıştır. Deneyimli cerrahların (> 1000 olgu) uyguladığı RP sonrası ED oranları %40 ila %86 arasında değişmektedir. RP yapıldıktan sonraki 12-18 aylık erken nöropraksi döneminde, erektil aktivite mümkün değildir ve penil hipoksi sonucu küçük damarlarda oluşan fibrozis, ereksiyon kapasitesinde düşüşe yol açar. Sinir koruyucu RP sonrası erektil disfonksiyonlu hastaların %20 ila 80'nin de penetrasyon için yeterli sertlik elde edilemez. Sinir koruyucu RP sonrası ED için mevcut birinci basamak tedavi, ağızdan PDE5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) gibi farmakolojik ajanlardır. İkinci basamak tedavide ise, prostaglandin E1 (alprostadi), düşük doz Trimix (alprostadi, papaverin), Bimix ile genellikle haftada 3 kez yapılan intrakavernöz enjeksiyonlar ve halkasız 5-10 dakika süreyle günlük vakum cihazı (VCD) gibi metodlar bulunmaktadır. Penil protez implantasyonu diğer tüm tedaviler başarısız olduğu zaman ve genellikle erektil disfonksiyon tanımlandıktan 1 yıl sonra 3. basamak tedavi olarak sunulmaktadır. Geciken tedavilerin bildirilen oranlarına bakıldığında, erken müdahalenin potansiyel bir



Şekil 1. Tadalafil ve penil protez grubunda izlem süresince Eretil Disfonksiyon (İEFF) toplam puanındaki değişimler.



Şekil 2. Sertlik ortalama değişimi.



Şekil 3. Penetrasyon yeteneği ortalama değişimi.

avantajı olduğu görülür. İster IC enjeksiyon, ister vakum, intraüretral alprostadil veya oral PDE5 inhibitörü olsun, konservatif ertelenmiş tedavilerin en önemli dezavantajları uzun dönem tedavi başarılarının belirsizliğidir. Hastaların tedaviye bağlı kalamama oranları 1. yıl sonunda oldukça yüksektir ve 5 yıllık takiplerinde de oldukça az veri elde edildiği görülmektedir.

Bu nedenle, önünde 10-15 yıllık cinsel aktif dönemi bulunan genç hastalarda RP sonrası ED için kalıcı çözüm yoktur. Mükemmel uygulanmış bilateral sinir koruyucu RP

teorik olarak gerçek çözümü sunmakla beraber halen bunun çok uzağındayız. Ayrıca, erken PDE5 inhibitörü tedaviler minimal ile orta derece arasında fayda sağlamaktadır. Bu fayda vajinal penetrasyon göz önüne alındığında %20 derecesindedir. IC enjeksiyon ile sildenafil kombinasyonu erken seksüel birleşme, hasta memnuniyeti, spontan ereksiyonların daha erken dönüşü ve potansiyel olarak vajinal penetrasyon için yeterli doğal ereksiyonları kolaylaştırır. Bununla beraber 9 aylık sonuçlar vajinal penetrasyon açısından halen marjinaldir. Tedavi motivasyonu yüksek hastalar bile, 6 ay sonrasında %50 enjeksiyon tedavisine devam etmek istememektedir.

Bu çalışmada uzun yarı ömrü ve tedaviye bağlı kalma oranlarının yüksekliği nedeni ile tadalafil tercih edilmiştir. RP sonrası optimal dozu belli olmamakla beraber günlük kullanımın gerekliliği sorgulanmaktadır. Sonuç olarak bu çalışmada haftada üç kez tadalafil verilmiş ve bu maliyet ve yan etkileri düşürmüştür.

Bu çalışmada cerrahi sonrası PDE5 inhibitörünü 6.ayda kullanmamız, “kullanılmayan organlar kaybedilir” argümanı nedeni ile tartışılabilir. Ancak, deneysel çalışmalarda PDE5 inhibitörlerinin düz kas apoptozu ve fibrozisini önlediği gösterilse de, penil rehabilitasyonun insanlardaki yararlılığı standart protokollerin (tedavi tipi, başlangıç zamanı, tedavi süresi ve doz) olmaması nedeni ile ispat edilememiştir. RP sonrası nöropraksi periyodunda, tedaviye kısmi veya tam yanıtızlığa sebep olan kavernoza fibrozis, penil küçülme ve venöz kaçak oluşabilir. Ancak, çalışmanın amacı tadalafil ve penil protezi karşılaştırmaktır. PDE5 inhibitörlerini erken başlatarak IIEF skorlarında tadalafil grubunda biraz yükselme olacağı fakat protez grubunda düşük kalacağı speküle edilmiştir.

Günümüzde penil protezin kendisi ile ilgili komplikasyonlar azalmıştır. Protezler arasında 3 parçalı şişirilebilir protezler en yüksek hasta memnuniyeti (%90) ve en dü-

şük mekanik revizyon oranları (5 yılda %90, 15 yılda %60) sağlamaktadır.

Protez implantasyonu sonrası enfeksiyon oranları %1,7 ile %1,8 arasında değişmektedir ve yerleştirme yönteminde etkilenmemektedir. Bu çalışmada enfeksiyon görülmemiştir ve muhtemel nedenleri erken implantasyon ve kısıtlı hasta sayısıdır. Bununla beraber AMS inhibizon’un minosiklin ve rifampisin içeren yüzeyi bakteriyel üremeyi azaltarak enfeksiyon oranını düşürmüş olabilir. Carson ve ark. inhibizonla kaplı protezlerde 2261 hastada %0,28 enfeksiyon oranı bildirmişlerdir. Bu nedenle bu grupta bu tip protez kullanmak mantıklı görülmektedir.

Erken tedavinin bir diğer olası avantajı ise hastaya olabilecek psikolojik etkisidir. Genç hastalarda seksüel bozukluklar daha fazla olumsuz etkiye sahiptir. Bu olumsuz etkiler anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesinde ciddi düşüştür. Ayrıca seksüel partnerin stresi yaşam kalitesinin düşüşüne sebep olabilir. Gecikmiş tedavilerde, birçok hasta sekse olan ilgilerini kaybetmekte ve 3. basamak tedavilere başlamamaktadır. Bir çok aşamadan geçip protez önerilen hastalar ortalama 2-4 yıllık cinsel yaşam kaybı yaşamaktadır.

Sonuç olarak, ED için bilinen tedavilerin çoğu uzun dönem etkinliğe sahip değildir. Hastalar ilk yıl içinde yüksek oranda bu tedavilere bağlı kalamamaktadır ve 5 yıllık data çok azdır. Her iki tedavi yönteminin etkinlik ve tatmin oranları kabul edilebilir düzeydedir. Fakat, ereksiyon sıklığı, sertliği, penetrasyon yapabilme, devam ettirebilme ve ereksiyon güveni açısından protezler oral tedaviye üstündür. RP Sonrası ED için erken penil girişim tüm hastalar için gelecekte umut vaat eden bir yöntemdir.

#### Çeviri

**Dr. Aykut Başer, Prof. Dr. Sadettin Eskiçorapçı**  
**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli**



## Prostat kanseri nedeni ile tedavi edilen erkeklerde radyoterapi ile cerrahinin üriner, sindirim ve cinsel fonksiyon sonuçlarının uzun dönem farkları

Ellet JD, Rosoff JS, Prasad SM.

Asian J Androl 2013; 15: 443-444.

Klinik olarak sınırlı prostat kanserinde hem cerrahi hem de radyoterapi, uzun dönem kanser bağımlı sağkalımda artış göstermişlerdir. Her ikisi de kanser tedavisinde uygun tedaviler olduklarını göstermişlerdir. Bu noktada soru yaşam kalitesi ve fonksiyonel sonuçlar üzerindedir.

Bugün için bu iki yöntemi uzun dönem fonksiyonel sonuçları açısından tavsiye ya da karar konusunda karşılaştıran randomize prospektif bir çalışma yoktur. Resnick ve ark.'nın radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapinin (RT) kontinans, erektil fonksiyonlar, sindirim fonksiyonlarını karşılaştıran çalışması bu konudaki sınırlı sayıdaki çalışmalardan biridir.

PSA ile prostat kanseri tanısı konulan hastaların 2, 5, 15 yıllık erektil disfonksiyon, inkontinans, barsak fonksiyon bozukluğu oranları karşılaştırıldı. RP olan hastalarda 2 ve 5. yıllarda inkontinans ve erektil disfonksiyon oranları radyoterapiye oranla daha fazla olmakla birlikte 15. yılda RT ile benzer sonuçlara sahiptir. Daha spesifik yaklaşırsak, RP'de inkontinans RT'ye göre aşağı yukarı 5 kat daha fazla geliyor ve ilk aşama tedavide kısa ve orta dönem tedavide erektil disfonksiyon 3 ve 1/2 kat daha fazla geliyor. Barsak fonksiyon bozukluğu RT'de 2. ve 5. yıllarda daha fazla olmakla beraber, 15. yılda RP'den farkı yoktur.

Bununla birlikte yazarlar, inkontinans ve erektil fonksiyonun primer tedaviden bağımsız olarak zamanla kötüleştiğini belirtmektedirler. 15 yıllık takipte erektil disfonksiyon (ED), RP grubunda %87 ve RT grubunda %94 olmakla beraber toplamda %40 hastada bu sıkıntıya neden olmuştur.

Kontrol grubu ayırmak mümkün olmadığı için seksüel fonksiyonların yaşa bağımlı mı yoksa tedavi bağımlı mı azaldığını araştırmak zordur. Kısa dönem çalışmalarda RP uygulanan hastalarda seksüel ve üriner fonksiyonlarda aynı yaş grubu ile karşılaştırıldığında büyük düşüş izlenmiştir, fakat tedavisiz kontrol grubu mevcut değildir.

Hastalara tedavi tavsiyesinde bulunurken seksüel, üriner ve barsak fonksiyonlarını da göz önünde bulundurmalıyız. Bu nedenle, 15 yıllık genel oranlar benzer olmakla beraber, erektil ve üriner fonksiyonların eğri altında kalan

kümülatif farkları karşılaştırılmalıdır. Her bir alan için göreceli risk hesaplanıp bu değerlerle hastalara tavsiyede bulunmak gerekir ancak bunlar sağlanamamaktadır. Robot yardımlı laparoskopik RP, prostat kanserinde primer tedavidir. Robot yardımlı laparoskopik RP'yi az uygulanan merkezler bu açıdan önermezken çok uygulanan merkezler seçenekler arasında bulunması gerektiğini, kısa dönem kontinans ve seksüel fonksiyona etkisini tahmini olarak tarif etmektedirler. Ek olarak RT görüntü modülasyonunun eklenmesi, RT tedavi seçeneğinde toksisiteyi azaltmakta ve erektil, üriner ve barsak fonksiyonları üzerine daha az negatif etkisi olmaktadır.

Prostat kanseri tedavisini takiben herhangi bir yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde, klinik önemsiz kanserlerin aşırı tanı ve tedavisinin tartışılması yararlıdır. Yüzde 10'un altında hastada Gleason  $\geq 8$  ya da 1/3 hastada PSA > 10 ng/ml üzerinde tespit edilmiştir. Gleason Skoru 6 olan bazı hastalarda metastaz potansiyeli azaldığı yönünde artmış görüş vardır. Bu çalışmayı göz önüne aldığımızda aktif izlem, düşük tümörlü hastalarda uygun seçenektir ve tedaviye bağlı yaşam kalitesi gibi sorunları minimize etmektedir. Tedaviden en fazla fayda görecektir hastaların seçimi tedavi bağımlı seksüel, üriner, barsak sorunlarını anlamlı olarak azaltacaktır. Prostat kanseri uluslararası aktif izlem proje araştırması (PCAIASP), aktif izlem için en geniş hasta gözlem grubuna sahiptir. Sonuçları, izlemin kanser tedavisinden ödün vermemek şartıyla uygulanabilir bir tedavi stratejisi olduğu yönündedir. Takipte PSA kullanılarak progresyon riski gelişenlerde tedavi değiştirilmektedir.

Bu yayını sınırlayan birçok nokta bulunmaktadır. Bütün prostat kanseri çalışma sonuçlarında kritik nokta tedavi sonrası 6 ayda hastalara bazal seksüel, üriner ve barsak fonksiyonlarının hatırlatılmasıdır. Veriler tahminlerin zaman içinde olası değişimini gösterirken cerrahi geçirenlerde kontinans ve erektil fonksiyon gibi yaşam kalitesi sorunları radyoterapi alanlara göre daha sıktır. Çalışma grupları hastalığın şiddetine göre ayarlanırken, sonuçlar

bu parametrelere göre sınıflanamıyor. Bununla beraber, bu çalışmanın sonuçlarından biri geçen zamanla erkeklerde seksüel ve üriner fonksiyon gerilememektedir. Bu durum tedavi edilmeyen kontrol grubu ihtiyacını vurgulamaktadır.

Sonuç olarak takip seçeneğinde kayıplar ve tamamlanmamış veriler bir başka eksik taraftır. Yazarlar, sonuçlara ulaşmak için kompleks tahmin modelleri oluşturmakta fakat randomize olmayan hasta kayıpları tahmin edileme-

mektedir. Ölümler ve takip esnasındaki kayıplar örneklerin yeterliliğini azaltmaktadır.

Bu çalışma, prostat kanserinde uzun dönem takipte RP ve RT tedavisi sonrası erektil, üriner ve barsak fonksiyonları hakkında önemli bakış açıları sağlamaktadır.

#### Çeviri

**Dr. Serhat Özgün, Uzm. Dr. Fatih Hızlı**

**Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**



# Bir transforming growth factor- $\beta$ 1 antagonist peptid olarak p144'ün sildenafil ile sinerjisi ve diyabetik ratlardaki kavernoza fibrozisin iyileşmesi yolu ile erektil cevabın artışı

Wen J L, Hao W, Juan Z, Bao L, Jun Z.

J Sex Med 2013; 10: 2942–2951.

Diyabetli hastalar, ciddi erektil disfonksiyon (ED) sergilerler ve oral fosfodiesteraz tedavisine cevapları yetersizdir. Korpus kavernozaumdaki kollajen artışının ve düz kas miktarındaki azalışın diyabete bağlı ED mekanizmasındaki önemi ve transforming growth faktör- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) in korpus kavernozaumdaki yapısal değişikliklerden sorumlu etkin fibrotik bir faktör olduğu ileri sürülmüştür.

Bu çalışmada diyabetik ED de TGF- $\beta$ 1'in ve alt yollarının aktive olup olmadığını, TGF- $\beta$ 1 ve alt yollarının aktivasyonu ile kavernoza yapılarıdaki anormalliklerden dolayı PDE5 in azalmış etkisinden sorumlu olup olmadığını ve erektil cevapta sildenafil ile P144'ün sinerjik etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Sekiz haftalık 250-290 gr ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley ratları beş deneysel gruba randomize edildiler. 1-Normal kontrol grubu, 2-Diyabetik grup, 3-P144 ile tedavi edilen diyabetik grup, 4-Sildenafil ile tedavi edilen grup ve 5-Sildenafil ve P144 kombinasyonu ile tedavi edilen diyabetik grup.

Diyabet intraperitoneal tek doz 50 mg/kg streptozotocin ile uyarılırken kontrol grubuna 0.1 mol/L, pH 4.5 citrate buffer solüsyonu verildi. Altı hafta diyabet indüksiyonundan sonra her bir grup sırasıyla 4 hafta boyunca tedavi aldı. Bundan sonra bütün sıçanlara erektil fonksiyon değerlendirmesi yapıldı.

Kavernöz sinir uyarılmasına cevaben intrakavernözal basınç (ICP) ve ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) erektil fonksiyon değerlendirilmesinde kullanıldı. Erektil cevabın değerlendirilmesinden sonra kavernozaometri uygulandı.

Histolojik ve immunohistokimyasal analiz düz kas/kollajen oranının ve korpus kavernozaumdaki düz kas içeriğinin kontrol grubuna göre tedavi edilmemiş ratlarda

önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. P144 ile tedavi edilen diyabetik ratlardaki düz kas/ kollajen oranı ve düz kas içeriği kontrol grubu seviyelerine ulaşamamasına rağmen anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sildenafil ayrıca bu değişikliklerde önemli ilerlemeler sağlamış fakat bu etki P144 dekenden düşük kalmıştır. Kombine tedavi bu histolojik değişikliklerde sinerjik etki sağlamıştır.

Bu çalışmanın asıl bulgusu diyabete bağlı ED de sildenafilin düşük etkisinin en azından kısmen korpus kavernozaumdaki yapısal anormallikten kaynaklanan venöz kaçakta sildenafilin zayıf supresif etkisinden kaynaklandığıdır. Sildenafil ya da P144 tek başına, diyabete bağlı ED tedavisinde yetersizdir ve bu ikisinin kombinasyonu yapısal bütünlük için en iyi tedavi etkisini sağlar. Kombinasyon tedavisinde amaç kan girişini arttırmak ve kavernoza düz kasları gevşeterek venöz kaçağın azaltılması ve eş zamanlı yapısal bütünlüğü devam ettirmek olmalıdır.

Sonuç olarak; korpus kavernozaumdaki TGF- $\beta$ 1 in ve onun Smad ve non-Smad sinyal yolağı aşırı aktivasyonu kavernoza fibrozis ve CVOD nedeni ile diyabete bağlı ED nin patogeneğinde rol alır. Sildenafil bu moleküler ve histolojik olayları bastırmak için düşük etkili kalmıştır ve P144 ile kombinasyon tedavisi bu değişimleri etkili bir şekilde düzeltmiştir. Bu sonuçlar diyabet ile uyarılmış ED ve patofizyolojiyi anlamamıza sağladığı katkının yanı sıra ileri tedavilerin geliştirilmesine yeni bir bakış açısı sağlayacaktır.

## Çeviri

**Uzm. Dr. H. N. Göksel Göktuğ,**

**Prof. Dr. M. Abdurrahim İmamoğlu**

**SB Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,**

**Üroloji Kliniği, Dışkapı, Ankara**

## Alerjik rinit ve erektil disfonksiyon riski – Ülke çapında toplum temelli bir çalışma

Su VY, Liu CJ, Lan MY, Chen YM, Su KC, Lee YC, Chen TJ, Chou KT.  
*Allergy*. 2013 Apr; 68(4): 440-5.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım başta olmak üzere kronik inflamatuvar hava yolu hastalıklarının erektil disfonksiyon (ED) ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Kronik inflamatuvar hava yolu bozukluklarından biri olan Alerjik rinit (AR) öncelikle burun ile ilgilidir. AR'in sadece local bir hastalık değil aynı zamanda ürettiği inflamasyonun sistemik olarak da yayıldığını gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Buna ek olarak, AR'te de görülen lökotrien, imünoglobulin E (IgE) ve mast hücreleri gibi inflamatuvar mediatörler ve hücrelerin ED oluşumu için uygun olan ateroskleroz sürecinde rol aldığı bildirilmiştir. AR'li hastaların seksüel aktivitelerinin araştırıldığı iki çalışma olup bu çalışmalar örneklem büyüklüğünün küçük olması, kontrol grubunun olmaması, eşlik eden hastalıklar ve ilaçlar hakkında bilgi eksikliği nedeniyle eleştirilmiş ve AR ile ED arasındaki ilişkiyi göstermede zayıf kalmışlardır. Bu çalışma da AR'in ED gelişiminde rol oynayabileceği hipotezi kurulmuştur ve AR ile ED arasındaki ilişkinin araştırılması için ülke genelinde toplum temelli bir çalışma yapılmıştır.

Çalışma 1 Ocak 2000 - 31 Aralık 2008 tarihleri arasında 18-55 yaş arası yeni AR tanısı almış 64.059 erkek hasta ve AR tanısı olmayan (kontrol grubu) 64.059 kişi olmak üzere toplam 128.118 kişiyle yapılmıştır. Deney grubu ve kontrol grubu arasında yaş, eşlik eden hastalıklar ve ilaç kullanımı açısından fark bulunmamıştır. 2000 yılından önce AR öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır. Hem deney hem kontrol grubunda çalışma öncesi ED olanlar, çalışma öncesi ve süresince spinal kord yaralanması veya kanser hastalığı geçirenler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalış-

ma öncesi hem AR'i olan grup hem de kontrol grubu ED gelişimine neden olan risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Her iki grup da hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı aritmi, astım, KOAH, kronik böbrek hastalığı, iskemik inme ve hiperlipidemi gibi hastalıkların varlığı, anjiyotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri, beta-adrenerjik blokerler ve statin kullanımı açısından incelenmiştir. Üroloji kliniğine gitme sıklığı ED'nin tanılanma oranını artırdığı için değerlendirme kapsamına alınmıştır.

Deney ve kontrol grubu yaş ortalamaları  $34.25 \pm 10.62$  yıldır. AR grubunun üroloğa gitme sıklığı AR olmayanlara anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. Ortalama  $5.82 \pm 2.55$  yıl takip edilen olgulardan AR grubunda kontrol grubuna göre ED daha fazla görülmüş ve gelecekte de AR olanların ED açısından daha fazla risk taşıdığı saptanmıştır. Çalışmada çok değişkenli analiz sonucunda AR ile ED gelişimi ilişkili bulunmuştur. AR'in ED gelişimini 2.37 kat arttırdığı belirlenmiştir. AR için kliniğe gidilme sayısı ile ED gelişme riskinin arttığı görülmüştür. Dört haftadan daha uzun süre ilaç tedavisine ihtiyacı olan AR'li hastalarda risk daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak AR, ED gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olabilir ve bu risk AR şiddetiyle doğru orantılı olarak artış gösterebilir.

### Çeviri

**Yrd. Doç. Dr. Havva Sert, Doç. Dr. Dilek Aygün**  
**Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu**

# Hayvanlarla cinsel ilişki (SWA) – Davranışsal özellikler ve penil kanser ile olan olası ilişki: Çok merkezli çalışma

Zequi SC, Guimaraes GC, Fonseca FP, Ferreira U, Matheus WE, Reis LO.  
J Sex Med. 2012; 9: 1860-7.

Penil kanser (PC) gelişmiş ülkelerde nadir olmakla birlikte yoksul bölgelerde sık karşılaşılan bir malignitedir. PC için risk faktörleri kötü hijyen, yoksulluk, kronik balanoprepisyum irritasyonu, premalign penil lezyonlar ve sigara kullanımı olarak bilinmektedir. HPV (Human Papilloma Virüs) enfeksiyonu PC vakalarının yaklaşık yarısına eşlik etse de PC'deki rolü açıkça belirlenememiştir. PC'de çok eşliliğin ve diğer cinsel yolla bulaşıcı hastalıkların rolü de tam olarak anlaşılamamıştır. Uzun zamandır bilinen fakat tıbbi literatürde yer almayan hayvanlarla cinsel ilişki (SWA) insan ürolojik hastalıkları için bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Sunulan bu çalışmada hayvanlarla cinsel ilişkinin (SWA) klinik ve demografik verilerle karakteristikleri ve PC'deki rolü incelenmiştir. Buna göre 2009 ve 2010 yılları arasında 16 üroloji ve onkoloji merkezinde yapılan görüşmelerde 118 PC hastası ve 374 sağlıklı kontrol grubunun kişisel ve seksüel alışkanlıkları değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile PC grubunun yaşları homojen olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) öyküsü, penil premalign lezyonlar (Queyrat's eritrolplazisi, Bowen hastalığı, liken skleroz, balanitis kserotika obliterans, kronik balanit), fimozis, sünnet, seksüel partnerlerin sayısı, sigara alışkanlıkları ile hayat kadınlarıyla cinsel ilişki hikayesi ve SWA durumları karşılaştırılmıştır.

Değerlendirilen olgular içinde toplam 171 bireyde (%34.8) SWA tespit edilmiştir. SWA, PC hastalarında (%44.9) kontrol grubuna göre (%31.6) ve CYBH öyküsü olan bireylerde olmayanlara göre (%56.7 ve %43.3) daha yaygın olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan olguların %80.1'i sünnetsizdi. Sigara içme oranı (%70.3 ve %45.7), fimozis varlığı (%67.8 ve %14.4), hayat kadınlarıyla cinsel ilişki oranı (%73.7 ve %63.9) ile premalign lezyon varlığı ve SWA oranının PC grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. PC grubunda, premalign lezyonların oranı %30.1 iken bu oran kontrol grubunda %4.7 olarak tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). SWA bildirilen bireylerde hayat kadınlarıyla cin-

sel ilişki (%79.5 ve %59.2;  $p<0.001$ ) daha fazla rapor edilmiştir. Yine bu bireylerin SWA rapor edilmeyenlere kıyasla daha fazla seksüel partnere (%64.3 ve %44.8;  $p<0.001$ ) sahip oldukları tespit edilmiştir. SWA bildirilen bireyler arasında sigara içme oranı %56.7 iken SWA bildirilmeyen bireyler için %48.6 idi. İlk ve son SWA epizodunda ortalama yaşlar sırasıyla 13,5 yıl ve 17,1 yıl idi. İnsanlarla ilk cinsel ilişkide SWA bildirilen ve bildirilmeyen bireyler için ortalama yaşlar sırasıyla 16,3 yıl ve 16,7 yıl idi. Yaşam boyu tek bir SWA epizodu, değerlendirilen tüm bireylerin %14'ü tarafından bildirildi. SWA epizodları ayda iki kez (%17), aylık (%15.2), haftalık (%10.5), haftada 3 kez (%10), haftada 2 kez (%9.4), günlük (%4.1) ve iki günde bir (%5.3) sıklığında bildirilmiştir. SWA davranışının süresi 34 bireyde bir yıldan daha az, (%19.9), 137 bireyde (%80.1) 1 ile 26 yıl arasında değişmekteyken bir ile 5 yıl arasındaki süreçler 101 bireyde (%59) bildirilmiştir. Toplam 36 bireyde (%21.1) ise 5 yıldan daha fazla SWA tanımlandı. SWA sıklık periyodunun uzun dönem SWA ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bireysel SWA periyotları PC ile ilişkilendirilmedi. Yüksek SWA periyodu PC hastalarının %78'inde ve kontrollerin %68.1'inde bildirildi. Uzun dönem SWA (>3 yıl) PC hastalarının %64'ünde ve kontrollerin %46,6'sında bildirildi. Kişilerin %62'sinin bir kaç hayvan ve %38'inin ise her zaman aynı hayvanı kullandığı belirlenmiştir. Kişi başına düşen hayvan sayısı 1 ile 7 arasında değişmektedir. En sık sözü edilen hayvan türleri kısıraklar ( $n=80$ ) olarak bildirilirken ardından eşekler ( $n=73$ ), katırlar ( $n=57$ ), keçiler ( $n=54$ ), tavuklar ( $n=27$ ), buzağılar ( $n=18$ ), inekler ( $n=13$ ), köpekler ( $n=10$ ), kuzular ( $n=10$ ) ve domuzlar ( $n=6$ ) ile diğer türler ( $n=3$ ) olarak bildirilmiştir. SWA bildirilen 171 erkeğin 50'sinde PC olduğu belirlendi. Bu erkeklerde, PC ile hayvanların sayısı ve türleri arasında hiçbir ilişki saptanmadı. Predominant PC histolojisi squamoz hücreli karsinom olarak saptanmıştır (%50.8 iyi diferansiye, %29.6 orta diferansiye ve %11 undiferansiye). Çalışma esnasında PC tanısı almış bireylerin 89'u (%75.4) hastaliksız yaşarken, 29 hastada (%25.6) kanser

mevcuttu. SWA davranışının penil kanserin histolojik tipi, derecesi, tedavi şekli, evresi ya da klinik durumla anlamlı ilişkisi yoktu. Tek değişkenli analiz sonucunda PC için risk faktörleri fimozis, premalign lezyonlar, sigara kullanımı, SWA ( $p=0,008$ ), ırk ve hayat kadınlarıyla cinsel ilişki olarak ortaya konulmuştur. Çok değişkenli analizlerde ise fimozis, premalign lezyonlar, sigara kullanımı ve SWA PC için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.

SWA eski çağlardan beri bilinen bir durum olup bir çalışmada Amerika'lının %8'inin SWA deneyimine sahip olduğu ve düşük entellektüel seviyesi olan genç çiftçiler arasında yaygın olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda SWA'nın basit bir fenomenden ziyade nevroz yada psikozun bir yansıması olduğu da belirtilmiştir. Kırsal alanlarda erkek çocuklar hayvanlarla birlikte yaşadıkları için, cinsel temas imkanını kolay bulduğundan çalışmadaki her iki grup da kırsal alanda yaşayan bireylerlerden oluşturulmuştur. Buna karşın son bir kaç dekattır erken yaşlarda artan cinsel serbestlik nedeniyle hayvanlarla cinsel teması oranının giderek azaldığı belirtilmektedir.

Bu çalışmanın sonucunda kurulan hipoteze göre SWA'nın bir mikrotravma sonucunda yabancı genital mu-koza ile penil dokuların temasına neden olduğu ve insanlar için antijenik ve karsinojenik olabilen hayvanların anogenital sekresyonlarına maruz kalındığı düşünülmüştür. Bu durum kronik irritasyon süreci ve takiben displaziye neden olmaktadır. Penil yaralanmalar, yırtıklar, abrazyonlar ve balanitin PC riskini artırdığı bilinmektedir. SWA katılımcılarının %14'ü premalignitelere sahipti ve kişilerin çoğunluğu sünnetsizdi ya da yaşamlarında sonradan sünnet olmuştu. Bu durum kötü hijyen, fakirlik ve HPV enfeksiyonu gibi PC

gelişimi için potansiyel oluşturabilen diğer çevresel PC risk faktörleriyle ilişkilidir. SWA'nın PC ile CYBH arasında ilişkisi SWA uygulayıcısının yaşam şeklini yansıtmaktadır. SWA bildirilen kişilerde hayat kadınlarıyla cinsel ilişki, seksüel partner sayısı ve CYBH SWA bildirilmeyen kişilerden daha fazla idi.

Bu çalışmadaki popülasyonda uzun süreli ve devamlı SWA maruziyeti, penil mikro travmaları artırarak dış çevredeki enfeksiyöz ajanlara maruziyeti kolaylaştırmaktadır. Çalışmalar tümör hücrelerinin aynı türlerle birlikte memeli konaktan bir diğerine aktarılabilirdiğini gösterirken, kanserin de bulaşıcı hastalık gibi aktarılabilirdiği tahmin edilmektedir. PC atlarda sık olsa da hayvanlar ve insanlar arasında malignensi göçü bildirilmemiştir.

SWA, PC için risk faktörüdür ve seksüel hastalıklarla ilişkilendirilebilir. SWA ile diğer mümkün olan nozolojik bağlantıları test etmek için farklı popülasyonlarda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek prevalansı ile PC ve belki de CYBH için risk oluşturması nedeniyle SWA ile ilgili ciddi bilimsel yaklaşımlara ihtiyaç vardır. SWA'yı ortadan kaldırmak için girişimler dikkate alınmalıdır. Sağlık kampanyaları düzenlenerek hedef nüfustaki SWA'nın azaltılması teşvik edilebilir. Etik açıdan uygunluğu tartışmalı olmasına rağmen aşırı dirençli durumlarda, prezervatif kullanımı ya da diğer bariyer yöntemleri bu cinsel seçeneğin risklerini en aza indirmek için önerilebilir.

#### Çeviri

**Dr. Yusuf Gençten, Doç. Dr. Fikret Erdemir**  
**Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,**  
**Üroloji Anabilim Dalı**

# Ejakülator kanal obstrüksiyonlarında tanı ve cerrahi yöntemler

Op. Dr. Ahmet Karakeçi<sup>1</sup>, Doç. Dr. Fatih Fırdolaş<sup>2</sup>, Prof. Dr. İrfan Orhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Elazığ Harput Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Elazığ

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ

## Özet

Obstrüktif infertil erkeklerin yaklaşık %5'inde belirlenen ejakülator kanal patolojileri, doğumsal ve edinsel patolojiler olarak iki şekilde incelenebilmektedir. Doğumsal patolojiler orta hat ve lateral yerleşimli kistleri, ejakülator kanal atrezisi ve stenozunu içerirken, edinsel patolojiler enfeksiyon sonrası taş veya kalsifikasyonlara, cerrahi ve üretral girişimlere bağlı olarak gelişir. Son yıllarda kullanılan yeni tanı teknikleriyle birlikte, özellikle distal ejakülator kanal patolojilerinin beklenenden daha sık olduğu ortaya konulmuştur. Patognomonik bir fizik muayene bulgusu olmayan ejakülator kanal obstrüksiyonlarının tanısında semen analizi önemli yer tutmaktadır. Özellikle komplet obstrüksiyonlarda düşük volümlü, asidik azoospermi tipiktir. Parsiyel ve fonksiyonel ejakülator kanal obstrüksiyonlarında semen parametreleri azoospermiden normospermiye kadar geniş bir profil gösterebilmektedir. Tarihsel olarak ejakülator kanal obstrüksiyonu tanısında vazografi altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmıştır. Ancak günümüzde, kolay uygulanması ve sağladığı avantajlar nedeniyle tanı da ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi transrektal ultrasonografidir (TRUS). Buna rağmen, erkek infertilitesinin düzeltilebilir patolojilerinden olan ejakülator kanal patolojilerinin altın standart tanı yöntemi halen belirlenmemiştir. Bu nedenle yeni tanı yöntemleri ve daha az invazif tedavi modellerinin geliştirilmesi, güncel ürolojinin araştırma konularındandır. Ejakülator kanalın obstrüktif patolojilerinde standart tedavi, transüretral ejakülator kanal rezeksiyonudur (TURED). Erkek reproduktif boşaltım kanallarında peristaltizmi bozarak ve atonik obstrüksiyonlara neden olarak, parsiyel veya fonksiyonel ejakülator kanal obstrüksiyonuna yol açabilecek patolojilerin tedavisi için etkili bir tedavi yöntemi henüz belirlenmemiştir. Bu tür patolojiler için ortaya konulacak yeni ve etkili tedavi yöntemleri ile birçok idiyopatik infertilite patolojisi tedavi edilebilecektir.

## Giriş

Azospermik infertil erkeklerin yaklaşık %40'ında belirlenen obstrüktif infertilite, erkek reproduktif traktın herhangi bir yerindeki obstrüksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır (1). Reproduktif traktın proksimal kısmında belirlenecek obstrüksiyonların tanısı ve mikro cerrahi tekniklerle tedavisi, erkek infertilitesinin iyi tanımlanmış patolojileri arasındadır. Ancak reproduktif traktın distal kısmındaki patolojilerin tanı ve tedavisi yeni araştırma konularıdır. Komplet ejakülator kanal obstrüksiyonları erkek infertilitesinde %1'den daha az oranlarda saptanmaktadır. Ancak transrektal ultrasonografi (TRUS), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sintigrafi gibi güncel, minimal invazif tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla, parsiyel ejakülator kanal obstrüksiyonlarının infertil erkeklerin yaklaşık %5'inde belirleneceği bildirilmektedir (2-4). Erkek infertilitesinde beklenenden daha sık saptanan bu patolojilerin halen altın standart tanı yöntemi belirlenmemiştir. Ayrıca güncel olarak transüretral ejakülator kanal rezeksiyonu (TUR-ED) ile tedavi edilen bu mekanik obstrüktif patolojilerin yanında, olası fonksiyonel obstrüksiyonların tedavi modelleri de deneysel olarak değerlendirilen konulardır. Sonuçta distal obstrüktif patolojilerin yeni tanı yöntemleri ve daha az invazif tedavi modellerinin geliştirilmesiyle, idiyopatik olarak tanımlanan büyük bir infertil hasta grubunda fertilité sağlanmış olacaktır.

## Anatomi ve embriyoloji

Ejakülator kanallar, veziküla seminalislerin medialde vaz deferens ampullası ile dik açılı bir şekilde birleşmesiyle oluşurlar. Vaz deferensin ampullası ile birleşim yerindeki ejakülator kanal çapı 0.1-1 mm'dir. Ejakülator kanallar, prostat posterior yüzünde 10-15 mm kadar yüzeyel seyrettikten sonra, öne doğru 75 derecelik açıyla ilerleyip prostata girerler. Daha sonra prostat santral bölgesinde



**Tablo 1.** Ejakülator kanalların yerleşim yerine göre histolojik yapısı (6, 8).

|           | Histolojik yapı                                         | Uzunluk  | Çap (ort. ± ss) |
|-----------|---------------------------------------------------------|----------|-----------------|
| Proksimal | Longitudinal<br>düz kas, kolajen,<br>kolumnar epitelyum | 10-15 mm | 1.7±0.3 mm      |
| Orta      | Longitudinal<br>düz kas, kolajen,<br>kolumnar epitelyum | 5-8 mm   | 0.6±0.1 mm      |
| Distal    | Kolajen,<br>kolumnar epitel                             | 2-5 mm   | 0.3±0.1 mm      |

5-8 mm'lik oblik bir açıyla ilerledikten sonra, her iki yanda verumontanum lateralinde, idrar akım yönünde üretraya açılırlar (5, 6).

Embriyolojik olarak ejakülator kanallar Wolf kanalından gelişir. Sekiz ile on ikinci haftada testosteron üretimi ile birlikte rezidüel Wolf kanalı vaz deferens'e dönüşür. Kabaca 10. haftada, Wolf kanalı ile prostatik üretranın birleşim yerinde veziküla seminalisler gelişir (7).

Veziküla seminalislerin duvar yapısının %80'i dışta longitudinal, içte sirküler kas tabakasından oluşmaktadır. Ejakülator kanallar histolojik olarak veziküla seminalislerin devamı gibidirler. Ancak proksimalden distale doğru gittikçe lümen çapı daralır, yapısal özellikleri de değişmektedir. Veziküla seminalislerden uzanım gösteren longitudinal kas tabakası ejakülator kanal proksimalinde yoğun olarak bulunmasına rağmen, distalde bu kas yapısının yerini kolajen bir yapı almaktadır. Sonuç olarak, ejakülator kanallar başlıca üç histolojik tabaka içerirler. Bunlar; en içte bazal hücre üzerine oturmuş psödostratifiye kolumnar epitel, kanal distalinde daha yoğun bulunan kolajen doku ve en dışta sadece kanal proksimalinde bulunan longitudinal kas tabakasıdır (6, 8) (Tablo 1).

### Ejakülator kanal patolojileri

İnfertiliteye sebep olacak distal obstrüktif patolojiler, doğumsal ve edinsel patolojiler olarak iki grupta değerlendirilebilmektedir (2, 8). Doğumsal patolojiler orta hat ve lateral yerleşimli kistikler, ejakülator kanal atrezisi ve stenozudur. Bu patolojiler içerisinde klinik önemi en fazla olan ve sık saptananlar, kistik yapılardır. Tarihsel olarak retrovezikal kistik kitlelerin klinik sınıflaması Mayersak tarafından 1989 yılında yapılmıştır (9). Bu kistik yapılar, içeriklerinde sperm olup olmamasına ve yerleşimlerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Ancak TRUS ve MRG

gibi yeni görüntüleme yöntemlerinin rutin olarak kullanılmasıyla bu kistik yapıların hem sınıflandırılmaları hem de klinik özellikleri yeniden tanımlanmıştır.

Otopsilerde %1 oranında saptandığı bildirilen orta hat kistlerinin yeni tanı yöntemleri ile %5-8 gibi yüksek oranlarda belirleneceği bildirilmektedir (10-12). Furuya ve ark. orta hat kistlerini prostatik utrikülün konumuna göre üç şekilde sınıflamışlardır (13). Bu sınıflamaya göre özellikle Tip 1 kategorisindeki kistikler, Müller kanal kisti ve utrikül kisti olarak sınıflandırılmaktadır. Tip 2 kistikler seminal traktla bağlantısı olup olmamasına göre iki alt grupta değerlendirilmiştir. Tip 2a'da kistik yapının reproduktif traktla bağlantısı olmamasına rağmen, Tip 2b'de kistik ile seminal trakt arasında bir bağlantı bulunmaktadır. Dolayısıyla Tip 2b yapısındaki kistikler, ejakülator kanal kisti olmamalarına rağmen sperm içermektedir. Bu sınıflamada ejakülator kanal kistikleri de Tip 3 kategorisinde sınıflandırılmaktadır. Bu kistiklerin klinik sınıflandırılması, uygulanacak tedavi şeklinde bir değişikliğe sebep olmamakla birlikte, bu sınıflandırmanın tedavi prognozunu öngörmede etkin olabileceği bildirilmektedir. Özellikle orta hat kistikleri sonucu ortaya çıkan infertilitede, TUR-ED tedavisinin daha etkin olduğu bildirilmektedir (13).

Ejakülator kanalın edinsel patolojileri, enfeksiyon sonrası taş veya kalsifikasyonların oluşumu, cerrahi ve üretral girişimler gibi iatrojenik işlemlere bağlı sekonder olarak gelişen ejakülator kanal obstrüksiyonlarıdır (14). Prostat içerisinde ejakülator kanal ve verumontanum seviyesindeki kalsifikasyonların obstrüksiyon sebebi olup olmayacağı konusunda halen tartışmalar olmasına rağmen, ejakülator kanal obstrüksiyonunu düşündürecek semen parametrelerine sahip olan olgularda, bu patolojilerin obstrüktif patolojiler olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (15, 16).



### Tanı ve görüntüleme yöntemleri

Ejakülator kanal obstrüksiyonlarının patognomonik bir semptomatik bulgusu olmamakla birlikte, klinikte infertilite, hematospermi, perineal ve testiküler ağrı, sırt ağrısı, disüri, üriner obstrüksiyon, düşük volümlü ejakülat, ağrılı ejakülasyon, non-projektile ejakülasyon, orgazm duyusunda azalma gibi semptomlarla belirlenebilirler. Dik ve ark. ejakülator kanal obstrüksiyonlarının klinik olarak %77 oranında prostatit benzeri semptomlarla, %11 oranında da infertilite ile ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir (17). Ayrıca Johnson ve ark. ejakülator kanal obstrüksiyonlarının daha ziyade düşük volümlü ejakülasyon, projeksiyonu azalmış ve ağrılı ejakülasyon gibi direkt ejakülatla ilgili semptomlarla belirlenebileceğini bildirmişlerdir (18).

Ejakülator kanal obstrüksiyonlarında patognomonik bir fizik muayene bulgusu da bulunmamaktadır. Ancak nadir de olsa bazı olgularda seminal vezikül dilatasyonu, prostat ve epididimal hassasiyet, rektal kitle gibi bulgular belirlenebilmektedir.

Ejakülator kanal obstrüksiyonlarının tanısında en önemli parametre semen analizidir. Özellikle komplet obstrüksiyonlarda, fruktoz yokluğu, düşük volüm, asidik azoospermi kuraldır (5, 16). Ancak parsiyel veya fonksiyonel ejakülator kanal obstrüksiyonu olan olguların semen parametreleri, azoospermiden normospermiye kadar çok geniş bir yelpazede saptanabilmektedir. Ayrıca bu infertil hastalarda hormon profili de (serum gonadotropin gonadotropin ve testosteron düzeyleri) normal sınırlarda belirlenmektedir.

Ejakülator kanal obstrüksiyonu tanısında asıl amaç, obstrüksiyona sebep olan patolojinin görüntülenmesidir. Tarihse olarak vazografi, ejakülator kanal obstrüksiyonu tanısında altın standart olarak kullanılan tek yöntem olmuştur. Ancak vaz deferensin skar ve sekonder obstrüksiyon riskinden dolayı ve kolay uygulanması nedeniyle TRUS tanıda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir (19).

TRUS ilk olarak 1985 yılında subfertil erkeklerin değerlendirilmesinde kullanılmış ve teknik ilerlemeler sonucu distal obstrüktif patolojilerin tanısında, ucuz ve non-invazif bir yöntem olarak rutin klinik kullanıma girmiştir (14, 20). TRUS'ta orta hat kisti, paramedyan prostatik kist, dilate vazoal ampulla (>6 mm), dilate seminal veziküller (transvers çap >15 mm), dilate ejakülator kanallar (çap >2.3 mm), ejakülator kanal taş ve kalsifikasyonları saptanabilecek

başlıca patolojilerdir (21, 22, 23). Ancak kolay uygulanabilir ve non-invazif olmasına rağmen, TRUS distal obstrüktif patolojilerin tanısında %52 oranında belirleyici değildir (24). Ayrıca parsiyel ve fonksiyonel obstrüksiyonların belirlenmesinde TRUS'un duyarlılığı oldukça düşüktür. Bu nedenle TRUS'un ejakülator kanal obstrüksiyonlarının tanısındaki belirleyiciliğini arttırmak için, ek bazı yöntemler geliştirilmiştir. TRUS eşliğinde seminal vezikül aspirasyonu ilk geliştirilen yöntemdir. Normalde ejakülasyondan iki saat sonra veziküle seminalislerde hareketli sperm bulunmaması gerekmektedir (24). Ejakülasyondan iki saat sonra TRUS eşliğinde 25 cm uzunluğunda 20G Chiba iğne ile veziküle seminalislerden aspirasyon yapılması ve elde edilecek pelletin muayenesinde, her büyük büyütme alanında üçten fazla hareketli sperm saptanmasının, ejakülator kanal obstrüksiyon tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (24). Engin ve ark. TRUS'un belirleyici olmadığı hastaların %15'inde veziküle seminalis aspirasyonu ile obstrüksiyon tanısı konulabileceğini belirlemişlerdir (25). Veziküle seminalis aspirasyonu ile elde edilecek canlı spermelerin yardımcı üreme tekniklerinde kullanılma imkanı, bu yöntemin tanı yanında tedavi sürecinde de kullanılabileceğini gündeme getirmiştir (26).

Diğer bir tanı yöntemi TRUS eşliğinde veziküle seminalislere opak madde verilerek, distal reproduktiftraktın görüntülenmesidir. Bu yöntemle dinamik olarak veziküle seminalis ve ejakülator kanalların değerlendirilebileceği bildirilmektedir (27).

Kromotubasyon, özellikle dinamik değerlendirme için geliştirilen diğer bir tanısal yöntemdir (24). Bu yöntem, TRUS eşliğinde opak madde yerine metilen mavisi veya indigokarmin gibi boyalı maddelerin verilerek, sistoskopi ile ejakülator kanal orifislerinden bu boyalı maddelerin gelişinin değerlendirilmesi şeklinde uygulanmaktadır.

Purohit ve ark TRUS ve TRUS eşliğinde veziküle seminalis aspirasyonu, vezikülografi ve kromotubasyon yöntemlerinin tanısal etkinliğini karşılaştırmalı olarak değerlendiren, bu teknikleri dinamik ve statik yöntemler olarak iki grupta incelemişlerdir (24). Buna göre TRUS ve veziküle seminalis aspirasyonu anatomik bütünlüğü tanımlayan statik yöntemler, vezikülografi ve kromotubasyon fonksiyonel değerlendirme yapan dinamik yöntemler olarak tanımlanmıştır. TRUS'un tek başına ejakülator kanal patolojilerini belirlemede %48 oranında belirleyici olduğu, ancak vezikülografi ve kromotubasyon gibi dinamik yöntemlerle

tanısal etkinliğin %83 oranına kadar yükseltilebileceği bildirilmektedir (24). Ancak yine de bu yöntemlerin hiçbiri altın standart tanı yöntemi olarak kabul görmemiştir. Çünkü, hem kromotubasyon hem de vezikülografi yöntemlerinde kullanılan boyalı veya kontrast maddelerin partikül çapları sperm boyutundan küçüktür (24). Dolayısıyla bu maddelerin geçtiği ve obstrüksiyon belirlenmeyen olgularda, boyutu daha büyük olan spermilerin geçemeyeceği ve obstrüksiyon olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca ejakülator kanal obstrüksiyonlarının tedavisi sonucu %30-35 hastada semen parametrelerinde düzelme saptanmaması ve parsiyel/fonksiyonel obstrüksiyonların tanısında TRUS'un tam belirleyici olmaması, yeni dinamik tanı yöntemlerinin araştırılmasına ve geliştirilmesine neden olmuştur. Bu amaçla Orhan ve ark. TRUS eşliğinde veziküla seminalis sintigrafisini yeni bir tanı yöntemi olarak tanımlamışlardır (28). Bu teknikte çapı sperm çapına yakın büyüklükte olan Teknesyum (Tc) 99m sülfür kolloid, TRUS eşliğinde veziküla seminalislere Chiba iğne ile enjekte edilmiştir. Ardından ejakülasyondan önce ve ejakülasyondan 2 saat sonra, gamma kamerada veziküla seminalis radyonüklid oranları karşılaştırılmıştır. Sonuçta TRUS'un belirleyici olmadığı %30 olguda Tc 99m sülfür kolloid sintigrafisinin tanısal olduğu belirlenmiş ve bu yöntem özellikle parsiyel ve fonksiyonel obstrüksiyon düşünülen hastalarda ek bir tanı yöntemi olarak önerilmiştir.

Diğer bir güncel tanı yöntemi veziküla seminalis manometresidir (27). Fizyolojik olarak ejakülasyon, duvar yapısı yoğun kastan oluşan veziküla seminalislerin aktif kasılması sonucu, ejakülatın posterior üretraya drenajı ile başlamaktadır. Dolayısıyla ejakülasyonun emisyon safhası mesane kontraksiyonu sonucu ortaya çıkan, miksiyon benzeri dinamik bir süreçtir. Bu fizyolojik süreci değerlendirmede ürodinami gibi dinamik yöntemlerin kullanılması düşüncesiyle, veziküla seminalis manometresi yeni geliştirilen bir tanı yöntemidir (27). Eisenberg ve ark (27) ejakülator kanal obstrüksiyonu tanısında ejakülator kanal manometresinin teknik olarak uygulanmasını tanımlamışlardır. Bu teknikte, TRUS eşliğinde veziküla seminalisler kanüle edilerek ejakülator kanal açılma basınçları kontrol grubunda 33.2 cm H<sub>2</sub>O, obstrüksiyon grubunda ise 116 cm H<sub>2</sub>O olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla yüksek açılma basıncının belirlenmesi, hastalara uygulanacak TUR-ED tedavisinin başarılı olup olmayacağı konusunda bir parametredir (27).

Ejakülator kanal patolojilerinin belirlenmesinde TRUS

bulguları şüpheli oluştunda MRG yöntemi ek bir statik tanı yöntemi olarak önerilebilir. Bununla birlikte, pahalı olması ve kolay uygulanamaması dezavantajlı yönleridir. MRG ile prostattaki kistik lezyonlar, T2 ağırlıklı görüntülerde parlak bir görüntü vermekte ve kistin prostat, veziküla seminalis, ejakülator kanallarla ilişkisi daha iyi belirlenmektedir. Ayrıca MRG yöntemi ile veziküla seminalis dilatasyonu (transvers çap >15 mm), veziküla seminalis hipoplazisi (transvers çap <7 mm), vazal agenezi, seminal vezikül kisti (<5 mm) ve ejakülator kanal dilatasyonu (>2 mm) görüntülenebilmektedir. Engin ve ark. TRUS ve endorektal MRG'i karşılaştıran, düşük ejakülat volümlü infertil hastaları kapsayan çalışmada patolojik bulgu saptama oranını sırası ile %75 ve %61 olarak bulmuştur. Sonuçta komplike olgularda ve TRUS'un belirleyici olmadığı olgularda MRG önerilen bir tanı yöntemidir (23).

Yine ejakülator kanalları görüntülemek için retrograd olarak ejakülator kanallar kateterize edilip, kontrast madde verilerek retrograd görüntüleme yöntemleri denenmiş ancak işlemin invazif bir yöntem oluşu ve ayrıca üretral manipülasyonun teknik olarak güç olması bu yöntemin geçerliliğini azaltmıştır.

### Tedavi

Ejakülator kanal obstrüksiyonunun klasik tedavisi transüretral ejakülator kanal rezeksiyonu (TURED) olup ilk kez Farley ve Barnes tarafından tanımlanmıştır (30). TURED tipik olarak 24 French bir sistoüretroskop ve bir elektrokoter rezektoskop lupu kullanılarak gerçekleştirilir. İşlem başlangıcında anterior, bulber ve posterior üretrayı değerlendirmek için sistoüretroskopi yapılmalıdır. Sistoskopide bozulmuş verumontanum anatomisi, inflamatuvar kalsifikasyonlar, ejakülator kanal ve orta hat kistleri dikkat edilmesi gereken patolojilerdir. Sistoüretroskopiden sonra, işleme rezektoskop ile devam edilir ve orta hatta proksimal verumontanum rezeksiyonu uygulanır. Rezeksiyon sonrasında iyatrojenik obstrüksiyonu önlemek için koagülasyon yapılmaması, mutlaka gerekiyorsa dikkatli yapılması gereklidir (16, 31). Bilateral rezeksiyon için proksimal verumontanum üzerinde orta hatta kesme elektrokoteri kullanılarak kesiler yapılırken, unilateral obstrüksiyonda daha lateral kesiler yapılır. İşlem tamamlandıktan sonra, mesane irrigasyon sıvısıyla doldurularak, veziküla seminalislere rektal yolla masaj yapılır. Müdahalenin başarısı intraoperatif ejakülator kanallardan efflüks görülmesi ile değerlendirilir.

rilir (19, 32). Eğer seminal veziküller peroperatif TRUS rehberliğinde görüntülenebilirse rezeksiyona yardımcı olması amacıyla indigo carmine vezikula seminalislere enjekte edilebilir. Yeni açılmış ejakülasyon kanalının boşluklarından gelen boyanın gözlenmesi, rezeksiyonun derinliğini değerlendirme ve obstrüksiyonun düzeldiğini teyit etme açısından önemlidir (33). Yine alternatif olarak, standart bir retrograd vazografi cerrahi bitiminde kanalların açıklığının ispatı için uygulanabilir (34). Eğer bu masaj sırasında orifislerden efflüks görülüyorsa, verumontanum zemini yeniden az miktarda rezeke edilerek işlem tekrarlanabilir. Daha sonra hastaya üretral kateter takılıp işlem sonlandırılır. Üretranın prostattaki seyri sırasında yaptığı açıdan dolayı kateterizasyon tercihen 'Tiemann' sonda ile yapılmalıdır. Üretral kateter, rezeksiyondan 24 saat sonra alınır. Hastaların işlemden 7-10 gün sonra normal cinsel aktivitelerine dönmeleri ve ilk sperm analizinin de işlemden 1 ay sonra yapılması önerilmektedir (19, 35).

TURED standart bir tedavi olarak tanımlanmış olmasına rağmen sonuçları hala net olarak ortaya konmamıştır. Hastaların belli bir grubunda cerrahi tedavide umulan bir sonuç alınamamıştır. Güncel retrospektif çalışmalarda, TURED sonrası spontan gebelik oranı %13-30 arasında değişik oranlarda belirlenmiştir (18, 31, 33, 34).

TURED'nin prognozunu belirlemede, preoperatif semen parametrelerinin ve etiyolojik patolojilerin etkin olabileceği bildirilmiştir. Özellikle parsiyel obstrüksiyonların ve kistik yapıların tedaviye daha iyi cevap verdiği bildirilmiştir. Parsiyel obstrüksiyonlu hastaların %94'ünde, komplet obstrüksiyonlu hastaların ise %59'unda semen parametrelerinde düzelme olduğu belirlenmiş olup orta hat yada eksantrik kistlerin tedaviye daha iyi cevap verdiği saptanmıştır (31).

Aynı zamanda TURED yardımcı üreme tekniklerinin uygulanmasında da çeşitli endikasyon değişikliğine yol açmaktadır. Kadioğlu ve ark. obstrüktif infertilite nedeniyle başlangıçta IVF-ICSI planlanan 22 azospermili ve 16 oligospermili hastanın TURED ile tedavileri sonrasında azospermili hastalarda % 9, oligospermili hastalarda ise %19 oranında spontan gebelik olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada TURED sonrasında azospermili hastalarda % 23, oligospermili hastalarda ise %10 oranında intra uterin inseminasyon (IUI) sonucu gebelik olduğu belirtilmiştir (31).

Yakın zamanlı serilerde TURED sonrası komplikasyon

oranı %13-26 olarak bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar sekonder ve iatrojenik ejakülasyon kanal obstrüksiyonu, retrograd ejakülasyon, inkontinans, tekrarlayan epididimit, rektal yaralanma gibi komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlardan sekonder veya iatrojenik ejakülasyon kanal obstrüksiyonu, işlem sırasında koter kullanılması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı işlem sırasında koter kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca rezeksiyonun proksimal ve distal sınırlarının iyi belirlenmesi ve derinliğinin uygun yapılması, olası retrograd ejakülasyon, inkontinans ve rektum perforasyonunu önleyebilecektir (2, 31, 33, 18, 36). Erken postoperatif dönemde hastalarda epididimorşi veya kateterizasyon gerektiren gros hematüriler gelişebilmekle beraber bu tür erken olayların insidansı düşük olmaktadır. Meacham ve arkadaşları, 24 hastalarından sadece 2 tanesinde TURED sonrası kateterizasyon gerektiren gros hematüri geliştiğini bildirmişlerdir (21). El- Assmy ise 23 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında TURED sonrası 2 hastasında postoperatif epididimorşi geliştiğini belirtmiştir (34). Terminal damlama ile sonuçlanan vezikula seminalise idrar reflüsü ve idrar ile ejakülasyon kontaminasyonu sonucu ortaya çıkan yüksek volümlü semen, diğer komplikasyonlar olarak bildirilmiştir (21, 33, 37).

Ejakülasyon kanal obstrüksiyonlarının tedavisinde transüretal olarak parsiyel verumontanum rezeksiyonu önerilen diğer bir tedavi yöntemidir. Bu teknikte, verumontanuma parsiyel rezeksiyon yapıldıktan sonra, 4 mm genişliğinde ve 2 cm uzunluğunda, ucunda teflon/silikon bulunan balonla dilatasyon yapılması etkin bir tedavi olarak önerilmiştir. Ancak klinik uygulamada yaygınlık kazanmamıştır (34).

TURED'nin olası komplikasyonlarını azaltmak için çeşitli modifiye teknikler geliştirilmiştir. Manohar ve ark. TRUS ve floroskopi eşliğinde ejakülasyon kanalın transüretal insizyonu (TUIED) tekniğini tanımlamışlardır. Bu teknikte TRUS eşliğinde nefroskopi girilip (24F/20F), ejakülasyon kanalları hook elektrot ve endoskopik bıçaklarla kaviteye kadar insize edilmektedir. Uygulanan bu teknikle semptomatik ejakülasyon kanal obstrüksiyonu olan hastalarda %96 oranında düzelme olduğu bildirilmektedir (38).

TURED yapmadan ejakülasyon kanal obstrüksiyonlarının tedavisi için değişik bazı yöntemler tanımlanmıştır. Jarow ve Zagoria, ejakülasyon kanalının kanülasyon ve balon ile dilatasyonu tekniğini tanımlamışlardır. Balon dilatasyonu için 2 teknik kullanılmıştır (39, 40). İlk yöntem, sistoskopi eşliğinde

de seminal yolların retrograd transüretral kateterizasyonunu içermektedir. Bu yöntem ejakülator kanal orifislerinin lokalizasyonunu ve orifislere girişi zorlaştıran, normal anatomiyi bozan patolojilerde zor uygulanabilecektir. Dolayısı ile bu hasta grubunda kateterizasyon için kanalların parsiyel rezeksiyonu önerilmektedir (39). İkinci yöntem ise TRUS eşliğinde transrektal yolla seminal veziküllerin ponksiyonu ve kateterizasyonudur. Lawler ve arkadaşları pelvik ağrı ile başvuran ve bilateral obstrüksiyon şüphesi bulunan bir hastanın ejakülator kanallarını transrektal kanalizasyon ile başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Bu işlem primer semptomatik amaçlı yapıldığı için başta semen örneği elde edilememiş ancak bir ay sonraki takipte pelvik ağrı şikayetinin kaybolduğu saptanmıştır (40).

Veziküla seminalis disfonksiyonlarını değerlendirmek için transüretral endoskopik yöntemler yeni araştırma konularıdır. Liu ve arkadaşları retrospektif olarak hematospermili 72 hastayı 7/8 Fr üreteroskop ile retrograd olarak veziküloskopi yapıp değerlendirmiş ve %93'ünde (72 hastanın 67'sinde) ejakülator kanalları başarı ile görüntülenmişlerdir (41). Bu yöntemde 0.032-inch Zebra guidewire

eşliğinde 7/8 Fr üreteroskop ile verumontanum orifislerinden giriş yapılmış, verumontanum lümenine girdikten sonra bilateral ejakülator kanal orifisleri ince membranöz duvarın arkasında şeffaf olarak gözlenmiştir. Kılavuz guide ile bu duvarda ponksiyon yapılmış ve üreteroskopun bu guide eşliğinde seminal veziküllere girişi sağlanmıştır. Hastaların hemen hemen tamamında ejakülator kanallardaki darlık veya obstrüksiyon görüntülenmiş ve olguların %97'sinde semptomlarda düzelme olmuştur. Yine Wang ve arkadaşları ejakülator kanal obstrüksiyonu belirledikleri hastalarını 6 Fr endoskop ile ve benzer teknik kullanarak başarıyla tedavi etmişlerdir (42).

### Sonuç

Erkek boşaltım kanallarında peristaltizmi bozan, hipotoni/ atoni nedeniyle özellikle parsiyel ejakülator kanal obstrüksiyonuna yol açabilecek nöromiyojenik (fonksiyonel) patolojiler halen araştırılması gereken konulardır. Bu patolojileri değerlendirecek dinamik tetkikler ve tedavide nöromodülasyon yöntemleri ve yeni tedavi modelleri, deneysel modeller olarak araştırılmaktadır.

### Kaynaklar

1. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989;142:162-5.
2. Pryor JP, Hendry WF. Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients. *Fertil Steril* 1991;56:725-30.
3. Carter SS, Shinohara K, Liphultz LI. Transrectal ultrasonography in disorders of the seminal vesicles and ejaculatory ducts. *Urol Clin North Am* 1989;16:773-90.
4. Hellerstein DK, Meacham RB, Liphultz LI. Transrectal ultrasound and partial ejaculatory duct obstruction in male infertility. *Urology* 1992;39:449-52.
5. Fisch H. Transurethral resection of the ejaculatory ducts. *Curr Surg Techn Urol* 1992;5:2-7.
6. McCarthy JF, Ritter S, Klemperer P. Anatomical and histological study of the verumontanum with especial reference to the ejaculatory ducts. *J Urol* 1924;17:1-16.
7. Schoenwolf GC, Larsen WJ, Bleyl SB, et al. *Larsen's human embryology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier;2009. p. 511.
8. Nguyen HT, Etzell J, Turek PJ. Normal human ejaculatory duct anatomy: a study of cadaveric and surgical specimens. *J Urol* 1996;155:1639-42.
9. Mayersak JS. Urogenital sinus-ejaculatory duct cyst: a case report with proposed clinical classification and review of the literature. *J Urol* 1989;142:1330-2.
10. Moore RA. Pathology of the prostatic utricle. *Arch Pathol* 1937;23:517-24.
11. Hamper UM, Epstein JI, Sheth S, Walsh PC, Sanders RC. Cystic lesions of the prostate gland: a sonographic pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1990;9:395-402.
12. Higashi TS, Takizawa K, Suzuki S. Müllerian duct cyst: ultrasonographic and computed tomographic spectrum. *Urol Radiol* 1990;12:39-44.
13. Furuya R, Furuya S, Kato H, Saitoh N, Takahashi S, Tsukamoto T. New classification of midline cysts of prostate in adults via a transrectal ultrasonography-guided opacification and dye-injection study. *BJU Int* 2008;102:475-8.
14. Fisch, H, Kang YM, Johnson CW, Goluboff ET. Ejaculatory duct obstruction. *Curr Opin Urol* 2002;12:509-15.
15. Schlegel PN. Management of ejaculatory duct obstruction. In: Lipshultz LI, Howards SS, editors. *Infertility in male*. 3rd ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1997. p. 385-94.
16. Turek PJ, Magana JO, Lipshultz LI. Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1996;155:1291-6.
17. Dik P, Lock TM, Schrier BP, Zeijlemaker BY, Boon TA. Transurethral marsupialization of a medial prostatic cyst with prostatitis-like symptoms. *J Urol* 1996;155:1301-4.
18. Johnson CW, Bingham JB, Goluboff ET, Fisch H. Transurethral resection of the ejaculatory ducts for treating ejaculatory symptoms. *BJU Int* 2005;95:117-9.
19. Fisch H, Lambert SM, Goluboff ET. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis and treatment. *World J Urol* 2006;24:604-10.
20. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology* 1992;185:353-7.
21. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril* 1993;59:393-7.
22. Weintraub MP, De Mouy E, Hellstrom WJ. Newer modalities in the diagnosis and treatment of ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1993;150:1150-4.
23. Engin G, Kadioğlu A, Orhan I, Akdol S, Rozanes I. Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system: a comparative study. *Acta Radiol* 2000;41:288-95.
24. Purohit RS, Wu DS, Shinohara K, Turek PJ. A prospective comparison of 3 diagnostic methods to evaluate ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 2004;171:232-5.
25. Engin G, Çeltik M, Şanlı O, Aytç O, Muradov Z, Kadioğlu A. Comparison of transrectal ultrasonography and transrectal ultrasonography-guided seminal vesicle aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. *Fertil Steril* 2009;92:964-70.

26. Orhan I, Onur R, Cayan S, Köksal I, Kadioğlu A. Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. *BJU* 1999;84:1050-3.
27. Katz D, Mieza M, Nagler HM. Ultrasound guided transrectal seminal vesiculography: a new approach to the diagnosis of male reproductive tract abnormalities *J Urol* 1994;151:310-6.
28. Orhan I, Duksal I, Onur R, Balci TA, Poyraz K, Firdolas F, et al. Technetium (Tc) 99m sulphur colloid seminal vesicle scintigraphy: a novel approach for the diagnosis of the ejaculatory duct obstruction. *Urology* 2008;71:672-6.
29. Eisenberg ML, Walsh TJ, Garcia MM, Shinohara K, Turek PJ. Ejaculatory duct manometry in normal men and in patients with ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 2008;180:255-60.
30. Farley S, Barnes R. Stenosis of ejaculatory ducts treated by endoscopic resection. *J Urol* 1973;109:664-6.
31. Kadioğlu A, Cayan S, Tefekli A, Orhan I, Engin G, Turek PJ. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology. *Fertil Steril* 2001;76:138-47.
32. Smith JF, Walsh TJ, Turek PJ. Ejaculatory duct obstruction. *Urol Clin N Am* 2008;35(2):221-7.
33. Yurdakul T, Gokce G, Kilic O, et al. Transurethral resection of ejaculatory ducts in the treatment of complete ejaculatory duct obstruction. *Int Urol Nephrol* 2008;40(2):369-72.
34. El-Assmy A, El-Tholoth H, Abouelkheir RT, et al. Transurethral resection of ejaculatory duct in infertile men: outcome and predictors of success. *Int Urol Nephrol* 2012;44(6):1623-30.
35. Firdolaş F, Orhan İ. Ejakülör kanal obstrüksiyonlarının tanı ve tedavisi. *Türk Ürol Derg* 2010;36(1):55-60.
36. Kadioğlu A, Orhan İ, Ergin G, Tellaloğlu S. Distal ejakülör kanal obstrüksiyonunun tanı ve tedavisi. *Türk Ürol Derg* 1998;24:1-6.
37. Goluboff ET, Stifelman MD, Fisch H. Ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Urology* 1995;45(6):925-31.
38. Manohar T, Ganpule A, Desai M. Transrectal ultrasound and fluoroscopic-assisted transurethral incision of ejaculatory ducts: a problem-solving approach to nonmalignant hematospermia due to ejaculatory duct obstruction. *J Endourol* 2008;22:1531-5.
39. Jarow JP, Zagoria RJ. Antegrade ejaculatory duct recanalization and dilation. *Urology* 1995;46(5):743-6.
40. Lawler LP, Cosin O, Jarow JP, Kim HS. Transrectal US-guided seminal vesiculography and ejaculatory duct recanalization and balloon dilation for treatment of chronic pelvic pain. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:169-173.
41. Liu ZY, Sun YH, Xu CL, et al. Transurethral seminal vesiculoscopy in the diagnosis and treatment of persistent or recurrent hemospermia: a single-institution experience. *Asian J Androl* 2009;11(5):566-70.
42. Wang H, Ye H, Xu C, et al. Transurethral seminal vesiculoscopy using a 6F vesiculoscope for ejaculatory duct obstruction: initial experience. *J Androl* 2012;33(4):637-43.



## Anabolizan ilaçlar ve spermatogeneze etkileri

Doç. Dr. Sadık Görür, Op. Dr. Çağdaş Çekiç

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

Testosteron, androjenik aktiviteye sahip steroid yapıda bir molekül olup, 1935 yılında izole ve karakterize edildikten sonra kimyasal olarak testosteronun çeşitli özelliklerine sahip olan türevleri sentezlenmiştir. Testosteron ile birlikte bu türevlerin hepsine birden kısaca “Anabolik Androjenik Steroidler” (AAS) adı verilmektedir (1). Bu moleküllerin ergojenik (performans artırıcı) etkisi keşfedildikten sonra profesyonel sporcular ve atletler tarafından sıklıkla suprafizyolojik dozlarda kullanılmaya başlanmış, fakat daha sonra doping etkisi nedeniyle Dünya Anti-Doping Ajansı tarafından olimpiyatlar dahil olmak üzere birçok uluslararası ciddi spor karşılaşmalarında profesyonel atletler tarafından kullanımı yasaklanmıştır (2). Günümüzde, genellikle amatör sporcular ve vücut geliştirme sporu ile ilgilenenler dışında gençleşmeyi veya genç kalmayı arzulayan erkekler tarafından da kullanılmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık üç milyon kişinin AAS kullandığı ve bu sayının giderek arttığı, uluslararası yapılan anket çalışmalarında ise ülkeden ülkeye değişmekle birlikte steroid ile kontaminasyon oranının %15-25 arasında olduğu tahmin edilmektedir (4, 5).

AAS’in bu özelliğinin yanı sıra erkek üreme sistemi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bu moleküller, hipotalamo-hipofizo-testiküler yolak üzerine negatif feedback etki göstererek sperm oluşumunu, fonksiyonlarını ve testiküler yapıyı olumsuz yönde etkilemektedirler. Bu derlemede, önce AAS moleküller hakkında bilgi verilmiş ve daha sonra klinikte kullanım yerleri, yan etkileri ve spermatogenez üzerine olan etkileri güncel literatür bilgisi ışığında irdelenmiştir.

### Anabolik androjenik steroidler

Testosteron, insan vücudunda bilinen en önemli androjenidir ve %90—95 oranında testislerden salgılanır. Sağlıklı bir erkekte, testiste bulunan Leydig hücrelerinin mitokondrilerinde kolesterolün bir takım enzimatik reaksiyona

girmesi sonucu sentezlenir. Bu şekilde günde ortalama 2.1 — 11.0 mg arası testosteron sentez edilir ve normal plazma düzeyi 300 — 1000 ng/dl arasındadır (1). Testosteron lipofilik özellikte bir molekül olduğu için difüzyon yoluyla Leydig hücrelerinden kana geçer. Kandaki testosteronun %98’i transport proteinlerine (seks hormonu bağlayıcı globülin ve albümine) bağlı olarak bulunur ve sadece %2’si serbest yani aktif haldedir. Kanda bulunan serbest testosteron çevre dokularda 5 —  $\alpha$  redüktaz enzimi ile güçlü bir androjenik metaboliti olan 5  $\alpha$ -dihidrotestosteron’a (DHT) ve aromatisasyona uğrayarak östradiol’e dönüşür. (6). Testosteron ve DHT hedef hücrelerde aynı androjen reseptörlerine bağlanırlar, fakat DHT’un androjen reseptörüne afinitesi testosterona göre on kat daha fazladır. Testosteron ve DHT, farmakokinetik olarak karaciğerde oksidasyon, redüksiyon ve hidroksilasyon yoluyla metabolize olurlar. Bu işlemin sonucunda meydana gelen 17 — ketosteroidler ve sülfat içeren inaktif metabolitler (androsteron, epiandrosteron, epitestosteron ve etiokolanolon gibi) suda çözünebilen moleküller olup idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılırlar. Testosteronun farmakodinamisine baktığımızda ise, bu molekül erkeklerde puberte döneminde sekonder seks karakterlerinin gelişiminde, kılların uzamasında, spermatogenezin başlaması ve sperm maturasyonunda ve ayrıca libidoda önemli rol oynar. Testosteronun bu androjenik etkisinin yanı sıra yağsız vücut kitlesinde azot depolanmasına ve protein sentezine neden olan ve aynı zamanda protein yıkımını azaltan “anabolizan” etkisi de vardır. Bu sayede büyümenin tetiklenmesi, protein ve kollajen sentezi ve kas hacminde artış meydana gelir (7). AAS’ler çeşitli anabolik ve androjenik etkileri nedeniyle birbirlerinden ayrılırlar. Testosteron ana AAS olduğunda dolayı anabolik/androjenik etki oranı 1 olarak kabul edilmektedir ve diğer AAS’lerin anabolik veya androjenik etkileri bu oran temel alınarak saptanmaktadır. Bazı AAS androjen reseptörüne zayıf olarak bağlanarak zayıf androjenik fakat güçlü ana-



bolik etki gösterirken, bazıları ise tam tersi yönde androjen reseptörüne güçlü bir şekilde bağlanarak güçlü androjenik ve zayıf anabolik aktivite gösterirler. Testosteronun anabolizan etkisini güçlendirmek ve androjenik aktivitesini azaltmak için steran yapısındaki çekirdeğine çeşitli moleküller eklenerek sentetik türevleri olan AAS'ler üretilmiştir. Burada amaç her ne kadar testosteronun anabolik etkisini arttırmak ve androjenik aktivitesini azalmak olsa da, bu moleküllerin uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımı sonucunda da androjenik etki meydana gelmektedir (8).

Testosteronun yapısındaki 17  $\alpha$ -hidrojen' in yerine metil veya etil grupların bağlanması ile alkil formu elde edilmektedir. Bu form testosteronun barsaktan emildikten sonra karaciğerden ilk geçişi esnasında yıkımını önlemek ve oral kullanım şansı sağlamaktadır. Bu grubun en iyi bilinen molekülleri stanozolol, oxandrolone ve metiltestosteron' dur. Bu AAS'ler çoğunlukla kısa ömürlüdürler ve bu nedenle yeterli kan konsantrasyonunun sağlanabilmesi için günde birkaç kez alınması gerekmektedir. Karaciğerde metabolize oldukları için bu molekülleri kullanan erkeklerin hepatik fonksiyonlar açısından belirli aralıklarla takibi gerekmektedir.

Testosteronun yapısında bulunan 17  $\beta$ -hidroksil grubunun esterifikasyonu sonucunda ise bu molekülün parenteral türevleri sentezlenmekte ve bu şekilde yağlı taşıyıcılar içinde yavaş salınımlı AAS'ler elde edilebilmektedir. Bu grubun en iyi bilinen molekülleri testosteron undekano-

at, testosteron cypionat, 19-nortestosteron (nandrolone), boldenone ve trenbolone' dur. Bu moleküller içinde nandrolone' un diğerlerine oranla daha yüksek anabolik etkisi vardır ve bu özelliği nedeniyle de oldukça popülerdir.

AAS'ler anabolik/androjenik etkinlik bakımından üç ana grupta değerlendirilirler (Tablo 1):

#### 1. Testosteron benzeri etki gösteren moleküller:

Güçlü bir androjenik etkiye sahiplerdir ve anabolik/androjenik etki oranı 1'e yakındır. Bu nedenle kas güçlendirilmesinde kullanılırlar. Bu moleküller periferde aromatisasyonla östradiole dönüştükleri için jinekomasti ve ödem yapıcı özellikleri vardır.

#### 2. Dihidrottestosteron benzeri etki gösteren moleküller:

Androjenik aktiviteleri oldukça yüksektir. Periferde aromatisasyona uğramadıkları için östradiole dönüşmezler ve bu nedenle jinekomasti ve ödem yapıcı özellikleri yoktur.

#### 3. Nandrolone benzeri etki gösteren moleküller:

Yüksek anabolik ve düşük androjenik aktiviteleri nedeniyle anabolik/androjenik etki oranı diğer iki gruptaki moleküllere göre daha yüksektir.

#### Klinikte kullanım alanları ve yan etkileri

Son yıllarda gerek yeni ürünlerin pazara sunulması, gerek erkeklerin androjen yetmezliği sendromu konusunda bilgilerinin artması sonucu eksojen testosteron kullanımında ciddi bir artış olmuştur (9). Ayrıca, çoğu vücut geliş-

**Tablo 1.** AAS'lerin anabolik/androjenik etkinlikleri bakımından sınıflandırılmaları.

|                                              |                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Testosteron benzeri etki gösterenler         | Testosteron cypionate<br>Testosteron undekanoat<br>Metil-testosteron<br>Metandrostenolone<br>Kloro-dehidrometiltestosteron<br>Fluoksimesterone<br>Boldenone |
| Dihidrottestosteron benzeri etki gösterenler | Stanozolol<br>Oxandrolone<br>Oxymetholone<br>Mesterolone<br>Methenolone                                                                                     |
| Nandrolone benzeri etki gösterenler          | Nandrolone dekanoat/undekanoat<br>Nandrolone fenilpropionate<br>Trenbolone                                                                                  |

tiriciler ve halter vb. ağır spor dalları ile ilgilenen sporcular da ergojenik amaçlı eksojen testosteron/AAS kullanmaktadır. AAS ve kas gelişimi arasında doza bağımlı direkt bir ilişki vardır. Amatör veya profesyonel sporcular bu molekülleri normal fizyolojik ihtiyaç olan ve testisler tarafından üretilen 40 — 50 mg/hafta'nın 50 — 100 katı kadar yüksek dozlarda (600 — 5000 mg/hafta) almaktadırlar (10-13). Bu amaçla farklı oral ve parenteral AAS'ler kombine edilerek daha güçlü bir anabolik ve androjenik etki elde edilmektedir (14). Bu şekilde tek molekül yüksek dozda almak yerine çok sayıda AAS'i düşük dozlar da alarak ortaya çıkabilecek komplikasyonların da önüne geçilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca, daha uzun bir süre suprafizyolojik seviyede AAS alınması da sağlanmaktadır. Burada tercih edilecek AAS'lerin farklı etki mekanizmaları ve yan etkilerinin olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan kombinasyon testosteron ve nandrolone'dur. 4 — 12 haftalık sikluslar halinde kullanılan bu ilaçlar bırakıldıktan sonra anti-östrojen ve hCG gibi ilaçlar kullanılarak kan testosteron seviyesinin korunması sağlanmalıdır (1).

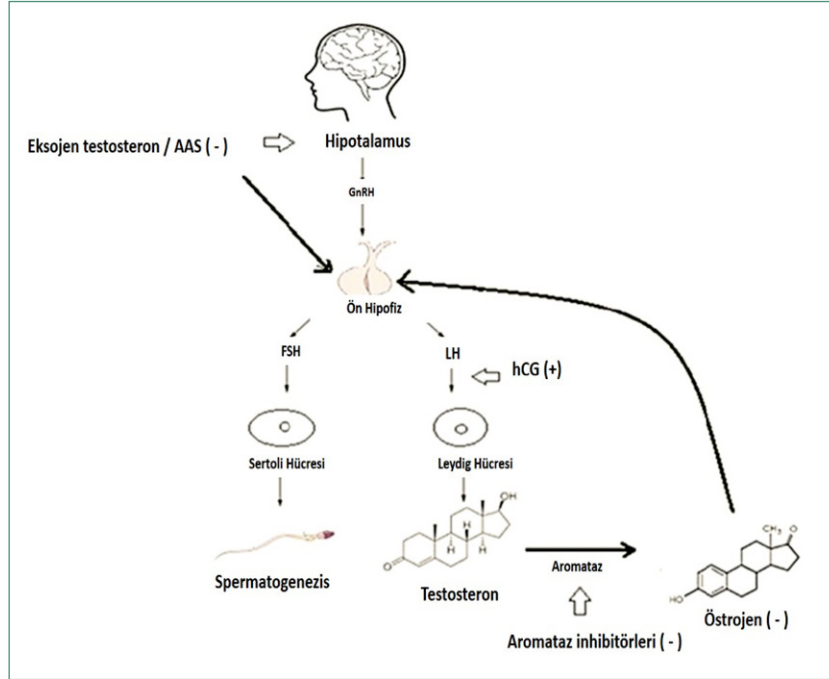
Erkeklerde testislerin yetersiz fonksiyon göstermesine hipogonadizm adı verilmektedir. Eğer bu durum sadece testis kaynaklı ise primer veya hipergonadotropik hipogonadizm, hipotalamus veya hipofiz kaynaklı bir hastalığa bağlı olarak meydana gelmiş ise sekonder veya hipogonadotropik hipogonadizm olarak adlandırılmaktadır. Sebep ne olursa olsun her iki durumda da testisin parakrin, endokrin ve üreme fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. Sonuç olarak, plazma testosteron düzeyi 300 ng/dl' in altına iner. Buna bağlı olarak, değişik yaş gruplarında farklı semptomlar ortaya çıkmakla birlikte, erişkin yaş grubu erkeklerde libido kaybı, seksüel disfonksiyon, infertilite, osteoporoz, anemi ve depresyon gibi bulgular meydana gelebilir. Eksojen testosteron tedavisi, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından semptomatik hipogonadizm'in tedavisi için onaylanmıştır (3). Testosteron preparatları topikal jel, subkutan testosteron pelletleri ve intramüsküler enjeksiyon şeklinde kullanılabilir. 2012 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada, ürologların %25'inin düşük testosterona bağlı meydana gelen erkek infertilitesini tedavi etmek için eksojen testosteron kullandıklarını ortaya koymuştur (15). Ayrıca, AAS'ler anabolik etkinin istendiği cerrahi sonrası katabolik durumlarda, kaşekside ve ciddi yanıklar gibi klinik durum-

larda kullanılırlar.

Uzunca bir süre AAS kullanan olguların fizik muayene bulguları tipiktir ve bu olgularda artmış libido, virilizasyon, gelişmiş kas kitlesi ile birlikte testis atrofi gözlemlenebilir. AAS kullanımına bağlı bir takım yan etkiler meydana gelebilir. Bunlar arasında en sık görülenler akne, alopesi ve prostat büyümesine bağlı alt üriner sistem semptomlarıdır. İlacı bıraktıktan sonra endojen testosteron yetmezliğine bağlı olarak libido kaybı ve erektil disfonksiyon görülebilir. Yine, yüksek dozda testosteronun periferik aromatisasyonuna bağlı olarak jinekomasti ve oral alkile AAS'lerin kullanımına bağlı olarak hepatik disfonksiyon, peliosis, kolestatik sarılık ve fokal nodüler hiperplazi meydana gelebilir. AAS kullanımı ile prostat kanseri oluşumu veya PSA yükselmesi arasında ilişki net değildir. Ayrıca hipertansiyon, aritmi, eritrositoz ve ventriküler disfonksiyon gibi bir takım kardiyovasküler sistem ile ilişkili yan etkiler de görülebilir. Kronik AAS kullanımına bağlı mortalite riskinin 4,6 kat arttığı bilinmektedir. Bunun dışında AAS kullanımı esnasında saldırgan davranışlar, öfori, şiddet suçlarına eğilim ve hatta psikoz, bıraktıktan sonra ise depresyon gibi psikiyatrik durumlar da gözlemlenmektedir (11). Ayrıca, AAS kullanımı sonucu santral endojen opioid aktivitesinin arttığı ve bu ilaçların bırakılması sonucu endojen opioid aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak bu olgularda "Akut Hiperadrenerjik Sendrom" geliştiği bildirilmiştir (16). Bundan dolayı AAS kullanan olgular opioid bağımlısı olma riski taşımaktadır (17). Buna ilaveten, gerek psikiyatrik semptomlar gerek se endojen opioid aktivitesinde sağlamış olduğu artıştan dolayı AAS kullanımının da bağımlılık yaptığı düşünülmektedir (18).

### Spermatogenez üzerine etkileri

Eksojen testosteron /AAS kullanımının klinik yararları yanında yanlış veya aşırı doz kullanımı sonucunda libido kaybı ile birlikte erkek üreme sistemlerinde bir takım yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Kullanılan AAS'in tipi ve kombinasyonlara bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte en iyi bilinen ve klinik olarak ortaya konan yan etkisi spermatogenezin inhibisyonudur. Bu etkisini hipotalamo-hipofizo testiküler (HHT) yolak üzerine negatif feedback olarak etki ederek göstermektedir. Hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve dolayısı ile hipofizden follikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) salınımını inhibe eder (Şekil 1). Bunun sonu-



**Şekil 1.** Eksojen testosteron/AAS kullanımının spermatogenez üzerine etkisi.

cunda Leydig hücrelerinden testosteron salınımı azalır ve intratestiküler testosteron seviyesi fizyolojik sınırların altına iner (2). Azalmış intratestiküler testosteron seviyesine bağlı olarak spermatogenez yavaşlar ve bir süre sonra durur. Bunun sonucunda sperm morfolojisi ve motilitesinde bozulma ile birlikte şiddetli oligozoospermi/ azoospermi ve hatta testis atrofisi meydana gelebilir (19, 20). Bu olgularda serum FSH ve LH düzeyleri tipik olarak düşüktür. Serum androjen seviyeleri de genellikle normal düzeyin çok üstündedir. Fakat hipogonadotropik durumdan dolayı intratestiküler testosteron düzeyi düşük olduğu için bu olgularda spermatogenez bozulur. Ayrıca, spermilerin baş ve gövde bölümünde defektler, amorf spermatozoa'lar veya morfolojik olarak anormal spermier görülür (21-23).

Eksojen testosteron /AAS kullanımının testiste yaratmış olduğu histolojik hasarlar ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda, bu ilaçların kullanımına bağlı olarak Leydig hücrelerinde morfolojik bozulma ve sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir. İlaç bıraktıktan sonra ise Leydig hücrelerinde proliferasyon olduğu, fakat sayıca eski hale gelemedikleri de gösterilmiştir (24, 25). Ayrıca son dönem spermatidlerin oluşumunda yetersizlik olduğu da saptanmıştır (26). Ayrıca, başka bir çalışmada yüksek dozda nandrolone kullanımına bağlı intratestiküler apoptozis hızının arttığı ve egzersiz ile apoptozisin amplifiye olduğu deneysel bir hayvan modelinde gözlenmiştir. Yine

aynı çalışmada, semen kalitesinde bozulma olduğu da gösterilmiştir (27). Floresan in situ hibridizasyon tekniği kullanılarak spermierin ultrastrüktürel yapısını inceleyen bir başka klinik çalışmada ise, AAS kullanan olguların spermierinin XY, 1. ve 9. kromozomlarında disomilerin olduğu ve AAS kullanımının mayotik bölünme esnasında genetik hasara neden olduğu saptanmıştır (28). Tüm bu deneysel ve klinik çalışmalar, eskiden düşünülenin aksine AAS kullanımına bağlı meydana gelen testiküler hasarın tamamen geri dönüşümlü olmadığını, kısmen de olsa erkek üreme sistemi ve spermatogenez üzerine kalıcı bir olumsuz etki bırakabileceğini düşündürmektedir.

Bu olguların tedavisinde eksojen testosteron/AAS kullanımının kesilmesi, tek başına spermatogenezin tekrar başlaması ve fertilizasyon için yeterli olabilmektedir (20). Bu şekilde olguların çoğunda ilacı bıraktıktan 4 – 12 ay sonra sperm parametreleri düzelmektedir (29). Fakat bunun yetersiz kaldığı durumlarda hipogonadotropik hipogonadizmin tedavisinde kullanılan hCG, insan menopozal gonadotropin (hMG) ve hatta rekombinant FSH gibi gonadotropin veya analoglarının tek başına ya da kombine olarak kullanılması ile spermatogenez başarılı bir şekilde başlatılabilmektedir (30, 31). Östrojen reseptör blokörü olan tamoksifen'in hCG ile kombine edilerek kullanılması sonucu endojen testosteron seviyesinin arttığı ve spermatogenezin düzeldiği gösterilmiştir (32). Bir nonsteroidal

anti-östrojen olan klomifen sitrat'ın bu olgularda kullanılması ile de normal seks hormonlarının salınımının uyarıldığı ve spermatogenezisin başlatılabildiği gösterilmiştir (33). Ayrıca, son yıllarda anastazol, letrozol gibi aromataz inhibitörlerinin testosteronun periferde aromatazasyonla östradiole dönüşümünü engelleyerek hipogonadotropik hipogonadizmli veya testosteron/östradiol oranı <10 olan olgularda kan testosteron düzeyindeki azalmayı ve buna bağlı meydana gelecek sperm parametrelerindeki bozulmayı önleyeceğine dair çalışmalar da vardır (34, 35).

### Sonuç

AAS kullanımı erkeğin genel beden sağlığı ile birlikte fertilité yeteneğini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Erkeklerde HHT yolağını negatif feedback etki ile olumsuz

etkileyerek testiste ve dolayısı ile sperm parametrelerinde geçici veya bir miktar kalıcı hasara neden olabilmektedir. Her ne kadar kalıcı hasarlanmalar ağır ve uzun süre AAS kullanan olgularda görölse de, olguların çoğunda ilacı bıraktıktan sonraki ilk bir yıl içinde AAS kullanmadan önceki serum hormon ve sperm parametrelerine ve hatta testis hacimlerine ulaşılabilir. Ayrıca, yaygın bilinenin aksine erkek fertilitésı üzerine olan bu olumsuz etkisinin geçici değil, kullanılan AAS'ın dozu ve kullanım süresine bağlı olarak kalıcı olabileceği de bu olgulara detaylı bir şekilde anlatılmalı ve ilacı kontrollü bir şekilde bırakması sağlanmalıdır. Bu amaçla bu duruma multidisipliner yaklaşılmalı ve üroloji ve endokrinoloji uzmanları birlikte hareket ederek ve gerekli destekleyici/hormonal tedaviler başlanarak olguların tedavisini ve takibini yapmalıdır.

### Kaynaklar

1. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU international*. 2011;108(11):1860-5.
2. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *Journal of andrology*. 2012;33(4):515-28.
3. Moss JL, Crosnoe LE, Kim ED. Effect of rejuvenation hormones on spermatogenesis. *Fertility and sterility*. 2013;99(7):1814-20.
4. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. *Toxicology letters*. 2005;158(3):167-75.
5. Parr MK, Flenker U, Schanzer W. Sports-related issues and biochemistry of natural and synthetic anabolic substances. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(1):45-57, viii.
6. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *British journal of pharmacology*. 2008;154(3):502-21.
7. Sjöqvist F, Garle M, Rane A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. *Lancet*. 2008;371(9627):1872-82.
8. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clinical therapeutics*. 2001;23(9):1355-90.
9. Nigro N, Christ-Crain M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13539.
10. Parrott AC, Choi PY, Davies M. Anabolic steroid use by amateur athletes: effects upon psychological mood states. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 1994;34(3):292-8.
11. Pope HG, Jr, Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Archives of general psychiatry*. 1994;51(5):375-82.
12. Fudala PJ, Weinrieb RM, Calarco JS, Kampman KM, Boardman C. An evaluation of anabolic-androgenic steroid abusers over a period of 1 year: seven case studies. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2003;15(2):121-30.
13. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006;38(4):644-51.
14. Graham MR, Davies B, Grace FM, Kicman A, Baker JS. Anabolic steroid use: patterns of use and detection of doping. *Sports Med*. 2008;38(6):505-25.
15. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES, Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *The Journal of urology*. 2012;187(3):973-8.
16. Kashkin KB, Kleber HD. Hooked on hormones? An anabolic steroid addiction hypothesis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1989;262(22):3166-70.
17. Tennant F, Black DL, Voy RO. Anabolic steroid dependence with opioid-type features. *The New England journal of medicine*. 1988;319(9):578.
18. Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG, Jr. Anabolic-androgenic steroid dependence: an emerging disorder. *Addiction*. 2009;104(12):1966-78.
19. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World journal of urology*. 2003;21(5):341-5.
20. Gazvani MR, Buckett W, Luckas MJ, Aird IA, Hipkin LJ, Lewis-Jones DL. Conservative management of azoospermia following steroid abuse. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(8):1706-8.
21. Schurmeyer T, Knuth UA, Belkien L, Nieschlag E. Reversible azoospermia induced by the anabolic steroid 19-nortestosterone. *Lancet*. 1984;1(8374):417-20.
22. Torres-Calleja J, Gonzalez-Unzaga M, DeCelis-Carrillo R, Calzada-Sanchez L, Pedron N. Effect of androgenic anabolic steroids on sperm quality and serum hormone levels in adult male bodybuilders. *Life sciences*. 2001;68(15):1769-74.
23. Bonetti A, Tirelli F, Catapano A, Dazzi D, Dei Cas A, Solito F, et al. Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *International journal of sports medicine*. 2008;29(8):679-87.
24. Feinberg MJ, Lumia AR, McGinnis MY. The effect of anabolic-androgenic steroids on sexual behavior and reproductive tissues in male rats. *Physiology & behavior*. 1997;62(1):23-30.
25. Nagata S, Kurosawa M, Mima K, Nambo Y, Fujii Y, Watanabe G, et al. Effects of anabolic steroid (19-nortestosterone) on the secretion of testicular hormones in the stallion. *Journal of reproduction and fertility*. 1999;115(2):373-9.
26. Grottett BH, Ahmad N, Warren DW. The effects of an anabolic steroid (oxandrolone) on reproductive development in the male rat. *Acta endocrinologica*. 1992;126(2):173-8.
27. Shokri S, Aitken RJ, Abdolvahabi M, Abolhasani F, Ghasemi FM, Kashani I, et al. Exercise and supraphysiological dose of nandrolone decanoate increase apoptosis in spermatogenic cells. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2010;106(4):324-30.
28. Moretti E, Collodel G, La Marca A, Piomboni P, Scapigliati G, Baccetti B. Structural sperm and aneuploidies studies in a case of spermatogenesis recovery after the use of androgenic anabolic steroids. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2007;24(5):195-8.
29. Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH, 3rd, Lipshultz LI. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. *The Journal of urology*. 1995;153(5):1628-30.
30. Gill GV. Anabolic steroid induced hypogonadism treated with human chorionic gonadotropin. *Postgraduate medical journal*. 1998;74(867):45-6.
31. Menon DK. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human

- menopausal gonadotropin. *Fertility and sterility*. 2003;79 Suppl 3:1659-61.
32. Damber JE, Abramsson L, Ducheck M. Tamoxifen treatment of idiopathic oligozoospermia: effect on hCG-induced testicular steroidogenesis and semen variables. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1989;23(4):241-6.
33. Tan RS, Vasudevan D. Use of clomiphene citrate to reverse premature andropause secondary to steroid abuse. *Fertility and sterility*. 2003;79(1):203-5.
34. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *The Journal of urology*. 2002;167(2 Pt 1):624-9.
35. Saylam B, Efesoy O, Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):809-11.



## Erkek infertilitesinde genetik bilgilendirme

Prof. Dr. Murat Şamlı

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

İnfertilite, problem olan kişileri sosyoekonomik açıdan geniş çapta ilgilendiren, dolayısı ile toplumu da ilgilendiren, bir sağlık problemidir. Klinik olarak 1 yıl süre ile korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Dünya çapında infertilite prevalansı %10-15 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1,2). İlk olarak, detaylı kişisel hastalık ve aile hikayesi, ayrıntılı fizik muayene, sonrasında ise yapılacak semen analizi, sperm fizyolojisi testleri, semen kalitesi ve endokrin değerlendirme ile hasta hakkında bir fikre ulaşılır. Seçilmiş hasta grubunda periferik kandan çalışılan karyotip analizi, Y kromozom mikrodelsiyon analizi de çalışılmalıdır (3). Tiepolo ve Zuffardi (4) ilk kez 1976'de Yq mikrodelsiyonları ile spermatogenetik bozukluk arasındaki ilişkiyi öngörmüştür, sonrasında ise yapılan araştırmalar idiopatik azoospermik erkeklerin yaklaşık %18'inde bu lezyonların bulunduğunu göstermiştir (5,6). İnfertilitenin genetik bağlantısını gösteren bir diğer durum, obstruktif azoospermi ile klinikte görülen, hastaların yaklaşık %25'inde tespit edilen konjenital bilateral vaz deferens agenezisi (CBAVD) olgularıdır (7). Kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyonlarında %80 oranında anatomik defektler de görülmektedir (8). Tüm infertil erkeklerde komplet hastalık hikayesinin alınması ve fizik muayene infertilite faktörünün tespit edilmesi için önerilmektedir. Amerikan Üroloji

Derneği (American Urological Association) ve Amerikan Üreme Tıbbı Uygulama Komitesi (American Society for Reproductive Medicine Practice Committees) infertil çiftin eş zamanlı ve birbirine paralel bir şekilde incelenerek ilerlenilmesini önermektedir (9).

Genetik test yapılmasının androlojideki temel endikasyonu azoospermi ve ağır oligospermidir. Androloji kliniğinde çalışılan temel genetik testler; 1- Kromozom analizi ve diğer sitogenetik analizler (örn. FISH; fluoresan insitu hibridizasyon); 2- PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile Y kromozom mikrodelsiyon analizi; 3- Seçilmiş bazı genlerin sekanslanmasıdır. İnisiyal değerlendirmede ikincil endikasyon infertil erkekde bulunabilecek genetik durumun tedavi prognozunu etkileyip etkilemeyeceği ve elde edilecek çocuğun sağlığı konusunda sorun olup olmayacağıdır.

Aşağıdaki tabloda infertilite tanısına göre saptanabilecek genetik durumlar ve sıklığı görülmektedir (Tablo 1).

Spermatotoksik kemoterapi veya bilateral kabakulak orşiti gibi bilinen bir sebep olmayan ciddi oligospermisi (<5 milyon/mL) olan hastalara karyotip analizi ve Y kromozom mikrodelsiyon analizi önerilmelidir (10). Azoospermi ve oligospermik hastaların yaklaşık %20'sinde genetik bir neden bulunabilir. Karyotip analizi non-obstruktif azoospermide çalışılması endikedir, çünkü kromozomal anomaliler bu hasta grubunda %15 oranında görülmekte-

**Tablo 1.** Ejakulattaki sperm sayısına göre genetik problemlerin sıklığı.

| Tanı                                               | Kromozom Anormallik Riski | Y- Kromozom Mikrodelsiyon Riski | CF Mutasyonu/5T Allel Riski |
|----------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Oligospermi (5 milyon/mL)                          | %2-7                      | %6-8                            | Genel popülasyon ile aynı   |
| Non-obstruktif azoospermi                          | %15                       | %13                             | Genel popülasyon ile aynı   |
| Konjenital unilateral vaz deferens agenezisi (%15) | Artmamıştır*              | Artmamıştır*                    | %50'ye kadar                |
| Konjenital bilateral vaz deferens agenezisi        | Artmamıştır*              | Artmamıştır*                    | %80'e kadar                 |

\* Konjenital veya edinsel obstrüksiyon durumları var olan sperm üretim problemlerini gizleyebilir. Sperm üretim problemleri birlikte var ise bu klinik durumların oluş riski de artmış olabilir.

dir. Bu tetkikler sadece genetik etyolojinin ortaya konması için değil aynı zamanda çiftin konu hakkında karar vermesi ve bir sonraki aşamaya geçip geçmeyeceklerine karar vermeleri açısından da önem taşımaktadır.

Üreme tıbbında aşağıdaki durumlarda kromozom analizi endikedir:

- 1- Seksüel differansiasyon bozukluğu olguları
- 2- Spermatogenezin bozulduğu erkek infertilite hastaları

Kromozomal bozukluklar seks kromozomlarındaki sayısal aberasyonlar (Klinefelter sendromundaki (47,XXY) olabildiği gibi), translokasyonlar, inversiyonlar, insersiyonlar, ring kromozomlar veya marker kromozomlarda olduğu gibi yapısal aberasyonlar da olabilir. Translokasyon veya inversiyon gibi kromozomal bozukluklar, ICSI sonrası gelişen gebeliklerde bebeğe ait dengesiz bir kromozomal kuruluşun gelişme olasılığı nedeni ile önem taşımaktadır.

Y kromozom mikrolelesyon analizi ise sitogenetik olarak tespit edilmesi olası olmayan, Y kromozom üzerindeki mikrolelesyon bölgelerini tespit etmektedir (11, 12, 13). Y kromozom üzerindeki bu bölgelerin komplet veya parsiyel kaybı durumunda spermatogenez bozulabilmektedir (14). Klinik terminolojide AZFa, AZb ve AZFc bölgeleri olarak adlandırılan üç alanın mikrolelesyonu sperm üretiminde bozulma veya tamamının yokluğu şeklinde tanımlanır (15, 16). Özellikle ICSI veya TESE/ICSI adayı hastalara Y kromozom delesyonları açısından inceleme önerilmelidir, çünkü komplet AZFa delesyonu, komplet AZFb delesyonu veya AZFb+c bölge delesyonu olan hastalarda TESE işlemi önerilmemektedir. Ayrıca AZFc bölge delesyonları yardımcı üreme yöntemi kullanılması ile erkek bebeğe transmisyonu söz konusudur (17, 18). AUA 2010 yılında yayınladığı yönergede tüm non-obstruktif azoospermik hastalar ve <5milyon/mL şiddetli oligospermik hastalara karyotip ve genetik danışmanlık önerilmesi tavsiye edilmektedir (19).

Obstruktif azoospermide ve konjenital vaz deferens agenezisinde (CBAVD) ise kistik fibrosis mutasyon analizi gereklidir (20, 21, 22). Klinik kistik fibrosis kalıtsal otozomal resesif geçen, Kuzey Avrupa'da 1:1,600 oranında görülen ve taşıyıcılık frekansı 1:20 olan bir hastalıktır (23). Kistik fibrosis geni 7. kromozomun uzun kolunda lokalizedir (7q31.2) ve kistik fibrosis transmembran regülör (CFTR) adı verilen bir protein kodlar. Mutasyonların kombinasyonu hastalığın şiddetini belirleyen en önemli fak-

tördür. CBAVD, klinik olarak CFTR disfonksiyonunun vaz deferens agenezisi dışında kistik fibrozise ait klinik görülmemeyen en az şiddetli olan formudur. Günümüze kadar 1000'in üzerinde mutasyon ve polimorfizm saptanmıştır ancak bunların çoğu çok seyrek olarak rastlanan tipde mutasyonlardır. En sık uygulanan yöntem, en sık rastlanan 30-40 mutasyonun çalışılması, bu ilk çalışmada iki mutasyonun saptanmaması durumunda ise daha sonra ikinci bir 60 mutasyon içeren set taramasının yapılması şeklinde olmaktadır. Eğer hala iki mutasyon tespit edilemiyor ise tüm genin taranması bir sonraki aşamayı oluşturabilmektedir. CBAVD hastalarında en sık rastlanan aberasyon olan 5T alleli (IVS8-5T) taraması inceleme paneline dahil edilmelidir (24, 25). Kistik fibrozis geninin intron 8 bölgesinde polimorfik politimidin dizisi beş, yedi veya dokuz timidin bazının yanyana dizilmesi şeklinde yer alır. Eğer sadece 5 timidin var ise, transkribe olan pre-mRNA aberrant olma eğilimindedir ve bunun sonucunda üretilen CFTR proteininde gerekli aminoasitlerin yer alamaması ile protein fonksiyon ve etkinliğinde yetersizlik olacaktır.

### Kromozomal bozukluklar

Klinefelter sendromu %0.2 prevalansı ile erkek hipogonadizminin en sık görülen formudur. Androloji kliniklerinde 10 kat daha fazla görülmektedir (26). Klinefelter hastalarının testislerinde primordial germ hücreleri bulunmasına rağmen, bu hücreler hızla dejenere olur ve puberte yaşlarında bu grup hücre ya hiç kalmaz yada çok az miktarda kalır (27). Eş zamanlı olarak karşıt bir cevap olarak Leydig hücreleri de hiperplastik hale gelir. Spermatogenezin de bulunmaması ile testisler çok küçük olarak kalırlar ve değişik oranlarda androjen eksikliği bulguları ortaya çıkar. Germ hücrelerinin erken kaybı elonge spermatidlerin genç hastalarda bulunabilirken, daha yaşlı hastalarda neden bulunmadığını açıklamaktadır (28).

Klinefelter hastalarında spontan paternite çok nadirdir ve geliştiğinde yayın olacak derecede kıymetli bir durumdur (29). Mozaik olan hastalarda belirgin oligospermi görülebilir. Azoospermi durumunda testis biyopsisi gerekli değildir. Klinefelter hastası tespit edildiğinde genetik danışmanlık verilerek prenatal tanı işlemleri uygulanmalıdır. Olguların %50 kadarında gebeliğin sonlandırılma kararı verildiği, bazı merkezlerde %15 abortus için indüksiyon uygulandığına dair raporlar mevcuttur (30, 31). Klinefelter hastalarında TESE ile sperm elde edilmesi sonrası ICSI

gebelikleri oldukça sık olarak görülebilmektedir. 22 yayına ait bir değerlendirmede 227 hastadan TESE işlemi yapılmış ve bunların 125'inde sperm bulunmuş ve bu spermler 64 canlı doğumun elde edilmesini sağlamıştır (32). Daha genç Klinefelter hastalarında sperm bulunma şansının ileri yaşlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur, ancak hala bu bulguya ait sistematik çalışmalar eksiktir. Mozaik form Klinefelter hastalarında ise sperm elde etme şansı klasik formlara göre daha yüksektir. Herhangi bir koşulda eğer çocuk talebi var ise testostere substitusyon tedavisi kontrendikedir, çünkü ekzojen testostere spermatogenezi suprese edecektir. Eğer başlanmış ise substitusyon en az 3-6 ay bırakılmalıdır. Bu hasta grubunda normal karyotipte çocuklar elde edilmiş olmakla birlikte, çiftler embriyo veya çocukta anöploidi riskinin yüksek olduğundan haberdar edilmelidir, bu risk sadece seks kromozomu için değil, kromozom 18 ve 21 için de geçerli olmaktadır. Bu çiftlere preimplantasyon tanı veya prenatal tanı yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir (33).

XX male sendromunda XX erkekler dişi karyotipi gösterirler (46,XX), ancak fenotipik olarak erkektir ve internal veya eksternal dişi genital organ taşımazlar. Bu genetik bozukluğun prevalansı 1:10,000-1:20,000 arasındadır. Bu durumu gösteren hastaların %90'ında erkek bireye ait olan paradoksal durum iki X kromozomundan birinin üzerinde yer alan Y kromozomuna ait spesifik genetik informasyonun yer alması ile açıklanmaktadır. Bugüne kadar bu şekilde 250 kadar olgu bildirilmiştir (34, 35). Klinik anlamada XX erkekleri Klinefelter hastalarından ayırt etmek zordur, sadece karyotip analizi bu anlamda tanıyı doğrular. Semen azoospermiktir ve bugüne kadar TESE/ICSI ile paternite bildirilmemiştir.

XYY sendromunda ise 47, XYY karyotip bireyler klinik açıdan dikkat çekici bireyler değildir. Varsayılan insidensi 1: 2,000 'dir. 47, XYY tespit edilen hastada sperm parametreleri problemlili ise, idiyopatik durumlarda uygulanan tedavi seçenekleri kullanılabilir. 47, XYY erkeklerin hemen hemen her zaman normal karyotipli çocukları olmaktadır. ICSI ile elde edilen gebelikte emin olmak için prenatal tanının teklif edilmesi uygundur. XYY sendromu eğer prenatal tanı sırasında belirlendiyse, ailelerin genellikle yarısı gebelik sonlandırmayı tercih etmektedir.

Sayısal kromozom anomalilere ilave olarak (örneğin, Klinefelter sendromu), yapısal kromozomal aberasyonlarda klinikte androloglar için önemli olan bir kategoriye

oluşturur. Seks kromozomlarına (gonozomlar) ait yapısal anomaliler otozomal anomalilerden farklıdır. Buna ek olarak delesyonlar, translokasyonlar, inversionlar da anomaliliyi oluşturan mekanizma içinde yer alır. Yapısal bir kromozomal anomali klinik amaçlı değerlendirilirken karyotipin dengeli ya da dengesiz olup olmadığı göz önünde tutulmalıdır. Eğer dengesiz karyotip söz konusu ise genetik materyalin hücre içinde eksik veya fazla miktarda olduğu bir durum söz konusu demektir. Hem dengeli hem de dengesiz yapısal kromozom anomaliler erkek üreme sisteminde bozukluklara neden olabilir (36, 37). Yardımlı fertilizasyon gibi yöntemler bazı kromozomal aberasyonları olan infertil hastalarda uygulanabilir. Ancak, başarı oranlarının normal karyotipi olan hastalardan düşük olacağını da bilmek gereklidir (38). Ayrıca dengeli kromozom anomalisi olan ebeveynlerden, dengesiz kromozomal kuruluşlu embriyonun gelişebileceği de bilinmektedir (39). Genetik danışmanlığın bu hasta grubunda, potansiyel ve prenatal tanı seçenekleri ile riski tahmin etmek için zorunlu olması gerekir.

Y kromozomunda delesyon ve mikrodelesyonlara ek olarak bir dizi daha yapısal anomali bilinmektedir. İzodisentrik Y kromozomu, mozaik 45,X-hücre dizisinde hemen her zaman ortaya çıkan kompleks bir aberasyondur. Fenotipik olarak erkek, kadın ya da belirlenemeyen bir cinsiyet olabilir. Erkek fenotipli hastalar genellikle infertildir.

Otozomal kromozomların yapısal anomalileri (1-22 kromozom çiftleri) erkek infertilitesine neden olabilmektedir. İnfertil erkeklerdeki prevalansı %1-2 arasındadır. Dengeli otozomal anomaliler kromozomların mayozdaki eşleşmelerini bozarak spermatogenezi olumsuz etkileyebilirler. Bazı dengeli otozomal aberasyonların spermatogenez üzerindeki etkisi bir hastada çok şiddetli olurken, bir diğerinde çok hafif görülebilmektedir. Bazen fonksiyonel olarak ilgisiz kromozomal polimorfizmler de uzman olmayan kişiler tarafından, önemli olabileceği düşünülerek, rapor edilebilmektedir. Bu tipte sıklıkla rapor edilen iki bulgu 9. kromozomdaki perisentrik inversiyon ve bu kromozomdaki perisentromerik heterokromatinin genişlemesidir (analiz raporlarında 9qh+ ile ifade edilir). Bu ve benzer bulguların patolojik önemi olmadığı gibi hastaya da bahsedilmesi gerekli değildir. Öte yandan resiprokal ve Robertsonian translokasyonlar, peri ve parasentrik inversiyonlar patolojik önem taşıyabilir. Belirli bir kromozomal anomalinin spermogram üzerindeki etkisini predikte

etmek mümkün değildir. Ancak translokasyonlar ve inversiyonlar infertil erkeklerde yenidoğanlara göre daha sıklıkla görülmektedir, bu nedenle patogenetik bir ilişki olması kaçınılmazdır. En sık rastlanan klinik durum, patolojik spermograma sahip erkekte saptanan translokasyon veya inversiyonun bu durumun sebebi olup olmadığının ortaya koyduğu sorudur. Bu sorun ancak olası diğer durumlar gözden geçirildikten sonra pozitif şekilde cevaplanabilir. Nümerik kromozomal bozukluklar ve gonozomların struktürel bozukluklarının aksine, otozomal struktürel aberasyonlar azoospermiden çok oligospermi ile ilişkili bulunmaktadır. Translokasyonlar ve inversiyonlar genellikle familial kromozomal aberasyonlar olarak ortaya çıkarlar. İnfertil birey genellikle ailedeki ilk aberasyonun tespit edildiği kişi olarak ortaya çıkar. Bu gibi durumlarda ailenin genetik incelenmesi de teşvik edilmelidir. Translokasyon veya inversiyonlar genellikle yüksek abortus oranı ile ilişkilidir ve bazı olgularda ciddi defektlere sahip çocukların doğması riskini de beraberinde getirmektedir.

#### Y Kromozom mikrolelesyonları

AZF delesyon tarama endikasyonları sperm sayısı esas alınarak konulmaktadır ve azoospermik veya şiddetli oligozoospermik (<5 milyon spermatozoa/ml) hastalar bu endikasyonları oluşturmaktadır. Rutin mikrolelesyon taraması için bu protokolün temel klinik delesyonları % 95'in üzerinde tespit etmek için yeterli olduğu tahmin edilmektedir.

Non-obstrüktif azoospermide %20, şiddetli oligospermide %10 ve tüm infertillerde  $\leq$  % 1 oranında prevalansı bulunmaktadır. Vogt ve arkadaşları şiddetli erkek infertilitesinde Yq üzerinde AZFa, AZFb ve AZFc olarak birbirinden relatif olarak ayrı bölgeler tanımlamışlardır (40). Sonraki çalışmalar da bu bölgeleri taşıyan erkeklerdeki sperm elde etme oranlarını ortaya koymuşlardır (16). Daha sonraları AZF bölgeleri palindromik tekrar bölgeleri olarak yeniden tanımlanmıştır. Y kromozomunun komplet sekans analizi AZF delesyonlarının oluşum mekanizması hakkında daha açıklayıcı olmuştur; repetitif sekanslar (yani palindromlar) arasındaki homolog rekombinasyon intermitan bölgelerin kaybına neden olmaktadır (41).

Yeni bir delesyon tipi olan gr/gr delesyon AZFc bölgesinde tarif edilmiştir (42). Ancak tanımlanan bu küçük delesyonların (b2/b3 delesyonu, gr/gr delesyonu) patolojik bir durum mu yoksa normalin varyasyonu mu (po-

limorfizm) olduğu henüz tamamen netleşmemiştir. gr/gr delesyonları infertil erkeklerin yanı sıra normal sperm konsantrasyonu olan erkeklerde de bulunmuştur (43). Babadan oğula spontan AZFc delesyonu transmisyonu tarif edilmiştir (44). AFZc delesyonu olan hastaların TESE ile testis biyopsisi bulunabilirliği %50 olmasına rağmen, ICSI ile başarı oranlarının 10%'un altında olması, yüksek oranda anöploid sperm varlığı nedeniyle olabilir. Herhangi bir yardımcı üreme yöntemine başlamadan önce bu hastalara genetik danışmanlık verilmelidir, çünkü paternal Y kromozom mikrolelesyon taşıyıcısının erkek çocuğu da aynı Y kromozomunu taşıyacak ve olasılıkla erkek infertilitesi kılacaktır (45).

Fertiliteyi etkileyen Y kromozom delesyonları genellikle bir veya daha fazla AZFa, AZFb veya AZFc bölgesini tamamen etkileyen delesyonlardır. Sadece AZFc delesyonu olan erkeklerin 2/3'ünde ejakulatta oligospermi şeklinde sperm bulunmaktadır. Azoospermik olan AZFc delesyonlu erkeklerde sıklıkla testiste sperm bulunmaktadır ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) işlemi ile ortalama %58-75 hastadan sperm elde edilebilmektedir (16). AZFb delesyonu olan erkeklerde ejakulatta veya TESE ile sperm bulma şansı ciddi oranda azalmıştır (45). Literatürde AZFb delesyonu olan 23 hastanın hiç birinde testis biyopsisi veya TESE işleminde sperm bulunmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (16). AZFb delesyonlarında genellikle azoospermi ile birlikte testiste parsiyel mayotik arrest (round spermatid aşamasına kadar) ve nadiren de elongated spermatid görülür. Bu nedenle AZFb bölgesinin tamamında delesyon olan hastalara TESE işlemi önerilmemektedir. AZFa bölgesinin tamamını içeren delesyon varlığında diagnostik biyopsiye sıklıkla Sertoli-cell only sendromu görülür (46). AZF bölgesindeki delesyonlarda parsiyel veya komplet delesyon olup olmadığının ayırt edilmesi önem kazanmaktadır. AZFa veya AZFb bölgesindeki komplet delesyonlarda bugüne kadar sperm elde edilememiştir. Y kromozom anomalileri ki buna delesyonlar da dahildir, yardımcı üreme yöntemleri ile erkek çocuğa geçecektir. Bu nedenle bu kişilerin tedavi öncesi genetik danışmanlık alması gereklidir. Kent-First ve ark yaptığı, ICSI ile doğan erkek çocuklar ve babaları ile ilgili çalışmada, çocukların %10'unda Y kromozom mikrolelesyonları saptanmıştır. Ayrıca bu çocuklarda infertilite dışında başka medikal sorunların olup olmayacağı da belli değildir. Bu nedenle bu hastaların genetik danışmanlığını zor hale getirmektedir.



Öte yandan başka açılardan normal ve sağlıklı olan babaları gibi Y kromozom mikrolelesyonunun çocuklarda major konjenital defekte neden olmayacağını da düşünmektedir. Bu sorunun belirgin cevabı çocukların doğumundan yıllar sonrasında ortaya konulabilecektir.

Yukarıda bildirilen genotip/fenotip ilişkisi Y delesyon analizi ile testiküler sperm eldesi için bir tanı ve prognostik değeri olduğu anlamına gelir (47). Amerikan Üroloji Derneği'nin 2010 yılında yayınladığı azoospermik erkeğin değerlendirilmesi ile ilgili yönergede Y kromozom mikrolelesyon çalışması yapmak için minimum marker bölge sayısının ne olması gerektiğini belirlemeye yetecek bilginin henüz eksik olduğunu, her ne kadar AZFa veya b bölgelerini içeren geniş delesyonlarda sperm elde edilme şansı düşük olsa da, delesyon analizinin kesin olarak sperm yokluğunu söyleyemeyeceğini rapor etmiştir (19).

#### **Kistik fibrozis ve konjenital bilateral vaz deferens agenezisi**

Obstrüktif azoospermiye (OA) sahip erkekler, mikrocerrahi ya da yardımcı üreme teknikleri ile sperm elde etme işlemleri için aday olabilirler. Kistik fibrozis, ölümcül otozomal-resesif bir hastalıktır. Beyaz ırkta en yaygın görülen genetik hastalıktır; beyaz ırkın %4'ü kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyon taşıyıcısıdır. Vaz deferensin bilateral kongenital yokluğu (CBAVD) CFTR gen mutasyonlarıyla ilişkilidir ve oligoastenozoospermi ile kliniğe başvuran erkeklerin yaklaşık %2'sinde mutasyon bulunmuştur (48). Ancak bu gruptaki erkeklerdeki insidansı, ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Vaz deferens yokluğunun klinik tanısı oldukça zordur ve semen volümü <1.5 mL ve pH'ı 7'den az olan azoospermili erkeklerin tamamı CBAVD bakımından çok dikkatli bir şekilde incelenmelidir. CFTR geninin her iki kopyasında da mutasyon bulunabilmekle birlikte, çoğu CBAVD'li erkeklerde sadece bir kopyada mutasyon bulunur. CBAVD'li erkeklerin 2/3'sinde CFTR'nin kodlanmayan bölümünde bir DNA varyantı (5. alel) belirlenebilir (49). Bu nedenle, 5T-trakt varyantı bir polimorfizmden çok CFTR mutasyonu olarak değerlendirildiği için her CBAVD hastası analiz edilmelidir. CBAVD'li erkekler genellikle kistik fibrozisin, akciğer enfeksiyonları öyküsü gibi, zayıf klinik semptomlarını gösterir (50). CBAVD olan bir erkeğin kendisini ve eşini CF mutasyonları için test etmesi önemlidir. Eğer bayan partner CFTR taşıyıcısı ise, çift ICSI'ye devam edip etmeme konusunda karar

vermede dikkatli olmalıdır, çünkü bebeğin CF hastası olma olasılığı erkek heterozigotsa %25, homozigotsa %50'dir. Eğer bilinen mutasyonlar için bayan negatif ise, bilinmeyen mutasyonlar için taşıyıcı olabilme şansı %0.4'tür. Vaz deferensin unilateral olarak yokluğu genellikle ipsilateral böbreğin yokluğu ile ilişkili olup olasılıkla değişik bir genetik nedene dayanmaktadır (51). Vaz deferensin tek taraflı yokluğu olan normal böbreklere sahip erkekler veya çift taraflı vaz deferens yokluğu olan erkekler CF mutasyonları bakımından test edilmelidir. CBAVD'li bütün erkekler renal anomaliler bakımından; bayan partnerleri ise CFTR bakımından değerlendirilmelidir.

Amerikan Üroloji Derneği'nin 2010 yılında yayınladığı yönergeye göre kongenital bilateral vaz deferens eksikliği bulunan erkekler kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör mutasyonları bakımından test edilmeli ve genetik danışmanlık verilmelidir. Bayan partnerler de vaz deferens eksikliği bulunan erkeklerden sperm alınmadan önce kistik fibrozis transmembran regülatör mutasyonları için test edilmelidir. Tek taraflı vazal agenezis veya vaz deferensin kongenital her iki taraflı eksikliği bulunan ve kistik fibrozis transmembran regülatör anormallikleri göstermeyen erkeklere böbrek anomalileri bakımından da analiz tavsiye edilmelidir (19).

DSÖ tanımına göre Genetik Danışmanlık, aile içinde bir genetik hastalık oluşabileceğine dair problemler ile uğraşan bir iletişim sürecidir.

Bireye ya da ailesine yardım etmek amacı ile:

- Tıbbi gerçeklerin ortaya konulması, tanı, öngörülen progresyon ve mümkün olan tedavilerin konuşulması
- Hastalığın kalıtılan kısmının anlaşılması ve bilinen akrabalarda ortaya çıkmasının anlaşılması
- Tekrarlanma olasılığını ortaya koymak
- Riske uygun kararın belirlenmesi, aile durumu, etik ve dini inançlarına uygun bir karar verilmesi ve bu doğrultuda harekete geçilmesi
- Sorunlu bireyin aile üyeleri tarafından mümkün olan en iyi şekilde ilgilenilmesi

Üreme tıbbi çerçevesinde aşağıdaki durumlarda genetik danışmanlık gereği ortaya çıkar:

- Kadın ya da erkek infertilitesinin genetik açıklaması
- Hatalı cinsel farklılaşmanın genetik açıklaması
- Habitüel düşüğün genetik açıklaması



- Yardımcı Üreme Teknikleri sonrası oluşan çocuklardaki risk hakkında genetik danışma

Genetik tanı öncesinde, genetik tanının anlamı ve sınırları hakkında danışmanlık yer almalıdır.

Özetle eğer non-obstruktif azoospermik (NOA) bir erkeğin Y kromozom mikrodelesyon analiz testinde AZFa, AZFb veya AZFb/c mikrodelesyonuna rastlanırsa, bu mikrodelesyonlar spermatogenezis ile bağlantılı oldukları için testislerde (TESE) hiç sperme rastlanmayacaktır (26, 25). Bu yüzden bu mikrodelesyonların tespiti çift için negatif bir sonuç vermekle birlikte yardımcı bir durumdur. Delesyon açısından pozitif bir sonuç erkeğe yapılacak invazif cerrahi işlemlerin sonuçsuz olacağını gösterdiği gibi kadında ICSI stimulan işlemlerinin zahmetinden ve boşa para harcanmasını önler. Bu mikrodelesyonlardan herhangi biri NOA erkeklerin %2'sinde görülmektedir (52). AZFa, AZFb, or AZFb/c mikrodelesyonlarının başka herhangi bir fenotipik sonucu bulunmamaktadır. Mikrodelesyonların hemen hepsi *denovo* gelişir, bu durumun kalıtılmadığını, babasının tüm Y kromozomlarının normal ve intakt olduğunu, ancak yumurtayı döleyen spermatozoadaki Y kromozomunun mikrodelesyone olduğunu göstermektedir. Eğer NOA bir erkekte AZFc mikrodelesyonu saptanırsa, TESE'de yaklaşık %70 oranında sperm bulunduğu konusunda şans verilebilmektedir (53). Bu spermler tamamiyle fonksiyonel olup, fertilizasyon, gebelik ve embriyo gelişimini sağlayabildikleri bilinmektedir (54). AZFc delesyonunun başka fenotipik veya genel sağlıkla ilgili bir problemi mevcut değildir. AZFc mikrodelesyonu olan tüm bebekler daha sonra AZFc mikrodelesyonunu kalıtacaklardır (53). Bu bilgilerden de anlaşılacağı üzere AZFc mikrodelesyonunu taşıyan tüm erkeklerde sperm yoğunluğu yüksek oranda bir azalma göstermekle birlikte, çok düşük sperm sayılarından azoospermiye kadar varan (TESE'de hiç sperm bulunamayan olgular) bir yelpazede görülmektedir. Bunun sonucunda babaların durumu ne olursa olsun oğullarda yine bu aralıkta bir sonuç beklenmektedir.

Eğer kromozomal kuruluşu 47,XXY gösteriyor ise hasta Klinefelter sendromu olarak adlandırılır (55). Testislerin hem spermatojenik hem de adrojenik fonksiyonları belirgin şekilde disfonksiyoneldir. 47,XXY bireylerin ortak en önemli özelliği, testis hacimlerinin küçük olmasıdır (8-10cc). Bununla birlikte ejakülatta sperm bulunması enderdir ve tümünde belirgin FSH evelasyonu, LH düzeyinde

kompanseasyon amaçlı artış ve değişken testosteron seviyeleri görülür. İnfertilite değerlendirilmesi sırasında tanı konulan ve daha önce tedavi almamış 47, XXY erkeklerin %50'sinde mikrocerrahi ile TESE işleminde sperm bulunması mümkündür (56).

Karyotipi 46,XX şeklinde kromozomal kuruluş gösteren hastalar 46,XX male sendromu olarak tanımlanırlar (35). Y kromozomunun uzun kolunda bulunan ve spermatogenezis için gerekli olan bölgeler de bulunmamaktadır. Bu durumda TESE'de hiç sperm bulunmaması söz konusudur ve bu konudaki bilgiye çiftlere gereksiz yere masraf ve cerrahi işlem yapılmasına engel olacaktır. Eğer hastada isodisentrik Y kromozomu buluyorsa (iki kısa kol, iki sentromer ve değişken uzunlukta tek bir uzun kol), hastada spermatogenetik potansiyeli bulunabilir (57). Bu durum daha önce sözü edilen üç bölgenin bulunup bulunmamasına göre değişiklik göstermektedir. Y kromozom mikrodelesyon analizi, anormal Y üzerinde aberran kalınlıkların değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Eğer translokasyon bulunursa hangi iki kromozomun yer aldığı, seks kromozomlarının dahil olup olmadığı, Robertsonian translokasyon olup olmadığı genetik danışmanlık verilme aşamasında faydalı olacak bilgilerdir.

Klinik olarak kistik fibrozis (CF) veya konjenital bilateral vaz deferens agenesisinde (CBAVD) bir erkekte CF mutasyonuna rastlanırsa aynı şekilde partnerine de CF mutasyon analizi yapılmalıdır (25). Çocuklarının hastalık fenotipini gösterip göstermeyeceğine karar verilmesi için annenin taşıyıcı olup olmadığının bilinmesi gerekir. Her çocuk iki paternal mutasyondan birini taşıyacaktır, ancak maternal mutasyon kalıtılıyor ise çocuk hastalığı gösterebilir ancak göstermeyebilir de, özellikle erkek çocuk CBAVD'den kistik fibrozise kadar değişebilen bağlı olarak klinik bir bulgu gösterebilir.

Sonuç olarak şiddetli reproduktif problemler büyük olasılıkla genetik bir temele bağlıdır ancak biz şu anda, sadece sınırlı miktarda genetik bir bilgiye sahibiz. İnfertilite problemini açacak stratejilerden önce, olası sebeplerini araştırmak, bu etyolojileri tanımlayacak rasyonel ve kapsamlı tanı planı yürütmek, bireyin ve çiftin kendileri için en iyi kararı vermelerini sağlamak zorunludur. Bilgimiz biriktikçe ve genişledikçe, önemli soruları daha fazla anlamak ve en azından bir cevap vermek mümkün olacaktır.

## Kaynaklar

- World Health Organization. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl* 1987; 7:1-53
- Matzuk, M. M. and D. J. Lamb. Genetic dissection of mammalian fertility pathways. *Nat Cell Biol* 2002, 4 Suppl: s41-49
- Turek PJ. Practical approaches to the diagnosis and management of male infertility. *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2:226-238
- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 34:119-124
- Huynh T, Mollard R, Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. *Hum Reprod Update* 2002; 8:183-198
- Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22:226-239
- Patrizio P, Leonard DG. Mutations of the cystic fibrosis gene and congenital absence of the vas deferens. *Results Probl Cell Differ* 2000; 28:175-186
- Stuhrmann M, Dork T. CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia* 2000; 32:71-83
- Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77:873-882
- Oates RD, Lamb D. Genetic Aspects of Male Infertility. In: Li Lipshultz, S Howards, C Niederberger, eds. *Infertility in the Male*, 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
- Reijo R, Lee TY, Salo P, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet*. 1995; 10(4): 383-393.
- Tilford CA, Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, et al. A physical map of the human Y chromosome. *Nature*. 2001; 409(6822): 943-945
- Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al. The malespecific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*. 2003; 423(6942): 825-837.
- Sadeghi-Nejad H, Oates RD. The Y chromosome and male infertility. *Curr Opin Urol*. 2008; 18(6):628-632.
- Repping S, Skaletsky H, Lange J, et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *Am J Hum Genet*. 2002; 71(4):906-922.
- Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod*. 2003; 18(8):1660-1665.
- Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod* 1999, 14: 2320-2322.
- Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. *State of the art* 2004. *Int J Androl* 2004, 27:240-249.
- AUA Guidelines 2010, The Evaluation of the Azoospermic Male: AUA Best Practice Statement, Revised 2010.
- Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2005; 10(1):14-41.
- Samli H, Samli MM, Yilmaz E, Imirzalioglu N. Clinical, andrological and genetic characteristics of patients with congenital bilateral absence of vas deferens (CBAVD). *Arch Androl*. 2006; 52(6):471-477.
- Bareil C, Guittard C, Altieri JP, Templin C, Claustres M, des Georges M. Comprehensive and rapid genotyping of mutations and haplotypes in congenital bilateral absence of the vas deferens and other cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorders. *J Mol Diagn*. 2007; 9(5): 582-588.
- Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007; 28(2):279-288.
- Chiang HS, Lu JF, Liu CH, Wu YN, Wu CC. CFTR (TGm(T)n polymorphism in patients with CBAVD in a population expressing low incidence of cystic fibrosis. *Clin Genet*. 2009; 76(3):282-286.
- Tamburino L, Guglielmino A, Venti E, Chamayou S. Molecular analysis of mutations and polymorphisms in the CFTR gene in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2008; 17(1): 27-35.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004, 364:273-283.
- Akslae L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 2006, 12:39-48.
- Ichio K, Utsunomiya N, Kohei N, Ueda N, Inoue K, Terai A. Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2006, 85:1511-1512.
- Terzoli G, Simoni G, Lalatta F, Colucci G, Lobbiani A. Fertility in a 47,XXY patient: assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril* 1992, 58:821-825.
- Meschede D, Lemcke B, Stüssel J, Louwen F, Horst J. Strong preference for non-invasive prenatal diagnosis in women pregnant through intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Prenat Diagn*. 1998 Jul; 18(7):700-5.
- Meschede D, Lemcke B, Exeler JR, De Geyter C, Behre HM, Nieschlag E, Horst J. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection-prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod*. 1998 Mar; 13(3):576-82.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E (2004) Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364:273-283; Schiff JD, Palermo GD, Veck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 6263-6267.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004, 364:273-283.
- Bouayed Abdelmoula N, Portnoi MF, Keskes L, Recan D, Bahloul A, Boudawara T, Saad A, Rebai T. Skewed X-chromosome inactivation pattern in SRY positive XX maleness: A case report and review of literature. *Ann Genet* 2003, 46:11-18;
- Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring AN, Nieschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3458-3465.
- Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, van Steirteghem A, Liebaers I. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996, 11 (Suppl 4):1-26.
- Meschede D, Horst J. Indikationen, Möglichkeiten, Grenzen und Perspektiven cytogenetischer Untersuchungen für die Reproduktionsmedizin. *Med Genetik* 1999, 11:365-368.
- Montag M, van der Ven K, Ved S, Schmutzler A, Prietl G, Krebs D, Peschka B, Schwanitz G, Albers P, Haidl G, van der Ven H. Success of intracytoplasmic sperm injection in couples with male and/or female chromosome aberrations. *Hum Reprod* 1997, 12:2635- 2640.
- Meschede D, Louwen F, Eiben B, Horst J. Intracytoplasmic sperm injection pregnancy with fetal trisomy 9p resulting from a balanced paternal translocation. *Hum Reprod* 1997, 12:1913-1914.
- Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5:933-943.
- Noordam MJ, Repping S. The human Y chromosome: a masculine chromosome. *Curr Opin Genet Dev* 2006, 16:225-232.
- Repping S, Skaletsky H, Brown L, et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet* 2003 Nov; 35(3):247-51.
- Hucklenbroich K, Gromoll J, Heinrich M, Hohoff C, Nieschlag E, Simoni M. Partial deletions in the AZFc region of the Y chromosome occur in men with impaired as well as normal spermatogenesis. *Hum Reprod* 2005, 20:191-197.
- Kühnert B, Gromoll J, Kostova E, Tschanner P, Luetjens CM, Simoni M, Nieschlag E. Case report: natural transmission of an AZFc Y-chromosomal microdeletion from father to his sons. *Hum Reprod* 2004, 19:886-888.
- Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod* 1999, 14:2320-2322.
- Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al. AZFb deletions predict the

- absence of sperm with testicular sperm extraction: Preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998;13:2812-2815
46. Kent-First MG, Kol S, Muallem A, et al. Infertility in intracytoplasmic sperminjection-derived sons. *Lancet* 1996;348:332-333.
  47. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci* 2006 Sep;11:3049-61.
  48. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, et al. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol* 1997 Jan;79(1):74-7. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>.
  49. Chillon M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med* 1995 Jun;332(22):1475-80.
  50. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994;15:1.
  51. Drake MJ, Quinn FM. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol* 1996 May;77(5):756-7.
  52. Stahl PJ, Masson P, Mielnik A, Marean MB, Schlegel PN, Paduch DA. A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril*. 2008; 90(1):319.
  53. Oates RD, Silber S, Brown LG, Page DC. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Hum Reprod*. 2002;17(11):2813-2824.
  54. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997 Mar;12(3):503-8.
  55. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol*. 2007;4(4):192-204
  56. Yarali H, Polat M, Bozdag G, et al. TESE-ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome: a comparative study. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(6):756-760.
  57. Lange J, Skaletsky H, van Daalen SK, et al. Isodicentric Y chromosomes and sex disorders as byproducts of homologous recombination that maintains palindromes. *Cell*. 2009;138(5): 855-869.

## Çocukluktan erişkinliğe Klinefelter sendromlu erkeğe sistemik bakış

Prof. Dr. M. Murad Başar, Dr. Erdal Alkan  
Memorial Şişli Hastanesi Üroloji/Androloji Bölümü

Klinefelter sendromu uzun boy, jinekomasti, küçük ve sert testislerin varlığı ve yüksek FSH düzeyi ile klinik olarak ilk defa 1942 yılında tanımlanmıştır (1). Hastalığın fazla bir X kromozomu varlığı ile olan genetik yapısı ise 1959 yılında Jacobs ve Strong tarafından ortaya konulmuştur (2). Fazla X kromozomu olguların %50-60'ında paternal, %40-50'sinde ise maternal kaynaklıdır (3). Klinefelter sendromu yeni doğanda 1/600 izlenme oranı ile erkeklerde en sık gözlenen kromozomal anomali. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar günümüzde izlenme oranının giderek yükseldiğini ortaya koymaktadır ve bu durumun artan baba olma yaşı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genetik olarak olguların %80'i 47XXY şeklinde klasik yapı saptanırken, geri kalan %20'sinde mozaik genetik yapı izlenmektedir. Klinefelter sendromlu vakalar tüm infertil olguların yaklaşık %3-4'ünü, tüm azoospermi saptanan olgularının ise %11'ini oluşturmaktadır (3-5). Bununla birlikte, klinik olarak değerlendirildiğinde tüm Klinefelter sendromlu olgularının sadece %25'ine tanı konulup takip edilmekte ve bunların da hemen hemen tamamını infertilitenin nedeni ile başvuran hastalar oluşturmaktadır. Ancak, son yıllarda Klinefelter sendromlu olguların sadece infertilitenin sorunu ile değil yüksek morbidite (%70) ve mortaliteye (%50) yol açan önemli sağlık sorunlarına sahip oldukları gösterilmiştir (6-9).

İntrauterin 5-6. haftalarda primordial germ hücrelerinin kemotaktik kontrol altında mobilize olarak parametonefrik kanalın yanındaki primitif seks kodlarına ulaşmasını takiben Sertoli hücrelerinden salınan Anti-Müllerien Hormon (AMH) ve Leydig hücrelerinden salınan İnsülin Benzeri Peptid 3 (INSL3) ve testosteron etkisi altında gerçekleşen reproduktif sistem farklılaşması ve gelişimi Klinefelter sendromlu fetüslerde normal kontrol grubu fetüslerden farklıdır. Yapılan çalışmalarda 16-20. haftalarda amniyon sıvısı testosteron düzeyi normal kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (10,11).

Yeni doğan döneminde de kaydedilen demografik veriler sağlıklı kontrollerden farklı değildir. Ortalama boy  $50,5 \pm 1,9$  cm, ortalama kilo  $3,4 \pm 0,4$  kg olarak saptanmıştır (12). Bu dönemde kriptorşidizm ve mikro penis gibi konjenital anomaliler riskinde artış görülür (Klinefelter sendromlu ve normal olgularında sırasıyla kriptorşidizm sıklığı olgularda sırası ile %6,3 vs. %4,5; mikro penis %4,5 vs %1). Buna karşın ambigüus genitalya nadirdir. Hastalığın klasik bulgusu olan atrofik testis varlığı da yeni doğan dönemde son derece nadirdir ve genelde puberte sonrası ortaya çıkar (13,14).

Doğumdan sonraki 3-6 ay içinde izlenen testosteron artışı ile karakterize mini puberte dönemi Klinefelter sendromlu olgularda sağlıklı kontrollerle benzer özellikler gösterir. İki ile 750 günlük 68 Klinefelter sendromu olgusunda Sertoli ve Leydig hücresi fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada gonadotropin ve testosteron düzeylerinde normal sağlıklı yeni doğanlardan farklılık saptanmamıştır (12). Bu dönemde FSH ve LH düzeyleri kontrol grubundan bir miktar yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Mini puberte döneminde olması gereken testosteron artışı Klinefelter sendromlu infantlarda da izlenmektedir. Ancak, testosteron düzeyi sağlıklı infantlardakinin yarısı kadar artış göstermektedir.

Pubertenin başlangıcı maternal X kromozomu olan olgularda daha erkendir. Buna karşın paternal X kromozomu olan olgular puberteye 1-1,5 yıl daha geç girmekte ve bu vakalarda hastalığın progresyonu daha yavaş olmaktadır (2). Penis büyümesi, pubik kıllanma ve cinsel fonksiyonlar normal olarak gözlenir. Ancak, sakalların çıkması ve kas gelişimi daha sonra ortaya çıkmakta ve hatta pek çok olguda sakalların çıkması erişkin yaşlarda dahi izlenmemektedir. Testiküler volüm puberte başlangıcında artmaya başlar ve puberte ortasında maksimum olur; daha sonra testis volüm artışı durur (15). Puberte başlangıcında FSH, LH ve İnhibin B düzeylerindeki değişimler normaldir.

Puberte sonuna doğru ise FSH ve LH düzeyleri artarken, inhibin B düzeyleri azalır. AMH düzeyi bozulmuş spermatogenezde rağmen puberte başlangıcından itibaren düşük seviyededir. Testosteron ve Leydig hücre fonksiyonunun en önemli göstergesi olan INSL3 düzeyi normal olgulara benzer değişim gösterir. Ancak, puberte ortasından itibaren yüksek LH stimülasyonuna rağmen her iki hormon seviyesinde de azalma olur (16-19).

Testiküler histoloji değerlendirildiğinde yaygın hiyalinize seminifer tubüller ve hiperplazik Leydig hücreleri izlenirken nadiren komplet spermatogenezin olduğu seminifer tubüller de gözlenir. Ortaya çıkan bu değişiklikler yaşla birlikte artış göstermektedir. Abortus materyalleri üzerinde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda, bu dönemde de seminifer tubüllerde germ hücre sayısında azalma olduğunu belirten görüşler vardır. Diğer taraftan farklı çalışmalarda germ hücre sayısındaki azalmanın 2 yaşından sonra başladığı ileri sürülmektedir (16,20,21).

Klinefelter sendromu olgularında genel olarak azoospermi izlenmektedir. Bu durumun ekstra X kromozomu reaktivasyonuna bağlı germ hücre kaybı veya Sertoli-germ hücresi bağlantısı sorunlarından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (20). Ancak, ilk olarak 1970'lerde Foss ve arkadaşları klasik olguların ejakülatında da mozaik vakalarda olduğu gibi motil sperm varlığını göstermişlerdir (22). Daha sonraki yıllarda, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve testiküler sperm ekstraksiyonunun (TESE) tanımlanması sonrasında ise Tournaye ve arkadaşları Klinefelter sendromlu olgularda TESE spermleri ile ICSI uygulamasını gerçekleştirmişlerdir (23).

Daha önce de belirtildiği gibi klinik olarak tanı konulan ve takip edilen Klinefelter sendromlu olgular genelde infertilite nedeni ile tanı konulan olgulardır. Hâlbuki dikkatli ve sistemik değerlendirme ile Klinefelter sendromlu olgulara hayatın farklı dönemlerinde farklı bulgular ile tanı konulabilmektedir. Prenatal dönemde amniyosentez kesin tanı yöntemidir. Ancak, bu olgular tüm vakaların sadece %10'unu oluşturmaktadır. Yeni doğan döneminde kriptorşidizm ve mikropenis olan olgularında daha yakından takip edilmesi; erken çocukluk ve okul çağına ise çeşitli nöral/motor gelişim bozukluklarının varlığı Klinefelter sendromunun belirtileri olabilir. Pacenza ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Klinefelter sendromlu erkek çocukların %55,5'inde prepubertal dönemde kriptorşidizm saptarlarken, %44,4 oranında da nöral/motor gelişim bo-

zuklukları olduğunu belirtmişlerdir (24). Aynı çalışmada, postpubertal dönemde ise küçük testis (%76,2) ve jinekoma mastinin (%42) yanı sıra %50'den fazla olguda yine nöral/motor gelişim bozukluklarının olduğu ortaya konulmuştur.

Yeni yapılan epidemiyolojik çalışmalar Klinefelter sendromlu olgularda önemli morbidite ve mortaliteye yol açan sağlık sorunlarının var olduğunu göstermektedir (3). Danimarka'da yapılan 823 Klinefelter olgusunun 4022 aynı yaş grubu kontrol olgusu ile karşılaştırıldığı bir değerlendirmede diyabetes mellitus, osteoporoz, malignite riski, kardiyovasküler hastalık oranları gibi önemli sağlık sorunları Klinefelter sendromlu bireylerde artmış olarak izlenmiştir (7,8). Bu durumun nedenleri genel olarak hastalığın patofizyolojisi ile ilişkili olarak hiperplazik Leydig hücrelerinden üretilen yetersiz testosteron düzeyi ve buna eşlik eden androjen reseptör polimorfizmi ve/veya hastalarda yapısal olarak ortaya çıkan santral obezite ve artan insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, azalmış arteriyel çap sonucu kan akımında bozulma ve sonuçta ortaya çıkan organ atrofisi de sistemik sorunların gelişmesinde rol oynamaktadır. Diğer taraftan, tanı konulan hastaların takip amacı ile daha sık sağlık merkezlerine başvurmaları da eşlik eden sağlık sorunlarının daha sık saptanmasının bir diğer nedeni olmaktadır.

Çocukların bir kısmında prepubertal dönemde dikkatli ebeveynler tarafından yapısal farklılıklar saptanabilir. Erken çocukluk döneminde motor yeteneklerde kısıtlılık ve davranış problemleri; konuşma bozuklukları; okul çağına ise öğrenme güçlüğü Klinefelter sendromunun nöral gelişim bozukluğu ile ilişkili klinik belirtileri olabilir. Bu bulgulara rağmen yapılan değerlendirmelerde Klinefelter sendromlu olguların IQ düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır. İleri yaşlara yönelik yapılan değerlendirmelerde bipolar hastalık, şizofreni, depresyon gibi psikolojik sorunlar Klinefelterli olgularda biraz daha sık görülebilmektedir. Yine okul çağı çocuklarda kas dokusunun gelişim bozukluğu nedeniyle zayıf atletik yapı izlenir (25-27).

Nöral gelişim bozukluklarının nedenleri konusunda farklı görüşler ileri sürülmüştür. Magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarında sol temporal lob bölgesinin özellikle öğrenme güçlüğü olanlarda daha belirgin olmak üzere Klinefelterli olgularında kontrollere göre daha küçük olduğu belirtilmiştir (28-30). Bunun yanında total serebral volümün azaldığı, lateral ventrikül hacminin arttığını ileri süren çalışmalar da vardır (31). Perfüzyon çalışmalarında



ise kontrol olgularında sol hemisfer lehine olan perfüzyonun Klinefelter sendromu olgularında simetrik özellik gösterdiği belirtilmiştir (32). Nöro-psikolojik sorunların testosteron düzeyi ile ilişkisi net olarak açıklanamamıştır. Ancak, reseptör düzeyinde yapılan çalışmalarda özellikle beceri gerektiren davranışlardaki bozuklukları olanlarda androjen reseptör uzunluğu daha kısa bulunmuştur (33). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise androjen aktivasyonunda rol oynayan serabral lipidlerin etkisinden bahsedilmektedir (34).

Klinefelter sendromlu olgularda malignite risklerinde de artış olduğu belirtilmektedir. Mediastinal tümörler, özellikle mediastinal germ hücreli tümör normal popülasyona göre 50 kat daha fazla saptanmaktadır (35). Maternal X kromozomu nedeniyle pubertenin daha erken başladığı genç yaş grubunda veya öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi mediastinal yakınması olan ileri yaş olgularda bu konuda daha dikkatli olunmalıdır. Meme kanseri erkeklerde son dönemde sıklığı artan bir tümördür ve Klinefelter sendromlu olgularda %3,5-7,5 oranında gözlenmektedir (36,37). Bozulmuş testosteron/östrojen oranı, jinekoma varlığı ve ailede meme kanseri öyküsü varlığı risk faktörü olarak ele alınmaktadır. İnfertilite ve testis tümörü arası ilişki net olarak bilinmesine rağmen, testis tümörü ile Klinefelter sendromu arasında net bir birliktelik halen daha ortaya konulamamıştır (7,8).

Hipostatik bacak ülserleri, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli ve aterosklerotik kalp hastalığı görülmeye riski de kontrol grubuna göre artmıştır. Örneğin, DVT saptanma olasılığı kontrol grubunda yılda 1/10.000 iken bu oran Klinefelter sendromlu erkeklerde 22,8/10.000'dir. Yine pulmoner emboli riski kontrol grubunda yılda 10.000'de 3 iken, Klinefelter sendromlu olgularda 10.000'de 16 olarak belirtilmektedir (6,36,38). Vasküler

sorunların temelinde bozulmuş pıhtılaşma ve plazminojen 1 aktivatör anomalileri, santral obezite ve buna bağlı gelişen metabolik sendrom varlığı, konjenital kardiyak anomali riskinde artış ve buna bağlı bozulmuş sol ventrikül fonksiyonları yer almaktadır (39,40).

Çeşitli endokrin ve otoimmün hastalıklar da Klinefelter sendromlu bireylerde sıklıkla görülür. Hipotroidi, romatoid artrit, Sjögren sendromu bu patolojilerden bazılarıdır (7,9,41). Ancak, fizyopatolojisi en net olarak ortaya konulan durumlar osteoporoz gelişimi ve artmış diyabetes mellitus/metabolik sendrom varlığıdır. Hastalığın doğal seyri sonucunda ortaya çıkan hipogonadizm, androjen reseptör anomalisi, insülin benzeri peptid 3 aktivitesi bozukluğu ve X kromozom inaktivasyonu osteoporozun gelişiminde rol oynamaktadır (18,42). Diğer taraftan santral obezite ve insülin direncinde düşüklük ve kronik östrojen stimülasyonu ise diyabet ve metabolik sendrom gelişiminde etkilidir (41,43).

Sonuç olarak, Klinefelter sendromu erkeklerde en sık izlenen kromozomal bozukluklardan birisidir. Hastalığın tanısı son derece kolay olmasına rağmen hastaların sadece %25'i saptanabilmektedir. Sistemik bir sorun olmasına rağmen, tanı konulan olguların büyük bir kısmını infertilite nedeni ile başvuran olgular oluşturmaktadır. Erken çocukluk ve gelişme çağındaki erkek çocuklarda davranış ve gelişim bozuklukları Klinefelter sendromu tanısında dikkat edilmesi gereken önemli olgulardır. İleri yaşlarda Klinefelter sendromu sadece infertilite değil önemli morbidite ve mortaliteye de neden olan ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle Klinefelter sendromlu erkeklerin multidisipliner izlemi hasta sağlığı açısından önemlidir.

#### Ek Bilgi:

Bu derleme 4. Üreme Tıbbı Kongresi'nde konferans olarak sunulmuştur.

#### Kaynaklar

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; 2: 615-627
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959 Jan 31;183(4657):302-3.
3. Wattendorf DJ, Muenke M. Klinefelter syndrome. *Am Fam Physician*. 2005 Dec 1;72(11):2259-62
4. Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *Eur J Hum Genet*. 2008 Feb;16(2):163-70.
5. Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2010 Jun;16(6):386-95.
6. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):622-6.
7. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1254-60.
8. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3830-4.
9. Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6516-22.
10. Ratcliffe SG, Read G, Pan H, Fear C, Lindenbaum R, Crossley J. Prenatal testosterone levels in XXY and XYY males. *Horm Res*. 1994;42(3):106-9.
11. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men

- with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. 2013 Mar 15;168(4):R67-76.
12. Cabrol S, Ross JL, Fennoy I, Bouvattier C, Roger M, Lahlou N. Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):E746-53.
  13. Ratcliffe SG. The sexual development of boys with the chromosome constitution 47,XXY (Klinefelter's syndrome). *Clin Endocrinol Metab*. 1982 Nov;11(3):703-16.
  14. Ross JL, Samango-Sprouse C, Lahlou N, Kowal K, Elder FF, Zinn A. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res*. 2005;64(1):39-45. Epub 2005 Aug 3.
  15. Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikström S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2263-70.
  16. Wikström AM, Dunkel L. Testicular function in Klinefelter syndrome. *Horm Res*. 2008;69(6):317-26.
  17. Lahlou N, Fennoy I, Ross JL, Bouvattier C, Roger M. Clinical and hormonal status of infants with nonmosaic XXY karyotype. *Acta Paediatr*. 2011 Jun;100(6):824-9.
  18. Wikström AM, Bay K, Hero M, Andersson AM, Dunkel L. Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4705-8. Epub 2006 Aug 22.
  19. Lahlou N, Fennoy I, Carel JC, Roger M. Inhibin B and anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1864-8.
  20. Aksglaede L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Jan-Feb;12(1):39-48.
  21. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. 2013 Mar 15;168(4):R67-76.
  22. Foss GL, Lewis FJA. Study of four cases with Klinefelter's syndrome, showing motile spermatozoa in their ejaculates. *J Reprod Fertil*. 1971 Jun;25(3):401-8.
  23. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, Van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, Van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod*. 1996 Aug;11(8):1644-9.
  24. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, Costanzo PR, Stewart Usher J, Rey RA, Martinez MP, Aszpis S. Clinical Presentation of Klinefelter's Syndrome: Differences According to Age. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:324835. doi: 10.1155/2012/324835. Epub 2012 Jan 12.
  25. Sokol RZ. It's not all about the testes: medical issues in Klinefelter patients. *Fertil Steril*. 2012;98:261-265.
  26. Rovet J, Netley C, Keenan M, Bailey J, Stewart D. The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil*. 1996 Mar;29(2):180-96.
  27. Samango-Sprouse C. Expansion of the phenotypic profile of the young child with XXY. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010 Dec;8 Suppl 1:160-8.
  28. Itti E, Gaw Gonzalo IT, Pawlikowska-Haddal A, Boone KB, Mlikotic A, Itti L, Mishkin FS, Swerdloff RS. The structural brain correlates of cognitive deficits in adults with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1423-7.
  29. Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, Benecke R, Zeger MP, Kushner H, Ramos P, Elder FF, Zinn AR. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008 Mar 15;146A(6):708-19.
  30. Tartaglia NR, Ayari N, Hutaff-Lee C, Boada R. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXYY. *J Dev Behav Pediatr*. 2012 May;33(4):309-18.
  31. Giedd JN, Clasen LS, Wallace GL, Lenroot RK, Lerch JP, Wells EM, Blumenthal JD, Nelson JE, Tossell JW, Stayer C, Evans AC, Samango-Sprouse CA. XXY (Klinefelter syndrome): a pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):e232-40.
  32. Itti E, Gaw Gonzalo IT, Boone KB, Geschwind DH, Berman N, Pawlikowska-Haddal A, Itti L, Mishkin FS, Swerdloff RS. Functional neuroimaging provides evidence of anomalous cerebral laterality in adults with Klinefelter's syndrome. *Ann Neurol*. 2003 Nov;54(5):669-73.
  33. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):6208-17.
  34. Liu PY, Erkkila K, Lue Y, Jentsch JD, Schwarcz MD, Abuyounes D, Hikim AS, Wang C, Lee PW, Swerdloff RS. Genetic, hormonal, and metabolomic influences on social behavior and sex preference of XXY mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 Sep;299(3):E446-55.
  35. Hasle H, Jacobsen BB, Asschenfeldt P, Andersen K. Mediastinal germ cell tumour associated with Klinefelter syndrome. A report of case and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 1992 Oct;151(10):735-9.
  36. Bojesen A, Gravholt CH. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatr*. 2011 Jun;100(6):807-13.
  37. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011 Jun;100(6):814-8.
  38. Campbell WA, Price WH. Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome. *Clin Genet*. 1981 Apr;19(4):275-80.
  39. Gattringer C, Scheurecker C, Höpfel R, Müller H. Association between venous leg ulcers and sex chromosome anomalies in men. *Acta Derm Venereol*. 2010 Nov;90(6):612-5.
  40. Andersen NH, Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Bennett P, Christiansen JS, Gravholt CH. Left ventricular dysfunction in Klinefelter syndrome is associated to insulin resistance, abdominal adiposity and hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):785-91.
  41. Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, Samango-Sprouse C, Skakkebaek NE, Graham JM Jr, Hassold T, Aylstock M, Meyer-Bahlburg HF, Willard HF, Hall JG, Salameh W, Boone K, Staessen C, Geschwind D, Giedd J, Dobs AS, Rogol A, Brinton B, Paulsen CA. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med*. 2003 Nov-Dec;5(6):460-8.
  42. Ferlin A, Schipilliti M, Di Mambro A, Vinanzi C, Foresta C. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2010 Jun;16(6):402-10.
  43. Bojesen A, Høst C, Gravholt CH. Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition. *Mol Hum Reprod*. 2010 Jun;16(6):396-401.

## Erkek infertilitesinde aromataz inhibitörleri

Yrd. Doç. Dr. Ayhan Karaköse<sup>1</sup>, Yrd. Doç. Dr. Özgü Aydoğdu<sup>1</sup>, Prof. Dr. Yusuf Ziya Ateşçi<sup>1</sup>, Prof. Dr. Bilal Gümüş<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

Korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yılın sonunda gebelik sağlanamaması olarak tarif edilen infertilite tarih boyunca önemli bir problem oluşturmıştır. Erkek infertilitesi infertilite tedavisi gören çiftlerin %30-40'ında mevcuttur. Aromataz inhibitörleri infertilite tedavisinde artan sıklıkla kullanılmaktadır. Aromataz, androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesinden sorumlu bir sitokrom P450 enzimdir. Kadınlarda üreme sisteminde, yağ dokusunda, karaciğer, beyin ve testislerde bulunur. Aromataz enzimi aynı zamanda testiste Leydig ve Sertoli hücreleri ile birlikte germ hücrelerinde de bulunur (1). Aromataz inhibitörleri ile enzim bloke edildiğinde serum testosteron düzeylerinde artış, azalan estradiol konsantrasyonundan dolayı hipotalamik ve hipofizer inhibisyonun azalması sonucunda daha fazla gonadotropin salınımı elde edilmektedir.

Spermatogenez hormonal faktörlere bağlıdır. Nonobstruktif azospermik hastalarda artmış FSH seviyesi ile birlikte normal ya da düşük testosteron seviyesi bulunmaktadır. Ciddi erkek infertilitesi olan oligospermik ve azospermik hastaların bir bölümünde testosteron seviyesi normal veya düşük seviyelerde iken östrodiol seviyesinde artış mevcuttur. Düşük testosteron ve yüksek estradiol seviyesi beraberliği spermatogenezi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (2).

### Erkeklerde östrojen metabolizması

Östrojen sentetaz olarak bilinen Aromataz, östrojen biyosentezinin anahtar bir enzimidir. Estradiol vücutta üretilen en güçlü östrojendir. Testosterondan, aromataz ile estrondan veya 17b-hidroksisteroid dehidrojenazdan sırasıyla sentezlenir. Erkeklerde toplam estradiol üretim hızı günde 35-45 mikrogramdır (0,130-0,165 mol) ve bunun yaklaşık %20 si doğrudan testisler tarafından üretilmektedir (3,4). Estradiol, kemik kütlesi kazanılmasında ve korunmasında, epifizlerin kapanmasında ve gonadotropin salgılanmasının kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Er-

kek infertilite tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri hakkındaki en büyük endişe kemik mineralizasyonu üzerindeki olası zararlı etkisidir.

### Aromataz inhibitörleri

Aromataz inhibitörleri steroid veya nonsteroid, ya da birinci, ikinci veya üçüncü nesil olarak sınıflandırılır. Formestane ve exemestane gibi steroid inhibitörleri androstenedionu taklit ederek aromataz aktivitesini inhibe ederler. Anastrozol ve letrozol gibi steroid olmayan enzim inhibitörleri, enzim heme demir ile bağlanarak enzim aktivitesini inhibe etmektedir. Aminoglutethimide gibi birinci kuşak aromataz inhibitörleri nispeten zayıf ve nonspesifiktir. Aynı zamanda adrenal steroid takviyesi gerektiren diğer steroidojenik enzimleri de inhibe ederler. Letrozol ve anastrozol gibi üçüncü nesil aromataz inhibitörleri diğer enzimleri inhibe etmezler (5). Erkeklerde üçüncü nesil aromataz inhibitörleri ortalama % 77 oranında plazma estradiol/testosteron oranını azaltırlar (6,7). Bu bulgu muhtemelen yetişkin erkeklerde yüksek plazma testosteron konsantrasyonunun estradiol sentezi için önemli bir prekürsör olmasındandır.

### Aromataz inhibitörlerinin luteinizan hormon salınımı ve testosteron üretimi üzerine etkileri

Estradiolün erkeklerde gonadotropin salınımı üzerine çok güçlü etkisi vardır. Aromataz inhibitörleri ile estradiol seviyelerinin düşürülmesi, luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve testosteron seviyelerini artırır (5,6). Aromataz inhibitörleri düşük testosteron düzeylerine sahip erkeklerde testosteron düzeylerini artırmak için önerilmiştir. Erkeklerde yaşlanma ile serbest ve total testosteron düzeyleri hipotalamik ve testiküler disfonksiyon nedeniyle kademeli olarak düşmektedir (8). Testosteron düzeylerindeki düşüş yaşlı erkeklerde fiziksel zayıflığın patogeneğinde sorumlu tutulmuştur. Bu nedenle andro-

jen eksikliği belirtileri ve semptomları olan yaşlı erkeklerde androjen tedavisi savunulmaktadır (9,10). Aromataz inhibitörleri yaşlı erkeklerde geleneksel androjen tedavisine alternatif olarak kullanılabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada yaşlı erkeklerde aromataz inhibitörlerinin estradiol ve testosteron seviyeleri üzerine anlamlı düzeyde etki göstermiştir (11).

### Aromataz inhibitörlerinin folikül stimulan hormon ve spermatogenez üzerine etkileri

FSH öncelikle inhibin kontrolü altında olmasına rağmen dolaşımdaki estradiolün erkeklerde ki FSH seviyesi üzerine önemli etkisi vardır (6). Aromataz inhibitörleri FSH seviyesini arttırarak ögonadal erkeklerde potansiyel olarak sperm üretimini uyabilir (6,7).

Pavlovich ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında infertil vakalarının yüksek estradiol ve düşük testosteron seviyesine sahip olduğunu ve bunun sonucu olarak testosteron/estradiol oranının fertil bireylerden daha düşük olduğunu, fertil vakalarda testosteron/estradiol oranının 14.5 infertil vakalarda ise bu oranın 6.9 olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada araştırmacılar 45 hastaya 5 ay süreyle aromataz inhibitörü vermiş ve tedaviden önce 5.0 olan testosteron/estradiol oranının tedaviden sonra 12.7'ye yükseldiğini ifade etmişlerdir. Seminal parametreler incelendiğinde nonobstruktif azospermili vakalarda herhangi bir değişim gözlenmezken, oligoastenoteratozoospermili vakalarda sperm konsantrasyonu ve motilitesinde artış olduğu belirtilmiştir (12).

Raman ve arkadaşları da non obstruktif azospermide steroidal ve nonsteroidal aromataz inhibitörlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada testosteron/estradiol oranındaki artışı benzer bulmuşlar, ancak Klinefelter sendromu olan vakaların steroidal aromataz inhibitörlerine daha iyi yanıt

verdiğini belirtmişlerdir (13). Konuyla ilgili yapılan başka bir çalışmada Clark ve arkadaşları obstruktif olmayan azospermili vakalarda aromataz inhibitörleri ile gerek serum hormon seviyelerinde gerekse de seminal parametrelerde değişim olmadığını raporlamışlardır (14).

Bazı erkeklerde ciddi kusurlu sperm üretimi ile birlikte düşük serum testosteron ve yüksek estradiol düzeyi ile seyreden aşırı aromataz aktivitesi vardır. Aromataz inhibitörleri endojen testosteron üretimi ve serum testosteron düzeylerini artırabilir. Testolakton, anastrozol ve letrozol gibi aromataz inhibitörleri obstruktif olmayan azospermide sperm üretimini arttırmaktadır. Fazla aromataz aktivitesi olan erkeklerde bozulmuş spermatogenez (anormal testosteron/estradiol oranları) için anastrozol (1 mg/gün) ve letrozol (2,5 mg/ gün) kullanılabilir. Yan etkiler nadir olarak bildirilmiştir. İnfertil erkeklerde aromataz inhibitörlerinin yararını belirtmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (16).

### Obez erkeklerde aromataz inhibitörlerinin etkileri

Periferik androjen aromatazasyonu vücut kütle indeksi yüksek bireylerde artmıştır (15). Aşırı obez erkeklerde plazma estradiol seviyesinde belirgin bir artış ve testosteron konsantrasyonlarında azalma görülmüştür. Aromataz inhibitörlerini obez hastalarda serum testosteron düzeyini düzeltme amacı ile kullanan çalışmalar (17-19) mevcut olsa da kilo vermenin serum testosteron seviyesini düzelttiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (20).

Sonuç olarak aromataz inhibitörleri serum estradiol seviyesi yüksek, testosteron/estradiol oranı düşük infertil erkeklerde potansiyel tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Aromataz inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili en büyük çekince kemik metabolizması üzerine olan olası olumsuz etkileridir.

### Kaynaklar

1. Inkster S, Yue W, Brodie A. Human testicular aromatase: immunocytochemical and biochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1941-7.
2. de Ronde W. Therapeutic uses of aromatase inhibitors in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:235-240.
3. Baird DT, Horton R, Longcope C, Tait JF. Steroid dynamics under steady state conditions. *Recent Prog Horm Res* 1969;25:611-664.
4. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:905-916.
5. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2747-2757.
6. Raven G, de Jong FH, Kaufman JM, de Ronde W. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3324-3328.
7. T'sjoen GG, Giagulli VA, Delva H, Crabbe P, De Bacquer D, Kaufman JM. Comparative assessment in young and elderly men of the gonadotropin response to aromatase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5717-5722.
8. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833-876.
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with

- androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010
10. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005;28:125-127.
  11. Muller M, van den Beld AW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SW. Effects of dehydroepiandrosterone and atamestane supplementation on frailty in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3988-3991.
  12. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol*.2001;165:837-41
  13. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*. 2002;167:624-9.
  14. Clark RV, Sherins RJ. Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone. result of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl*. 1989;10:240-7.
  15. Kley HK, Deselaers T, Peerenboom H, Kruskemper HL. Enhanced conversion of androstenedione to estrogens in obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1128-1132.
  16. Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1359-62.
  17. de Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J, Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:211-215.
  18. Zumoff B, Miller LK, Strain GW: Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism* 2003;52:1126-1128.
  19. Loves S, Ruinemans-Koerts J, de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2008;158:741-747.
  20. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1821-1826.



## TESE'de başarıyı belirleyen faktörler

Doç. Dr. Tahsin Turunç

Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üroloji Kliniği

Azoospermi, ejakulatta hiç sperm bulunmaması anlamına gelir ve erkeklerin %1'inde, infertilite yakınması olanların ise %10-15'inde bulunur (1,2). Nonobstrüktif azoospermi (NOA), testislerde tam olarak gelişmiş sperm minimal olması ya da üretilmemesi nedeniyle ejakulatta spermatozoa yokluğu olarak tanımlanır. NOA olgularında günümüzde kabul gören tedavi testiküler sperm ekstrasyonu (TESE) yöntemidir. TESE'de elde edilen spermatozoalar intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda (ICSI) kullanılarak sağlıklı gebelikler sağlanabilmektedir. ICSI, 1992 yılında Palermo tarafından uygulanmış ve ilk gebelik gerçekleşmiştir (3). Konvansiyonel yöntemle yapılan TESE operasyonlarında alınan biyopsi sayısının arttırılmasının sperm bulma ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir (4). Fakat, fazla sayıda doku alınmasının intratestiküler hematom ve fibrozis olasılığını arttırdığı, aynı zamanda düşük volümlü testislerin serum testosteronunda düşmeye yol açabileceği bilinmektedir (5,6). TESE, önce konvansiyonel çoklu biyopsilerle yapılmaktayken günümüzde mikrodiseksiyon yöntemi ile (mikro TESE) uygulanmaktadır. Mikro TESE ilk defa Schlegel tarafından 1999 yılında tanımlanmıştır (7). NOA tanılı hastalarda mikroTESE operasyonunda spermatozoa bulma oranı %60 olarak verilmektedir (8).

Günümüzde NOA hastalarında TESE öncesi testislerde spermatozoa olup olmadığını kesin olarak gösterecek herhangi bir klinik parametre bulunmamaktadır. Buna rağmen, NOA tanısıyla TESE operasyonu yapılmadan önce bazı klinik ve laboratuvar verilerine bakılarak TESE'de sperm bulma ihtimalini öngörecektir çeşitli parametreler geliştirilmiş ve halen geliştirilmeye çalışılmaktadır. Daha önce geliştirilen parametreleri ve sperm bulma olasılığı üzerine etkisi olabileceği düşünülen yöntemleri kısaca hatırlayalım;

### Testis biyopsisi

Çoklu testis biyopsisinin TESE operasyonunun sonuç-

ları ile uyumlu olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmakla beraber günümüzde testis biyopsisi bir tanı aracı olarak değil, TESE'nin bir parçası olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Testiküler histoloji, TESE'de sperm bulunup bulunmayacağının belirlenmesinde iyi bir prediktif faktör olarak bilinmektedir (9,10,11). Bunun aksine, testis biyopsisinde sertoli cell only sendromu saptanan hastalarda bile daha sonra yapılacak TESE operasyonlarında azımsanmayacak oranlarda sperm bulunabildiği ve testiküler histolojinin TESE başarısını göstermede yeterli olmayabileceğini öne süren çalışmalar da yapılmıştır (12,13). EAU 2013 kılavuzuna göre ise tanısız testis biyopsisi histolojisi ile TESE'de alınan biyopsinin histolojisi arasında yüksek bir korelasyon bulunduğu bildirilmektedir.

### Testis boyutu

Testis boyutu ile TESE'de sperm bulma olasılığı arasında ilişki olup olmadığını inceleyen çalışmalarda daha çok kabul gören sonuç, testis boyutu ile TESE sonucu arasında herhangi bir ilişki olmadığıdır. Yapılan bir çalışmada normal volümlü testislerin %44'ünde, küçük volümlü testislerin de %25'inde spermatozoa bulunmuş ve testis volümleri 5 ml'den az olan olgularda bile spermatozoa bulunabileceği gösterilmiştir (14). Bir başka çalışmada ise testis volümü 5ml ve daha düşük olan hastalarda sperm elde etme oranı %20.8, 6-15 ml arasında olan hastalarda %40 ve 16 ml ve daha üstü olan hastalarda ise %58.2 olarak bulunmuştur (15). Bu çalışmaya rağmen günümüzde testis boyutu çok düşük olan hastalarda bile TESE uygulanması gerektiği görüşü kabul görmüştür (16). EAU 2013 kılavuzuna göre testis boyutu ile sperm bulma olasılığı arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır.

### Serum FSH düzeyi

FSH düzeyi seminifer tubüllerdeki spermatogonium miktarını yansıtır, fakat spermatozoa üretimiyle bir ilişkisi

yoktur (17). Buna rağmen FSH düzeyinin yüksek olmasının TESE'de sperm bulma olasılığını istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (15). Yapılan bir başka çalışmada ise NOA tanılı hastalar TESE operasyonu öncesi kan FSH düzeyleri <15, 15-30, 31-45 ve >45 IU/mL olmak üzere 4 ayrı gruba ayrılmış ve TESE sonrasında gruplar arasında sperm bulma oranları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (18). Dolayısıyla serum FSH düzeyinin normal olması spermatozoa bulma ihtimalini arttırmayacağı gibi yüksek FSH düzeyi de spermatozoa bulunmayacağı anlamına gelmemektedir (9). EAU 2013 kılavuzuna göre serum FSH düzeyi ile sperm bulma olasılığı arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır.

### Serum inhibin B düzeyi

Hipofizden salgılanan FSH hormonu sertoli hücreleri tarafından yapılan inhibin B hormonu ile kontrol edilir. NOA hastalarında inhibin B'nin belirli bir seviyenin altında (40 pg/ml altı) olmasının TESE'de spermatozoa bulma şansını azalttığı gösterilmiştir (19,20,21). Yapılan bazı çalışmalarda ise bu çalışmaların aksine, serum inhibin B düzeyindeki düşme ile sperm bulma ihtimali arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (22,23). Buna rağmen inhibin B'nin TESE'de sperm bulma ihtimalini göstermede FSH'dan daha duyarlı olabileceği ileri sürülmektedir (24). EAU 2012 kılavuzuna göre serum inhibin B düzeyi ile sperm bulma olasılığı arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır.

### Y Kromozomu mikrolelesyonu

Azoospermiye neden olan delesyonların en sık görüldüğü bölge Y kromozomunun uzun kolu üzerinde lokalizedir (Yq11). Y kromozomu mikrolelesyonu azoospermik hastaların %10-15'inde görülür (25). AZFa, AZFb ve AZFc olmak üzere üç farklı mikrolelesyon bölgesi vardır. AZFc delesyonları en sık görülen delesyonlardır ve ejakulatta spermatozoa bulunabilir. Fakat, AZFb ve AZFa delesyonlarının prognozu daha kötüdür (26). EAU 2013 kılavuzuna göre AZFa, AZFb ve bu bölgelerin içinde bulunduğu combine delesyonlarda TESE'de sperm bulunamayacağı kabul edilmektedir.

### Klinefelter sendromu

Klinefelter sendromu olan hastalarda sperm bulma ih-

timali normal bireylerden daha düşüktür (15). Fakat, literatürde Klinefelter sendromu olan hastalarda TESE sonuçlarına bakıldığı zaman sperm bulma ihtimalinin KS olmayan hastalar ile hemen hemen aynı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (27). Hatta yapılan bir çalışmada Klinefelter sendromlu hastalarda TESE'de sperm bulma ihtimali %69 olarak bulunmuştur (28). Bu oran, genel olarak kabul gören NOA hastalarındaki sperm bulma oranından bile çok yüksektir. Bu çalışmalara rağmen günümüzde Klinefelter sendromlu hastalarda TESE'de sperm bulma ihtimalinin daha düşük olduğu kabul edilmektedir.

### MikroTESE

TESE'de başarıyı belirleyen faktörlerden önemli bir tanesinin de TESE operasyonunun şekli olduğu bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada sperm bulma olasılığı mikroTESE operasyonunda konvansiyonel yöntemle göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (15,29,30,31,32).

### Doku ayrıştırma yöntemleri

TESE yapıldıktan sonra dokular sıklıkla mekanik yöntemle birbirlerinden ayrıştırılmaktadır. Mekanik ayrıştırma ile yeterli hücre elde edilemeyen olgularda ise enzimatik ayrıştırma yöntemleri kullanılmaktadır. Bu enzimler arasında kollagenaz ön plana çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada mekanik ayrıştırma yöntemleriyle sperm bulma olasılığı %36 iken kollagenaz tip IV ve DNA'az enzimatik ayrıştırma işlemlerinin eklenmesiyle bu oranın %57'ye çıktığı gösterilmiştir (33). Öte yandan, çok merkezli verilerin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışma, mekanik ayrıştırma veya enzimatik ayrıştırma yöntemlerinin motil sperm eldesinde fertilizasyon ve gebelik oranları üzerinde birbirlerine anlamlı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur (34).

### TESE öncesi hormonal tedavi

Oligoastenoteratospermili hastalarda spermatogenezi indüklemek için ampirik olarak hormonal tedaviler uygulanmaktadır. Bunlar arasında en popüler olanları Kломifen sitrat ve insan koriyonik gonadotropini (hCG)'dir. Hormonal tedaviler NOA hastalarında TESE operasyonu öncesinde de uygulanmıştır. Bu çalışmalar arasında şüphesiz en ilgi çekici olanlardan birisi daha önceki mikroTESE operasyonu başarısız olan ve ikinci mikroTESE öncesinde hCG te-

davisinin uygulandığı çalışmadır. Bu çalışmada daha önce başarısız mikroTESE uygulaması olan 48 hastanın 20'sine herhangi bir tedavi uygulanmamış ve 28 hastaya ise 4-5 ay boyunca günlük subkütan hCG tedavisi uygulanmıştır. hCG stimülasyonu yapılırken gonadotropin seviyesi düşen 15 hastaya da ek olarak rekombinan FSH tedavisi verilmiştir. Tedavi verilmeyen grupta ikinci mikroTESE'de hiç sperm bulunamazken tedavi verilen hastaların 6'sında (%21) sperm bulunmuştur (35). Bir başka çalışmada ise NOA tanısı alan 496 hastaya TESE öncesi uygulanan bir protokol ile Klomifen sitrat, hCG ve hMG tedavisi verilmiş ve TESE öncesi tedavi verilmeyen gruba göre çalışma grubunda TESE'de sperm bulunma ihtimali anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş (%33.6'ya karşı %57), hatta hastaların %10.9'unun ejakulatında sperm hücrelerine rastlanmıştır (36).

Bu çalışmaların dışında ejakulatta spermatidin bulunması ve skrotal doppler profüzyonunun kullanımının da pozitif TESE için predikte faktörler olabilecekleri ileri sürülmüş olmakla beraber bu uygulamalar yaygın kabul görmemişlerdir (37,38).

TESE'de sperm bulma başarısını olumlu yönde etkileyebileceği düşünülen yeni parametre ve faktörlerden bazıları aşağıda verilmiştir;

#### **Kombine trifokal mikroTESE operasyonu**

MikroTESE operasyonunun standart TESE operasyonundan daha üstün olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan birisinde 335 NOA hastasının testislerinin üst, orta ve alt kesimlerine 5 mm'lik insizyonlar yapılarak konvansiyonel TESE operasyonu yapılmış ve eğer sperm bulunursa TESE operasyonu sonlandırılmıştır. Eğer sperm bulunamazsa testisin üst ve alt kutbundaki insizyonlar sütüre edilmiş ve orta kesimdeki insizyon genişletilerek mikroTESE operasyonu yapılmıştır. Konvansiyonel yöntemde sperm bulunma oranı %33.7 iken kombine yöntemde bu oran %50.8'e çıkmıştır (15). Son zamanlarda metodolojisi bu çalışmaya benzeyen bir başka çalışmada sperm bulma ihtimalinin düşük olduğu düşünülen (testis volümü <8 ml, FSH düzeyi >12.4 IU/L) 65 NOA hastası alınmış ve testisin 3 ayrı bölgesi insize edilerek konvansiyonel TESE operasyonu yapıldığında sperm bulma oranı %53.8 iken testisin orta kısmına yapılan insizyonun genişletilmesi ile yapılan mikroTESE operasyonunda sperm bulunma oranı %66.2'ye çıkmıştır. Çalışmada bu grup has-

talarda sperm elde edilmesi için en iyi tekniğin kendi yaptıkları kombine trifokal mikroTESE olduğu ifade edilmiştir (39).

#### **Skorlama sistemi**

NOA hastalarında TESE öncesi mevcut olan parametrelere bakılarak bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu çalışmada 280 NOA hastası alınmış ve TESE operasyonu öncesi hastaların testis volümleri ölçülmüş, serum FSH düzeyi ve serum inhibin B düzeyine bakılmıştır. Bu üç parametre ile bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (915 x FSH / Testis volümü x inhibin B). Skor <18.5 iken sperm bulma oranı %77.4 ve canlı doğum oranı %42.8 iken skor >3700 olunca sperm bulma oranı %37.8'e ve canlı doğum oranı ise %7.7'ye düşmüştür (40).

#### **Yapay nöral ağ ve leptin**

Leptin, obezite geni tarafından sentezlenen, spermatogenez, gonadotropin kontrolü ve spermatosit matürasyonunda etkili olan bir proteindir. Yapılan çalışmada yapay nöral ağ (ANN=yeni bir multivariate istatistiksel metod) aracılığıyla sperm bulma olasılığını tahmin etmek amaçlanmış ve 12 farklı değişken kullanılmıştır (ANN1= Testis volümü; ANN 2= Semen volümü, seminal ph, seminal  $\alpha$ -glukozidaz ve fruktoz; ANN 3= Serum FSH, LH, Testosteron, Prolaktin, Estradiol düzeyi; ANN 4= Serum ve semende Leptin düzeyi). Çalışma sonucunda NOA hastalarına yapılan TESE'de sperm bulunamayan hastaların serum ve semeninde bu parametreler arasında Leptin düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Dolayısıyla NOA hastalarında TESE öncesinde sperm elde oranını tahmin etmede yapay nöral ağ modelinin kullanılabileceği ve Leptin'in sperm elde etmede iyi bir yardımcı belirteç olabileceği öne sürülmüştür (41).

#### **1H Magnetik rezonans spektroskopisi**

Testisin 1H Magnetik rezonans spektroskopisi, testiste lokal spermatogenez odağını gösterebilen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Yapılan çalışmada NOA ve obstrüktif azoospermi nedeniyle testis biyopsisi yapılan ve biyopsi materyalleri dondurulan 27 hasta değerlendirilmiş ve testisin 1H magnetik rezonans spektroskopisi yapılmıştır. Magnetik rezonans spektroskopisi aynı zamanda testisteki metabolik aktiviteyi de göstermektedir. Spektroskopisi yapılırken 19 farklı doku metaboliti verilmiş ve normal

spermatogenez saptanan testis dokularında bu metabolitlerden fosfokolin konsantrasyonu belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar çalışma sonucunda NOA hastalarında spermatogenez olup olmadığının gösterilmesi için metabolit olarak fosfokolin kullanılan <sup>1</sup>H magnetik rezonans spektroskopisi yönteminin yapılmasını önermişlerdir (42).

### Multifoton tomografi

Multifoton tomografi mikroskopisi (MPM), infrared lazer yardımı ile işlenmemiş dokularda eşzamanlı otomatik floresan görüntüleme sağlayan bir yöntemdir. Yapılan çalışmada normal ve anormal spermatogenez saptanan 7 testis biyopsisi MPM ve hematoxilen-eozin (H&E) boyama ile 3 farklı patoloj tarafından incelenmiş ve testis biyopsisi sonuçları açısından BT eşliğinde yapılan multifoton mikroskopisi ve H&E boyama arasında %86 oranında uyum olduğu görülmüştür. Çalışmacılar, MPM yöntemindeki seminifer tübül yapısının karakterizasyonunun H&E boyama sonuçlarıyla benzer olduğunu ve MPM'nin normal ve anormal spermatogenezin ayırımında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (43).

### Decorin

Decorin, insan testisinin interstisyumunda ve peritübüler alanında yer alan bir ekstraselüler matriks bileşenidir. Bu proteinin insandaki fibrozise yol açan çeşitli hastalıklarda overekspresyonu olduğu gösterilmiştir. İnferil erkeklerde ve inflamasyonla ilişkili infertilite oluşturulmuş fare modellerinde testislerdeki fibrotik değişiklikler ve TNF- $\alpha$  artışı ile beraber decorin üretiminde de belirgin derecede artış olduğu görülmüştür. Dolayısıyla inferil erkeklerde decorin spermatogenezdeki bozulma ile ilişkili olarak bulunmuştur (44).

### ESX1 Geni

ESX1 geni testis, plasenta, akciğer ve beyinde bulunan bir gendir. İn vitro ortamda mitotik siklinlerin parçalanmasını önler. Yapılan çalışmada spermatogenezin olduğu ve olmadığı azoospermik hastalarda ESX1 geni dizilimi ve ekspresyonu değerlendirilmiştir. Normal spermatogenezli hastaların %95'inde (62/65) ve spermatogenez saptan-

mayan sertoli cell only sendromu olan hastaların sadece %18'inde ESX1 gen transkripsiyonu saptanmıştır. ESX1 gen transkripsiyonunun testislerde spermatogenezin olduğunu öngörmeye önemli bir belirleyici gen olabileceği düşünülmüştür (45).

### VASA mRNA

mRNA ekspresyonunun spermatogenezde önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada mRNA deriveleri 52 NOA hastasında mikroTESE'de sperm bulma başarısı açısından değerlendirilmiş ve multivariate analize göre sadece VASA mRNA ekspresyonu olan inferil hastalarda mikroTESE'de sperm bulma oranının belirgin derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, NOA hastalarında -sperm bulma ihtimali üzerine olan pozitif etkisinden dolayı- TESE öncesinde testiste VASA mRNA ekspresyonu olup olmadığının değerlendirilmesi önerilmektedir (46).

### Genetik değişiklikler

CATSPER2, PLSCR2 ve SYT6 genlerinde ortaya çıkan duplikasyon ve delesyonlar, spermatosit düzeyinde mayotik arrest ve infertilite ile sonuçlanmıştır (47)

### Survivin

Survivin, bir apoptozis inhibitör proteindir ve hücre düzeyinde apoptozisi düzenler. TESE'de sperm bulunan NOA hastalarının semenlerinde survivin proteininin bulunduğu, sperm bulunmayanların semeninde ise bulunmadığı gözlemlenmiştir. Seminal survivinin spermatogenezin göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (48).

Sonuç olarak, TESE'de başarıyı belirleyen faktörler değerlendirildiği zaman testis biyopsisi ve mikroTESE yönteminin ön plana çıktığı görülmektedir. Son yıllarda TESE öncesinde sperm bulma ihtimali ile ilişkili olabileceği düşünülen çok sayıda parametre değerlendirilmiş ve yeni parametreler ile ilgili çalışmalar halen devam edilmektedir. Bu çalışmalar neticesinde daha güçlü prediktif markırlar bulunabilir. Yapılan çalışmaların geniş serili ve prospektif randomize çalışmalar olması, elde edilecek pozitif sonuçların umut verici ve rutinde kullanılabilir olmasına zemin hazırlayacaktır.



## Kaynaklar

- Willott GM: Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int* 1982; 20: 9-13.
- Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989; 142: 62-7.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340(8810): 17-8.
- Amer M, Haggag SE, Moustafa T, Abd El-Naser T, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. *Hum Reprod* 1999; 14(12): 3030-4.
- Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997; 12: 1688-92.
- Takada S, Tsujimura A, Ueda T, Matsuoka Y, Takao T, Miyagawa Y, Koga M, Takeyama M, Okamoto Y, Matsumiya K, Fujioka H, Nonomura N, Okuyama A. Androgen decline in patients with nonobstructive azoospermia after microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2008; 72: 114-8.
- Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14(1): 131-5.
- Schlegel PN. Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results. *Sem Reprod Med* 2009; 27: 165-170.
- Jezek D, Knuth UA, Schulze W. Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. *Hum Reprod* 1998; 13: 1230-4.
- Su LM, Palermo GD, Goldstein M, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol* 1999; 161: 112-6.
- Abdel Raheem A, Garaffa G, Rushwan N, De Luca F, Zacharakis E, Raheem TA, Freeman A, Serhal P, Harper JC, Ralph D. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int* 2012 [Basimda]
- Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 539-49.
- Kalsi J, Thum MY, Muneer A, Abdullah H, Minhas S. In the era of micro-dissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia? *BJU Int* 2011; 109: 418-24.
- Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15(7): 1431-4.
- Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioglu L, Ozkardes H. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertil Steril* 2010 Nov; 94(6): 2157-60.
- Gil-Salom M, Romero J, Minguez Y, Molero MD, Remohi J, Pellicer A. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection: a chance of fertility in nonobstructive azoospermia. *J Urol* 1998; 160(6): 2063-7.
- DeKretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 787-93.
- Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2009 Aug; 92(2): 590-3.
- Ballesca JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fabregues F, de Osaba MJ, Ascaso C, Vanrell JA. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 15: 1734-8.
- Brugo-Olmedo S, De Vincentiis S, Calamera JC, Urrutia F, Nodar F, Acosta AA. Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2001; 76: 1124-9.
- Bailly M, Guthausen B, Bergere M, Wainer R, Lombroso P, Ville Y, Selva J. Effects of low concentrations of inhibin B on the outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 905-8.
- Garem YF, Arini AF, Beheiry AH, Zeid SA, Comhaire FH. Possible relationship between seminal plasma inhibin B and spermatogenesis in patients with azoospermia. *J Androl* 2002; 23: 825-9.
- Guthausen B, Bailly M, Bergere M, Wainer R, Ville Y, Selva J. Successful pregnancy and delivery after testicular sperm extraction despite an undetectable concentration of serum inhibin B in a patient with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2002; 77: 1077-8.
- Vernaev V, Tournaye H, Schiettaacatte J, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. Serum inhibin B cannot predict testicular sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2002; 17: 971-6.
- Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Noltner WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997; 336: 534-9.
- Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000; 15(7): 1431-4.
- Emre Bakircioglu M, Erden HF, Kaplancan T, Ciray N, Bener F, Bahceci M. Aging may adversely affect testicular sperm recovery in patients with Klinefelter syndrome. *Urology* 2006; 68: 1082-6.
- Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6263-7.
- Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, Kamidono S. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2002; 168: 1063-7.
- Okubo K, Ogura K, Ichioka K, Terada N, Matsuta Y, Yoshimura K, Arai Y, Honda T, Umeoka K, Nakahori T, Takahashi A, Umaoka Y. Testicular sperm extraction for non-obstructive azoospermia: results with conventional and microsurgical techniques. *Hinyokika Kiyo* 2002; 48: 275-80.
- Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod* 2000; 15: 653-6.
- Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2005; 65: 1190-1194.
- Aydos K, Demirel LC, Baltaci V, Unlu C. Enzymatic digestion plus mechanical searching improves testicular sperm retrieval in non-obstructive azoospermia cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120(1): 80-6.
- Baukloh V. Retrospective multicentre study on mechanical and enzymatic preparation of fresh and cryopreserved testicular biopsies. *Hum Reprod* 2002; 17: 1788-94.
- Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2012 Feb; 27(2): 331-9.
- Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int* 2012 Sep 7 [Basimda].
- Tesarik J, Sousa M, Greco E, Mendoza C. Spermatids as gametes: indications and limitations. *Hum Reprod* 1998; 13 (Suppl. 3): 89 - 107.
- Har-Toov J, Eytan O, Hauser R, Yavetz H, Elad D, Jaffa AJ. A new power Doppler ultrasound guiding technique for improved testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2004; 81: 430-4.
- Marconi M, Keudel A, Diemer T, Bergmann M, Steger K, Schuppe HC, Weidner W. Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in "low-chance" nonobstructive azoospermia. *Eur Urol* 2012 Oct; 62(4): 713-9.
- Boitrelle F, Robin G, Marcelli F, Albert M, Leroy-Martin B, Dewailly D, Rigot JM, Mitchell V. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a



- retrospective study. *Hum Reprod* 2011 Dec; 26(12): 3215-21.
41. Ma Y, Chen B, Wang H, Hu K, Huang Y. Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: leptin is a good assistant diagnostic marker. *Hum Reprod* 2011 Feb; 26(2): 294-8.
  42. Aaronson DS, Iman R, Walsh TJ, Kurhanewicz J, Turek PJ. A novel application of <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy: non-invasive identification of spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2010 Apr; 25(4): 847-52.
  43. Najari BB, Ramasamy R, Sterling J, Aggarwal A, Sheth S, Li PS, Dubin JM, Goldenberg S, Jain M, Robinson BD, Shevchuk M, Scherr DS, Goldstein M, Mukherjee S, Schlegel PN. Pilot study of the correlation of multiphoton tomography of ex vivo human testis with histology. *J Urol* 2012 Aug; 188(2): 538-43.
  44. Adam M, Urbanski HF, Garyfallou VT, Welsch U, Köhn FM, Ullrich Schwarzer J, Strauss L, Poutanen M, Mayerhofer A. High levels of the extracellular matrix proteoglycan decorin are associated with inhibition of testicular function. *Int J Androl* 2012 Aug; 35(4): 550-61.
  45. Bonaparte E, Moretti M, Colpi GM, Nerva F, Contalbi G, Vaccalluzzo L, Tabano S, Grati FR, Gazzano G, Sirchia SM, Simoni G, Gallina A, Miozzo M. ESX1 gene expression as a robust marker of residual spermatogenesis in azoospermic men. *Hum Reprod* 2010 Jun; 25(6): 1398-403.
  46. Ando M, Yamaguchi K, Chiba K, Miyake H, Fujisawa M. Expression of VASA mRNA in testis as a significant predictor of sperm recovery by microdissection testicular sperm extraction in patient with nonobstructive azoospermia. *J Androl* 2012 Jul-Aug; 33(4): 711-6.
  47. Stouffs K, Vandermaelen D, Massart A, Menten B, Vergult S, Tournaye H, Lissens W. Array comparative genomic hybridization in male infertility. *Hum Reprod* 2012 Mar; 27(3): 921-9.
  48. Roshdy N, Mostafa T. Seminal plasma survivin in fertile and infertile males. *J Urol* 2009 Mar; 181(3): 1269-72.

## Sperm DNA fragmentasyonu, hiperaktivasyonu ve hyalüronan bağlama yeteneği in vitro fertilizasyon ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda fertilizasyon ve embriyo gelişimi için tahmin ettirici faktörler midir?

Pregl Breznik B, Kovacić B, Vlasisavljevic V.

Fertil Steril. 2013 Apr; 99(5): 1233-41.

Konvansiyonel *in vitro* fertilizasyon (IVF) yöntemiyle karşılaştırıldığında intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) özellikle kötü semen örnekleri olan hastalarda daha yüksek bir fertilizasyon oranı sağlar. Ayrıca ICSI total fertilizasyon başarısızlığından (TFF) korur. Buna rağmen ICSI, konvansiyonel IVF'den daha invaziv bir inseminasyon yöntemidir ve spermatozoanın doğal seleksiyonunu atlar. Çoğu infertilite kliniğinde oosit inseminasyonunda IVF yönteminin mi ICSI yönteminin mi kullanılacağına karar spermatozoa konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisinin göz önünde bulundurulduğu klasik semen analizine dayanır. Buna rağmen bu değerlendirmenin tanısallık duyarlılığı düşüktür ve sadece bu üç parametrenin değerlendirilmesiyle sıklıkla infertilitede erkek faktörü taranamamış olur. İspatlanmış erkek kaynaklı infertilitenin olduğu erkeklerin yaklaşık %15'inin spermiyogramları normaldir. Spermatozoanın fonksiyonelliğini değerlendirmek için çeşitli ilave laboratuvar testleri geliştirilmiştir. Bunların arasında sadece hyaluronan bağlama yeteneği (HBA), sperm DNA fragmentasyonu (Halosperm) ve spermatozoa hiperaktivasyonu testleri basit ve aynı semen örneğinin oosit inseminasyonu için kullanılabileceği şekilde yeterince hızlıdır.

Bu çalışmanın amacı bahsedilen sperm fonksiyon testlerinin konvansiyonel IVF ve ICSI'da sperm fertilizasyon yeteneğinin öngörülmesinde, tanısallık değerinin değerlendirilmesidir.

Bu amaçla, IVF-ICSI ile ilk ya da ikinci kez infertilite tedavisi olan 133 çift çalışmaya dahil edilmiştir. Kadınlar 37 yaşının altında olup hiçbirinde endometriosis, polikistik over veya polikistik over sendromu yoktu. Daha önce hafif erkek faktörlü infertilitesi olan (doğal ejakulattaki sperm konsantrasyonunun  $5 \times 10^6$  /ml'den yüksek  $15 \times 10^6$  /ml'den düşük olduğu ve motil sperm oranının %25'den yüksek %40'dan düşük olduğu) çiftler çalışmaya dahil edildi. Stimülasyon protokolü GnRH agonist/GnRH antagonist ve rekombinan folikül stimulan hormon/human menopozal

gonadotropin kombinasyonu şeklindeydi. Ortalama folikül çapı 18 mm'nin üstünde olan hastalara hCG uygulandı. hCG enjeksiyonundan 35-36 saat sonra foliküler puncture ve oosit toplanması işlemi uygulandı. Sperm motilitesi doğal ve yıkanmış semen örneklerinde Sperm Class Analyzer ile SCA 5.0 software versiyon kullanılarak değerlendirildi. Doğal semenden sperm morfolojisi Tygerberg's strict kriterleriyle değerlendirildi ve kesitler Papanicolaou tekniğiyle boyandı. Yıkanmış spermelerin morfolojik özellikleri Cell-vu prestained kesitleriyle değerlendirildi. Motil sperm koloidal dansite gradiyenti kullanılarak %80'in 2 ml'si ve %40'ın 2 ml'si tabakalarıyla seçildi. Semen volümü gradiyentin üst tabakasına eklendi ve tüpler 20 dakika 600 xg de santrifüje edildi. Supernatan ayrıldı ve pellet 3ml sperm hazırlama ortamıyla tekrar suspanse edildi ve 600 xg de 10 dakika santrifüj yapıldı. Supernatan tekrar uzaklaştırıldı ve pellet 0.5 ml taze medyuma yerleştirildi (37 C ve 30 dakika). Üst tabaka ayrıldı ve hazırlana semen örneği IVF ve ICSI metotlarında oosit inseminasyonu için veileri analizler için kullanıldı. DNA fragmentasyonunun değerlendirilmesi Halosperm kit kullanılarak yapıldı. Düşük erime noktalı agarozun Epandorf tüpteki jelleşmiş sıvı kısmı 4 dk mikrodalgada bekletildi, sonra 37 C su banyosuna alındı. 5 dk inkübasyondan sonra semen örneğinin 25 ml'si Epandorf tüpe eklendi ve agarozla karıştırıldı. Bu karışımın 25 µL'si kesitlerin üzerine pipetle verildi ve 22x22 mm lamelle kaplandı. Kesitler 4 C soğuk plaklara 5 dk yerleştirildi. Lamel kaldırılıp asit solüsyonda 7 dk bekletildi. Kesitler 25 dk 10 ml lizin solüsyonuna daldırıldı. Distile suyla 5 dk boyunca yıkandıktan sonra etanol artan konsantrasyonlarında dehidrate edildi, havada kurutuldu ve opak kapalı kutularda oda sıcaklığında saklandı. Parlak alan mikroskopisi için kesitler Wright boyama solüsyonu ve fosfat tampon solüsyonu karışımıyla kaplandı (20-25 dk). Daha sonra kesitler suyla yıkandı ve kurutuldu. Mikroskopun 200 objektifinde her örnekte en az 500 sperm skor-

landı. Çok küçük halkalı, halkasız spermier degrade sperm hücreleri gibi fragmente DNA içeriyor olarak değeriendirildi. Hiperaktivasyon analizi, SCA kullanılarak yapıldı. SCA ile aşağıdaki hareket parametreleri ölçüldü ve istatistiksel analizde kullanıldı. Lateral baş yerleşim bozukluğu (ALH), çapraz çarpma sıklığı (BCF), kurvilineer hız (VCL), düz hat hızı (VSL), ortalama yol hızı (VAP), doğrusallık (LIN). Hiperaktif spermatozoa şu parametrelerle tanımlanmıştır: ALH  $\geq 5\mu\text{m}$ , LIN  $\leq \%60$ , VCL  $\geq 100\mu\text{m/s}$ . Yıkanmış semende-ki spontan ve indüklenmiş hiperaktif sperm yüzdesi hesaplandı. Hiperaktivasyon HAmox reagent ile indüklendi. Hyaluronan bağlama yeteneğı olan sperm yüzdesi şöyle belirlendi: 10  $\mu\text{l}$  semen HBA çemberine eklendi. Cell-Vu ızgara lamel eklendi. 15 dakika inkübasyon sonrası bağlanmamış ve bağlanmış hareketli spermier sayıldı. Aynı karedeki enaz 200 sperm yada 100 kare sayıldı. Motil hareketli spermin toplam bağlanmış ve bağlanmamış hareketli sperm sayısına bölünmesiyle yüzde elde edilmiştir.

IVF sikluslarında fertilizasyon oranı ve embriyo kalitesi ile sperm DNA fragmantasyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Fertilizasyon oranı ile hyaluronan bağlama yeteneğı veya indüklenmiş hiperaktivite arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Düşük fertilizasyon oranlı IVF

sikluslarındaki semen örnekleri (grup 1) yüksek fertilizasyon seviyesi olan grupla (grup 2) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin yüksek sperm DNA fragmantasyonu ve düşük hyaluronan bağlama yeteneğı ile karakterize bulunmuştur. ICSI sikluslarında sperm fonksiyon testleriyle fertilizasyon oranı ve embriyo kalitesi arasında ilişki bulunamamıştır. Halosperm test, HBA test ve indüklenmiş hiperaktivite IVF'de oosit fertilizasyonunda sperm yeteneğinin öngörülmesinde kullanışlıdır ve IVF ve ICSI için uygun semen örneklerinin belirlenmesinde yardımcıdır.

Sonuç olarak her üç fonksiyon testi, konvansiyonel IVF sonrası fertilizasyon oranı tahmin etmek için yararlı araçlardır. Bu testler, sperm fonksiyonallitesinin analizi için oldukça basit ve güvenilir yöntemlerdir. Ayrıca, tüm üç fonksiyon testin sonuçları 2 saatten kısa süre içinde elde edilebilir. Bu testler IVF için semen analizinin rutin bir parçası olabilir. Çünkü oosit inseminasyonu için IVF ya da ICSI kararı verilmesi aşamasında yardımcı olacaklardır. Halosperm testi, embriyo gelişimi sonuçlarının öngörülmesinde yararlıdır.

#### Çeviri

**Dr. Erkan Efe, Prof. Dr. Sefa Resim**

**Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD**

## Kriyoprezervasyon başarısının belirleyicileri olarak; spermatozoa ve seminal plazma yağ asitleri

Martínez-Soto JC, Landeras J, Gadea J.

Andrology. 2013 May; 1(3): 365-75.

Kriyoprezervasyon sırasında spermin fiziksel ve kimyasal strese maruz kalması sonucu akrozomda, membran lipid kompozisyonunda, sperm canlılığı ve hareketliliğinde olumsuz değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler kriyoprezervasyon sonrası spermin fertilizasyon yeteneğini azaltır. İnsan spermindeki donma hasarı mekanizmalarının çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. Bazı yazarlar dondurma işleminde sperm yapısındaki değişikliklerin doğrudan fiziksel hasara veya donma sırasında oluşan buz oluşumu ve yüksek ozmotik basınçla ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Öte yandan, sperm kriyoprezervasyonu oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile ilişkilidir ve ROS kaynaklı hasara yol açar. Sperm fosfolipid bağlı çoklu doymamış yağ asitlerinin bis-allylic metilen grupları (PUFAs), lipid peroksidasyonu ve indükleyici DNA hasarına yol açarak oksidatif atağa aracılık eder. Sperm ve seminal plazma ROS'un zararlı etkilerini ortadan kaldırmak ve hücre içi hasarı önlemek için bir dizi antioksidan sistemlere sahiptir. Seminal plazmada oksidatif strese karşı çok etkili bir koruma sağlamak için farklı antioksidanlar mevcuttur. Bu sistem, katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx) veya süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimleri ve glutatyon (GSH/GSSG), ürik asit, askorbik asit, E vitamini, karotenoidler, ubiquinones, taurin, hypotaurine gibi enzimatik olmayan bileşenleri içerir. Seminal plazmanın total antioksidan kapasite (TAC)'si antioksidanların toplamı olarak tanımlanmıştır. TAC'nin erkek fertilitésinin bir biyokimyasal belirleyicisi olduğu ileri sürülmüş ve düşük seminal TAC'nin erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Seminal plazma ve sperm membranındaki yağ asidi (FA) bileşiminin kriyoprezervasyon prosedüründeki önemi ile ilgili bilgi eksikliği vardır. Bu çalışma insan sperm veya seminal sıvı yağ asidi bileşenlerinin çözünme sonrası sperm kalitesi, canlılığı ve hareketliliği açısından anlamlı bir ilişkinin olduğunu rapor eden ilk çalışmadır. Çalışmanın amaçlarından biri dondurma öncesi seminal sıvı veya insan spermelerindeki yağ asidi bileşiminin, donma-çözünme

öncesi ve sonrası spermin kalitesi, canlılığı ve hareketliliği yönünden olası ilişkisini incelemektir. Bir başka amacı ise seminal plazmanın TAC'sinin, FA bileşimine bağlı olup olmadığını belirlemek ve kriyoprezervasyon başarısıyla ilgili olup olmadığını araştırmaktır. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; spermelerdeki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) olan,  $\omega 3$  PUFA ve docosahexaenoic acid (DHA)'in dondurma öncesi ve sonrası sperm canlılık ve hareketlilik parametreleri ile pozitif ilişkili olduğu gösterildi. Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA),  $\omega 6/\omega 3$  oranı ve doymuş yağ asitleri (SFA) / PUFA oranının seminal parametrelerle ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Seminal plazma FA bileşimi canlılıkla ilişkili değildir. Bununla birlikte dondurma öncesi ve sonrası hareketlilik parametreleri, stearik asit (C18:0) ve DHA ile ilişkilidir. Seminal plazmanın TAC'si direk olarak PUFA,  $\omega 3$  ve DHA ile ilişkilidir. Diğer bir yandan seminal plazmadaki SFA, C22:0, C24:0 ve MUFA, TAC ile ters ilişkilidir. TAC, direk olarak çözünme sonrası hareketlilik parametreleri ile korelasyon göstermiştir. İnsan spermi veya seminal plazmanın FA bileşimi ile çözünme sonrası örneklerin sperm parametreleri arasında önemli bağlantılar saptanmıştır. PUFA,  $\omega 3$  ve özellikle DHA, donma-çözünme sonrası canlılık ve hareketlilik ile direk ilişkili, MUFA ise ters ilişkilidir. Bunun anlamı; gelecekte FA bileşiminin, kriyoprezervasyon kapasitesinin birer göstergesi olarak kullanılabilecek olmasıdır. Kriyoprezervasyon işlemine daha dayanıklı prosedürleri gelecekte lipid bileşimi ve/veya ejakulatin TAC'sini değiştirerek düzenleyebiliriz. Ancak genetik faktörlere bağlı olan lipid bileşenlerindeki farklılıkların diğer sperm parametreleri ile birlikte kriyotoleransın iyi bir göstergesi olarak kullanılabilmesi için daha ileri çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

### Çeviri

Uzm. Dr. Türker Çavuşoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.

# Testiküler neoplazi veya lenfoproliferatif bozukluğu olan hastalarda semen kalitesi üzerine onkolojik tedavilerin etkileri

*Di Bisceglie C, Bertagna A, Composto ER, et al.  
Asian J Androl. 2013 May 6; 15(3): 425–429.*

Son 10 yılda kanser tedavisinde anlamlı bir gelişme olmakla birlikte kemo ve radyoterapinin gonodotoksik etkileri nedeni ile geçici veya kalıcı olarak fertiliteye etkileri olmaktadır.

İtalyada her yıl yaklaşık 15-39 yaş arasında 6500 erkekte kanser gelişmektedir. En sık %16 testis kanseri (10.2/100000) ve bunu Hodgkin ve nonhodgkin lenfoma izlemektedir. (5/100000 ve 6.2/100000). Yeni kanser tedavileri sayesinde kanser prognozları iyi yönde gelişmektedir. Platinyum ve derivesi kemoterapiler, RT (Radyoterapi) ve cerrahi tedaviler sayesinde 5 yıllık sağkalım TN (Testiküler Neoplazi)'de %90-95, Hodgkin lenfomada %92 ve Non-Hodgkin lenfomada %71 oranındadır.

Bununla birlikte germinal hematolojik kanserlerin kemo ve radyoterapi ile tedavi edilmesi ile birlikte artan sağkalıma infertilite artışı eşlik etmiştir. Doğrusu onkolojik tedavilerin hem germ hücreleri hem de Leydig hücreleri üzerine gonodotoksik etkileri bulunmaktadır. Ek bilgi olarak muhtemelen kanserin etkisine bağlı olarak anlamlı sayıda hastada (%20-50) tedavi öncesi spermatogenezis bozulmaktadır. Üç nedene bağlı olarak (başlangıç sperm sayısı, onkolojik tedavinin dozu ve şekli, hastanın yaşı) spermatogenezis düzelmesi uzun zaman almaktadır.

Bu bilgiler genç erkek hastalarda kansere bağlı üreme fonksiyon kaybını engelleme ve tedavi etme stratejilerini artırmıştır. Birçok ülkede sperm dondurma gonadotoksik tedaviler öncesi pratik bir uygulama olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı testiküler ve lenfoproliferatif kanserlerde kemo ve radyoterapinin seminal ve üreme hormonları üzerine etkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada Ekim 2000 ile Nisan 2008 arasında Turin İtalyadaki San Giovanni Battista hastanesinde sperm dondurma merkezine başvuran 480 hasta 36 ay takipte tutulmuştur. 261 olgu testis kanseri (ort yaş+s.e.m.:27.9±0.6 yıl) orşiektomi sonrası evrelemede (pT1:%51, pT2:%44,

pT3:%5), 154 hasta (%59) testiküler neoplazi cerrahi tedavi grubu (TNCT) non seminomatöz grupta ve sadece KT (kemoterapi) ile tedavi edilmiştir (2-4 kür bleomisin, etoposid ve sisplatin). Diğer 107 hasta (%41) testiküler neoplazi radyoterapi (TNRT) grubu ise seminomdur ve RT ile tedavi edilmiştir (20-30 Gy dozundan doğrudan paraaortik /parakaval lenf nodları); 219 hasta lenfoproliferatif kanser (LD, ort.yaş±s.e.m.29,1±1.2 yıl). Bunların 125'i (%57) lenfoproliferatif kanser cerrahi (LDCT) tedavi grubu Hodgkin lenfoma ve sadece KT ile tedavi edilmiştir (4-6 kür doxorubicin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin); 94'ü (%43) lenfoproliferatif kanser radyoterapi (LDRT) grubu non hodgkin grubu ve KT (3-6 kür siklofosamid, doxorubicin, vincristin, prednizolon/prednizolon + B hücreli lenfomada ritucimab) ile RT (30-36 Gy dozunda doğrudan toraks veya abdomene) ile tedavi edilmişlerdir. Hastalarda tedavi sonucu ejakulasyon üzerine zararlı bir etki izlenmedi.

Çalışmaya benzer hastalıktaki hastaları ve karşılaştırılabilir tedavileri (sadece KT/RT veya ikisi beraber) alan hastalar dahil edildi. Testis kanseri olanlarda RPLND (retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu) yapılan veya izleme alınanlar veya testis kanseri ve lenfoproliferatif kanserde nüks nedeni ile ikinci basamak tedavi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bütün hastalarda semen parametreleri (sperm konsantrasyonu, hızlı hareketlilik ve sperm morfolojisi) birlikte hormon düzeyleri (FSH, LH, Testosteron, inhibin B) semen dondurmadan önce ve kanser tedavisinin 6, 12, 18, 24 ve 36 aylarında ve tedavi sonrası ölçüldü.

Seminal ve hormonal parametreler takipte her grup için ve gruplar arası karşılaştırıldı. İstatistiksel analizle karşılaştırılamayan örnekler arasında Mann-Whitney non-parametrik testi, karşılaştırılabilenlerde Wilcoxon testi kullanıldı.

Dört grup karşılaştırıldığında TNCT grubu en az sperm



konsantrasyonuna sahiptir. LDCT ve LDRT benzer seviyelerde ve diğer ikisinden daha yüksek değerlere sahiptir. TNRT en yüksek FSH seviyesine sahiptir. Diğer üç grupta FSH seviyeleri eşit izlenmiştir. Bazal inhibin B seviyeleri LDCT ve LDRT gruplarında diğer iki gruba göre daha yüksek izlenmiştir.

TNRT grubunda da 36 haftalık takip boyunca sperm konsantrasyonunda değişiklik olmamaktadır. FSH 6 ayda yükselmekte ve 12. ayda bazal seviyeye dönmektedir. İnhibin B de 12. ayda anlamlı azalma izlenmektedir.

LDCT grubunda 6 ve 12. ayda sperm konsantrasyonunda azalma olmakta, 18, 24 ve 36 aylarda iyileşme gerçekleşmektedir. FSH seviyeleri 6, 12 ve 24. aylarda artmaktadır. İnhibin B 6 ayda azalmakla birlikte diğer aylarda istatistiksel bir değişim izlenmemektedir.

LDRT grubunda sperm konsantrasyonunda 6 ve 12. aylarda azalma izlenmekte, 18, 24 ve 36 aylarda bazal seviyeye dönmektedir. FSH 6 ayda artmakta ve 18, 36 aylarda bazal seviyeye düşmektedir. İnhibin B 6 ayda azalmakta ve 18 ayda bazal seviyeye dönmektedir.

Dört gruptaki hormonal ve seminal parametreler karşılaştırıldığında TNCT grubunda en az sperm konsantrasyonunu 6 ve 12. aylarda izlenmiştir.

TNCT ve LDCT gruplarında 24 ay öncesinde FSH yükselmektedir. TNRT ve LDRT gruplarında 12 ve 18-36. aylarda FSH bazal seviyeye dönmektedir. İnhibin B 4 grupta da 6, 12, 18, 24. aylarda benzerdir, 36. ayda TNCT de TNRT ye göre daha fazla düşüş izlenmiştir.

Kanser veya kanser tedavisi kalıcı veya geçici olarak fertilitiyi etkilemektedir. Bu çalışmada bazal FSH seviyeleri ve sperm parametrelerinde testiküler kanserlerde lenfoproliferatif kanserlere göre daha fazla bir bozulma

izlenmiştir. En az sperm konsantrasyonu TNCT grubunda izlenmiştir. TNRT grubunda TNCT grubuna göre daha yüksek FSH seviyesi izlenmiştir çünkü TNCT grubunda non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde b-HCG nin FSH inhibisyonu artmıştır. Diğer taraftan bazal inhibin B seviyeleri LDCT ve LDRT de diğer iki gruba göre yüksektir.

Yatay ve dikey çalışmalarda, bazı yazarlar germ hücreli tümörlü hastalarda KT sonrası hormonal dalgalanmayı değerlendirmiştir. KT sonrası Leydig hücreleri fonksiyonlarını 60. ayda düzeltebilmektedir. Bu arada %68 hastada FSH yükselmesi, spermatogenezisteki bozulmanın steroidogenezistekinden fazla olduğunu göstermektedir. Gandini ve ark. 166 testis tümörlü hastada tedavi öncesi sperm parametreleri, tümör histotipleri, tedavi ve tedavi sonrası spermatogenezis üzerine etkilerini araştırmışlardır. KT alan 71 hastada sperm parametrelerinde anlamlı bozulma izlenmiştir. En önemli bozulma tedavi sonrası 3. ayda izlenmiştir. RT alan 95 hastada tedavi sonrası 6. haftada en fazla düşüş izlendi.

Bu çalışmada; TNCT, LDCT ve LDRT gruplarında 6 ve 12. ayda sperm konsantrasyonunda anlamlı azalma izlendi. TNRT grubunda anlamlı değişim izlenmedi. Sperm motilite ve morfolojisinde 4 grupta fark izlenmedi. Kanser tedavisi alan hastalarda 18. ayda sperm konsantrasyonunda düzelme izlendi.

Bu çalışmada KT ve RT'nin, semen kalitesi ve seks hormon profili üzerine etkisi olduğu doğrulanmıştır. Sperm konsantrasyonu tedavi sonrası 18. ayda düzelmekle beraber, vaka bazlı öngörü imkanı yoktur.

#### Çeviri

**Dr. Serhat Özgün, Uzm. Dr. Okan Baş, Uzm. Dr. Fatih Hızlı**  
**Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**

## Diyabetik ratların prostat ve seminal veziküllerinde aquaporinlerin ekspresyonu

Pei L, Yang G, Jiang J, et al.  
J Sex Med. 2013; 10: 2975-2985.

Toplum bazlı çalışma sonuçlarına göre infertilite oranı %15-20 düzeyindedir. İnfertil çiftlerin %30'unda erkek faktörü, %20'sinde ise hem erkek hem de kadına ait faktörler sorumlu tutulmaktadır. İnfertilite prevalansı diyabetik erkeklerde daha yüksektir. Bu hastalardaki semen hacmi normal erkeklerle göre belirgin olarak düşüktür ancak sperm konsantrasyonu, hareketli sperm yüzdesi ya da normal morfolojili sperm yüzdesi oranlarında belirgin bir farklılık yoktur. Diyabetik erkeklerdeki düşük semen hacmi, diyabetik nöropatiye bağlı retrograd ejakülasyona veya aksesuar seks glandlarındaki ağırlık kaybına bağlı olabilir.

Aquaporinler (AQP) su ve birçok küçük solütlerin biyolojik membranlar arasındaki hareketini kolaylaştıran membran proteinleridir. AQP'lerin 13 izoformu vardır ve bu proteinlerden 11 tanesi hem erkek hem de kadın üreme sisteminde eksprese edilir. Birçok çalışmada AQP'lerin su-tuz dengesi, epidermal hidrasyon ve ekzokrin sıvı sekresyonunda önemli fizyolojik rolleri olduğu gösterilmiş, ayrıca hipergliseminin bazı dokularda AQP ekspresyonunu azalttığı kaydedilmiştir. Prostat glandı ve seminal vezikül oldukça aktif su transportu yapan bir epitele sahiptir. AQP 1-4 ve 9, prostat ve seminal vezikülde önemli oranda bulunur. Bu çalışmada hipergliseminin ratlarda prostat ve seminal vezikül AQP 1-4 ekspresyonuna etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmada 20 adet, 8 haftalık, erkek Sprague-Dawley türü rat, 4 ve 6 haftalık diyabet ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Diyabetik grupta Streptozosin verilmesinden 4 ve 6 hafta sonra penise direkt elektrik stimülasyonu yapılmış ve prostatik sekresyon toplanmıştır. Seminal vezikül sekresyonları ise mikro pipetler kullanılarak örneklenmiştir. Ratlar sakrifiye edildikten sonra prostatik ve seminal vezikül dokuları immünohistokimyasal olarak incelenmiş ve AQP 1-4 miktarları bilgisayarlı densitometrik analiz yöntemi ile ölçülmüştür.

AQP ekspresyonunun glisemi ile ilişkisi çoklu lineer regresyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Plazma glukoz seviyesi diyabetik ratlarda, kontrol gruplarına göre belirgin olarak yüksek, prostat ağırlığı ve seminal vezikül sekresyonları ise belirgin olarak düşük bulunmuştur. Çalışma öncesinde gruplar arasında vücut ağırlığı ve plazma glukoz seviyeleri arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.

İmmünohistokimyasal incelemede AQP 2, diyabetik ve kontrol grubu ratların prostat ve seminal vezikülünde saptanmamıştır. Prostattaki AQP 1, 3 ve 4 ekspresyonunun ve seminal veziküllerdeki AQP 1 ve 4 ekspresyonunun diyabetik ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Seminal veziküldeki AQP 3 ekspresyonunda gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Diyabetik ratlarda azalmış olan prostatik sekresyon miktarının nedeni, prostat dokusunda azalmış AQP 1, 3 ve 4 seviyeleri olabilir. Yine bu grupta azalmış seminal vezikül sekresyonuna, bu yapılarıdaki AQP 1 ve 4 seviyelerindeki azalma yol açmış olabilir. AQP 1-4 ve hastalık süresi arasında ilişki bulunmamaktadır.

Seminal plazma, spermetazoanın taşınması, yaşamı, depolanması ve matürasyonu için anahtar rol oynamaktadır. Yeterli miktarda seminal sıvı kadın genital yolunda sperm taşınması için gereklidir. Düşük semen hacmi varlığında, tüm diğer semen parametreleri normal olmasına rağmen infertilite görülebilir. Bu çalışma diyabetik ve diyabetik olmayan ratlarda prostat ve seminal vezikülde AQP ekspresyonu ile sperm volümü arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olmuştur.

### Çeviri

**Uzm. Dr. Murat Dinçer, Uzm. Dr. Ege Can Şerefoğlu**  
**Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği**

# Mikrocerrahi vazoepididimostomi, gebelik elde etmede başarısız olmuş epididimal obstrüksiyonlu azospermik hastalarda etkin bir tedavidir

Peng J, Yuan Y, Zhang Z, et al.

Human Reproduction. 2014; Vol 29(1): 1-7.

Azospermi, yaklaşık olarak tüm erkeklerin %1'i, infertil erkeklerin ise %10-15'inde görülmektedir. Azosperminin birçok nedeni olabildiği gibi yaklaşık %40 erkekte duktal sistem obstrüksiyonu buna neden olmaktadır. Epididimal obstrüksiyon, obstrüktif azosperminin en sık görülen nedeni olup, vazektomi olmamış azospermik erkeklerin %30-67'sini etkilemektedir.

Epididimal obstrüksiyon obstrüktif azosperminin sık nedenlerinden biri olmasına rağmen üreme merkezlerinde çok fazla görülmemektedir. Bunun nedeni birçok merkezde obstrüktif azospermili hastaların obstrüktif neden ne olursa olsun direkt olarak ICSI için yönlendirilmesidir. Epididimal obstrüksiyonlu hastalarda da mikrocerrahi rekonstrüksiyon ihmal edilebilmektedir ve bu hastalarda genellikle ICSI ilk tedavi seçeneği olmaktadır.

Yardımcı üreme tetkikleri son yıllarda gittikçe daha da gelişmekte ve klinik gebelik elde etme oranları da artmaktadır. Çoğu merkezde azospermik hastalarda cerrahi olarak elde edilmiş epididimal veya testiküler sperm ile yapılan ICSI ile %30-40 gebelik elde etme oranları ve %25-30 gibi bebek elde etme oranı kabul edilebilir bir orandır. Halbuki her ICSI siklusu için başarı oranı yüksek değildir, çiftlerin yarısından fazlası iki ya da daha fazla ICSI siklusuna ihtiyaç duymaktadır ki bu da ICSI nedenli maddi yükü ve sorunları daha artırmaktadır.

Obstrüktif azospermili hastalarda mikrocerrahi rekonstrüksiyon ile yüksek gebelik ve obstrüksiyonda açılma oranları elde edilmektedir. Yapılan çalışmalarda %48'den 92'ye açılma oranı ve %33.3'den %40'a gebelik oranları bildirilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda mikrocerrahinin maliyetinin ICSI'den rölatif olarak az olduğu ve doğal yoldan gebelik elde edildiği için doğum defekti riskinin daha az olduğu görülmüştür. Bu nedenle epididimal obstrüksiyonlarda mikrocerrahi rekonstrüksiyonun ICSI'den daha etkili olarak değerlendirilebilir. Ancak mikrocerrahi rekon-

strüksiyonun zor bir teknik olması ve yıllardır süregelen yardımcı üreme tekniklerine aşırı bağımlılık bu tedavi şeklinin üreme merkezlerinde epididimal obstrüksiyonlu hastaların tedavisinde sık olarak kullanılmamasına neden olmaktadır. Bu çalışmada mikrocerrahi vazoepididimostominin (MVE) daha önce ICSI ile gebelik elde etmede başarısız olmuş epididimal obstrüksiyonlu hastalardaki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Ocak 2009 ile Haziran 2012 tarihleri arasında epididimal obstrüksiyon tanısı ile MVE yapılmış 268 erkek hasta değerlendirmeye alınmıştır. Daha önce vazektomi geçiren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. En az bir başarısız ICSI siklusu olan 68 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Primer infertilite süreleri 1-15 olan hastaların ortalama yaşı 30.4 iken partnerlerin ortalama yaşı 27.3 olduğu görülmüştür. Hastaların %95'i (65/68) üreme merkezlerinde mikrocerrahi önerilmeksizin direk olarak ICSI tedavisine yönlendirilmişlerdir. Çiftlerin 22'sinin bir, 38'inin iki, 6'sının üç, 2'sinin ise dört başarısız ICSI siklus öyküsü bulunmaktadır. ICSI başarısızlığın en sık nedenlerinin; düşük, uterusu maturasyon arresti ve embriyo transfer başarısızlığı olduğu görülmüştür. Hastaların 28'inde sperm perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA), 40'ında ise testiküler sperm aspirasyonu (TESE) ile elde edilmiş. Partnerlerin normal fertilité özellikleri gösterdiği jinekolog tarafından teyit edilmiştir. Operasyon sonrası en az bir kere semen örneği vermiş ya da analizi yaptırmış hastaların kanal açıklığı, gebelik ve canlı doğum oranları hesaplanmıştır. Semen analizi ilk olarak 3. ayda, daha sonra da gebelik elde edilmeye kadar her 3 ayda bir yapılması istenmiştir.

Epididimal obstrüksiyondan şüphelenilen 68 hastaya skrotal eksplorasyon yapılmış. 62 hastada epididimal, 2 hastada intratestiküler ve 4 hastada ise vazal obstrüksiyon olduğu görülmüştür. Daha önce 26'sı PESA, 36'sı TESE olmuş olan 62 hastaya MVE yapılmıştır.

En az bir semen analiz raporu ya da spesmeni getiren 53 hasta takip edilmiştir. Ortalama takip süresi 19.8 (6-43) ay olarak hesaplanmıştır. Opeasyon sonrası ortalama 3.6 (3-7) ayda 42 hastanın (%79.2) ejakülatında sperm saptanmıştır. Bu hastalarda semen analizinde ortalama sperm sayısının 38.6 milyon/ml (5-120), ileri motil sperm oranının ise %6-64 arasında olduğu görülmüştür. Takipteki 53 hastanın 19'unda (%35.8) spontan gebelik izlenirken bunların 15'inde yenidoğan elde edilmiştir. Genel olarak canlı yenidoğan oranı %28.3 olarak hesaplanmıştır. PESA ve TESE olan hastalar arasında açıklık, gebelik ve canlı doğum oranlarının benzer olduğu izlenmiştir. Aynı şekilde sperm konsantrasyonu ve ileri motil sperm açısından da her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Sonuç olarak; MVE ile başarısız ICSI öyküsü olan epididimal obstrüksiyona sahip azospermik hastalarda yüksek oranda gebelik ve kanal açıklığı oranları yakalanabilmektedir. MVE ile hastalar ICSI'nin risklerinden ve maddi yükten kurtulabilmektedir. Bu nedenle epididimal obstrüksiyonlu hastalarda etkin bir tedavi olması nedeniyle mikrocerrahi ile rekonstrüksiyon ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Üreme merkezlerinde sperm elde edilmeden önce obstrüktif azospermiden şüphelenilen hastaların obstrüktif nedenlerin daha iyi aydınlatılması ve buna göre tedavinin planlanması önem taşımaktadır.

#### Çeviri

**Dr. Serdar Kalemci, Prof. Dr. A. Barış Altay**

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı**

## Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesi ve hemşirenin rolü

Arş. Gör. Msc. Gamze Fışkın, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

İ.Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Cinsellik; cinsel bir varlık olarak insanın sadece bedensel değil; duygusal, düşünsel ve toplumsal bütünlüğünü sağlayan, kişilik gelişimi, iletişim ve sevginin paylaşımını olumlu yönde zenginleştiren ve arttıran sağlıklılık halidir (1). Dünya Sağlık Örgütü cinsel sağlığı; cinsellikle ilişkili olarak fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal yönlerden iyi olma halidir şeklinde tanımlar (1). Tanımlardan da anlaşılacağı gibi sağlıklı yaşamın önemli parçalarından biri olan cinsel sağlığın değerlendirilmesi de son derece önem arz etmektedir. Çünkü cinsel sağlık, genel sağlığın önemli bir bileşenidir ve cinsel fonksiyon bozuklukları (CFB) toplumda sıklıkla karşılaşılan önemli sağlık sorunları arasındadır. Cinsel aktivite ile ilişkili mortalite ve morbiditelerin olması bunun en büyük kanıtlarındandır. Bununla birlikte CFB bazı hastalıkların ilk habercisi olabileceği gibi başka hastalık ve tedavilerin sonucu da olabilmektedir. Ayrıca travmaya maruz kalmak ve cerrahi girişim geçirmekte cinsel fonksiyonları da olumsuz yönde etkileyebilir (2).

### Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesi

Cinsel fonksiyon değerlendirilmesi 5 aşamadan oluşur. Bunlar;

#### 1. Cinsel Öykü Alma

Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı ve sistematik bir cinsel ve tıbbi öykünün alınmasıdır. İyi bir cinsel öykü, tanıya götüren en önemli araçlardan biridir. Ayrıca görüşme sırasındaki danışmanlık/bilgilendirme ile birçok sorunun çözümü de sağlanabilir (3).

Genel sağlık taraması amacıyla alınan cinsel öyküdeki amaç, kişinin fonksiyonlarının şimdiki durumunu, zaman içindeki değişikliklerini ve her iki eşin doyum düzeyini saptamaktır. Cinsel öykü alınırken şu örnek sorular sorulabilir:

- ▶ Cinsel ilişkide bulunuyor musunuz? Haftada kaç kez?
- ▶ En son ne zaman cinsel ilişkide bulundunuz?
- ▶ Düzenli bir eşiniz var mı?
- ▶ Başka cinsel eşiniz var mı? Herhangi bir zamanda, aynı

anda birden fazla cinsel eşiniz oldu mu?

- ▶ İlk kez cinsel ilişkide bulunduğunuzda kaç yaşındaydınız?
- ▶ Cinsel ilişki sırasında ya da sonrasında ağrınız olur mu?
- ▶ Cinsel ilişkiden zevk alıyor musunuz?
- ▶ Orgazm olabiliyor musunuz? Kabaca ne oranda orgazm oluyorsunuz?
- ▶ Genellikle penis-vajina ilişkisiyle mi yoksa daha önce mi orgazm olursunuz?
- ▶ Son zamanlarda cinsel ilişkilerinizde herhangi bir değişiklik oldu mu?
- ▶ Bu değişikliğin ne olduğunu anlatabilir misiniz?
- ▶ Şimdiki cinsel yaşamınızdan memnun musunuz?
- ▶ Sizce eşiniz şimdiki durumunuzdan memnun mu? (4)

Görüşmede cinsel öykü alırken ilk olarak birey/çiftin gerçekten bir cinsel fonksiyon bozukluğuna sahip olup olmadığı belirlenmeye çalışılır. Her cinsel yakınmayla başlayan kişide sorun cinsel fonksiyon bozukluğu düzeyinde olmayabilir. Bazen bu başvurular genellikle cinsellikle ilgili yanlış inançlardan, gerçekçi olmayan beklentilerden, cinsel eğitimsizlikten ya da deneyimsizlikten kaynaklanabilmektedir. Bu tür olgularda, bir ya da birkaç görüşmeyle verilebilecek cinsel eğitim ile sorun kısa sürede çözülebilir (3-5). Detaylı bir öykü hastanın daha önceki cinsel deneyimlerini, geçirdiği ameliyatları, var olan hastalıklarını, kullandığı ilaçları, disfonksiyona neden olabilecek risk faktörlerini, toplumsal değer yargılarını, cinsiyete özgü rol ve beklentilerini ve cinsel inançlarını içermelidir (6). Yapılan görüşmede ortada bir cinsel fonksiyon bozukluğu olduğu sonucuna varılırsa sonraki adım, tanının ne olduğu sorusunun yanıtlanmasıdır. Bu ise ancak, sorunun cinsel fonksiyonun öncelikli olarak hangi aşamasından etkilendiğinin saptanmasıyla yapılabilir. Belirlenen sorunun ortaya çıkmasına katkıda bulunan faktörler araştırılır ve cinsel fonksiyon bozukluğunun organik mi, yoksa psikolojik kökenli mi olduğu? Ya da ikisinin karışımı bir etiyolojiye mi



sahip olduğu belirlenir.

## 2. Cinsel sorgulama formlarının uygulanması

Cinsellik soru formları kadın ve erkek cinsel disfonksiyonlarının tanı ve tedavisinde tamamlayıcı bir rol oynar (7-10). Bu tür soru formları özellikle, disfonksiyonlu kişilerin belirlenmesinde, disfonksiyon şiddetini, tedavi sonrası memnuniyeti ya da ilerlemeyi, disfonksiyonun kişilerin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini ve disfonksiyonun birey/çiftin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini değerlendirmede kullanılır. Literatür incelendiğinde en yaygın kullanılan cinsel fonksiyon değerlendirme soru formlarından bazıları Tablo 1’de gösterilmiştir.

## 3. Fizik muayene

Cinsel fonksiyon bozukluğu bazen fiziksel nedenlerden dolayı da kaynaklanabilmektedir. Bu nedenle doğru bir fizik muayene ilk değerlendirmenin bir parçası olarak önemlidir. Fizik muayene bireylere cinsellik hakkında eğitim yapmak için de iyi bir fırsat olabilir (7,10,18). Muayene; nörolojik ve vasküler sistem muayenesinin yanı sıra iç ve dış genital organların inspeksiyon ve palpasyonunu içermelidir (19).

**Kadına yönelik yapılan fizik muayene:** Dikkatli bir vajinal ve pelvik muayene gereklidir. Vajinal muayene de labiumlar, cilt turgoru, kalınlığı, klitoris, vajinal giriş gözlenmelidir. Bartholin bezi enfeksiyonu gibi labial bezlerin akut veya kronik enfeksiyonları, ciltte hassasiyet, renk ve yapı

değişikliklerine yol açabilir. Parmakla bastırarak hassasiyet kontrol edilir. Vajinal akıntı olup olmadığına bakılır. Tekrarlayan vajinitler sonucu klitoral prepsiyumda daralmaya neden olur. Klitorisin büyüyerek uyarılamaması, cinsel döngüde uyarılma fazının oluşmamasına ve orgazmın engellenmesine neden olur. Hormonal değişikliklerine bağlı olarak labium cildinde ve vajen mukozasında incelleme, fissürler, atrofi göze çarpabilir. Vajinal tuşe sırasında üretra, rektum, uterus, adneksler ve pelvik taban adele tonusu, prolapsusu değerlendirilir. Vajinal derinlik ve hassasiyetler, mukoza ve prolapsus kontrol edilmelidir (20).

**Erkeğe yönelik yapılan fizik muayene:** Tansiyon ölçümü ve periferik nabızlar mutlaka kontrol edilmelidir. Hirsutizm durumu ve beden ekstremiteleri oranı, hipotalamo-hipofizer-gonadal aks hakkında belirgin fikir verir. Boyun muayenesi ile tiroid bezi kontrolü yapılmalıdır. Testislerin boyutları ve kıvrımları ise hormonal açıdan fikir verici olacaktır. Batın muayenesi ile karaciğer palpasyonu, nörolojik muayene ile his kusuru ya da periferik nöropati düşünülen olgularda bulboavernoz refleksi muayenesi yapılmalıdır. Dış genital sistemde penis Peyronie plağı varlığı açısından muayene edilmelidir. Özellikle öyküde üretrit veya prostatit şüphesi bulunduğunda, rektal tuşe ve laboratuvar tetkiklerine gerek olabilir (20).

## 4. Laboratuvar testleri

Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesinde bir sonra-

**Tablo 1.** En yaygın kullanılan sorgulama formları.

| Sorgulama formunun orijinal ismi                           | Sorgulama formunun Türkçe ismi                    | Türkçe’ye uyarlanma tarihi | Geçerlilik-güvenirliliğini yapanlar |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Female Sexual Function Index (FSFI)                        | Kadın Cinsel İşlev Ölçeği                         | 2005                       | Aygin ve Eti-Aslan (11)             |
| Index of Female Sexual Function (IFSFI)                    | Kadın Cinsel Fonksiyon Sorgulama İndeksi          | 2004                       | Yılmaz ve Eryılmaz (12)             |
| The Golombok- Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRIS) | Golombok Rust Cinsel Doyum Ölçeği                 | 1993                       | Tuğrul ve ark. (13)                 |
| The Change in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ)      | Cinsel Fonksiyonda Değişim Anketi                 | Ulaşılamadı                | Ulaşılamadı                         |
| The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)                 | Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği                  | 2004                       | Soykan (14)                         |
| International Index of Erectile Function (IIEF-5)          | Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi                 | 2007                       | Turunc ve ark. (15)                 |
| Brief Index of Sexual Function for Women (BISF-W)          | Kısaltılmış Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi Formu | Ulaşılamadı                | Ulaşılamadı                         |
| The Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF)      | Derogatis Cinsel Fonksiyon Kişisel Görüşme Formu  | Ulaşılamadı                | Ulaşılamadı                         |
| Sexual Function Questionnaire (SFQ)                        | Seksüel Fonksiyon Anketi                          | Ulaşılamadı                | Ulaşılamadı                         |
| The Florida Sexual History Questionnaire                   | Florida Cinsel Öykü Ölçeği                        | 2005                       | Öksüz ve Malhan (16)                |

ki aşama laboratuvar testlerinin incelenmesidir. Başlıca testler; Plazma östrodiol, total testesteron, serbest testesteron, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), tiroid fonksiyon testleri, prolaktin, lipid profil (total kolesterol, trigliserid) DHEA, FSH, glikoz testi, HBA1C bunun yanı sıra serotonin, dopamin, epinefrin, norepinefrin, histamin, opioidler, gama aminobutirikasit (GABA) gibi nörotransmitterler ve nöropeptidler (17), tam kan sayımı ve kreatindir (10,18,21,22,23).

##### **5. Özellik gerektiren tanılayıcı testler**

Bazı özel tanılama testleri cinsel disfonksiyonunu daha iyi tanılamak ve patofizyolojik mekanizmanın (vasküler, hormonal, ve nörolojik komponentleri) daha iyi anlaşılması açısından kullanılmaktadır. Bu testler:

**Genital kan akımı ölçümü (klitoris, vajinanın, penis kan akımı) vasküler değerlendirme:** Yapılan çalışmalar cinsel cevabının genital kan akışındaki artmayla karakterize olduğunu göstermiştir. Özellikle vasküler patolojilerin saptanmasında genital kan akımının değerlendirilmesi çok önemlidir. Vajinal pH ölçümü: Vajinal pH ölçümü, kadın cinsel fonksiyon döngüsünde uyarılma fazına ait kayganlaşmanın dolaylı olarak değerlendirilmesi amacıyla uygulanması kolay bir tanı yöntemidir. Hormonal veya vajinal sekresyon azalmasında pH yüksek bulunabilir. Dolayısıyla vajinal enfeksiyon ve hormonal denge bozukluklarından etkilenir (10,23,24).

**Vajinal komplians ölçümü:** Vajinal düz kas gevşemesi, vajinal komplians ölçümü yapılarak değerlendirilebilir. Vajinal komplians ölçümü, özel bir komplians ölçüm balonu kullanılarak yapılmaktadır. Cinsel uyarı ile vajinal çapın artması ve intra vajinal basıncın düşmesi beklenmektedir.

**Genital duyarlılık testi-biothesiometri testi:** Genital duyarlılık testleri biyotesiometri ile yapılır. Genital (klitoris, labiumlar, vajina) ve ekstragenital bölgelerin (meme areolası, kulak memesi) bir biyotesiometri cihazı kullanılarak vibrasyon ısı ve basınç gibi derin duyu duyarlılıkları ölçülür (10,18,23,24,25).

**Vajinal ısı ölçümü:** Kan akımı ile artan ısı, kan akımının dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir.

**Fonksiyonel MRI ve PET (positron emission tomography):** Çalışmaları günümüzde daha çok araştırma amaçlı kullanılan inceleme yöntemleridir. Cinsel fonksiyon bozukluğu tanısında nörofizyolojik değerlendirme yöntemlerinden de faydalanılabilir.

**Nokturnal penil tümesans ve sertlik testi (NPT):** Bu

test uyku sırasında doğal olarak ereksiyon izlemek için kullanılır. Ereksiyon sorunlarının fiziksel ya da psikolojik nedenlere bağlı olup olmadığını belirlemenize yardımcı olabilir. Basit plastik ve halka benzeri olan cihaz penise takılır. Uyku esnasında penisin kaç kere, ne kadar süre ve ne sertlikte ereksiyona uğradığını kaydetmektedir. Genellikle iki gece üst üste bu test uygulanır. Uyku sırasında gerçekleşen ereksiyon istenilen şekilde ise ereksiyon sorununun fiziksel olmadığı kanısına varılır (26).

**Intrakavernozal enjeksiyon testi:** Bu test sırasında, doktor ereksiyon yapmak için penis tabanına bir ilaç (genellikle alprostadil) enjekte eder. Bu intrakavernozal enjeksiyon olarak adlandırılır. Benzer bir ilaç üretraya yerleştirilebilir. Bu, intraüretral bir enjeksiyon olarak adlandırılır. Bu enjeksiyonla ereksiyonun dolgunluğu ve süresi ölçülür (26).

##### **Cinsel fonksiyon değerlendirmesinde hemşirenin rolü**

Cinsel öykü almada ve diğer uygulamalarda hemşirenin rolü oldukça önemlidir. Cinsel öykü alınırken; bireyin hem cinslerinin bulunduğu ortamda bu konuda yetişmiş bir uzman hemşire yer almalıdır. Hemşire hekimin bulunduğu ortamda birey/çiftle konuşup, ilk öyküyü almalı, gerekli formları doldurmalı ve daha sonra öyküye göre fizik muayene ve gerekirse tanımlayıcı testler uygulanmalıdır (27). Cinsel öykü alınırken; rahat bir ortam sağlanmalı, mahremiyet korunmalı, başvuran birey/çiftlerin kendilerini rahatça ifade edebilmeleri ve güvende hissetmeleri için gereken olanaklar sağlanmalıdır. Mümkün olduğunca cinsel eş de görüşmeye dahil edilmeli, birey/çiftlere karşı açık olunmalı, soruların ne amaçla sorulduğu açıklanmalıdır. Anlaşılır bir dil kullanılmalı, Açık uçlu sorular sorulmalı, etkin dinleme yöntemleri kullanılmalıdır (28). Hemşireler bireye özgü cinselliği tanımlayabilmeli, cinsel konularda rahat olmalı, iyi bir dinleyici olmalı, yargılayıcı bir tutum içinde olmamalı, danışmanlık yapabilme becerisi gelişmiş olmalı, kadınlarla cinsel konularda konuşurken iletişim yeteneklerini geliştirmeli, cinsellik konusunda kendini rahat hissetmeli, cinsellik ve cinsel fonksiyon konusunda bilgi sahibi olmalı, cinsellik konusunda kendinin ve kadınların inanç, değer ve tutumlarının farkına varmalıdır (29).

Cinsel fonksiyon değişikliklerini veya cinsel fonksiyon bozukluklarını ele alan hemşirelik müdahaleleri birey/çiftin bilinç seviyesini artıracak, konuya ilişkin durum veya endişelerinin açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olacak

gerekli bilgiyi sağlamasına yardımcı olacaktır (29). İletişimi başlatmada ve sürdürmede uygun modellerin kullanılması birey/çiftlerin sorunlarının tanımlamasına katkı sağlayacak ve tanımlanan sorunlar ile ilgili eğitim planlanması ve uygulanması, gerektiğinde birey/çiftlerin danışmanlık hizmetlerine yönlendirilmesi cinsel sağlığın sürdürülmesine katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak; fiziksel, psikolojik, sosyal ve kültürel bileşenleri ile genel sağlığın ayrılmaz parçalarından birini oluşturan cinsel yaşam pek çok faktörden olumsuz yön-

de etkilenebilmekte ve cinsel fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir. Bu nedenle bütüncül hemşirelik yaklaşımı çerçevesinde birey/çiftlerin cinsel sorunlarını rahatlıkla ifade edebilmelerini sağlayacak uygun ortamların oluşturulması, cinsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hasta bakım planında ele alınması, hasta eğitimlerinde cinsel sağlığın korunmasına yönelik eğitimlere daha geniş yer verilmesi önerilmektedir. Bu da cinsel sağlığının korunması, gelişimi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde önemli bir unsur olarak görülmektedir (30).

## Kaynaklar

1. World Health Organization. Education and treatment in human sexuality: the training of health professionals. Technical Report Series. 1975; 572. Geneva.
2. Akan H, Doğan S. Birinci basamak sağlık hizmetinde cinsel işlev bozukluklarına yaklaşım.; Türk Aile Hekimliği Dergisi. 2011; 15(2):69-76.
3. Çelik Bilgiç, D. Kadında cinsel fonksiyon değerlendirmesi.; Türk Androloji Dergisi. 2012;211-215. [www.androloji.org.tr/wp-content/uploads/2012/12/50-k2.pdf](http://www.androloji.org.tr/wp-content/uploads/2012/12/50-k2.pdf). Erişim Tarihi: 23.03.2013
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü.; Üreme Sağlığına Giriş Katılımcı el Kitabı. Ankara, 2005.
5. İncesu, C. Cinsel fonksiyon bozukluklarında ilk basamak değerlendirme ve ayırıcı tanı.; Psikiyatri Dünyası. 1999; 2:39-48.
6. Yılmaz H. Anamnez alma ve cinsel fonksiyon değerlendirme formları. 8.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı. Antalya 13-17 Eylül 2006; 290-292.
7. Küçük L. Cinsel disfonksiyonda psikiyatrik değerlendirme. 2. Uluslar arası-9.Ulusal Hemşirelik Kongresi, Kadın Erkek Cinsel Sağlık Kursu Kitabı, Androloji Derneği İşbirliği. Antalya 7-11 Eylül 2003 124-131.
8. Daker-White G. Reliable and valid self-report outcome measures in sexual (dys)function: a systematic review.; Archives of Sexual Behaviour. 2002; 31(2): 197-209.
9. Cindy M M, Derogatis L R. Validation instruments assessing female sexual function.; Journal of Sex and Marital Therapy. 2002; 28:155-194.
10. Bülent Alıcı.; Değerlendirme ve Tanı: Kadın Seksüel Fonksiyonu ve Disfonksiyonu. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, İstanbul, Kadioğlu at all editors, GSF Reklam ve İletişim Hizmetleri Ltd.Şti, 2004; 631-633.
11. Aygün D, Eti-Aslan F. Kadın cinsel işlev ölçeğinin Türkçe'ye uyarlaması. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2005; 25(3):393-399.
12. Yılmaz CA, Eryılmaz HY. Kadın cinsel fonksiyon sorgulama indeksinin (IFSF) geçerlik- güvenilirlik çalışması. Androloji Bülteni. 2004;18:275-276.
13. Tuğrul C, Öztan N, Kabakçı E. Golombok-rust cinsel doyum ölçeğinin standardizasyon çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 1993; 4:83-88.
14. Soykan A. The reliability and validity of arizona sexual experiences scale in Turkish ESRD patients undergoing hemodialysis. Int J Impotence Research. 2004;16; 531-534.
15. Turunç T, Deveci S, Güvel S, Peşkirioğlu L. Uluslar arası cinsel işlev indeksinin 5 soruluk versiyonunun (IIEF-5) Türkçe geçerlilik çalışmasının değerlendirilmesi. Türk Üroloji Dergisi. 2007; 33(1): 45-49.
16. Öksüz E, Malhan S. Florida Cinsel Öykü Ölçeği Türkçe uyarlamasının güvenilirlik ve geçerlilik analizi. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2005;25(2):204-12.
17. Güllü BE. Prediyaliz kronik böbrek yetmezlikli seksüel aktif bireylerde seksüel fonksiyonun değerlendirilmesi, depresyon, yaşam kalitesi ve hormonal durumun seksüel disfonksiyon üzerine etkilerinin belirlenmesi yan dal uzmanlık tezi. Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Bursa. 2012.
18. Salonia A, Munarriz RM, Naspro R, Nappi RE, Briganti A, Chionna R at all. Women's sexual dysfunction: a pathophysiological review.; BJU Int. 2004;93(8):1156-1164.
19. Kerri Durnell Schuiling, Frances E. Likis.; Women's Gynecologic Health, USA, J and Bartlett Publishers, 2006; 343-359.
20. Ateş Kadioğlu, Murat Başar, Bülent Semerci, İrfan Orhan, Ramazan Aşçı, Önder Yaman, Selahattin Çayan, Mustafa Usta, Muammer Kendirci.; Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, İstanbul, Türk Androloji Derneği Acar Matbaacılık, 2004; 137-143.
21. Berman J R, Goldstein I. Females sexual dysfunction.; Urol Clin North Am. 2001;28(2): 404-416.
22. Tangürek SA. Birinci basamakta cinsel işlev bozukluklarına yaklaşım. 2013. [http://www.turkiyesru.org/images/SENEM\\_TUNGUREK.pdf](http://www.turkiyesru.org/images/SENEM_TUNGUREK.pdf) Erişim Tarihi: 11. 05. 2013
23. Armağan A, Ergün O. Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tanı ve tedavisinde yenilikler.; Androloji Bülteni. 2011; 44:82-87.
24. Woodard T L, Diamond M P. Physiologic measures of sexual function in women: a review.; Fertil Steril. 2009;92(1):19-34.
25. Lawrence S. Hakim.; Practical Guide to Female Pelvic Medicine.; Female Sexual Dysfunction: Current Management, Ghontem G at all (Ed). London, Thomson Publishing Services.; 2006; 205-215.
26. Erectile Dysfunction Health Center. <http://www.webmd.com/erectile-dysfunction/tests-for-erection-problems>. Erişim Tarihi: 11.05.2013
27. Albaugh J A, Kellogg-Spadt S. Sexuality and sexual health: the nurse's role and initial approach to patient.; Urologic Nursing. 2003;23(3): 227-228.
28. Açıkgöz F. Cinsel sağlığa yönelik hemşirelik yaklaşım modelleri.; Androloji Bülteni. 2011; 47: 305-307.
29. Karakoyunlu FB, Öncel S. Cinsel fonksiyon bozukluklarında kadına ait hemşirelik bakım süreci örneği.; Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2009;12(3): 82-92.
30. Küteç C. Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu ve hemşirelik bakımı.; Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2009;4(12):111-136.

# Metabolik sendrom ve kadınlarda seksüel disfonksiyon

Yrd. Doç. Hakan Öztürk<sup>1</sup>, Prof. Dr. Bilal Gümüş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Şifa Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

## Giriş

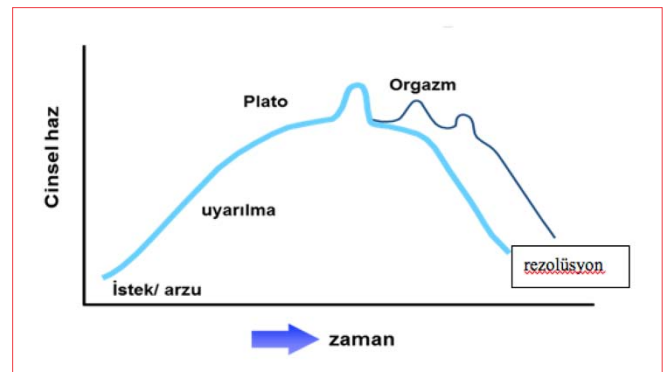
Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu (FSD) yaşa bağlı, progresif ve kadınların %30 ile 50'sini etkileyen seksüel arzu veya cevapta persistan ya da rekürren bir bozukluk olarak tanımlanır (1, 2). Çoğu zaman kültürel ve sosyal etkenlere bağlı olarak hasta bu durumdan şikayet bile edemezken bazı durumlarda doktorun yeterli bilgiye sahip olmaması sonucu hastalık tedavi edilemez durumdadır. Kadının cinsel fonksiyonu ruhsal ve emosyonel durumla yakın ilişkilidir. Ancak altta yatan organik bozukluklar seksüel disfonksiyona sebep olabilir. Erkeklerde erektil disfonksiyona sebep olan risk faktörlerinin çoğunun kadın için de geçerli olduğu konuyla ilgili son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla ortaya konulmaya çalışılmıştır. Örneğin sigara, yaş, yüksek tansiyon, diyabet ve yüksek kolesterol gibi altta yatan nedenler tam da konumuzun merkezini oluşturan metabolik sendromu işaret etmektedir.

## FSD

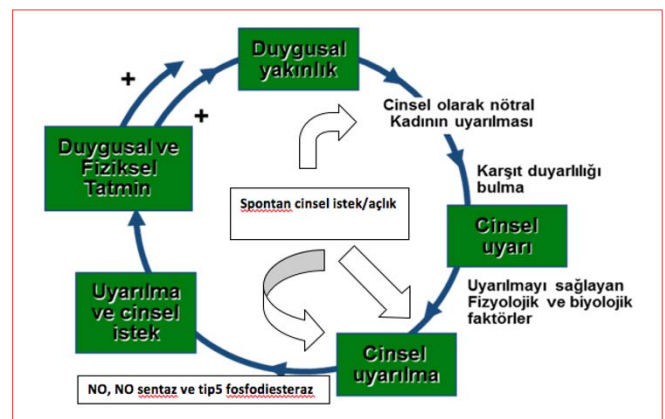
Seksüel disfonksiyon kısaca, seksüel arzu veya cevapta persistan veya rekürren bir bozukluk olarak tanımlanır; ancak normal seksüel döngünün ve normal cevabının da ne olduğu bilinmelidir. Dolayısı ile kadınlardaki normal seksüel fonksiyondan ne kastedildiği ve disfonksiyonu tanımlarken neyin bozulduğu bilinmelidir. Yani fizyolojik olanla patolojik olan ayrı ayrı tanımlanmalıdır.

Normal seksüel cevap Şekil 1 ve 2'deki modellerle tanımlanmıştır. Kadının cinsel yanıtını ilk olarak Master ve Johnson 1960'lı yıllarda heyecanlanma, plato, orgazm ve çözülme olarak dört kısma ayırarak tanımladılar (3). Sonrasında 1974 yılında Kaplan seksüel cevap modelinin 3 aşamalı lineer bir modelle açıkladı (Şekil 1) (4). Kadınlardaki seksüel cevap modelinin lineer bir durum olmadığı Basson tarafından non-lineer bir döngü ile 2001 yılında tekrar tanımlanmıştır (Şekil 2) (5).

Kadın genital uyarılma cevabı; genital engorjman, şişme ve lubrikasyonu içine alan nörovasküler bir olaydır (1). Genital vazokonjesyona bağlı vajinal lubrikasyon klitoral, vajinal ve labial kan akımının artması sonucu oluşur. Vajinal engorjmanın hemodinamik durumu, lamina propria içindeki musküler ve vasküler yatağın düz kaslarının tonusu ile sağlanmaktadır. Lokal regülatuar mekanizmalarla düzenlenen klitoral-vajinal düz kas fonksiyonunu yeterince anlamak için mevcut bilgiler halen kısıtlıdır. Bu mekanizmaların hormonal ortam ve hastalık durumlarında nasıl değiştirildikleri de merak konusudur. Cinsel uyarılma bozukluğu olan kadınlar vajinal lubrikasyonda azalma, uyarıl-



Şekil 1. Geleneksel lineer Kaplan modeli.



Şekil 2. Non-lineer subjektif Basson modeli.



ma zamanında gecikme, vajinal ve klitoral duyuda azalma ve orgazm güçlüğüne içeren cinsel şikayetlerle başvururlar. Bütün bu durumlar, ilio-hipogastrik arteriyel yataktaki vasküler yetmezlikten kaynaklanabilmektedir (1).

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu; cinsel istek bozuklukları, Cinsel uyarılma bozuklukları, orgazm bozukluğu, disparoni, vajinismus, cinsel aversiyon (tiksimti) bozuklukları ve non-koital genital ağrı bozukluklarını içerir. Prevalans çalışmalarında kadınlarda; cinsel istek bozuklukları (%16-75), orgazm bozukluğu (%16-48), uyarılma bozukluğu (%12-64) ve ağrı bozukluğu (%7-58) oranlarında görülmektedir (6). Kadınlarda seksüel fonksiyonları değerlendiren birçok skorlama indeksi mevcuttur. Ancak genel anlamda kabul gören ve uygulama kolaylığı nedeniyle kadın seksüel fonksiyon indeksi (FSFI) kullanılmaktadır. Toplam 19 soruluk bu indekste 30 puan ve üzeri iyi, 23-29 puan arası orta ve 23'ün altında puan kötü olarak sınıflandırılır.

#### FSD nedenleri

Kadınlarda seksüel disfonksiyon nedenleri arasında; Hormonal nedenler, vaskülojenik nedenler (Diyabetes Mellitus, periferik arter hastalığı, sigara), nörojenik nedenler (spinal kord yaralanmaları, multiple skleroz, disk hernisi, periferik nöropati) müskülojenik nedenler, pelvik cerrahi, ilaçlar ve psikojenik nedenler sayılır (Şekil 3).

#### Metabolik sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdo-

minal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom etiopatogenezi tam olarak bilinmeyen progresif bir hastalıklar ve risk faktörleri topluluğudur (7).

Metabolik sendromun tanı kriterleri:

- Abdominal obezite: Bel çevresi erkeklerde  $>94$  (veya  $>102$ ) cm, kadınlarda  $>80$  (veya  $>88$ ) cm,
- Trigliserid yüksekliği ( $\geq 150$  mg/dl),
- HDL kolesterol düşüklüğü (erkeklerde  $<40$  mg/dl, kadınlarda  $<50$  mg/dl)
- Kan şekeri yüksekliği (açlık plazma glukozu  $\geq 100$  mg/dl),
- Kan basıncı yüksekliği ( $\geq 130/85$  mmHg),

Bu kriterlerden herhangi üçünün bir kişide bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilir. Uluslararası Diyabet Federasyonunun tanımlamasında bu üç kriterden birinin mutlaka abdominal obezite olması şartı vardır (7).

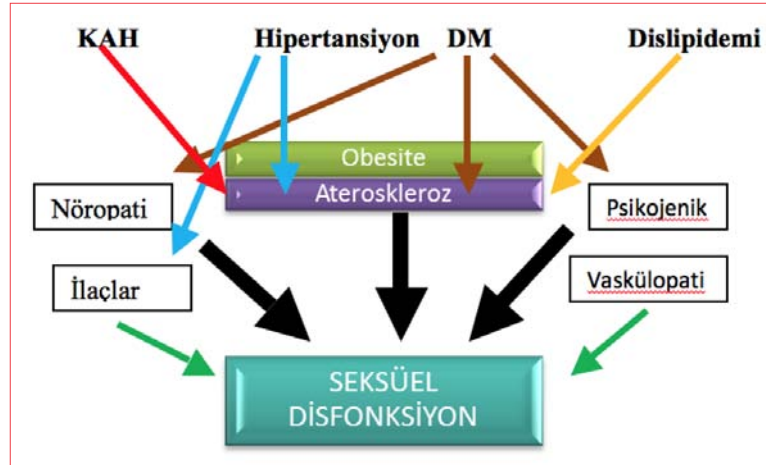
Metabolik sendrom tüm sistemleri etkileyen ve multifaktöriyel temel ve aydınlanmayan fizyopatoloji ile "otonomik dengesizlik" şeklinde karşımıza çıkmakta ve seksüel disfonksiyonunda organik temellerinden birini oluşturmaktadır.

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir (8). Prevalans yaşla birlikte artmaktadır. Koroner arter hastalarının %50'si metabolik sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. Metabolik sendrom kadınlarda daha sık görülmektedir. Ülkemizde preva-



Şekil 3. Kadın seksüel disfonksiyonu.





Şekil 4.

lansı %40 olarak saptanmıştır. ABD ulusal sağlık ve sosyal yaşam anketine göre seksüel disfonksiyon kadınlarda %43 (erkeklerde %31) oranında saptanmıştır (9). Prevalans çalışmaları göstermektedir ki; metabolik sendrom ile ilişkili seksüel disfonksiyon görüldüğü yada tahmin edildiğinin ötesinde kadınların yaklaşık yarısını ilgilendiren temel sağlık problemleri arasında yer almaktadır.

Seksüel döngü fazların herhangi birinde komplet yada inkomplet kayıp olduğunda fizyolojik cinsel aktivite tamamlanamaz ve çeşitli evrelerde karşımıza kadın seksüel disfonksiyonu olarak çıkar.

#### Metabolik sendrom ile FSD arasındaki ilişki

FSD kompleks ve anlaşılması başlıbaşına zor bir durumdur. Dolayısıyla metabolik sendrom ile ilişkisi daha da karmaşıktır (Şekil 4).

Metabolik sendrom bu karmaşık fizyolojide nasıl seksüel disfonksiyona neden olmaktadır?

Kadın seksüel disfonksiyonu ile metabolik sendrom arasındaki patofizyolojik ilişki 5 gruba ayrılarak incelenebilir.

**1-Nörojenik:** Erkeklerde ED'ye neden olan nörojenik sebepler kadın seksüel disfonksiyonu içinde geçerlidir. Diyabete bağlı otonomik noropati, spinal kord zedelenmesi başta olmak üzere kontrolsüz kan glukozunun neden olduğu santral veya periferik noropatilerde nörojenik kökenin temelini oluştururlar. Diyabete bağlı otonomik noropatide nitroz oksit (NO) salgılayan otonomik sinirlerin apoptik harabiyeti ve bunun nedeniyle NO miktarının azaldığı gösterilmiştir. Spinal kord zedelenmesi sonucu vajinal lubrikasyonun ve orgazma ulaşma sıklığı veya ko-

laylığının azaldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Santral sinir sistemi hastalıklarından multiple sklerozda (MS) kadın seksüel bozukluğu %72 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. MS'li kadınlarda libido, lubrikasyon ve orgazmik kapasitede azalma olduğu rapor edilmiştir.

**2-Vaskülojenik:** İliohipogastrik ve pudendal damarların aterosklerozuna bağlı olarak gelişen klitoral ve vajinal vasküler yetersizlik sendromu genital kan akımının azalmasına sebep olmaktadır. Bu kan akımındaki azalma düz kasların gevşemesini azaltarak genital organların cinsel uyarıya verdiği cevabı azalttığı gibi düz kasların fibrozuna da yol açmaktadır.

**3-Hormonal:** Hipotalamik-pitüiter aksisinin disfonksiyonu, cerrahi veya medikal kastrasyon, menapoz, premenstrüel over yetersizliği ve kronik doğum kontrol hapı kullanımı östrojen ve testosteron seviyelerini azaltarak kadında seksüel disfonksiyona neden olmaktadır. Bu duruma sekonder olarak istek ve libidoda azalma, vajinal kuruluk ve cinsel uyarılma bozukluğu görülür. Östrojen eksikliği damarlarda, klitorisde ve vajende düz kas hücrelerinin azalmasına ve fibroza yol açmaktadır. Testosteron eksikliği dolaylı olarak östrojen yetersizliğine yol açar ve libidoyu azaltır.

**4-Muskulojenik:** Pelvik taban kasları özellikle levator ani ve perineal kaslar kadın seksüel fonksiyonunda önemli bir yer işgal ederler. Bu kasların hipotonik olması vajinal hipopanesteziye, anorgazmiye, koitus veya orgazm sırasında üriner inkontinansa sebep olabilir. Bu kasların hipertonic olması ise vaginismus ve/veya disparoniye sebep olabilir.

**5-Psikojenik:** Altta yatan organik hastalığa bağlı olsun veya olmasın, emosyonel ve/veya ilişkiye bağlı sorunlar

kadın cinsel fonksiyonunu çok belirgin olarak etkileyebilir. Kendi kendine itibar veya beden imajı ilgili sorunlar ve eşleriyle olan ilişkinin kalitesinin düşük olması, kadının cinsel uyarıya cevabını anlamlı olarak azaltabilir. Ayrıca depresyon ve diğer ruh durumu bozuklukları ve psikolojik bozukluklar kadın seksüel disfonksiyonuna yol açabilir. Bazı anti-depresanlar (özellikle SSRI grubu) bu duruma yol açarlar (10, 11).

Metabolik sendromun komponentlerinden en önemlisi DM veya bozulmuş kan glukozudur. Ancak metabolik sendromun olmazsa olmaz tanı kriteri obezitedir (12). Obezite ile kadın cinsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki kesin değildir. Bu anlamda yapılan bilimsel çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Esposito' nun çalışmasında FSFI skoru ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptanırken, aynı çalışmanın diğer parametrelerinde cinsel istek ve ağrının VKİ ile korele olmadığı saptanmıştır. Cinsel fonksiyon fizyolojisinin diğer komponentleri olan uyarılma, vajinal kuruluk, orgazm ve cinsel tatmin ile VKİ korele olduğu bu çalışmanın diğer verileridir. Obez kadınlarda trigliserid ve kolesterol düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olması ve bu gruptakilerde FSFI skoru daha düşük bulunmuştur (13).

Rand ve ark, Kinzi ve ark ve Larse'nin çalışmalarında VKİ ile cinsel hayatlarından memnuniyet arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu 3 çalışmada ortak özelliği hastaların hepsinin morbid obez olması ve gastrik banding yöntemi ile tedavi edilmiş olmalarıdır. Bu çalışmaların ortak verisi; obezite tedavisi öncesine göre anlamlı derecede cinsel hayat memnuniyetinin arttığıdır. Buradan çıkan sonuçta yaşam tarzı değişikliği de obezitenin tedavisi kadar cinsel fonksiyonlar üzerinde etkili olduğudur (14,15).

Obezitenin kadın cinsel fonksiyon bozukluğu ile olan ilişkili çalışmaların yanında obezitenin bu durumu bozmadığına dair literatürde veriler de mevcuttur.

Kadioğlu ve ark, Bajons ve ark, Bliss ve ark, Adolfsson ve ark yaptıkları çalışmaların ortak verisi; VKİ ile kadın cinsel fonksiyon bozukluğu arasında ilişki olmadığıdır. Ayrıca Kadioğlu ve ark yaptığı çalışmada obez grupta depresyonun daha çok görüldüğü ve depresyon ile FSFI skoru arasında negatif korelasyon saptanmıştır (16,17).

Bu çalışmaların hepsinde VKİ ile kadın seksüel disfonksiyonu arasındaki ilişki çelişkili veriler içeriyor gibi görünse de obezitenin seksüel döngünün bazı aşamalarını inkomplet ya da komplet bozduğunu, bazı aşamalarını da

etkilemediği düşünülmektedir (13).

Obezite bozulmuş kan glukozu ve insülin cevabı, dislipidemi, depresyon, HT ile yakın ilişkilidir. Obezite aynı zamanda kendi kendine itibar, beden imajı, beğenilmeme ve çözülmemiş seksüel oryantasyon gibi depresyon ve anksiyeteye neden olarak seksüel işlevi bozmaktadır. Ancak bu alanda daha çok bilimsel çalışma ve veriye ihtiyaç vardır.

Metabolik sendrom komponentlerinden DM ile kadın seksüel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki obeziteye oranla daha nettir ve kadın cinsel işlev bozukluğu için risk faktörüdür.

DM bağlı olarak gelişen kadın seksüel disfonksiyonu literatürde uzun dönem sonuçları da içerecek şekilde ortalama %35-%54 oranında görülmektedir (18,19). DM kadın seksüel disfonksiyonunda Erol ve ark, Enzlin ve ark yaptıkları çalışmaların ortak özelliği diabetik kadınlarda en çok libido azalmaktadır (%57-77), bunu orgazmik disfonksiyon (%49-51) ve vajinal kuruluk (%37-47) takip etmektedir. Ancak literatürde libidonun etkilenmediğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (20). Disparoni açısından Basson yaptığı çalışmada diabetiklerin olmayanlara göre daha çok vajinal kuruluk ve ağrı saptandığını ve diabetin tipi açısından tip II diabetlilerde daha çok görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu durum DM komplikasyonlarının daha çok tip I de görülmesi ve altta yatan mekanizmaları daha kolay tetiklemesi teorisine karşıt bir veri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumu destekleyen bir çalışmada da diabetik kadınlarda seksüel disfonksiyon ile kardiovasküler risk faktörleri arasında bir ilişki saptanamamış olmasıdır (19,21). Oysa ki erkeklerde ED kan şekeri regülasyonu, kardiovasküler hastalık ve mikroanjyopatik ateroskleroz endotel harabiyeti ve diabete sekonder nöropati ile yakın ilişkilidir. Hatta penil vasküler yataktaki mikroanjyopatik değişiklikler 2-5 yıl sonraki kardovasküler hastalığın habercisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hipertansiyon kadın seksüel disfonksiyonu yapan temel metabolik sendrom bileşenlerinden biridir. Esansiyel HT tanısı alan hastaların hipertansif olmayanlara göre FSFI indeksi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hatta esansiyel HT nedeniyle tedavi alanlarda kontrolsüz HT olanlara göre FSFI skorları daha düşük bulunmuştur (22).

İlaçlar arasında her iki cinste de seksüel disfonksiyona yol açan en önemlisi SSRI grubu ilaçlardır. SSRI lar kadınlarda orgazm ve uyarılma bozukluklarına neden olurlar.

Kadınlarda tamoksifen de seksüel disfonksiyona yol açan ajanlar arasındadır. Antihipertansiflerden tiazid diüretikleri seksüel disfonksiyona yol açarlar. Ancak bu durum değerlendirilirken altta yatan hastalığın da ilaçlar gibi bu klinik tablonun bir parçası olduğu akıldan çıkarılmamalıdır (23).

Ancak son dönemde sıklıkla kullanılan irbesertan, felodipin ve metoprolol de seksüel disfonksiyona yol açabileceği düşünülmektedir (24).

Metabolik sendrom tanısı ve seksüel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi tanımlayan Epsosito ve ark yaptığı çalışmada hastaların post menopozal dönemde olması ile premenopozal dönemde olması arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastalarda ortak bozulan FSFI skoru, cinsel tatmin, uyarılma, lubrikasyon ve orgazm skorları anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hastanın premenopozal dönemde olması ile de orgazm ve uyarılma bozukluğunda artma ve metabolik sendrom tanı kriterlerinde artış ve FSFI skorunda düşme saptanmıştır (25). Başka bir metabolik sendrom ve seksüel disfonksiyon çalışmasında premenopozal kadınlarda istek azalması ve orgazm bozukluğu dışında diğer alanlardan değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Post-menopozal dönemde ise metabolik sendromun seksüel disfonksiyon ile ilişkisi gösterilememiştir (26).

Konuyu irdeleyen ve konsensus raporu hazırlayan Princeton uzlaşma grubunun verileri incelendiğinde;

Konsensüs raporunda kardiyovasküler risk ile kadın cinsel fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki gözden geçirilmiştir. İlk kez kadın cinsel işlev bozukluğu ile sistemik vasküler endotelial disfonksiyon tanımlanmaya çalışılmıştır.

## Kaynaklar

1. Traish A.M, Kim N.N, Munarriz R, Goldstein I. Female sexual genital arousal: biochemical mediators and potential mechanisms of dysfunction. *Drug Discovery Today* 2004 Vol.1, No.1: 91-7
2. Kadioğlu A, Usta MF, Cangüven O, Semerci B, Aşçı R, Yaman Ö, Orhan I, Çayan S. Seksüel tıp (erkek ve kadınlarda seksüel fonksiyon bozuklukları, (Eds.) Lue TF ve ark., Türk androloji derneği, İstanbul medikal yayıncılık, 2006.
3. Masters WH & Johnson VE (1970) *Human Sexual Inadequacy*. Little Brown, Boston.
4. Kaplan HS. *The New Sex Therapy: Active Treatment of Sexual Dysfunctions*. New York, NY: Brunner/Mazel; 1974.
5. Basson R. Female sexual response: the role of drugs in the management of sexual dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2001 Aug;98(2):350-3.
6. Hayes RD, Bennett CM, Fairley CK, Dennerstein L. What can prevalence studies tell us about female sexual difficulty and dysfunction? *J Sex Med*. 2006 Jul;3(4):589-95.
7. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365: 1415-1422.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
9. Laumann E, Paik A, Rosen R: Sexual dysfunction in the United

Kadınlardaki kardiyometabolik risk (hipertansiyon, dislipidemi ve / veya hiperlipidemi, sigara, diyabet ve metabolik sendrom / obezite) olarak saptandı. Bu hastalarla kadın seksüel disfonksiyon arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bu raporun sonuçlarına göre;

- Metabolik sendrom / obezite olanlarda olmayanlara göre daha çok FSD var.
- HT olanlarda normotansiflere göre daha çok FSD var. KAH ve hiperlipidemi ile KAH olanlarda sadece hiperlipidemi olanlara göre daha çok FSD var.
- Kardiyometabolik risk faktörlerinden DM ve Koroner kalp hastalığı seksüel disfonksiyon ile yakın ilişki bulunmuştur.
- FSD ile metabolik sendrom / obezite tedavisinin ilişkili olduğunu desteklemektedir.
- Şu anda, FSD gelecekteki kardiyovasküler olayların bir belirleyicisi olduğunu destekleyen veri yoktur (27).

## Sonuç

Kadın cinsel sağlığı fizyolojisi ve patofizyolojisi karmaşıktır. Katkıda bulunan faktörlerin çok sayıda olması (hormonal, psikolojik, kişiler arası ve sosyal ilişki vs.) ile uyarılma ve arzusun öznel ve nesnel yönleri arasında göreceli bağımsızlık vardır. Sınırlı mevcut verilere göre, kadın cinsel sağlığı ve vasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom / obezite, diyabet ve koroner kalp hastalığı) arasında bir ilişki görünmektedir. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu kesindir.

10. States:Prevalence and predictors. *JAMA*. 281:537-544, 1999
10. Berman JR & Bassuk J Physiology and pathophysiology of female sexual function and dysfunction. *World J Urol* 2002;20: 111-118.
11. Min K, O'Connell L, Munarriz R, Huang YH, Choi S, Kim N, Goldstein I & Traish A Experimental models for the investigation of female sexual function and dysfunction. *Int J Impot Res* 2001; 13, 151-156.
12. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365: 1415-1422.
13. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Bisogni C, Schisano B, Autorino R, Cobellis L, De Sio M, Colacurci N, Giugliano D. Association of body weight with sexual function in women. *Int J Impot Res*. 2007 Jul-Aug;19(4):353-7. Epub 2007 Feb 8.
14. Kinzl JF, Trefalt E, Fiala M, Hotter A, Biebl W, Aigner F. Partnership, sexuality and sexual disorders in morbidly obese women: consequences of weight loss after gastric banding. *Obes Surg* 2001; 11: 455-458.
15. Imbimbo C, Gentile V, Palmieri A, Longo N, Fusco F, Granata AM et al. Female sexual dysfunction: an update on physiopathology. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(3 Suppl.): 102-104. 205.
16. Bajos N, Wellings K, Laborde C, Moreau C; CSF Group. Sexuality and obesity, gender perspective: results from French national random probability survey of sexualbehaviour. *BMJ*. 2010 Jun 15;340:c2573. doi: 10.1136/bmj.c2573.

17. Adolfsson B, Elofsson S, Rossner S, Unden AL. Are sexual dissatisfaction and sexual abuse associated with obesity? A population-based study. *Obes Res* 2004; 12: 1702–1709.
18. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano F, Romano M, Giugliano D. Determinants of female sexual dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res*. 2010;22(3):179–84.
19. Enzlin P, Mathieu C, Van Den Bruel A, Bosteels J, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Sexual dysfunction in women type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:672–677.
20. Salonia A, Lanzi R, Scavini M, Pontillo M, Gatti E, Petrella G, Licata G, Nappi RE, Bosi E, Briganti A, Rigatti P, Montorsi F. Sexual function and endocrine profile in fertile women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:312–316.
21. Erol B, Tefekli A, Sanli O, Ziyilan O, Armagan A, Kendirci M et al. Does sexual dysfunction correlate with deterioration of somatic sensory system in diabetic women? *Int J Impot Res* 2003; 15: 198–202.
22. De Franciscis P, Mainini G, Messalli EM, Trotta C, Luisi A, Laudando E, Marino G, Della Puca G, Cerreto FV, Torella M. Arterial hypertension and female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(1):58–60.
23. Giuliano F, Droupy S. Sexual side effects of pharmacological treatments *Prog Urol*. 2013 Jul;23(9):804–10.
24. Doumas M, Anyfanti P, Lazaridis N. Effects of antihypertensive therapy on female sexual dysfunction: clinically meaningful? *J. Hypertens*. 2012 Jun; 30(6):1263–4
25. Esposito K, Ciotola M, Marfella R, Tommaso DD, Cobellis L, Giugliano D. The metabolic syndrome: a cause of sexual dysfunction in women. *Int J Impot Res* 2005; 17: 224–226.
26. Ponholzer A, Temml C, Rauchenwald M, Marszalek M, Madersbacher S. Is the metabolic syndrome a risk factor for female sexual dysfunction in sexually active women? *Int J Impot Res*. 2008 Jan-Feb; 20(1):100–4.
27. Miner M, Esposito K, Guay A, Montorsi P, Goldstein I. Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. *J Sex Med*. 2012 Mar; 9(3):641–51.

## Diyabetes mellitus'un kadın cinsel fonksiyonlarına etkisi

Doç. Dr. Halil Çiftçi, Prof. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Diyabetes mellitus (DM) dünyada yaygın bir hastalık olup, özellikle artan yaşlı populasyon, obezite ve fiziksel inaktivite gibi nedenlere bağlı olarak artmaya devam etmektedir (1). Diyabetin artan prevalansı ile birlikte artan komplikasyonları da kaçınılmaz hale gelmiş olup psikolojik, psikososyal ve cinsel fonksiyon bozukluğu gibi birçok sağlık sorunlarına neden olabilmektedir (2,3). Çünkü DM, kronik fiziksel bir hastalık olmanın yanı sıra hasta açısından ruhsal, duygusal, sosyal ve psikoseksüel bir dizi sorun ve çatışmanın gündeme gelmesine yol açabilen bir durumdur. Diyabete bağlı erkeklerdeki cinsel fonksiyon bozuklukları iyi bilinmektedir. Bununla ilgili ilk açıklamalar 10.yüzyılda İbn-i Sina tarafından bildirilmiş olup diyabetli hastalarda cinsel fonksiyonların negatif yönde etkileneceği konusunda bildiriler yayınlanmıştır (4,5). Yukarıda belirtilen erkek hasta çalışmalarının aksine diyabetli kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu erkekler kadar yeterince ilgi bulamamış, bu nedenle bu konudaki bilgilerimizde yeterli değildir (6,7,8). Bu konuyla ilgili ilk çalışma 1971'de Kolodny tarafından yapılmasına rağmen birçok nedene bağlı olarak günümüze kadar DM'un kadın cinsel sağlığıyla ilgili yönünü ele alan geniş çalışmalar pek olmamıştır (9). Bununla birlikte diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar ve cinsel fonksiyon bozukluğu erkek ve kadında benzerdir. Son dönem diyabetin kadın cinselliği üzerine etkisiyle ilgili yapılan çalışmalarda diyabetli kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu açısından diyabetli olmayanlara göre artan bir risk faktörüne sahip oldukları bildirilmektedir (3,10). Bazı araştırmacılar DM tipinin ve depresyonun cinsel istek ve tatminle ilişkili olduğunu rapor etmelerine karşın, DM'lu kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu ile ilgili muhtemel patofizyolojik mekanizmalar halen net değildir (9).

### Tanım

Kadın cinsel fonksiyonu fiziksel ve duyuşal olayları içeren ve kişinin kendini iyi hissetmesini sağlayan karma-

şık olaylar zincirini içermektedir. Kökleşmiş kültürel gelenekler, dinsel inanışlar, kadın cinsel fonksiyonunu değerlendirmek için standartlaştırılmış tanımların eksikliği ve bilemediğimiz birçok nedenden dolayı kadın cinsel sağlığıyla ilgili geniş serileri içeren çalışmalar pek olmamıştır (9). Bu alanda 1950'lerin başında Masters and Johnson ve 1970'lerde Kaplan ve arkadaşları fizyolojik ve psikolojik çalışmalara dayalı olarak kadın cinsel yanıtın döngüsünü tanımladılar (11,12). Sınıflama birçok kez gözden geçirilmesiyle birlikte en son DSM-5'in 2010 yılı Ekim ayında yayımlanan taslağında cinsel işlev bozuklukları alanında ciddi değişikliklerin yapıldığı dikkati çekmektedir (13). Cinsel fonksiyon bozukluğu (CFB); farklı nedenlere bağlı cinsel uyarıya karşı oluşan arzu, uyarılma, orgazm fazlarından biri veya bir kaçının oluşmaması ve cinsel ilişki sırasında ağrı olması olarak tanımlanır. Bu durum kadının kendine olan güvenini, kişiler arası ilişkilerini, evlilik ilişkisini, psikolojisini ve yaşam kalitesini etkileyen çok boyutlu bir sağlık sorunudur (14,15). Genel olarak kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun prevalansı farklı tanım kriterlerine, ülkelerin farklı kültürlerine, dinsel inanışlarına bağlı olarak birçok çalışmada farklılık göstermekte ve muhtemelen çalışmalarda bildirilen oranlardan daha yüksek olduğu yönündedir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda oran %40-60 arasında değişmektedir (16,17,18). Cinsel istek bozukluğu ve uyarılma bozuklukları en sık görülen cinsel işlev bozukluklarıdır. Her 3 kadından 1'inde cinsel istek ve uyarılma bozukluğu görülebilmektedir (19). Yirmi dokuz ülkede 40- 80 yaşlarında 13.882 kadınla yapılan çalışmaya göre kadınların %27'sinde cinselliğe olan ilgide azalma, %21'inde orgazm bozuklukları, %17'sinde lubrikasyon problemleri ve %10'unda disparoni saptanmıştır (20).

### Etiyoloji

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu, fizyolojik, biyolojik, psikolojik sosyal ve kültürel bileşenleri olan çok boyutlu bir



sağlık sorunudur (21). Bir çok faktör etkili olmasına rağmen yapılan çalışmalar özellikle depresyon, anksiyete, geçmişinde seksüel travma, cinsel taciz gibi psikolojik sorunların daha etkili olduğu öne sürülmektedir (22). İkinci planda önemli neden ürogenital, nörolojik, endokrin bozukluklar, pelvik ağrı sendromları, menopoz, hamilelik, obezite, sosyal statü, sosyoekonomik ve çevresel faktörler, diyabet ve hipertansiyon, kronik hastalıklar gibi yaşam kalitesiyle ilgili sorunlar gelmektedir. Bunun yanında antineoplastik, antidepresanlar ve antihipertansif gibi farmakoterapiler, majör cerrahi operasyonlar ve radyoterapiler de etyolojide rol alabilmektedir (23,24).

### **Diyabetes mellitus ve kadın cinsel fonksiyon bozukluğu**

Cinsel işlev bozukluğu DM'lu hastalarda DM olmayanlara göre 10-20 yıl erken başlamakta ve daha sık görülmektedir (25). DM'a bağlı kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun belirtileri karışık olsa da genelde cinsel arzu ve ilgide azalma veya kaybolma, uyarılma ve lubrikasyonda azalma ve buna bağlı ağırlı cinsel ilişki, orgazma ulaşma yeteneğinde azalma ya da kayıp gibi belirtiler olabilmektedir (9). Çalışmalarda çelişkili açıklamalar olmasına rağmen DM'un kadın cinsel fonksiyonlarına etkisi değişken olup bütün evrelerini etkileyebilmektedir. Ziaei-Rad ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DM'lu kadınların %88'inde (26); Esposito ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise DM'lu kadınların %53.4'ünde cinsel işlev bozukluğunun var olduğu saptanmıştır. Diyabetli kadınlarda diyabetli olmayanlara göre vajinal kuruluk hissi fazla ve cinsel istek daha azdır (27). Enzlin ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada diyabetli kadınların %35'inde cinsel işlev bozukluğu olduğu; bunların %57'inde libido kaybı, %51'inde orgazm sorunu, %47'sinde lubrikasyon sorunu, %38'inde uyarılma bozukluğu ve %21'inde cinsel ilişki sırasında ağrı varlığı tespit edilmiştir (28). Erol ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diyabetli kadınlarda saptanan cinsel fonksiyon bozuklukları sırasıyla libidoda azalma (%77.7), klitoral duyarlılıkta azalma (%62.5), orgazm bozukluğu (%49), vajinal rahatsızlık hissi (%41.6), vajinal kuruluk (%37.5) olduğu saptanmış ve en yaygın semptomun libido azlığı (%77.7) olduğu rapor edilmektedir (29).

DM'un tipiyle ilgili çalışmalarda literatürdeki birçok ülkeden birçok çalışma gerek Tip 1 gerek Tip 2 DM'lu kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunun prevalansı normal hastalara göre yüksek olduğunu rapor etmektedirler (30-

38). Yapılan çalışmalarda Tip 1 ve Tip 2 DM'un cinsel fonksiyonlara etkileri farklı olarak rapor edilirken, çalışmaların çoğu Tip2 DM'lu kadınların Tip 1' göre cinsel fonksiyon bozukluğu açısından daha çok etkilendikleri bildirilmektedir. Bu özellikle yaşla ilgili faktörler, menopoz, artmış depresyon, komplikasyonlar ve kronik hastalıklar oranının Tip2'de daha yüksek olması nedenine bağlanmaktadır (39). Schiel ve ark.'nın diyabetli kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada cinsel işlev bozukluğu prevalansı Tip 1 DM için %18, Tip 2 diyabet için %42 olarak saptanmıştır (40). Doruk ve ark.'nın çalışmasında cinsel işlev bozukluğu prevalansı Tip 1 DM'lu kadınlarda %71, Tip 2 DM'lu kadınlarda %42 olarak saptanmıştır (41). Maiorino Ke ve arkadaşlarının çalışmalarında ise tip 2 DM'lu kadınlarda %54, tip 1 DM'lu kadınlarda ise %35 olarak rapor etmişlerdir (42).

### **Diyabetes mellituslu kadınlarda seksüel disfonksiyonun patogenezi**

Kadındaki cinsel fonksiyon, vajinal hemodinamikler ve lubrikasyon, klitoral hemodinami, pelvik ve genital kas aktivitesi, pelvik organların inervasyonu ve nörojenik uyarının organizasyonu gibi fizyolojik olayların kombinasyonunun etkisi altındadır. Diyabetli kadınlarda, seksüel disfonksiyonun patogenezi tartışmalı olmakla beraber hiperglisemi, enfeksiyon, vasküler, nöronal ve psikososyal bozukluklar temelinde ele alınmaktadır (43,44). Hiperglisemiyle ilgili hipotezlerde, müköz membranlarda hidrasyonun azalmasına, artmış ürogenital enfeksiyon insidansı nedeniyle azalmış vajinal kayganlık, ağırlı cinsel ilişki, yanma, kaşıntı, sıkışma hissi, vajinal kuruluk veya akıntıyla sonuçlanabilmektedir ve bunun sonucu pelvik bölgede ağrı ve huzursuzluk hissi oluşmaktadır (45). Normal bir cinsel fonksiyonda görsel ve duyuşal erotik uyaranlara cevap vermek için normal bir duyu ve normal bir otonomik sinir sistemin olması gerekmektedir. Çünkü seksüel uyarılma çoğunlukla sağlam bir sempatik sinir sistemine bağlıdır. Bunun ötesinde vazoaktif intestinal polip (VIP), nitrik oksid (NO), nonadrenerjik/nonkolinerjik nörotransmitörlerin düz kas gevşemesinde ve buna bağlı genital bölgede kan akımının artmasına neden olmakta olup cinsel fonksiyonları etkileyebilmektedir. DM'un kronik komplikasyonu olarak vasküler ve nöronal yapı etkilenmekte ve bunun sonucunda genital bölgede yapısal ve fonksiyonel bozukluklar olmakta bu da cinsel fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebilmektedir. kadın cinsel fonksiyon

ve disfonksiyonunda rol alan hemodinamik ve nöronal düzenleyicilerin rollerini açıklayıcı bir çok insan ve hayvan çalışması yapılmıştır. Hayvan deneylerde diyabetin genital trakta yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olup sonuçta uyarılma ve orgazmik bozukluklara neden olduğu rapor edilmektedir (46-48). Bir başka hayvan çalışmasında DM'un azalmış sinir ileti sistemi, azalmış klitoral ve vajinal kan akımı, vajina ve klitoral dokuda artmış fibrozis, vajende azalmış müsküler ve epitelyal kalınlığa bağlı bozulmuş seksüel cevapla sonuçlanabilmektedir (49). Fizyolojik uyarılmayı ölçmek için vajinal pletismografi kullanılarak yapılan insan çalışmalarında diyabetin genital bölgede duyuyu azalttığı ama bunun seksüel cevabı etkileyip etkilemediği konusu halen net değildir (49). Yapılan çalışmalarda diyabetin vasküler hasarı sonucu, lokal kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak klitoral uyarılmada ve vajinal kayganlıkta azalma sonucu ağırlı cinsel ilişki yada cinsel ilişki sırasında azalmış uyarılmaya neden olabilmektedir (49). Diyabetik nöropatinin varlığı vajinal duvarda değişiklik, pelvik taban disfonksiyonu, kas tonusunda zayıflama sonucu olarak, orgazm, uyarılma, cinsel ilişkide ağrı gibi seksüel cevabı olumsuz yönde etki yapabilmektedir (50).

Bununla birlikte yapılan çalışmalarda DM'un değişen hormon (androjen, östrojen, progesterone ve seks hormon bağliyan globulinle(SHBG) aktivitesiyle birlikte olduğu rapor edilmektedir (51). Östrojen mukozal epitelin devamlılığında, duyu eşğinde ve genital kan akımında önemli rol oynamakta olup cinsel arzu için önemli parametredir (29). Androjenler primer olarak seksüel arzuyu, uyarılmayı, orgazmı ve genel iyilik halini etkilerken, progesteron organlarda reseptör artışına sebep olabilmektedir (29,51). Ayrıca diyabetle birlikte görülen birçok endokrinopatilerin örneğin tiroid bozuklukları, hipotalamo-hipofizer bozukluklar ve polikistik over sendromunda kadınlarda seksüel bozukluklara neden olabilmektedir.

DM'lu kadınlarda seksüel disfonksiyonun önemli nedenlerinden biride depresyondur (52). Birçok çalışmada diyabetli bir kadında cinsel fonksiyon bozukluğu daha çok psikolojik faktörlerle ilişkilendirilmektedir (53). Yapılan çalışmalar diyabet ve cinsel disfonksiyonu olan kadınların cinsel disfonksiyonu olmayan kadınlara göre iki kat daha depresif semptomlara sahip olduğu bildirilmektedir. Bu kadınların depresyonla ilgili olarak cinsel disfonksiyonlarında sadece istekle ilgili olmayıp aynı zamanda

uyarılma bozukluğunu da etkileyebilmektedir (53). Daha da önemlisi DM ve komplikasyonları, kadında özgüvenin yitirilmesine, sağlıklı durumun bozulmasına ve bununla ilişkili sosyal yaşamın bozulması sonucu kadında cinsel performansı etkileyebilmektedir (54). DM'lu kadınlarda seksüel disfonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar, basit, az örneklemlili, iyi standandartize edilmemiş seksüel disfonksiyon tanımı, önemli metodolojik hataların olmasına bağlı olarak sorunludur. Bununla birlikte mevcut çalışmaların sonucunda diyabetli kadınlarda cinsel bozuklukların kompleks bir durum olduğu; nörolojik, vasküler, hormonal ve psikososyal durumları içerdiği sonucuna varılmaktadır. Erkeklerin tersine diyabetli kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olabilen yaş, BMI, menopoz, DM'un süresi ve glisemik kontrol gibi sebeplerlerin cinsel fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişkinin zayıf ya da olmadığı, daha çok psikolojik faktörlerle ilişkili olduğu rapor edilmektedir (55).

#### **Seksüel disfonksiyonu olan diyabetes mellituslu kadınlara diyagnostik yaklaşım**

Kadınların seksüel fonksiyonu ve disfonksiyonunu değerlendirmek hem hasta hem de hekim için oldukça zordur. Seks ile ilgili kişisel tabular, gizlilik sorunları, aşılmanmayla ilgili sorunlar, doktor açısından zamanın kısıtlı olması ve kadın seksüel fonksiyonları hakkında sınırlı deneyimin olması, seksüel problemlerin ortaya konulmasını zora sokan durumlardır. Başlangıçta cinsel fonksiyon bozukluğun nedenleri olan psikojenik ve organik ayırımını iyi yapmak lazım. DM'li bir kadının seksüel disfonksiyona sahip olup olmadığı, uygun bir tedavi için hastanın psikososyal durumu, seksüel ve medikal hikayesi, komorbiditeleri ve hastalık durumu, aldığı ilaçlar ve hastanın ruhsal durumu hakkında bilgi sahibi olunmalıdır (56,53,57). DM'li hastalarda zayıf diyabetik kontrol ya da diyabetik komplikasyonların varlığı depresyona neden olabilmekte, minor depressif bir atağın varlığı bile cinsel arzu ve isteği etkileyebilmektedir. Kadın seksüel fonksiyon indeksi (FSFI), kısa seksüel fonksiyon indeksi (BISF-W), Derogatis Interview for Sexual Function (DISF/DISF — SR), kadın seksüel distress skalası (FSDS) gibi valide edilmiş sorgulama formlarıyla bu konuda uzman sağlık çalışanları tarafından kadın cinsel fonksiyonu ve disfonksiyonu hakkında bilgi edinilmelidir (58,59).

### Seksüel disfonksiyonu olan diyabetes mellitus'lu kadınlara tedavi yaklaşımı

Maalesef seksüel fonksiyonu bozuk DM'lu kadınlar için özel bir tedavi stratejisi yoktur. Çünkü birçok faktör DM'lu hastalarda cinsel fonksiyonlara negatif yönde etki yapabilmektedir. Tedavide bu konuda eğitilmiş ürolog, endokrinolog, jinekolog ve psikiyatrin katıldığı mültidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Tek yönlü tedavinin başarılı olmadığı yapılan çalışmalarda rapor edilmektedir (59). Psikolojik sorunlar, önceki cinsel eğitim ve deneyimleri, ilişki sorunları, anksiyete ve depresyon, diyabet ve buna bağlı yaşam stili ile başarılı bir şekilde başa çıkmak önemli adımların biridir. Glikozemik kontrol için yapılan yaşam tarzı değişiklikleri örneğin sağlıklı ve dengeli beslenme, düzenli egzersiz, kilo kontrolü gibi durumlar sadece glikoz kontrolünü sağlamamakta aynı zamanda diyabetin komplikasyonlarını ve depresif semptomları tedavi edebilmekte ve bunun sonucunda cinsel fonksiyonları da düzeltebilmektedir (59,60). Özellikle istek, arzu, vajinismus bozukluklarında bilişsel davranışçı psikoterapi önerilmelidir (61). Uyarılma ve orgazm bozukluğu olan kadınlarda ise FDA onayı almış olan Eros klitoral terapi cihazından faydalanılabilmektedir (29).

Cinsel işlev bozukluğu olan diyabetik kadınlar için depresyon tedavisi de önemlidir. Çünkü yapılan çalışmalarda uygun antidepresan tedavisi bu hastalarda uygun sonuç veren tedavi olabilmektedir. Yine bu hastalar için farmakolojik tedavi de mevcut olup güncel tedavi seçenekleri merkezi ve periferik etkili olan hormonal tedavilere dayanmaktadır. Hormon replasman tedavisi özellikle menopozal kadınlarda seksüel fonksiyonları düzeltmektedir.

### Kaynaklar

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. ; *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047-1053.
2. Anon. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.; *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-986.
3. Thomas AM, Lo Piccolo J. Sexual functioning in persons with diabetes: Issues in research, treatment, and education.; *Clinical Psychology Review*. 1994; 14: 61-86.
4. Giraldi A, Kristensen E. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus.; *J Sex Res*. 2010; 47: 199-211.
5. Özkan S. *Psikiyatrik Tıp: Konsultasyon-Liyazon Psikiyatrisi*, 1. baskı, İstanbul. 1993; s.94-99.
6. Veves A, Webster L, Chen TF, Payne S, Boulton AJ. Aetiopathogenesis and management of impotence in diabetic males: four years experience from a combined clinic.; *Diabet Med*. 1995; 12: 77-82.
7. Close CF, Ryder RE. Impotence in diabetes mellitus.; *Diabetes Metab Rev*. 1995 ;11: 279-285.

Özellikle östrojen bu hasta grubunda vajinal mukozanın yüzeysel tabakasını uyararak, vajinal Ph ve elastikiyeti artırarak, vajinal kayganlaşmayı ve kan akışını arttırarak cinsel fonksiyonları iyileştirmektedir (60). Birçok çalışmada testosteronun kadın cinsel uyarılma, genital hassasiyet ve orgazm üzerine etkisini göstermiştir (60). Bu konuda diğer tedavi önerilerinden biriside Tibolone olup androjenik, östrojenik, ve progesteron aktivitesi ile, arzu uyarılma ve lubrikasyonu sağlamaktadır (62). Fentolamin'in uyarılma ve lubrikasyonu düzelttiği, bunun yanında Apomorfin, Larginin, alprostadil, ginkgo biloba gibi bitkisel tedaviler ve fosfo diesteraz tıp 5 enzim inhibitörleri cinsel fonksiyon bozukluklarında önerilmektedir (63).

### Sonuç

Çalışmalarda DM'lu kadınların cinsel disfonksiyon açısından diyabetli olmayanlara göre daha yüksek risk faktörüne sahip olduğu bildirilmektedir. Çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla beraber Tip2 diyabetin Tip1 diyabete göre cinsel fonksiyon açısından daha negative etkiye sahip olduğu bilinen bir gerçektir. Ama ne yazık ki seksüel siklusun hangi evresinin DM'ten daha çok etkilendiği, kesin altta yatan fizyopatolojisi ile ilgili verilerimiz halen sınırlıdır. Bununla birlikte geçerli kanıtlar bize göstermiştir ki DM'lu kadınlarda cinsel fonksiyonlar organik patolojiden ziyade psikososyal faktörlerden etkilenmektedir. Kadın cinselliği konusunda uzman eğitilmiş bir grup tarafından bu hastalar uygun bir şekilde değerlendirilmeli , uygun tanı ve tedavi stratejilerini belirlemeleridir. Tedavisi yaşam tarzı değişiklikleri, optimal diyabetin kontrolü, psikoterapi ve uygun farmakoterapidir (64).

8. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders.; *Lancet*. 2007; 369: 597-611.
9. Ogbera AO, Chinenye S, Akinlade A, Eregie A, Awobusuyi. ; *J J Sex Med*. 2009; 6: 3401-340
10. Anzlin P, Mathieu C, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years' research.; *Diabet Med*. 1998; 15: 809-815.
11. Masters WH, Johnson VE (eds). *Human Sexual Response*. 1st ed. Lippincott Williams & Wilkins.; Boston, 1966; 1-366.
12. Kaplan HS (ed) *Disorders of Sexual Desire And Other New Concepts and Techniques in Sex Therapy*.; Brunner-Mazel Inc, New York: 1979; 1-237.
13. İncesu C. DSM-5 ve cinsel işlev bozuklukları.; *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2011;48 Özel Sayı 1:1-6.
14. Salonia A, Zanni G, Briganti A, Fabri F, Rigatti P. The role of the urologist in the management of female sexual dysfunction.; *Curr opin Urol*. 2004;14:389-393.
15. Spector I, Carey M. Incidence of the sexual dysfunction: a critical review of the empirical literature.; *Arch Sex Behav*. 1990;19:389-408.
16. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United

- States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999; 281: 537-544.
17. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction.; *J Sex Med*. 2004; 1: 35-39.
  18. Nazareth I, Boynton P, King M. Problems with sexual function in people attending London general practitioners: cross sectional study.; *BMJ*. 2003; 327: 423.
  19. Oksuz E, Malhan S. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women.; *Journal of Urology*. 2006;175:654- 658.
  20. Laumann EO, Nicolosi A, Glaspe DB, Paik A, Gingell C, Moreira. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors.; *Int J Impot Res*. 2005; 17:39-57
  21. Berman JR. Physiology of female sexual function and dysfunction.; *Int J Impot Res*. 2005;17 :44-51.
  22. Bancroft J, Loftus J, Long JS. Distress about sex: a national survey of women in heterosexual relationships.; *Arch Sex Behav*. 2003;32: 193-208.
  23. Woodard TL, Diamond MP. Physiologic measures of sexual function in women: a review.; *Fertil Steril*. 2009; 92: 19-34.
  24. Basson R, Berman J, Burnett A, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol*. 2000; 163: 888-893.
  25. Beyse M, Şengör F. Diyabet ve erektil disfonksiyon İçinde: Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Ed: Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Çayan S, Usta MF, Kendirci M, Acar Matbaacılık, İstanbul,2004; 431-450
  26. Ziaei-Rad M, Vahdaninia M, Montazeri A. Sexual dysfunctions in patients with diabetes: a study from Iran.; *Reprod Biol Endocrinol*. 2010; 18: 8 -50.
  27. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano F, Romano M, Giugliano D. Determinants of female sexual dysfunction in type 2 diabetes.; *Int J Impot Res*. 2010;22:179-84.
  28. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, Brown J, Wessells H, Gatcomb P, Rutledge B, Chan KL, Cleary PA. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: long-term findings from the DCCT/ EDIC study cohort.; *Diabetes Care*. 2009; 32:780-5.
  29. Erol B, Tefekli A, Özbey I, Salman F, Dinçay N, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Sexual dysfunction in tip 2 diyabetic females: A comparative study.; *J Sex Marital Ther*. 2002; 28: 55-62.
  30. Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, et al, Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: a controlled study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 672-677
  31. Erol B, Tefekli A, Ozbey I, et al, Sexual dysfunction in type II diabetic females: a comparative study. *J Sex Marital Ther*. 2002; 28: 55-62.
  32. Olarinoye J, Olarinoye A. Determinants of sexual function among women with type 2 diabetes in a Nigerian population. *J Sex Med*. 2008; 5: 878-886.
  33. Doruk H, Akbay E, Cayan S, et al. Effect of diabetes mellitus on female sexual function and risk factors.; *Arch Androl*. 2005; 51: 1-6
  34. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, et al. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: long-term findings from the DCCT/ EDIC study cohort.; *Diabetes Care*. 2009 32: 780-785.
  35. Wallner LP, Sarma AV, Kim C. Sexual Functioning among Women with and without Diabetes in the Boston Area Community Health Study.; *J Sex Med* 2009; 7: 881-887.
  36. Ogbera AO, Chinenye S, Akinlade A, Eregie A, Awobusuyi J. Frequency and correlates of sexual dysfunction in women with diabetes mellitus.; *J Sex Med*. 2009; 6: 3401-3406.
  37. Nowosielski K, Drosdzol A, Spinski A, Kowalczyk R, Skrzypulec V. Diabetes mellitus and sexuality-does it really matter?; *J Sex Med*. 2010; 7: 723-735.
  38. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Determinants of female sexual dysfunction in type 2 diabetes.; *Int J Impot Res*. 2010; 22: 179-184.
  39. Basson R, Human sex-response cycles. *J Sex Marital Ther*. 2001: 27: 33-43.
  40. Schiel R, Muller UA. Prevalence of sexual disorders in a selection free diabetic population (JEVIN).; *Diabetes Res Clin Pract*. 1999; 44:115-121.
  41. Doruk H, Akbay E, Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Acar D. Effect of diabetes mellitus on female sexual function and risk factors.; *Arch Androl*. 2005; 51(1):1-6.
  42. Maiorino MI, Esposito K, Bellastella G, Giugliano F, Romano M, Giugliano D. Determinants of female sexual dysfunction in type 2 diabetes.; *J Impot Res*. 2010;22:179-84
  43. Erol B, Tefekli A, Sanli O, et al. Does sexual dysfunction correlate with deterioration of somatic sensory system in diabetic women?; *Int J Impot Res*. 2003; 15: 198-202.
  44. Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review.; *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61: 160-173.
  45. Rockliffe-Fidler C, Kiemle G. Sexual function in diabetic women: A psychological perspective.; *Sexual and Relationship Therapy*. 2003; 18: 143.
  46. Park K, Ahn K, Chang JS, et al. Diabetes induced alteration of clitoral hemodynamics and structure in the rabbit.; *J Urol*. 2002;168: 1269-1272.
  47. Park K, Ryu SB, Park YI, et al. Diabetes mellitus induces vaginal tissue fibrosis by TGF-beta 1 expression in the rat model.; *J Sex Marital Ther*. 2001; 27: 577-587.
  48. Girdali A, Persson K, Werkstrom V, et al. Effects of diabetes on neurotransmission in rat vaginal smooth muscle.; *Int J Impot Res*. 2001; 13: 58-66.
  49. Kim NN, Stankovic M, Cushman TT, et al. Streptozotocin-induced diabetes in the rat is associated with changes in vaginal hemodynamics, morphology and biochemical markers.; *BMC Physiol*. 2006; 6: 4.
  50. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, et al. Urologic complications of diabetes.; *Diabetes Care*. 2005; 28: 177-185
  51. Labrie F, Belanger A, Belanger P, et al. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women.; *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006; 99: 182-188.
  52. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium.; *Curr Diabetes Rev*. 2009; 5: 112-119
  53. Leedom L, Feldman M, Procci W, Zeidler A. Symptoms of sexual dysfunction and depression in diabetic women.; *J Diabet Complications*. 1991; 5: 38-41.
  54. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Vitorisz D, Smith H, The differential impact of diabetes type on female sexuality.; *J Psychosom Res*. 1987; 31: 23-33.
  55. Tyrer G, Steel JM, Ewing DJ, et al. Sexual responsiveness in diabetic women. *Diabetologia*. 1983; 24: 166-171.
  56. Basson R, Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ*. 2005; 172: 1327-1333.
  57. Fugl-Meyer AR, Fugl-Meyer K, 2006 Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year old Swedes. *Scand J Sexology* 2: 79-105.
  58. Jones LR. The use of validated questionnaires to assess female sexual dysfunction.; *World J Urol*. 2002; 2: 89-92.
  59. Aslan E, Fynes M, Female sexual dysfunction.; *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008; 19: 293-305.
  60. Suschinsky KD, Lalumiere ML, Chivers ML. Sex differences in patterns of genital sexual arousal: measurement artifacts or true phenomena? *Arch Sex Behav*. 2009; 38: 559-573.
  61. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, et al. Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction.; *Climacteric*. 2010; 13: 103-120.
  62. Nijland EA, Weijmar Schultz WCM, Nathorst-Boos J, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med*. 2008; 5:646-656.
  63. Sarkadi A, Rosenqvist U. Intimacy and women with type 2 diabetes: an exploratory study using focus group interviews. *Diabetes Educ*. 2003; 29: 641-652.
  64. Bargiota A, Dimitropoulos K, Tzortzis V, Koukoulis GN. Sexual dysfunction in diabetic women. *Hormones (Athens)*. 2011; 10:196-206.



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 16.12.2013-31.03.2014 tarihleri arasında PubMed 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 kütüphanelerini iletmeleri rica olunur.

1. Alp BF, Uguz S, Malkoc E, Ates F, Dursun F, Okcelik S, Kocoglu H, Karademir AK. Does circumcision have a relationship with ejaculation time? Premature ejaculation evaluated using new diagnostic tools. *Int J Impot Res.* 2014 Jan 2. doi: 10.1038/ijir.2013.47. [Epub ahead of print]
2. Aslan Y, Guzel O, Balci M, Tuncel A, Yildiz M, Atan A. The impact of metabolic syndrome on serum total testosterone level in patients with erectile dysfunction. *Aging Male.* 2014 Feb 27. [Epub ahead of print]
3. Ataman MB, Bucak MN, Cayan K. Esterified glucomannan improves aflatoxin-induced damage of sperm parameters during liquid storage of ram semen at 5 °C. *Cryobiology.* 2014 Mar 22. pii: S0011-2240(14)00069-8. doi: 10.1016/j.cryobiol.2014.03.007. [Epub ahead of print]
4. 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.* 2014;81(3):373-80.
5. Ayhan O, Balkan M, Guven A, Hazan R, Atar M, Tok A, Tolun A. Truncating mutations in TAF4B and ZMYND15 causing recessive azoospermia. *J Med Genet.* 2014;51(4):239-44.
6. Balkan M, Atar M, Erdal ME, Rustemoğlu A, Yildiz I, Gunesacar R, Hatipoğlu NK, Bodakçı MN, Ay OI, Cevik K. Possible Association of FAS and FASLG Polymorphisms with the Risk of Idiopathic Azoospermia in Southeast Turkey. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014 Mar 25. [Epub ahead of print]
7. Bozkurt M, Gocmez C, Soylemez H, Dagguili M, Em S, Yildiz M, Atar M, Bozkurt Y, Ozbey I. Association Between Neuropathic Pain, Pregabalin Treatment, and Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2014 Feb 25. doi: 10.1111/jsm.12458. [Epub ahead of print]
8. Cander S, Coban S, Altuner S, Oz Gul O, Yetgin ZA, Akkurt A, Ucar H, Tuncel E. Prevalence and Correlates of Erectile Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Single-Center Study Among Turkish Patients. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014 Mar 25. [Epub ahead of print]
9. Celik EC, Akman Y, Kose P, Arioglu P, Karatas M, Erhan B. Sexual problems of women with spinal cord injury in Turkey. *Spinal Cord.* 2014 Jan 14. doi: 10.1038/sc.2013.161. [Epub ahead of print]
10. Cetin M, Ozturk U, Kacici M, Yildiz E. Acute inferior myocardial infarction in a young male patient associated with Behcet's disease and sildenafil. *BMJ Case Rep.* 2014 Jan 21;2014. pii: bcr2013201189. doi: 10.1136/bcr-2013-201189.
11. Cetin Z, Altioğlu-Clark O, Sevik M, Berker Karauzum S. Ring chromosome 21 and monosomy 21 mosaicism in a patient with azoospermia. *Andrologia.* 2014 Jan 28. doi: 10.1111/and.12232. [Epub ahead of print]
12. Ciftci H, Yeni E, Demir M, Yagmur I, Gümüş K, Celik H, Savas M, Gulum M. Can the mean platelet volume be a risk factor for vasculogenic erectile dysfunction? *World J Mens Health.* 2013;31(3):215-9.
13. Coskun B, Coskun BN, Atis G, Ergenekon E, Dilek K. Evaluation of sexual function in women with rheumatoid arthritis. *Urol J.* 2014;10(4):1081-7.
14. Demirci D, Mutlu O, Akar F, Komsuoglu Celikyurt I, Ulak G. Sildenafil enhances locomotor activity in young mice and exerts anxiogenic effects in both young and aged mice. *Med Sci Monit Basic Res.* 2014;20:15-21.
15. Demirkol S, Balta S, Kucuk U, Celik T, Arslan Z, Olgun Kucuk H, Unlu M, Cagdas Yuksel U, Samedli S, Yokusoglu M, Iyisoy A, Kursaklioglu H. Association between microvascular angina and erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2013 Dec 19. doi: 10.1038/ijir.2013.49. [Epub ahead of print]
16. Erdemir F, Atilgan D, Firat F, Markoc F, Parlaktas BS, Sogut E. The effect of Sertraline, Paroxetine, Fluoxetine and Escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. *Int Braz J Urol.* 2014;40(1):100-8.
17. Eren E, Edgunlu T, Korkmaz HA, Cakir ED, Demir K, Cetin ES, Celik SK. Genetic variants of estrogen beta and leptin receptors may cause gynecomastia in adolescent. *Gene.* 2014 Mar 10. pii: S0378-1119(14)00291-1. doi: 10.1016/j.gene.2014.03.013. [Epub ahead of print]
18. 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.* 2014;26(2):55-60.
19. Gorgel SN, Gorgel A, Sefik E. Sexual function in male patients with metabolic syndrome and effective parameters on erectile dysfunction. *Int Braz J Urol.* 2014;40(1):56-61.
20. Gumus H, Akpinar Z, Yilmaz H. Effects of multiple sclerosis on female sexuality: a controlled study. *J Sex Med.* 2014;11(2):481-6.
21. Gungor AN, Uludag A, Sahin M, Gencer M, Uysal A. Effects of vaginal discharge on female sexual function. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):27-9.
22. 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.
23. Haliloglu AH, Tangel S, Gulpinar O, Onal K, Pabuccu R. Should repeated TESE be performed following a failed TESE in men with Klinefelter Syndrome? *Andrology.* 2014;2(1):42-4.
24. Karadag A, Kavala M, Demir F, Turkoglu Z, Kartal I, Zemheri E. A case of hyperpigmentation and acanthosis nigricans by testosterone injections. *Hum Exp Toxicol.* 2014 Feb 6. [Epub ahead of print]
25. Kendirci M, Asci R, Yaman O, Cayan S, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kadioglu A. Prevalence of male pelvic dysfunction: results from the Turkish society of andrology male sexual health study group. *Andrology.* 2014;2(2):219-24.
26. Kirecci SL, Simsek A, Yuksel A, Gurdal H, Gurbuz ZG, Usanmaz S. Relevance of seminal plasma nitric oxide levels and the efficacy of SSRI treatment on lifelong premature ejaculation. *Andrologia.* 2013 Dec 20. doi: 10.1111/and.12210. [Epub ahead of print]
27. Kumsar S, Kumsar NA, Sağlam HS, Köse O, Budak S, Adsan Ö. Testosterone levels and sexual function disorders in depressive female patients: effects of antidepressant treatment. *J Sex Med.* 2014;11(2):529-35.
28. Lasker GF, Halis F, Gokce A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Premature Ejaculation: Review of Erectile and Ejaculatory Side Effects. *Curr Drug Saf.* 2014 Jan 19. [Epub ahead of print]
29. Nurkalem Z, Yildirimtürk O, Ozcan KS, Kul S, Canga Y, Satılmış S, Bozbeyoğlu E, Kaya C. [The effect of rosuvastatin and atorvastatin on erectile dysfunction in hypercholesterolaemic patients]. *Kardiol Pol.* 2014;72(3):275-9



30. Öğretmen F, Inanan BE, Oztürk M. Protective effects of propolis on cryopreservation of common carp (*Cyprinus carpio*) sperm. *Cryobiology*. 2014;68(1):107-12.
31. Oznur T, Akarsu S, Karaahmetoğlu B, Doruk A. A rare symptom in posttraumatic stress disorder: Spontaneous ejaculation. *Am J Case Rep*. 2014;15:69-73.
32. 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*. 2014;46(3):519-22.
33. Parlaktas BS, Atilgan D, Ozyurt H, Gencten Y, Akbas A, Erdemir F, Uluocak N. The biochemical effects of ischemia-reperfusion injury in the ipsilateral and contralateral testes of rats and the protective role of melatonin. *Asian J Androl*. 2014;16(2):314-8.
34. Sarıözkan S, Tuncer PB, Büyükleblebici S, Bucak MN, Cantürk F, Eken A. Antioxidative effects of cysteamine, hyaluronan and fetuin on post-thaw semen quality, DNA integrity and oxidative stress parameters in the Brown Swiss bull. *Andrologia*. 2014 Feb 6. doi: 10.1111/and.12236. [Epub ahead of print]
35. Sendur MA, Aksoy S, Ozdemir NY, Yaman S, Yazici O, Bulent Akinci M, Uncu D, Zengin N, Altundag K. Evaluation of erectile dysfunction risk factors in young male survivors of colorectal cancer. *J BUON*. 2014;19(1):115-23.
36. Solak Y, Akilli H, Kayrak M, Aribas A, Gaipov A, Turk S, Perez-Pozo SE, Covic A, McFann K, Johnson RJ, Kanbay M. Uric acid level and erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Sex Med*. 2014;11(1):165-72.
37. Tanik S, Sarikaya S, Zengin K, Albayrak S, Yilmaz YK, Akyol L. Cardiometabolic risk factors in patients with erectile dysfunction. *Scientific World Journal*. 2014 Jan 22;2014:892091. doi: 10.1155/2014/892091. eCollection 2014.
38. Tasliyurt T, Bilir Y, Sahin S, Seckin HY, Kaya SU, Sivgin H, Demir AK, Erdemir F. Erectile dysfunction in patients with psoriasis: potential impact of the metabolic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(4):581-6.
39. Tuncel A, Toprak U, Balci M, Koseoglu E, Aksoy Y, Karademir A, Atan A. Impact of transrectal prostate needle biopsy on erectile function: Results of power Doppler of the prostate. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30(4):194-9.
40. Tutoglu A, Boyaci A, Koca I, Celen E, Korkmaz N. Quality of life, depression, and sexual dysfunction in spouses of female patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014 Jan 9. [Epub ahead of print]
41. Ucar VB, Nami B, Acar H, Kılınç M. Is methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene A1298C polymorphism related with varicocele risk? *Andrologia*. 2014 Jan 23. doi:
42. Uzunaslani D, Saygin C, Hatemi G, Tascilar K, Yazici H. No appreciable decrease in fertility in Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec 24. [Epub ahead of print]
43. Yetik-Anacak G, Sorrentino R, Linder AE, Murat N. Gas what: NO is not the only answer to sexual function. *Br J Pharmacol*. 2014 Mar 24. doi: 10.1111/bph.12700. [Epub ahead of print]
44. Yilmaz D, Bayatli N, Un O, Kadowitz PJ, Sikka SC, Gur S. The effect of intracavernosal avanafil, a newer phosphodiesterase-5 inhibitor, on neonatal type 2 diabetic rats with erectile dysfunction. *Urology*. 2014;83(2):508.e7-12.

|                                             |                                                                         |                                                                                                       |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-4 Mayıs 2014<br>Atina, Yunanistan         | 34th Athenian Days of Urology                                           | <a href="http://www.athenianurologydays.gr">www.athenianurologydays.gr</a>                            |
| 17 Mayıs 2014<br>Orlando, ABD               | SMSNA Annual Spring Meeting                                             | <a href="http://www.smsna.org">www.smsna.org</a>                                                      |
| 17-21 Mayıs 2014<br>Orlando, ABD            | Annual Meeting of the American Urological Association (AUA)             | <a href="http://www.aua2014.org">www.aua2014.org</a>                                                  |
| 23-25 Mayıs 2014<br>Vilnius, Litvanya       | EAU Baltic Meeting                                                      | <a href="http://www.uroweb.org">www.uroweb.org</a>                                                    |
| 24-26 Mayıs 2014<br>St.Petersburg, Rusya    | 1st Russian-Asian Uro-Andrology Congress                                | <a href="http://uroandropetersburg2014.com">uroandropetersburg2014.com</a>                            |
| 1-4 Haziran 2014<br>Long Beach, ABD         | 34th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Immunology | <a href="http://theasri.org">http://theasri.org</a>                                                   |
| 4-6 Haziran 2014<br>Nitra, Slovakya         | National congress of the Slovak Urological Association                  | <a href="mailto:kliment@jmed.uniba.sk">kliment@jmed.uniba.sk</a>                                      |
| 4-6 Haziran 2014<br>Roma, İtalya            | 21st National Congress of the Italian Urology Association               | <a href="http://www.auro.it">www.auro.it</a>                                                          |
| 11-14 Haziran 2014<br>Costa Adeje, İspanya  | Spanish National Congress of Urology 2014 (AEU 2014)                    | <a href="http://www.aeu.es/">www.aeu.es/</a>                                                          |
| 18-21 Haziran 2014<br>Vancouver, Kanada     | 12th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research | <a href="http://www.isscr.org/home/2014annualmeeting">http://www.isscr.org/home/2014annualmeeting</a> |
| 21-24 Haziran 2014<br>St Johns, Kanada      | 69th Annual meeting of the Canadian Urological Association              | <a href="http://www.cua.org">www.cua.org</a>                                                          |
| 23-26 Haziran 2014<br>Liverpool, İngiltere  | Annual Meeting of The British Association of Urological Surgeons (BAUS) | <a href="http://www.baus.org.uk">www.baus.org.uk</a>                                                  |
| 29 Haziran-2 Temmuz 2014<br>Münih, Almanya  | ESHRE 2014                                                              | <a href="http://www.eshre.eu/">http://www.eshre.eu/</a>                                               |
| 19-23 Temmuz 2014<br>Grand Rapids, ABD      | SSR 2014: Society for the Study of Reproduction                         | <a href="http://essm.org">essm.org</a>                                                                |
| 8-14 Ağustos 2014<br>Newcastle, Avustralya  | ANDROFEST                                                               | <a href="mailto:androfest@newcastle.edu.au">androfest@newcastle.edu.au</a>                            |
| 10-14 Ağustos 2014<br>Newcastle, Avustralya | The 12th International Symposium on Spermatology                        | <a href="mailto:androfest@newcastle.edu.au">androfest@newcastle.edu.au</a>                            |
| 3-7 Eylül 2014<br>Taipei, Taiwan            | 36th Annual Congress of the Taiwan Urological Association (TUA)         | <a href="http://www.tua.org.tw">www.tua.org.tw</a>                                                    |
| 4-6 Eylül 2014<br>Varşova, Polonya          | 44th National Congress of the Polish Urological Association             | <a href="http://www.pturol.org.pl">www.pturol.org.pl</a>                                              |
| 11-14 Eylül 2014<br>Quebec, Kanada          | Canadian Fertility and Andrology Society Annual Meeting                 | <a href="http://www.essm.org">www.essm.org</a>                                                        |
| 17 Eylül 2014<br>Amsterdam, Hollanda        | ERUS-ESU courses at the time of the 11th ERUS Meeting                   | <a href="http://www.uroweb.org">www.uroweb.org</a>                                                    |
| 18-21 Eylül 2014<br>Cape Town               | South African Urological Association (SAUA) Congress                    | <a href="http://www.saua.co.za/">www.saua.co.za/</a>                                                  |
| 18-20 Eylül 2014<br>Geißen, Almanya         | 26th Annual Meeting of the German Society of Andrology                  | <a href="http://www.dga-jahrestagung.de">www.dga-jahrestagung.de</a>                                  |

# 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)