

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 Aşcı	(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

ViA Hospital, Üroloji Kliniği, 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

Prof. 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

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

Department of Urology, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

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, Bolu

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. Kaan AYDOS

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Doç. Dr. Sadık GÖRÜR

Doç. Dr. Engin KANDIRALI S.B.

Prof. Dr. Ayhan KARABULUT

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

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

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kahramanmaraş

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

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN
Yrd. Doç. Dr. Esat KORĞALI
Yrd. Doç. Dr. Kaan ÖZDEDELI
Prof. Dr. Ercan YENİ

Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, İstanbul
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. Zariifcan MURODOV
Uzm. Dr. Shavkat SHAVAKHABOV
Uzm. Dr. Erol UÇANER

Tıbb Üniversitesi, Baku, Azerbaycan
Azerbaycan Merkezi Klinik Hastanesi Üroloji Kliniği, Azerbaycan
Taşkent Diploma Sonrası Eğitim Enstitüsü - Taşkent Üroloji Merkezi, Özbekistan
State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan
Lefkoşa Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Kıbrıs

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji - Androloji Kliniği, İstanbul



Yayıncı

Kare Yayıncılık ve İletişim Hiz. Tic. Ltd. Şti.
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: Haziran 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,

Androloji Bülteni'nin online yapılanma çalışmaları 56. sayı itibari ile tamamlanmış olup, 57. sayı da tarafınıza online olarak ulaştırılmaktadır. Yaklaşık 15 yıldır basılı materyal olarak üyelerimize ulaştırılan Androloji Bülteni, günümüzdeki iletişim formatı gereği elektronik ortamda yayın hayatına devam edecektir. Tüm meslektaşlarımıza faydalı olmasını dilerim.

Türk Androloji Derneği'nin, androloji alanındaki güncel haberler, olgu tartışmaları, hasta bilgilendirme sayfası gibi alt bölümlerden oluşan web sayfası da yaklaşık 11 yıldır hizmet vermektedir. Ancak gerek yazılım gerekse içerik yönünden yenilenen site, 14.06.2014 tarihinden itibaren www.androloji.org.tr adresinden kullanıma açılmıştır. Olası katkılarınızın ilgili linklerle tarafımıza iletilmesinin, web sayfasının güncelliği açısından faydalı olacağını vurgulamak isterim.

Yoğun bir bilimsel aktivite dönemi geçirdiğimiz 2014 yılının ilk yarısındaki önemli organizasyonlardan olan 9. Avrasya Androloji Zirvesi, 25-26 Nisan 2014 tarihinde St. Petersburg'da, 6 ülkeden 150 katılımcı ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Siyasi ve ekonomik olarak sıkıntılı bir coğrafyada, üst düzey başarılı bir toplantının düzenlenmesi diğer ülke katılımcılarının nezdinde oldukça takdir toplamış ve memnuniyet yaratmıştır. Sizlerin geri bildirimleri ile her yıl daha fazla katılımcı ve kalitesi yüksek olarak düzenlenen bu toplantıların, Türk Androloji Derneği'nin uluslararası platformda prestiji açısından önemli olduğunu belirtmek isterim.

İzin dönemi olan yaz aylarından sonra 2014'ün ikinci yarısında görüşmek dileğiyle...

Prof. Dr. Selahittin Çayan

Türk Androloji Derneği Başkanı

Değerli Meslektaşlarım,

Sıcak yaz günlerinde akademik toplantılar azalırken, elektronik ortamda kolayca ulaşabileceğiniz Androloji bülteni sizlerin beğenisine sunulmaktadır. Bu sayımızda, tekrarlayan priapizm T. Turan tarafından; prematür ejakülasyon tedavisinde sıkça reçete etmeye başladığımız dapoksetin etkinliği açısından yeni bilgiler H. Erol tarafından hazırlandı. BPH ve AÜSS arasındaki ilişki Y. Akın ve E. Yeni ile tekrar değerlendirildi. Erkek cinsel sağlığı konusunda seçtiğimiz güncel makale konu başlıkları ise: PDE5İ ilaç kullanımına hastaların gösterdiği uyum, serum ürik asit artışının ED üzerine risk oluşturmaları, psöriazis ve genital siğil sonrası ereksiyon sorunları, şişirilebilir protezlerde rezervuar yerine bağlı farklılıklar; deneysel çalışmalar arasında da Tip2 DM sonrası androjen replasmanı ve fosfodiesteraz tip4'e bağlı mesane boynu relaksasyonu ile ilgilidir.

Erkek üreme sağlığı bölümünde oldukça ilginç bir konu; S. Görür, HIV virüsü sonrası erkek infertilitesine ait sorunları ele alıyor. Klinik uygulamalarımızda sıkça tercih ettiğimiz sperm kriyoprezervasyonu ve fertilizasyon başarısındaki rolü G. Tunalı tarafından hazırlandı. Klinisyen olarak biraz göz ardı ettiğimizi düşündüğümüz bir başlık, infertilite sorununun psikoseksüel etkileri N. K. Beji ve ark. tarafından incelendi. Bu alanda işlenen güncel makale başlıkları ise: Transyağ asidi içeren besinler ve sperm kalitesi ilişkisi, vücut kitle indeksi ile değişebilen sperm analizleri, yaşın varikosel cerrahisi planlarken önemi ve azospermik erkeklerde FSH hormonunun değerlendirilmesi olarak sıralanmaktadır.

Kadın cinsel sağlığı bölümünde ise E. Aslan transseksüalite konusunu ayrıntılı olarak inceliyor. Güncel makale başlıkları arasında konu seçimimiz: Gestasyonel DM olan hastalarda cinsel fonksiyon bozuklukları, tıbbi-cerrahi gebelik sonlanmaları sonrası yaşanan cinsel sorunlar, demir eksikliğine bağlı anemilerde ve kadında psöriazise bağlı problemler olmuştur.

Güzel bir yaz dileklerimizle,

Saygılarımızla,

Prof. Dr. Barış Altay

Genel Yayın Yönetmeni

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

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Tekrarlayan (aralıklı) priapizm [Derleme] <i>Başer A, Turan T.....</i>	91
Prematür ejakülasyon ve tedavide dapoksetinin yeri [Derleme] <i>Ertek MŞ, Erol H.....</i>	95
Primer prematür ejakulasyonu olan hastalarda sertralin ve davranış terapisinin semen analizi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması <i>Çeviri: Köseoğlu E, Balcı M, Atan A</i>	101
Akut faz Peyronie hastalığının traksiyon cihazıyla tedavisi: USG korelasyonlu non-randomize prospektif kontrollü bir çalışma <i>Çeviri: Çilesiz NC, Aydın M.....</i>	102
Benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde alfa reseptörlerin önemi <i>Çeviri: Akın Y, Yeni E</i>	104
Fosfodiesteraz tip 4 inhibitörü rolipramın domuz ve insan mesane boynundaki güçlü relaksasyonu <i>Çeviri: Erdemir F</i>	108
Başlangıç PDE-5 inhibitörü tedavisine uyum: Erektile disfonksiyonlu hastalarda günde bir tadalafil, ihtiyaç durumunda tadalafil ve ihtiyaç durumunda sildenafil karşılaştırıldığı randomize açık-etiket çalışma <i>Çeviri: Özkan A, Aydın M</i>	110
Tip 2 diyabetes mellituslu ratlarda erektile işlev için androjen replasman tedavisinin nitrik oksitle ilişkili ve inflamatuvar faktörlerle değerlendirilmesi <i>Çeviri: Tarhan F</i>	111
Şişirilebilir penil protez implantasyonunda rezervuar yerleştirilme yeri hakkında retrospektif çalışma <i>Çeviri: Kalkanlı A, Aydın M</i>	112
Serum ürik asiti erektile disfonksiyon riskini predikte etmektedir <i>Çeviri: Erdemir F</i>	114
Remisyonadaki şizofren erkeklerde seksüel fonksiyon bozukluğu <i>Çeviri: Akın Y</i>	115
Erkeklerde genital siğile bağlı seksüel disfonksiyonu araştıran prospektif kesitsel çalışma <i>Çeviri: Kalkanlı A, Aydın M</i>	116

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

HIV enfeksiyonunun erkek fertilitesi üzerine etkileri [Derleme] Görür S, Çekiç Ç.....	118
Sperm kriyoprezervasyon teknikleri ve fertilizasyon başarısındaki rolü [Derleme] Tunalı G.....	123
Trans yağ asidi alımının sağlıklı genç erkeklerdeki toplam sperm sayısına zıt yönde etkisi Çeviri: Akıncioğlu E, Altay B.....	129
Yaşlı hastalarda fertilitayı iyileştirmek için varikozel tedavisi önerilmeli mi? Çeviri: Benlioğlu C, Resim S.....	131
Azoospermik erkeklerde folikül stimüle edici hormon'un çalışma karakteristikleri Çeviri: Bulut BB, Resim S.....	132
Erkek vücut kitle indeksi ve bel çevresi ile semen kalitesi ilişkisi: LIFE çalışması verileri Çeviri: Ergün KE, Altay B.....	133
İnfertil erkeklerin testisindeki melatonin: Lokal makrofaj ve mast hücre grupları üzerine anti-oksidan ve anti-proliferatif etkisinin kanıtı Çeviri: Efe E, Resim S.....	134
İnfertilite sorununun psikoseksüel etkileri [Derleme] Vural P, Kızıllkaya Beji N.....	135
Testis kanseri tedavisi öncesi sperm kriyoprezervasyonu ve infertilite tedavisine katkıları Çeviri: Köseoğlu E, Balcı M, Tuncel A.....	139

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Gestasyonel diyabetes mellitusu olan hamile kadınlarda seksüel fonksiyon değerlendirilmesi Çeviri: Korğalı E, DüNDAR G.....	140
Tıbbi ve cerrahi gebelik sonlandırma sonrası cinsel işlev değişimi Çeviri: Demirgöz Bal M.....	141
Psoriasisli hastalarda kadın seksüel fonksiyonu değerlendirilmesi Çeviri: Fikri O, Aydın M.....	142
Demir eksikliği anemisi olan kadınlarda cinsel işlev bozukluğu üzerinde demir takviyesinin kısa vadede etkileri: Bir ön çalışma Çeviri: Yılmaz MO, Akın Y.....	144
Transseksüalite: Genel bakış [Derleme] Aydın Beşen M, Aslan E.....	145

TÜRKİYEDEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI.....	149
KONGRE TAKVİMİ.....	151
DUYURU.....	152

1. Androloji Bülteni, Türk Androloji Derneği'nin resmi yayın organı olup, üç ayda bir yayınlanır.
2. Bültenin amacı, erkek ve kadın cinsel sağlığı, erkek infertiltesinde sürekli bilgi akışını sağlamaktır. Bültende kongre ve konferans bildiri özetleri, literatür özetleri ve derlemeler yayınlanır. Tek satır aralığıyla ve 12 punto ile 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 kurallarına uygun olarak yazılması gereklidir. Yazılarda bilimsel içeriği bozmayacak şekilde kısaltmalar ve düzeltmeler yapma hakkı yayın kuruluna aittir.
6. Yazıda kullanılan tablolar numaralandırılmalı, başlık içermeli, tablo altında gerekli açıklama yapılmalı, yazı içindeki yerleri belirtilmelidir.
7. Sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltma standart bir ölçüm birimine ait değilse, metinde ilk kullanıldığı yerin önünde kısaltmanın ait olduğu tam terim bulunmalıdır.
8. Derlemelerde kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır ve NLM'nin 'Index Medicus'ta kullandığı format esas alınarak hazırlanmış aşağıdaki örnek stiller kullanılmalıdır.
1. Dergiler: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Derginin adı veya Index Medicusa'a göre kısaltılmış şekli; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); Cilt numarası (arabik) (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results.; J Androl. 2003 Jan-Feb;24(1):27-32.
2. Kitaplar: 1) Yazarın adı (nokta); 2) Kitabın adı (nokta); 3) (Varsa) kaçınıcı baskı olduğu (nokta); 4) Yayınlandığı şehir (Birkaç taneyse yalnızca ilki) (virgöl); 5) Yayınevi (virgöl); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl ve boşluk); 7) İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson, Roger Kirby, Irwin Goldstein.; Textbook of Erectile Dysfunction Oxford, Isis Medical Media, 1999; 133-140.
3. Kongre bildileri: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Yayınlandığı bilimsel konferans; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); Cilt numarası (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson. American contributions to the treatment of erectile dysfunction. ISSIR 2002 / Montreal 26th September 2002;145
9. Güncel makale özetlerinde makale başlığının altına orijinal literatürün yazarı, yayınlandığı dergi yılı ve dergideki sayfa numarası; makale sonuna ise özetleyeninin adı -soyadı, çalıştığı kurum belirtilmelidir. Orijinal literatürün kaynak formatı, Medline ile birebir olmalıdır.
10. Yazarlar TTB ve YOK Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği İlkelerine uygun davranmalıdır.
11. Yazılar "Word for Windows" formatında, e-posta ile androloji@androloji.org.tr adresine gönderilmelidir.

Tekrarlayan (aralıklı) priapizm

Dr. Aykut Başer, Prof. Dr. Tahir Turan
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Cinsel istek veya bir uyarı olmaksızın 4 saatten uzun süren ereksiyon Priapizm olarak adlandırılmaktadır. Kelime olarak kökenini eski Yunan medeniyetinde yaşadığı varsayılan kral Priapus'tan almakta olup, modern tıp literatüründe ilk olarak 1845 yılında Tripe tarafından Lancet dergisinde yayınlanmıştır (1). Tekrarlayan priapizmin tanımı ise 1980 yılında Emond tarafından orak hücreli anemi olguları eşliğinde yapılmıştır (2).

Priapizm olgularına üroloji pratiğinde çok sık rastlanmamakla birlikte, ereksiyonun başlangıcı ile müdahale arasında geçen zaman önemli olduğundan, olguların doğru tanımlanması ve kalıcı erektil disfonksiyona neden olmayacak şekilde zamanında tedavi edilmesi çeşitli zorluklar içerebilmektedir. Priapizm patofizyolojik olarak 3 alt grupta incelenmektedir :

1. İskemik düşük akımlı priapizm,
2. İskemik olmayan yüksek akımlı priapizm,
3. Tekrarlayan aralıklı priapizm.

Tekrarlayan priapizm olgularında, tekrarlayan istemsiz ereksiyonlar ve bunların arasında detümesans periyotları görülmektedir. Genellikle iskemik, yani ağrı ile birlikte olan bu ereksiyonlar 3-4 saatten az sürmekte ve çoğunlukla uykuda oluşmaktadır. Uzamış ve ağrılı nokturnal penil ereksiyonları taklit eden bu olgularının üçte birinde ereksiyonların süre ve sıklığı zamanla artış gösterebilmekte ve acil müdahale endikasyonu oluşmaktadır. Tekrarlayan priapizm, orak hücreli anemi (OHA) olgularına özgü olmayıp, çeşitli hemoglobinopatiler, multipl myelom, lösemi gibi hematolojik hastalıkların seyrinde görülebilmektedir. Erişkin yaştaki olguların çoğu idiyopatik ve nadiren de nörojenik sebeplere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, iskemik priapizm gelişen her hasta tekrarlayan priapizm açısından da risk altındadır (3).

Moleküler temelleri ve patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, muhtemel mekanizmalar; çeşitli nedenlerle oluşabilen anormal molekül sinyalizasyonunun

neden olduğu artmış düz kas gevşemesi, peniste azalmış vazokonstriksiyonla sonuçlanan nitrik oksit (NO) imbalansı ve fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) disregülasyonu olarak tanımlanmaktadır (4).

Tanıda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonrasında yapılan korporeal aspirasyon ve gazları analizi akut dönemde yapılması gereken standart yaklaşımlardır. İskemik olgularda hipoksi ($PO_2 < 30$ mmHg), hiperkapni ($PCO_2 > 60$ mmHg) ve asidoz ($pH < 7.25$) tespit edilir. Ayrıca tam kan sayımı, koagülasyon profili, hemoglobin elektroforezi ve serum LDH ölçümü hematolojik problemlerin varlığından şüphe edildiğinde yapılmalıdır. Penil renkli doppler ultrasonografi ile kavernöz arterlerde akım görülmemesi iskemik priapizm tanısını doğrular.

Korporeal fibrozis açısından kritik zaman aralığı 4-24 saat olduğundan, istemsiz ereksiyonun uzun sürdüğü olgularda iskemik priapizm tedavisinde olduğu gibi korporeal irrigasyon ve alfa adrenerjik agonist injeksiyonu uygulanmalıdır. Bu amaçla fenilefrin 100-200 mcg/ml konsantrasyonda hazırlanarak (100 mcg/ml için: 10mg/ml amp den 1 cc + 99 cc serum fizyolojik eklenir) toplam maksimum doz 1 mg'ı aşmayacak şekilde 5-10 dakika aralıklarla 0.5-1 cc olarak uygulanabilir. Bu tedavinin muhtemel yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, hipertansiyon, taşikardi, refleks bradikardi ve kardiyak aritmidir (5).

Ayrıca OHA ve malignite olgularında destek tedavisi olarak hidrasyon, analjezikler, bikarbonat, oksijen tedavisi ve kan transfüzyonu yapılabilir.

Tekrarlayan priapizm olgularında akut dönemin tedavisini takiben ileriye yönelik olarak nöbetlerin tekrarlamaması açısından birtakım önleyici tedavi protokolleri önerilmektedir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar, dolaşımdaki testosteron miktarını azaltmaya yönelik hormonal ve kavernöz düz kas tonusunu artırmaya yönelik ilaçlar olarak temelde iki grupta incelenebilir.

Hormonal tedavi

Günümüzde androjenlerin nokturnal ereksiyonların oluşumunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Testosteronun inhibisyonu üzerinden tekrarlayan priapizm olgularında ereksiyonların tamamen veya kısmen önlenmesine yönelik çeşitli tedavi protokolleri tanımlanmıştır. Bu gruptaki ilaçların seksüel gelişim ve epifiz kapanması üzerine olan etkileri kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte uygun dozlarda ve seçilmiş olgularda tekrarlayan priapizm tedavisinde önerilmektedirler.

GnRh Analogları: Goserelin ve luprolid asetat aylık enjeksiyon dozlarında olgu bildirimlerinde kullanılmıştır (6,7). Yan etkileri nedeni ile tedaviyi bırakma oranları yüksektir. Ayrıca ülkemizde priapizm tanısı ile sosyal güvenlik kapsamında reçete edilmeleri mümkün değildir.

Antiandrojenler: Bicalutamid günde 50 mg veya günde 3 kere flutamid 125-250 mg kullanılan olgu bildirimleri vardır (8). Tedavi süresi genellikle 2 ay ile 2 yıl arasında değişmektedir. Potansiyel yan etkileri nedeni ile kullanımları sınırlıdır ve bu ilaçların da priapizm tanısı ile sosyal güvenlik kapsamında reçete edilmeleri mümkün değildir.

Dietilstilbestrol: Tekrarlayan priapizm olgularında 5 mg/gün dozunda 2 hafta süre ile kullanıldığında etkin olduğu yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmalarla gösterilmiştir (9, 10). Ancak olguların yarısında tedavinin kesilmesi ile tekrar ereksiyonlar görülmüştür. Kardiovasküler yan etkileri östrojenlerin uzun süreli kullanımını sınırlandırmaktadır.

Ketokonazol: Testosteron sentezini sürrenal bezler ve testis üzerinden inhibe etmesi nedeni ile tekrarlayan priapizm olgularında (OHA ve idiyopatik) prednizon ile birlikte kullanılmıştır (11,12). Yaşları 17-45 arasında değişen 17 tekrarlayan priapizm olgusunda (12 idiyopatik ve 5 OHA) yapılan bir çalışmada ketokonazol başlangıçta 2 hafta boyunca 2x200 mg/gün ve prednizon 5 mg/gün uygulanmış ve daha sonra ketokonazol tek başına 200mg/gün 6 ay boyunca gece verilmiştir. Olguların 16 sında (%94) başlangıç tedavisi ile priapizm nöbetleri erken dönemde kaybolmuş ve 14 olgu (%79) 6 aylık tedavi sonrası tedaviye devam etme ihtiyacı hissetmediğini belirtmiştir. Olgularda tedavi öncesi ve sonrası serum testosteron düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yazarlar gece alınan 200 mg ketokonazolun serum testosteron düzeylerini sadece gece boyunca 6-8 saat süre ile suprese edeceğini ve

hormonal tedavinin istenmeyen yan etkilerini en aza indireceğini bildirmektedir (11,12).

Finasterid: OHA olgularında etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yaşları 15-53 arasında değişen ve tekrarlayan priapizmi olan 35 OHA olgusunda %46 oranında ereksiyonların tamamen önlenmesi mümkün olmuştur. Finasterid 5mg/gün dozunda başlanarak 40 gün ara ile doz ilk önce 3 ve daha sonra 1 mg/gün olarak uygulanmıştır. Yazarlar adölesan ve erişkin yaştaki olgular için en etkin dozların 3-5 mg/gün olduğunu bildirmişlerdir (13). Seksüel disfonksiyon ve jinekomasti en belirgin yan etkileridir.

Çocuk yaş grubunda yapılan ve 5 OHA olgusunu içeren bir çalışmada ise 1 mg/gün dozunda oldukça etkin olduğu gösterilmiştir (14).

Kavernöz düz kas tonusunu artıran ilaçlar

Alfa adrenerjik agonistler: Oral olarak akşam ve sınırlı dozlarda kullanılan psödoefedrin (60 mg/gün) ve etilefrinin (50-100 mg/gün) tekrarlayan priapizm olgularında %72 oranına kadar etkin olduğu gösterilmiştir (15, 16). Baş ağrısı, taşikardi ve hipertansiyon gibi ciddi olabilen yan etkileri mevcuttur.

Terbutalin: Beta 2 agonist olarak kavernöz düz kas tonusunu artırması ve ayrıca kavernöz dokularda geçirgenliği değiştirerek sinüzoidlerde plazma akımını artırması nedeni ile tekrarlayan priapizm olgularında tavsiye edilmektedir. Randomize ve kontrollü olarak yapılan 2 çalışmada, oral olarak alınan terbutalinin 5-10 mg/gün dozunda %36-42 oranında etkin olduğu gösterilmiştir (17,18). Çarpıntı, baş ağrısı, sıcak basması, uyuklama ve bulantı muhtemel yan etkileridir.

Digoxin: Plasebo kontrollü, çift-kör olarak yapılan bir çalışmada 0.25-0.5 mg/gün dozunda cinsel istek ve penis rijiditede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (19). Bulantı, kusma, konfüzyon, baş ağrısı, görme bozuklukları, jinekomasti ve aritmi gibi yan etkileri mevcuttur.

Baklofen: Gama aminobütirik asit (GABA) reseptör aktivitesini değiştirerek ereksiyonu inhibe etmektedir. Özellikle spinal kord yaralanması ve multipl skleroz gibi nörojen etyolojili olgularda tavsiye edilmektedir. Oral olarak 40-75 mg/ gün ve intratekal kullanımda ise 25 mikrogram dozunda etkin olduğu gösterilmiştir (20,21). Uyuklama hali, konfüzyon, baş dönmesi, yorgunluk, baş ağrısı, hipotansiyon ve bulantı gibi yan etkileri mevcuttur.

Gabapentin: Anti-epileptik, anti-konvulsif bir ilaç olan gabapentin, kavernoöz düz kas hücrelerinden kalsiyum çıkışını inhibe ederek düz kas gevşemesini azaltmakta ve ereksiyonu inhibe etmektedir. Tekrarlayan priapizm olgularında günde 4 x 400 mg dozunda başlanarak ereksiyonlar önlenene kadar 2400 mg/gün dozuna kadar çıkılabilmektedir (22). Yan etkileri anorgazmi ve erektil disfonksiyondur.

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri: Priapizm nedenleri arasında PDE-5 enziminin disregülasyonunun rol oynadığının anlaşılmasından sonra tekrarlayan priapizm olgularında ereksiyonların önlenmesine yönelik olarak sildenafil ve tadalafilin düşük doz ve uzun süre kullanımı araştırılmıştır. Sildenafilin 25-50 mg/gün ve tadalafilin 5-10 mg gün aşırı kullanımı ile idiyopatik ve OHA olgularında tekrarlayan ereksiyonların önlenilebileceği gösterilmiştir (23-25). Tekrarlayan priapizm olgularında PDE-5 inhibitörlerinin sabahları ve penisin erekte olmadığı dönemde alınması önerilmektedir. Tedavinin etkinliğinin genellikle 1 hafta sonra başlaması nedeni ile bu sürede hastaların ek tedavi ihtiyaçları söz konusu olabilmektedir.

Priapizm olgularında erken müdahalenin önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Priapizm 24 saatten uzun

sürdüğünde %90 oranında erektil disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır (26). Tekrarlayan priapizm çocuk yaş grubunda OHA ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi hastalıkların seyrinde sık görülmektedir. OHA tanısı almış bir erkeğin yaşamı süresince priapizm gelişme ihtimali %42 ve buna bağlı olarak erektil disfonksiyon gelişme riski de %30 olarak bildirilmiştir (5).

Gerek OHA ve gerekse idiyopatik olgularda tekrarlayan priapizm nöbetlerinin önlenmesine yönelik olarak randomize, kontrollü ve karşılaştırmalı ilaç çalışmaları devam etmektedir. Çocuk yaştaki olgular için oral alfa adrenerejik agonistler ve PDE-5 inhibitörleri ile ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Erişkin olgular için ise bu ilaçlara ek olarak, başta ketokonazol ve finasterid olmak üzere hormonal tedavi seçenekleri tekrarlayan ereksiyonların önlenmesinde etkin gözükmemektedir.

Medikal tedavi ile nükslerin önlemediği olgularda çeşitli şant yöntemleri, tıpkı klasik iskemik priapizm tedavisinde olduğu gibi, tekrarlayan priapizm olgularında da sona bırakılan bir tedavi seçeneğidir. Tedaviye yanıtız iskemik priapizm nedeni ile şant uygulanmış olgularda ereksiyonların önlenmesine yönelik olarak da, tekrarlayan priapizm tedavisinde kullanılan medikal ajanlar kullanılabılır (12)

Kaynaklar

1. Tripe JW. Case of continued priapism. *Lancet* 1845;2:8.
2. Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1980;58:113-8.
3. Broderick GA, Kadioğlu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;7:476-500 [CrossRef]
4. Yuan J, Desouza R, Westney OL, Wang R. Insights of priapism mechanism and rationale treatment for recurrent priapism. *Asian J Androl* 2008;10:88-101.
5. Gregory A, Broderick, MD. Priapism and sickle-cell anemia: Diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med* 2012;9:88-103.
6. Levine LA, Guss SP. Gonadotropin releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. *J Sex Med* 2005;2:732-4.
7. Steinberg J, Eyre RC. Management of recurrent priapism with epinephrine self-injection and gonadotropin-releasing hormone analogue. *J Urol* 1995;153:152-3.
8. Dahm P, Rao DS, Donatucci CF. Antiandrogens in the treatment of priapism. *Urology* 2002;59:138.
9. Shamloul R, el Nashaar A. Idiopathic stuttering priapism treated successfully with low-dose ethinyl estradiol: A single case report. *J Sex Med* 2005;2:732-4.
10. Gbadoe AD, Assimadi JK, Segbena YA. Short period of administration of diethylstilbestrol in stuttering priapism in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2002;69:297-8.
11. Abern MR, Levine LA. Ketoconazole and prednisone to prevent recurrent ischemic priapism. *J. Urol* 2009;188:1401-6.
12. Michael P, Hoeh, MD and Laurence A. Levine, MD. Prevention of recurrent ischemic priapism with ketoconazole: evolution of a treatment protocol and patient outcomes. *J Sex Med* 2014;11:197-204.
13. Daibes Rachid-Filho, Andre G. Cavalcanti, Luciano A. Favorito, Waldemar S. Costa, and Francisco J. B. Sampaio. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: A new approach. *Urology* 2009;74(5):1054-57.
14. Ubirajara Baroso Jr., Thamy C.S. Marques, Hugo F.F. Novaes. Finasteride for recurrent priapism in children and adolescents: A report on 5 cases. *Int Braz J Urol.* 2012;38:682-6.
15. Mocniak M, Durkin CM, Early K. The use of sudafed for priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *J Pediatr Nurs* 2012;27:82-4.
16. Okpala I, westerdale N, Jegede T, Cheung B. Etilfrine fort he prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002;188:918-21.
17. Lowe FC, Jarow JP. Re: Oral terbutaline fort he treatment of priapism. *J Urol* 1995;153:163-4
18. Priyadarshi S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. *Int J Impot Res* 2004;16:424-6.
19. Gupta S, Salimpoor P, Saenz de Tejada I, et al. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. *J Urol* 1998;159:1529-36.
20. Rourke KF, Fischler AH, Jordan GH. Treatment of recurrent idiopathic priapism with oral baclofen. *J Urol* 2002;168:2552-3.
21. D'Aleo G, Rifici C, Kofler M, Saltuari L, Bramanti P. Favorable response to intrathecal, but not oral, baclofen of priapism in a patient with spinal cord injury. *Spine* 2009;34:E127-9.
22. Perimenis P, Anhanasopoulos A, Papathanasopoulos P, Barbaliass G. Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. *Int J Impot Res* 2004;16:84-5.
23. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of

- the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. J Sex Med 2006;3:1077-84.*
24. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology 2006;67:1043-8.*
 25. Tzortzis V, Mitrakas L, Gravas S, Mamoulakis C, Meissner A, Kyriakou D, Melekos MD. Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors alleviate recurrent priapism complicating thalassemia intermedia: A case report. *J Sex Med 2009;6:2068-71.*
 26. Pryor JP, Hehir M. The management of priapism. *Br J Urol 1982;54:751-4.*

Prematür ejakülasyon ve tedavide dapoksetinin yeri

Dr. Mehmet Şirin Ertek, Prof. Dr. Haluk Erol
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Prematür ejakülasyon (PE) ve dapoksetin'den önceki tedavi seçenekleri

Erken boşalma (PE) erkek cinsel sağlığının önemli bir sorunudur. Erkek cinsel işlev bozukluğu libido kaybı, erektil disfonksiyon ve prematür ejakülasyon olarak gruplandırıldığında PE, tanımındaki standart eksikliğine rağmen, en sık görülen olarak bildirilmiştir. Birçok araştırmacı bu tablonun düşük oranda bildirildiğini ve gereğinden az oranda tedavi edildiğini düşünmektedir (1). PE'nin küresel yaygınlığına yönelik çalışmalar, en azından DSM-IV tanımlamasına göre, genel toplumda % 4-39 arası geniş bir aralıkta bildirilmektedir (2,3,4,5). Uluslararası bir çalışma ile 27500 kadın ve erkekte gerçekleştirilen GSSAB (Cinsel Tutum ve Davranışların Küresel Çalışması) verilerine göre tüm yaş gruplarında yaklaşık %30 küresel PE prevalansı rapor edilmiştir. Daha güncel ve doğrudan PE konusunda tamamlanmış bir çalışmada ise bu oran % 22.7 olarak bulunmuştur (2).

PE ile ilgili iki resmi tanım yapılmıştır. İlk resmi tanım 1980 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yapılmış ve DSM-3'de yayımlanmıştır (6). 2000 yılında da tanım revize edilip DSM-4'de yayımlanmıştır. DSM-4 tanımına göre PE "minimal uyarıdan sonra ve istenenden daha erken, penetrasyondan önce veya hemen sonra gerçekleşen ejakülasyondur. Rahatsızlık ve sıkıntı yaratır, bu durumu ilgili kişi istemli olarak kontrol edemez veya çok az kontrol edebilir" şeklinde tanımlanmıştır (7). 1993 yılında da ikinci resmi PE tanımı Dünya Sağlık Örgütü (ICD-10) tarafından yapılmıştır. Buna göre PE sevişmeden yeterli düzeyde zevk alacak kadar ejakülasyonu geciktirememesi halidir. Ejakülasyonun cinsel birleşmeden hemen önce ya da birleşmenin hemen sonrasında veya birleşmeyi sağlayacak düzeyde yeterli ereksiyon olmadan meydana gelmesidir. Tanıma göre bir zaman sınırı vermek istenirse birleşmenin başlangıcından sonraki 15 saniye içerisinde ejakülasyonun olması durumudur (8). Uluslararası Cinsel

Tıp Derneği (ISSM) PE ile ilgili daha kapsamlı yeni bir tanım yapmıştır. PE'nin ilk kanıta dayalı tanımı: Ejakülasyonun hemen her zaman birleşmeden önce olması veya 1 dakikadan önce olması ya da hemen hemen daima vajinal penetrasyonda ejakülasyonun geciktirilememesidir. Bu durum birey için hayal kırıklığı, üzüntü, cinsellikten kaçınma ve ruhsal sıkıntı yaratıp bireyin sosyal ilişkilerinde sorunlar meydana getirmelidir. Bu tanımda düzenli cinsel birlikteliği olan yaşam boyu PE'li kişiler dikkate alınmıştır, edinsel PE ile ilgili kanıta dayalı bir tanımlama için objektif verilerin olmadığına karar verilmiştir (9).

Bu alanda ilk kez Waldinger ve arkadaşları tarafından 1994 yılında İntravajinal Ejakülasyon Latans Süresi (İELT) tanımı yapılmıştır. Objektif ölçüm için tanımlanmış bu süre cinsel birleşmeyi takiben ejakülasyona kadar geçen süreyi tarif etmektedir (10).

PE, yaşam boyu (primer) ve edinsel (sekonder) olarak sınıflandırılır (11). "Yaşam boyu PE" ilk cinsel birleşmeden itibaren vardır ve ömür boyu devam eder. Ejakülasyon, vajinal penetrasyon sağlanmadan önce veya sağlandıktan sonra 1-2 dakika içerisinde olmak üzere çok hızlı gerçekleşir. "Edinsel PE" ise yavaş yavaş veya ani başlangıçlı olabilir ve sorun ortaya çıkmadan önce ejakülasyon tamamen normaldir. Ejakülasyona kadar geçen zaman kısadır, fakat genellikle yaşam boyu PE'deki kadar hızlı değildir. Son zamanlarda PE sınıflandırılmasında iki tanım daha ortaya atılmıştır (12). "Doğal değişken PE", cinsel performansın normal varyantı olarak kabul edilir. Ejakülasyon her zaman kısa değildir ve gerçek bir patoloji olarak kabul edilmez. Bu hastalar psikoterapiden fayda görürler. "Prematür benzeri ejakülasyon bozukluğu", ejakülasyon süresi normaldir ancak hastalar ejakülasyon sürelerinin kısa olduğunu sanmaktadırlar, gerçek bir patoloji olarak görülmez, prevalansı yüksek olmasına rağmen medikal tedaviden fayda görmezler, psikoterapi fayda sağlayabilir. Bu yeni tanımlar PE tanımı ve tedavisinde yardımcı olabilir ancak kesin rollerinin

tanımlanması halen devam etmektedir (13).

PE'nin etyolojisinde psikolojik, çevresel, endokrin ve nörobiyolojik faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli ve karmaşık bu etyoloji kanıta dayalı değildir (2). Yaşam boyu PE ile edinsel PE arasında etyolojik açıdan fark olduğu speküle edilebilir (2). Yaşam boyu PE için kesitsel çalışmalar ve deneysel çalışmalar genetik bir predispozisyonu da işaret etmektedir (2). Ancak etyopatogeneze yönelik asıl araştırmalar serotonerjik sistemin santral ve presinaptik katkısının fark edilmesi ile başlamıştır (1). Oysa edinsel PE için performans anksiyetesi, psikolojik ve ilişki kaynaklı problemler, prostatit, hipertiroidizm ve ilaç kullanımlarına yönelik görüşler bildirilmiştir (2).

PE'nin tedavisinde de tanım ve etyolojideki belirsizliğin izlerini görmek mümkündür. Tarihsel olarak önceleri PE'nin psikosomatik yönü nedeniyle, davranış ya da seks terapisi ve bilişsel tedavi gibi yöntemler yaygın olarak kullanılmıştır (14). Psikoseksüel davranışsal yöntemlerin başarısının %45-65 gibi yüksek başarı oranları olduğu ancak etkinliğinin uzun sürmediği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada 3 yıl takip edilen ve davranışsal tedavi uygulanan hastaların %75'inde ilerleme kaydedilmediği gösterilmiştir (15).

Topikal anestezikler ile glandüler duyarlılığın azaltılması yaklaşımı da ilk kez 1940'lı yıllarda yayımlanmıştır (16,17,18). Prilokain / Lidokain krem lisanssız olarak halen yaygın kullanılmaktadır. Aerosol anestezik sprey de PE'nin birinci basamak tedavisinde lisanssız olarak kullanılmakta olup, yapılan bir çalışmada plaseboya göre İELT'yi 8 kat arttırdığı gösterilmiştir. PE tedavisinde lisans almayı beklemektedir (17). Bu lokal anestezik ajanlar isteğe bağlı olarak kullanımı açısından ideal gözükse de başta genital uyuşukluk, hissizlik, erektil disfonksiyon olmak üzere hasta ve partneri açısından birçok sakıncaları vardır (14).

Farmakolojik olarak ayrıca fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, bazı narkotik ajanlar, klomipramin ve alfa blokerlerde araştırılan ve üzerinde fikir birliği oluşmamış seçeneklerdir (19,20,21). Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin erektil disfonksiyon tedavisindeki başarısına rağmen, PE de tek başına kullanımını destekleyen sınırlı veri bulunmaktadır. Sildenafil ile değerlendirilen tek randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör çok merkezli bir çalışmada İELT de 2.6 kat artış saptanmış ancak bu istatistiksel olarak plaseboya göre anlamlı bulunmamıştır (22). Aynı hasta grubundan çalışılmış anketlerde ejakülasyon kontrolü, güven ve memnuni-

yetinde bir iyileşme gösterdiği de tespit edilmiştir. Bu gün için sadece erektil disfonksiyon ve PE birlikteliğinde kullanımı önerilmektedir.

Alfa blokerlerin seminal kanalın sempatik tonusunu azaltarak boşalmayı geciktirdiği gösterilmiştir (23). Tramadol santral etkili narkotik bir ajandır, opioid reseptör aktivasyonu, serotonin ve noradrenalinin geri alımını inhibe ederek etkisini gösterir. Her iki grup ilacın PE ye etkinlikleri olmakla beraber kullanımları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Şu anda klinik uygulamaları tavsiye edilmemektedir (24).

Asıl devrim antidepresan olarak kullanılan serotonin geri alım inhibitörlerinin ejakülasyona yönelik yan etkilerinin fark edilmesi ile yaşanmıştır (1). Nörobiyolojinin aydınlanmasına da imkan veren bu gelişme uzun yıllar bu ilaçların endikasyon dışı olarak kullanılmasına yol açmıştır. Bu ilaçlar içerisinde özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar prematür ejakülasyon tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadır (25). Benzer mekanizmayla etki eden SSRI'lar sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralindir. Sistematik bir derleme ve meta-analiz temelinde, SSRI'ların İELT geometrik ortalamasını 2.6-13.2 kat arttırdığı görülmüştür. Ayrıca paroksetinin, fluoksetin, klomipramin ve sertralinden üstün olduğu saptanmıştır (26).

Boşalma kontrolünün supraspinal seviyede sinirsel kontrol altında olduğu ve serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) nörotransmitterinin rol oynadığı bilinmektedir. PE patofizyolojisinde rol alan en az 3 serotonin alt reseptörlerinin (5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT2c) mekanizması oldukça karmaşıktır (27). Şu an kabul edilen görüş 5HT1b ve 5HT2c reseptörlerinin aktivasyonunun ejakülasyonu geciktirdiği, 5HT1a reseptör aktivasyonunun ejakülasyonu aktive ettiği yönündedir. PE'nin 5-HT1a reseptörlerinde aşırı duyarlılık ve 5-HT2c reseptörlerin duyarlılığında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Son zamanlarda PE için potansiyel bir genetik temelli araştırma ilgi odağı olmuştur (29). Bir serotonin taşıyıcı geninin (5-HTT) polimorfizminin, SSRI tedavisine yanıt ile ilişkili olabileceği kabul edilmektedir (30). Bu ilaçlar, 5-HT taşıyıcılar tarafından serotoninin aksonal geri emilimini bloke etmektedirler, böylece 5-HT nörotransmisyonu artmakta ve postsinaptik membrandaki 5-HT2c reseptörleri uyarılmakta ve ejakülasyon gecikmektedir (2).

Ejakülasyon gecikmesi SSRI grubu (dapoksetin hariç)

ilaç alındıktan birkaç gün sonra başlar, fakat 1-2 hafta sonra daha belirgin hale gelir ve sürekli kullanımda birkaç yıl sürebilir. Ancak etkinlik birkaç yıl muhafaza edilse bile ilaca karşı duyarlılıkta azalma 6 ay ile 12 ay arasında gelişebilir (19).

SSRI'ların sık görülen yan etkileri arasında bitkinlik, sersemleme hissi, esneme, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, ishal ve terleme vardır; bunlar sıklıkla hafiftir ve 2-3 hafta içinde tedricen iyileşirler (19). Libido azalması, anorgazmi, anejakülasyon ve erektil disfonksiyon da bildirilmiştir.

Yukarıdaki farmakolojik ajanlar arasında etkinliğine rağmen yan etkileri nedeniyle SSRI'ların kullanımı sınırlı kalmıştır. Yan etki dışında, bu tedavi seçeneğinin onaylanmamış olması ve "antidepresan" olarak bilinmesi bazı hastalarda güvensizlik ve korkuya yol açarak nihayetinde %30 olguda ilaç bırakılması bildirilmiştir (2).

PE tedavisinde kullanılacak ideal ilaçlar kısa etki süresine sahip olmalıdır, uzun süreli kullanım olmadan her ilaç alımında aynı klinik etki elde edilmelidir ve yan etki oranı az olmalıdır (31). Hızlı emilmelidir ve hızla pik plazma seviyesine ulaşmalıdır. Aynı şekilde hızla elimine edilmeli ve birikmemelidir (1). Bu özellikler, PE ilacının "istendiğinde" kullanılmasına olanak sağlayacaktır.

Böyle bir arayışın sonucunda ulaşılan dapoksetin ait olduğu SSRI grubundan farmakokinetik ve farmakodinamik farklılığından dolayı tercih sebebi olmuştur.

Dapoksetin

Dapoksetin, PE tedavisine özgü geliştirilmiş SSRI grubundan bir ilaçtır. Oysa PE tedavisinde yakın zamanda kullanılan ve halen kullanılmakta olan SSRI (dapoksetin hariç) grubu ilaçlar ilaç yan etkisinden faydalanılarak endikasyonsuz kullanılmaktadır (14,26). Dapoksetin bu amaç için geliştirilmiş farklı bir farmakolojik profile sahiptir ve isteğe bağlı dozaj için uygun hale getirilen özelliklere sahiptir (32). Dapoksetin PE için oral tedavi olarak tasarlanmış güçlü bir SSRI'dır. Hızlı bir şekilde 1,5 saatlik bir Tmax ile emilir maksimum plazma düzeyine yaklaşık 1 saatte ulaşır. Yarılanma ömrü ortalama 30 dk olan bu ajan çok çabuk elimine olmaktadır (33).

Dapoksetin ve diğer SSRI'ların farmakokinetik profillerindeki farklılık şu şekilde özetlenebilir:

-Diğer SSRI'larda kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için geçen süre birkaç gün ya da hafta sürebilir ancak dapoksetin hızla, oral uygulamayı takiben emilir (34).

-Dapoksetin 30 mg veya 60 mg doz kullanımında doruk plazma düzeylerine yaklaşık 1 saat içinde ulaşılır (35,36).

-Dapoksetin hızlı elimine edilir; başlangıç yarı ömrü her iki doz için (30mg, 60mg) yaklaşık 1.4 saat iken diğer SSRI'larda yaklaşık 4.21 saat olmaktadır (34).

-Dapoksetin 60 mg doz için 21.9 saat ve 30 mg doz için 18.7 saatlik bir terminal yarı ömrüne sahiptir (35).

-Dapoksetinin birden fazla doz alımında farmakokinetiği değişmez ve önemli ölçüde vücutta birikmesi beklenmez (35).

Faz II çalışmalarda başlangıçta 30 mg için en uygun doz tespiti yapılmış ancak gerekirse 60 mg (önerilen en yüksek doz) kullanılabileceği önerilmiştir. Farmakodinamik çalışmalarda dapoksetinin cinsel ilişkiden 1-3 saat önce alınmasının en uygun zaman olduğu belirtilmektedir (37).

Dapoksetin için klinik kanıtların alındığı çalışmalar PE'nin kanıta dayalı tanımının öncesindeki döneme aittir ve DSM-IV-TR kriterlerine göre düzenlenmiştir (1). Ancak olguların %58'i ISSM'nin yaşam boyu PE kriterleri ile örtüşmektedir (2).

IELT ve valide bir ölçek olan PEP: Premature Ejaculation Profile (PEP), hastanın PE derecesindeki değişimi yorumladığı "çalışma başlangıcı ile karşılaştığınızda PE sorununuzu nasıl tarif ederdiniz: 'çok daha kötü', 'daha kötü', 'biraz daha kötü', 'değişiklik yok', 'biraz daha iyi', 'daha iyi' ve 'çok daha iyi'" sorusuna verilen cevaptır. Bunlardan yegane ölçülebilen olanı IELT sonuçlarıdır. ISSM'nin tanımından önceki çoğu mevcut çalışmada 2 dakika kriteri esas alınmıştır. Ortalama IELT değeri tüm olgularda her iki doz ile de (30 ve 60 mg) plasebodan anlamlı ölçüde daha fazla bir yükselme göstermiştir. Hatta abartma riski taşıyan aritmetik ortalamaya kıyasla geometrik ortalamanın daha konservatif olacağı düşüncesiyle yapılan değerlendirmelerde de bu sonuç teyit edilmiştir. IELT'nin çok kısa olduğu gruplarda da (1 dakikanın ve 30 saniyenin altında) dapoksetin etkin bir şekilde IELT seviyesini arttırmıştır. Bu parametrenin değerlendirmesinde önerilen standart, IELT geometrik ortalamasının çalışma sonunda bazal değerlerin kaç katına çıktığıdır (2).

Dapoksetin ile 1958 hastayı kapsayan iki, çift-kör, randomize, kontrollü çalışmaların entegre analizi yayımlandı (38). Dapoksetin 30 mg ve 60 mg'ın plaseboya nazaran IELT'yi anlamlı derecede daha fazla arttırdığı gösterilmiştir. 30 mg ve 60 mg doz gruplarındaki hastaların sırasıyla %51

ve %58'inde ejakülasyon kontrolünün iyileştiği bildirilmiştir. Her iki dapoksetin dozu da ilk dozdan itibaren etkin olmuştur. Bu iki çalışmanın alt analizinde cinsel ilişkide kontrol ve tatmin duygusu bakımından iki derece ya da daha fazla artış (en kötüden en iyiye 1'den 5'e derecelenmiş) olan erkeklerin oranı dapoksetin 30 mg ve 60 mg ile sırasıyla %36.3 ve %44.5 plasebo ile %15 olmuştur (39).

Yine Hellstrom ve arkadaşları prematür ejakülasyonu olan ve yaşları 23-64 yıl arasında değişen 130 erkek hastaya 2 hafta boyunca 60 mg ve 100 mg dapoksetin vererek IELT'de plaseboya göre anlamlı düzelmeler elde ettiklerini bildirmişlerdir(40).

Dapoksetin ve paroksetinin karşılaştırıldığı 340 erkeğin dahil edildiği bir çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak 3 ay süreyle 60 mg dapoksetin, 20 mg paroksetin ve plasebo verilmiştir. IELT dapoksetin alan grupta 38 sn'den 179 sn'ye, paroksetin alan grupta 31 sn'den 370 sn'ye ve plasebo alan grupta 34 sn'den 55 sn'ye artmıştır. Dapoksetinin paroksetine göre daha az ve plaseboya göre daha fazla etkin olduğu bulunmuştur (41).

Dapoksetini PE tedavisinde IELT baz alınarak inceleyen yedi çalışma yakın zamanda yayımlanmıştır. Kronometre ile ölçümle 9 ile 24 hafta arasında değişen sürede çalışılmış ve ortalama IELT değerleri ortaya konulmuştur. Dapoksetin 30 mg ya da 60 mg ile tedavi edilen grupta plaseboya oranla IELT'nin tüm olgularda arttığı ve PE de iyileşme sağladığı görülmüştür.

Kanıtı dayalı yedi çalışmadan biri olan McMahon ve arkadaşlarının 1067 kişiyi kapsayan ve 12 hafta izlenen çift kör randomize kontrollü çalışmasında, dapoksetin verilen grupta başlangıç dozundan sonra IELT de anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Dapoksetin 30 mg (1.1 [0.45] -2.7 [2.68] dakika), 60 mg (1.1 [0.48]—3.0 [3.19] dakika) ve plasebo (1.0 [0.47] -1.8 [1.71]; $P < 0.001$) bulunmuştur (42).

Dapoksetin ile fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin birlikte kullanılması ile ilgili tadalafil 20 mg ve sildenafil 100 mg ile yapılan çalışmada önemli bir etkileşim görülmemiştir (43).

Yan etki profili açısından tipik olarak gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi yan etkileri gözlenir. Bulantı, diyare, baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali, uykusuzluk, halsizlik ve nazofarenjit en sık rastlanılan yan etkilerdir. Klasik SSRI (antideprasan) aksine dapoksetinin cinsel işlev bozukluğu yan etkisi daha düşüktür. Tüm yan etkiler doz bağımlıdır ve farmakokinetik profil ile uyumlu olarak

1.3 saat (pik seviye süresi) başlayıp 1.5 saat sürer ve hafif orta şiddettedir. Tedaviyi bırakma oranları plasebo, 30mg gereğinde, 60mg gereğinde, 60mg günlük için %1, %3.5, %8.8 ve %10'dur (2). Gereğinde kullanım ile kronik serotonerjik uyarılmanın olmaması, serotonin reseptör duyarsızlaşmasını ve postsinaptik serotonin reseptörlerinin down-regülasyonunu önlemektedir.

Elektrofizyolojik ve hemodinamik olarak kardiyovasküler bir risk oluşturmaz. QT/QTc aralığını uzatmaz. Beş olguda gözlenen senkop, vazovagal tabiattadır ve dozdan 3 saat sonra gözlenir, genellikle ilk doz sonrasında bildirilmiştir ve ortostatik manevralar veya damar içi enjeksiyon gibi girişimlerle ilişkili bulunmuştur. Bu anlamda vazovagal (nörokardiyojenik) senkop ile ilişkili olabileceği söylenebilir.

Nörokognitif güvenlik açısından, depresyon tedavisinde kullanılan SSRI grubu ilaçların anksiyete, hipomani, akathizi ve mood değişikliği riskleri hatta genç popülasyonda artmış intihar girişimi riski bildirilmekle beraber dapoksetin'in nörokognitif yan etkileri bildirilmemiştir (2).

Herhangi bir ilaç etkileşimi de bildirilmemiştir. Alkol, alfa adrenerjik bloker ya da Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü ile birlikte kullanımında farmakokinetiğinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Dapoksetinin kullanımı üzerine yayınlanan hiçbir sağlık ekonomisi çalışması bulunmamaktadır. Dapoksetinin ekonomik maliyeti yerel sağlık yapısı, para birimi ve alternatif tedavi maliyetlerine göre değişmekle beraber ajanın onaylandığı tüm ülkelerde ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Sonuç

Dapoksetin (PriligyTM, Johnson and Johnson, Raritan, NJ) 18-64 yaş arası erkeklerde erken boşalma tedavisinde (PE) kullanılan özel olarak formüle edilmiş lisanslı ilk ve tek üründür. Dapoksetinin kendine özgü bir farmakolojik yapısı vardır, bu durum hasta için büyük kolaylık ve esneklik sağlayan isteğe bağlı dozaj için idealdir. Bugüne kadar yayımlanan klinik kanıt dapoksetin 30 mg ya da 60 mg kullanımı IELT de anlamlı artış sağlamıştır. Dapoksetin PE için umut verici bir tedavi seçeneğidir ve kullanımı hasta cinsel yaşamının kaliteli olmasını sağlamaktadır (44). Şu anda dapoksetin toplam 10 ülkede lisanslı ilaç olarak PE tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında Avrupa (İsveç, Avusturya, Finlandiya, Almanya, İtalya ve Portekiz), Meksika, Güney Kore ve Yeni Zelanda bulunmaktadır (32,45).

Oral dapoksetin PE şikayeti olan 18-64 yaş arası erkek-

lerin tedavisinde endikedir. Önerilen başlangıç dozu cinsel ilişkiden (24 saatte bir en fazla doz frekansı ile) 1-3 saat önce 30 mg (su ile uygulanan)'dır. Doz etkinliği ve hasta toleransına göre 60 mg ye (önerilen en yüksek doz) yükseltilebilir. Her film kaplı tablet 30 mg ya da 60 mg dapoksetin hidroklorür içerir. Aç veya tok karına kullanılabilir. Dapoksetin şiddetli karaciğer yetmezliği olan erkeklerde ve güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (örn; ketokonazol, ritonavir, telitromisin), tiyoridazin, monoaminoksi-

daz inhibitörleri, serotonin geri alım inhibitörleri (örneğin; SSRI, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar) veya serotonerjik etkileri olan (örneğin; Hypericum) diğer bitkisel / tıbbi ürünler ile beraber kullanımı kontrendikedir. Dapoksetin ağır böbrek yetmezliklerinde tavsiye edilmez ancak hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliklerinde kullanılabilir. Dapoksetin alırken alkol ve keyif amaçlı alınan uyuşturuculardan kaçınılmalıdır. (Yukarıdaki bilgiler ürün prospektüsünden alınıdır*)

Kaynaklar

- McCarthy Ej, Dinsmore WW: Dapoxetine: an evidence-based review of its effectiveness in treatment of premature ejaculation. *CoreEvidence*, 2012, 7: 1-14.
- McMahon CG: Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol*, 2012, 4(5): 233-251.
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, et al; GSSAB Investigators' Group. 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 Jan-Feb;17(1):39-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215881>
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb;281(6):537-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022110>
- Porst H, Montorsi F, Rosen RC, et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and Professional help-seeking. *EurUrol* 2007 Mar;51(5):816-23;discussion 824. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934919>
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM III*. 3rd edition. Washington DC: APA; 1980.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM IV-TR*. 4th edition revised. Washington DC: APA; 2000.
- International Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Ed. Geneva, World Health Organization, 1994.
- McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008 Jul;5(7):1590-606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466262>
- Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1377-9
- Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989 Summer;15(2):130-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2769774>
- 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 Jul;3(4):693-705. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839326>
- Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007 Nov;34(4):591-9, vii-viii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983899>
- Hellstrom WJ. Emerging treatments for premature ejaculation: focus on dapoxetine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:37-46.
- Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 24: 665-675, 1986.
- Morales A: Evolving therapeutic strategies for premature ejaculation: the search for on-demand treatment – topical versus systemic. *Can Urol Assoc J*, 2012 6(5): 380-5.
- Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int*. 2004;93(7):1018-1021.
- Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int*. 2007;100(3):493-501.
- Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67(4):547-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352514>
- Giuliano F, Hellstrom WJ. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2008;102:668-75.
- Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *EurUrol* 2007;52:1331-9.
- McMahon CG, Stuckey BG, Anderson M, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J SexMed*. 2005;2(3):368-375.
- Hsieh JT, Chang HC, Law HS, et al. In vivo evaluation of serotonergic agents and alpha-adrenergic blockers on premature ejaculation by inhibiting the seminal vesicle pressure response to electrical nerve stimulation. *Br J Urol* 1998 Aug;82(2):237-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722759>
- Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J SexMed* 2004 Jul;1(1):6-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979>
- Choi HK, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Mah SY, Kim DK. Safety and efficacy Study with various doses of SS-cream in patients with premature ejaculation in a double-blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J ImpotRes* 11: 261-264, 1999
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, et al. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta analysis. *Int J ImpotRes* 2004 Aug;16(4):369-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961051>
- Patel K, Hellstrom WJ. Central regulation of ejaculation and the therapeutic role of serotonergic agents in premature ejaculation. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(7):681-690. [PubMed]
- Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;92:111-8.
- Jern P, Santtila P, Johansson A, et al. Evidence for a genetic etiology to ejaculatory dysfunction. *Int J ImpotRes*. 2009;21(1):62-67. [PubMed]
- Safarinejad MR. Analysis of association between the 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin-transporter gene and clinical response to a selective serotonin reuptake inhibitor (sertraline) in patients with premature ejaculation. *BJU Int*. 2010;105(1):73-78. [PubMed]
- Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *J Sex Med* 2005;2(Suppl 2):103-9.
- Feige AM, Pinsky MR, Hellstrom WJ. Dapoxetine for premature ejaculation. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(1):125-128.
- Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for on-demand treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2006;97:311-5.
- Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake

- inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2000;85(1):11–28.
35. Modi NB, Dresser MJ, Simon M, Lin D, Desai D, Gupta S. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(3):301–309.
 36. Thyssen A, Sharma O, Tianmei S, et al. Pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride in healthy Chinese, Japanese, and Caucasian men. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(12):1450–1460.
 37. Lakemedelsverket Medical Products Agency. Public assessment report: scientific discussion: Priligy dapoxetine hydrochloride film coated tablets, 30 and 60 mg; December 2008. Available at: http://www.lakemedelsverket.se/SPC_PIL/Pdf/par/Priligy%20film-coated%20tablet.pdf. Accessed November 6, 2011.
 38. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al; Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006 Sep;368(9539):929–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962882>
 39. Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, et al. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int* 2008 Sep;102(7):824–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647300>
 40. Hellstrom W, Gittelman M, Althof S, Ho KF, Kell S. Dapoxetine HCl for the treatment of premature ejaculation: A phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2004;59
 41. Safarinejad MR. Comparison of dapoxetine versus paroxetine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:243–52.
 42. McMahon C, Kim SW, Park NC, et al; Dapoxetine 3003 Study Investigators. Treatment of premature ejaculation in the Asia-Pacific region: results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J SexMed.* 2010;7(1 Pt 1):256–268.
 43. Dresser MJ, Desai D, Gidwani S. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res.* 2006;18:104–110.
 44. McCarty EJ, Dinsmore WW. Premature ejaculation: treatment update. *Int J STD AIDS.* 2010;21(2):77–78.
 45. McMahon CG. Dapoxetine for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(10):1741–175.

Primer prematür ejakulasyonu olan hastalarda sertralin ve davranış terapisinin semen analizi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması

Akash G, Sirati L, Noshad Kamran AR, Sepehrmanesh Z.
Urology 2014; 83: 800-4

Primer prematür ejakülasyon (PE), cinsel ilişkinin her zaman ya da neredeyse her zaman, tüm kadınlarla ya da neredeyse hepsiyle 1 dakika sürmesi ve hayat boyu devam etmesidir. PE, en sık görülen erkek cinsel işlev bozukluğudur. Prevalansı %20-30 arasında değişmektedir. Müslümanlarda ve Asyalılarda daha sık görülmektedir. Etiyolojisi net olarak bilinmediği için standart bir tedavisi bulunmamaktadır. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi medikal tedavilerin yanı sıra davranış terapisi gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. PE'de davranış terapisinin birincil amacı hastanın ejakulasyon/orgazm öncesi hissi anlamasını sağlamak, ikincil amacı ise cinsel güveni artırarak partnerler arasında iletişimi kuvvetlendirmektir. Davranış terapisi %45- %65 oranında olumlu sonuçlar sağlamakla birlikte etkisi kısa süreli olmaktadır. PE için kullanılan ilaç tedavilerinin başında SSRI'lar gelmektedir. Sertralin, SSRI grubu, etkin ve sık kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaçların; bulantı, terleme, azalmış kemik mineral dansitesi, libido azalması, ereksiyon güçlüğü gibi yan etkilerinin dışında sperm taşınmasını yavaşlattıkları için sperm kalitesinde bozulma yapmaları beklenen bir durumdur.

Bu çalışmaya primer prematür ejakülasyonu olan 18-40 yaş arası 60 hasta dahil edilmiştir. Ortalama hasta yaşı 24.8'dir. Hastalar ilk grup (n=30) 3 ay süreyle Sertralin tedavisi alanlar; ikinci grup (n=30) ise davranış terapisi (sıkma, dur-başlat) alanlar olarak iki gruba ayrılmışlardır. Her iki grupta bulunan hastalardan çalışma öncesinde ve son-

rasında semen örnekleri alınmıştır. İki grup arasında yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sertralin grubunda; sperm konsantrasyonları ve normal sperm morfolojisinin yüzdeleri anlamlı düşüş gösterirken, DNA fragmantasyon yüzdeleri artmıştır. Bu grupta semen hacmi ve hareketli sperm yüzdesi açısından tedavi öncesi ile farklılık saptanmamıştır. Davranış terapisi grubunda semen analizi sonuçları arasında tedavi öncesinde ve sonrasında farklılık görülmemiştir.

Bu çalışma PE tanılı hastalarda özellikle sertralinin semen parametreleri üzerine etkisini araştıran ve bu verileri davranış terapisi ile kıyaslayan ilk çalışmadır. Daha önce farklı SSRI grubu ilaçlarla yapılan çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da SSRI'ların semen parametrelerini olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

PE'nin prevalansının yüksek olduğu göz önüne alındığında SSRI tedavisinin yan etkileri ve fertiliteye olası olumsuz etkileri önem kazanmaktadır. Bu çalışmada davranış terapisinin semen parametreleri üzerine olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. SSRI grubu ilaçların fertilité üzerine etkilerinin yeni çalışmalar ile değerlendirilmesi, hastaların mevcut veriler ışığında bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Çeviri

Dr. Ersin Köseoğlu¹, Dr. Melih Balcı¹, Prof. Dr. Ali Atan²

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üroloji Kliniği

²Karabük Üniversitesi Tıp Fak. Üroloji AD

Akut faz Peyronie hastalığının traksiyon cihazıyla tedavisi: USG korelasyonlu non-randomize prospektif kontrollü bir çalışma

Martinez-Salamanca J.I., Egui A., Moncada I, et al.

Journal of Sexual Medicine 2014; 11: 506-15

Peyronie hastalığı genellikle mikro travmayı takiben tunika albugineanın fibrotik iyileşmesiyle karakterize ve peniste kurvatür, kısılma, incelmanın yanında erektil disfonksiyon ve ağrı şikayetlerine sebep olabilen kronik iltihabi bir hastalıktır. Cerrahi, etkin bir tedavi yöntemi olmasına rağmen sadece kronik fazda (> 12 ay stabil seyreden) ve cinsel birleşmeye engel kurvatür varlığında endikasyonu vardır.

Son yıllarda akut fazda penil traksiyon terapisi gündeme gelmiş olup bu çalışmada traksiyon terapisinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

2009 Ocak - 2011 Ekim arasında akut faz peyronie hastalığı olanlara (progresif penil kurvatür >150 ve/veya son on iki aydır flask, ereksiyon halinde ağrısı olan hastalar) PTT (penil traksiyon terapisi) önerilmiş ve kabul etmeyen hastalar kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışmaya konjenital penil kurvatür, geçirilmiş penil cerrahi, eşzamanlı oral tedavi alan, intralezyoner terapi alan, stabil faz hastalığı olan, 12 aydan uzun süreli semptomatik hastalık öyküsü olanlar dahil edilmemiştir.

Bu kriterleri karşılayan 110 hastaya PTT önerilmiş, 63 hasta PED'yi (penis büyütücü alet) kabul etmiş (%57,3), 47'si kabul etmemiştir (%42,7). Kabul edenlerden 8'i kabul etmeyenlerden 6'sı çeşitli sebeplerle çalışmanın dışında kalmıştır. Hastalara PED'yi günde 6-9 saat kullanmaları, uykuda kullanmamaları, her iki saatte bir glans iskemisini önlemek için 30 dk çıkarmaları önerilerek 9 ay bu tedavi uygulanmıştır.

Hastalar tedavi öncesi ve sonrası 1, 3, 6 ve 9. ayda kurvatürün goniometrik olarak ölçülmesi, mid-şaft flask penis çevresi, pubis-glans gergin haldeki penis uzunluğu, ağrı için vizüel analog scala (VAS), IIEF, Erection Hardness Scala (EHS), Seksüel Encounter Profil Question 2 (SEP2), penil USG ile plak ölçümü parametreleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın sonunda PED kullanarak çalışmayı tamam-

layan 55 hastanın ortalama kurvatürü 330 den 6. ayda 150'ye; 9. ayda 130'ye gerilemiş (ort. 200). VAS 5.5'ten 2.5'e gerilemiş ve EF-IIEF skoru anlamlı olarak iyileşmiştir. Penil uzunluk ortalama 12.4'ten 6. ayda 13.7'ye 9. ayda 13.9'a yükselmiş, penis çevresi ortalama 9.5 cm den 6 ayın sonunda ortalama 10.3'e, 9 ayın sonunda 10.4'e yükselmiştir. İlk başta 34 hasta (%62) ağrılı ereksiyon ve kurvatür sebebiyle vajene penetre olamamasına rağmen bu oran çalışma sonunda 11 hastaya (%20) gerilemiştir. Böylece %42 hasta cerrahiden korunmuştur. Bu hastaların 8'ine <450 kurvatür olup plikasyon yapılmış; 3'üne >450 kurvatür olup 2 hastaya perikard greftlemesi, 1 hastaya penil protez implantasyonu uygulanmıştır. Cerrahiye giden hastaların tümü PED'yi ortalama 6 saatten az kullanmıştır.

Terapi almayan grupta 9. ayda kurvatür ortalama 290 den 520'ye yükselmiş gerilmiş flask penis uzunluğu 6.ayda 14.5 cm'den 11.9 cm'ye gerilemiştir. VAS skoru 6. ayda 6.0'dan 8.4'e yükselmişken 9. ayda ise 6.5'e gerilemiştir. Bu olgularda ilerleyen kontrollerde daha kötü EF-IIEF ve EHS skorları kaydedilmiştir. Çalışma sonunda penetrasyon yapamayanların yüzdesi artmış (%73'ten %85'e) bulunmuştur. Toplam 11 hastada cerrahiye ihtiyaç doğarken bunların 7 sine plikasyon; 4'üne ise greftleme prosedürü uygulanmıştır.

PED alan olguların 41'inin ultrasonografisinde plak tespit edilmiştir (%80.4). Bu oran 6. ayda 21'e (%41.2) gerilemiştir. Kalsifiye plağı olan hastaların sayısı değişmemesine rağmen grade 1 olanların yüzdesi artmışken grade 2-3 olanların yüzdesi azalmıştır.

Bu sonuçlara göre akut faz peyronie hastalığında PED ile tedavi edilen 55 hasta ve tedavi edilmeyen 41 hasta ile yapılan prospektif klinik çalışmanın sonucunda PED'nin bu hastalıkta etkin ve güvenli bir tedavi olduğu gösterilmiştir. PED'nin kurvatürü <450, VAS>5, <3 ay tanılı, <45 yaş, USG'de plakları olmayan hastalarda daha etkin olduğu gö-

rülmüştür. Ayrıca yazarlar bu tedavinin en az 6 ay boyunca günde 6 saatten az olmamak kaydıyla kullanıldığında daha etkin olduğunu ifade etmişlerdir.

Yazarlara göre çalışmanın eksikliği olarak penil doppler USG ile vasküler sistemin değerlendirilmemesi olarak değerlendirilmiştir. Son olarak yazarlar, eğer yapılabilmiş olsa idi PTT nin, penil kurvatürün vasküler patoloji bakımından

hangi tipinde daha faydalı olabileceğinin cevabı bulunabilirdi diye eklemişlerdir.

Çeviri

Dr. Nusret Can Çilesiz, Doç. Dr. Memduh Aydın

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üroloji Kliniği

Benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde alfa reseptörlerin önemi

Yrd. Doç. Dr. Yiğit Akın, Prof. Dr. Ercan Yeni

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkili, erkeklerdeki işeme disfonksiyonun medikal tedavisinin en önemli bileşeni alfa reseptörlerin bloke edilmesini sağlayan ilaçlardır (1). Bu sayede prostatik düz kas gevşemesinin meydana geldiği bilinmekteydi. Yeni yapılan çalışmalarda bu gevşemeden bağımsız olarak yüksek olasılıkla kan damarları, ürotelyum, afferent sinirler ve mesane düz kaslarındaki gevşemenin de klinik etkinliği olduğu belirtilmektedir (2). Alfa reseptörlerin alt tiplerine daha selektif etki edebilen silodosin ve tamsulosin gibi ajanların yan etki profili daha düşük olsa da, alfuzosin gibi alfa reseptör alt tiplerine selektif olmayanlar da iyi tolere edilebilmektedir. Bunların aksine terazosin ve doksazosinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri olduğu görülmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda bahsi geçen medikal tedavi ajanlarının tolere edilebilmeleri, farmakodinamik etkilerinden çok farmakokinetik etkilerine bağlı görünmektedir. Bu derlemede BPH ile ilişkili alt üriner sistem semptomları (AÜSS)'nin tedavisinde alfa reseptörlerin öneminin tartışılması planlandı.

Yaşlanma ile birlikte BPH'ya bağlı AÜSS erkeklerde sık görülmektedir. Zayıf idrar akım hızı, işeme sonrası rezidü idrar hissi, kesik kesik idrar yapma işeme semptomlarını; idrar yapmada aciliyet hissi, gece idrara kalkma, sık idrara gitme gibi depolama semptomlarını; ve her ikisi birden AÜSS'ni oluşturmaktadır. Tipik olarak erkelerdeki AÜSS BPH'ya atfedilmektedir ve bu durumdaki BPH ise mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) yapabilecek kadar büyümüş prostatı işaret etmektedir (3). Bu durumda alfa reseptörler aracılığı ile prostat düz kaslarının kasılması MÇT'ye katkıda bulunur ve AÜSS ortaya çıkar. Prostat büyümesine bağlı oluşan MÇT ve AÜSS tedavisi, 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve/veya cerrahi tedavi ile prostatın küçültülmesini akla getirirse de, ilk basamak medikal tedavi olarak alfa reseptörleri bloke eden moleküller kullanılmaktadır (4,5). Bu tedavi ile prostat düz kaslarında gevşeme sağlanır ve AÜSS yatıştırılır. Kinazolin içerikli alfuzosin, doksazosin ve terazosin,

kinazolin içermeyen tamsulosin ve silodosin bu amaçla kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak Japonya'da kullanılan naftopidil ve çok kısa etki süresine rağmen İngiltere'de halen kullanılan indoramin, BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan diğer ajanlardır. Alfa reseptör blokerleri ile yapılan çalışmaların analizinde, uygun dozlarda kullanılan alfa blokerlerin yaklaşık olarak aynı etkinliğe sahip olduklarını göstermiştir fakat tolerebiliteleri ve yan etki profillerinin farkları, klinik açıdan farklılıklarını oluşturur (6). Bahsi geçen etki ve yan etki alfa reseptörler üzerinden olmaktadır.

Alfa blokerlerin bilinen etkisi, prostat dokusundaki noradrenalin konsantrasyonu ile ilgilidir (7). Bin dokuz yüz yetmişli yıllardaki klinik veriler tüm alfa reseptörlerde geri dönüşümsüz blokaj yapabilen fenoksibenzaminin erkeklerdeki AÜSS yatıştırdığını göstermiştir (8). Hendlun ve ark. ise 1983'de selektif alfa 1 reseptör blokajı yapan prazosinin klinik etkinliğini bildirmişlerdir (9). Klinik çalışmalarla paralel olarak yürütülen in vitro çalışmalarda katekolamin ağırlıklı işlev gören erkek prostatında, alfa 1 reseptör baskınlığı gösterildi (10). Michel ve ark. alfa 1-a, alfa 1-b ve alfa 1-d olmak üzere 3 tip alfa 1 reseptörünün alt tipini gösterdiler (11). Sonraki yapılan farmakolojik çalışmalarda ise alfa 2 (sırasıyla alt tipleri 2a, 2b, 2c) reseptör alt tipinin varlığı gösterilmiştir (12). Böylece, Alfa 1a, 1b, 1d, 2a, 2b, 2c olmak üzere toplamda 6 adet alfa reseptör alt tipi ortaya konulmuştur (12).

Moleküler çalışmalar, alfa 1 adrenerjik reseptörlerin G protein ailesine ait Gq/11'in inositol fosfat (membran fosfolipidi)'i hidrolizini uyardığını göstermektedir (13). En çok etkili olandan en aza doğru sırasıyla alfa 1a>1b>1d bu durumu gerçekleştirebilmektedir (13). Alfa 1 a alt tipi en çok karaciğer, kalp, beyincik ve beyin korteksinde; 1b alt tipi, dalak, böbrek ve fetal beyinde; 1d alt tipi ise en çok beyin korteksinde ve aortada eksprese edilmektedir (14). AÜSS'de ise prostat, spinal kord ve mesaneden salınan alfa 1 adrenerjik reseptörler önemlidir. Price ve

ark. insitu hibridizasyon tekniği kullanarak yaptıkları çalışmada erkek prostat hücrelerinin mRNA'larının alfa 1a alt tipine karşı duyarlı olduğunu ve BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde selektif blokaj yapan moleküllere ihtiyaç olduğunu bildirdiler (15). Prostat içerdiği düz kas liflerinden dolayı belli bir tonusa sahiptir. Alfa 1a adrenerjik reseptör blokajı ile prostat düz kaslarında gevşeme yapar. Bu sayede BPH'nın dinamik komponenti aşılmış olur. Üretral idrar akım hızını arttırmalar. Üretra sadece alfa 1a reseptörleri içerdiğinden AÜSS tedavisinde önemlidir. Spinal kord ise refleks arklar içerir. Spinal kordda sırası ile alfa 1a ve 1b alt tip reseptörler bulunmaktadır (16). Santral sinir sistemi ve spinal korddaki alfa reseptörlerin, alt üriner sistem fonksiyonlarının düzenlemesine yardım edebileceği hipotezi olsa da; tamsulosin (17) ve alfuzosinin (18) kan beyin bariyerini çok az geçebildiği gösterilmiştir. Mesane semptomları da AÜSS'nin önemli bir parçasıdır. Normal mesane alfa 1d eksprese etmektedir (19). MÇT söz konusu olduğunda mesanedeki alfa reseptörler up regüle olmakta ve tedavide fonksiyonel olarak önemli yer tutmaktadır (20). Sağlıklı insan mesanesinde alfa reseptörlerin daha az salgılandığının gösterilmesi de, bu durumu destekler niteliktedir (21).

Alfa reseptörlerin bloke edilmesi, damar düz kaslarını gevşetip vazodilatasyona neden olabildiğinden, AÜSS tedavisi sırasında bu durumla da karşılaşılabilir. Ayrıca insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ilerleyen yaş ile arterlerdeki alfa 1b reseptörlerin alfa 1a reseptörlere göre daha da fazla eksprese edilmeye başladığı gösterilmiş, ve alfa 1a reseptör alt tipine özgü blokaj yapan tamsulosinin hipotansiyon etkisinin daha az olması bu yolla açıklanmıştır (22). Bahsi geçen moleküler mekanizmaların keşfi ile seminal veziküllerde de alfa reseptörlerin varlığı gösterilmiştir (23). Bu sayede seminal veziküller üzerindeki alfa blokaj sağlanması ile ejakülasyonun ilk safhası olan emisyon engellenebilir, sonuç olarak da ejakülasyon geciktirilebilir (24). Daha önceki klinik bir çalışmamızda silodosinin alfa 1a reseptör selektivitesinden faydalananarak, prematür ejakülasyonda elde edilen iyileşmeyi göstermiştir (25).

Bin dokuz yüz doksanlı yılların başında sadece BPH'nın cerrahi yöntemlerle efektif tedavisi yapılırken, yine bu yıllarda kullanılan çalışma modellerinde prostat büyümesinin MÇT yaparak AÜSS yaptığı ve alfa-blokaj yoluyla bu durumun aşılabileceği görüşü giderek yaygınlaşmıştır (26).

Ayrıca üretra, mesane ve spinal korddaki alfa reseptörlerin rolünün anlaşılması ile medikal tedavide büyük aşamalar kaydedilmiştir. Bu bağlamda, AÜSS tedavisinde, alt üriner sistem vasküler yatağı, üroepitel ve afferent sinirlerdeki alfa reseptörlerin rolünü de göz önünde bulundurmak gerekir. Özellikle alfa reseptör alt tipine selektif antagonistlerin etkileri hayvan modellerinde gerçekçi bir şekilde öngörülememektedir (27). Bütün bunlar, BPH'ya bağlı MÇT ve AÜSS'in birçok karışık mekanizmaya sahip olabileceğini aklı getirmektedir. Tüm bu heyecan verici gelişmelere rağmen AÜSS'nin bir parçası olan depolama semptomları ise alfa bloker tedavi ve hatta cerrahi tedavi ile aşılamayabilir (28). Lee ve ark. yaptıkları çalışmada antimuskariniklerin BPH'ya bağlı AÜSS tedavisindeki yerinden bahsetmişlerdir (29). Bu noktada alfa reseptörlerden bağımsız olarak özellikle muskarinik reseptör blokajı ile acil işeme hissinin giderilmesi hedeflenmektedir.

BPH ile birçok ortak patofizyolojik noktaları gösterilen erektil disfonksiyon için ortak tedavi molekülü olarak fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinden de bahsedilmektedir (30,31). Burada alfa reseptörlerin dışında, prostat mesane ve üretrada yaygın bulunan fosfodiesteraz enzim aktivitesinin inhibisyonu ile alt üriner sistemdeki damarlarda gevşeme, kan akımında ve doku oksijenizasyonunda artış, mesanede afferent sinir uyarımında azalma sağlanarak, AÜSS'nin düzeltebileceği ön görülmektedir (32). Güncel olarak, Avrupa'da bu durum için günlük tadafafil 5 mg kullanımı onay almıştır. Ülkemizde de hastaların klinik durumları göz önünde tutularak bu tedavi modalitesinden faydalanılmaktadır.

Son zamanlarda gece idrar sıklığı olan ve toplam günlük idrarının üçte biri ve/veya fazlasını gece çıkaran hastalarda desmopressin kullanımı gündeme gelmiştir. Mekanizma alfa reseptörlerinden bağımsız olarak, V2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanarak antidiüretik etki oluşturulmasıdır. Desmopressin, V1 reseptörlerine afinite göstermez ve hipertansif etki yaratmaz (33).

Sonuç

Alfa reseptörler ve alt tipleri ortaya konulmuştur. Bu moleküllerin etki ve yan etkileri ortaya çıkartılmıştır. Yeterli dozlarda (alfuzosin 10mg, doksazosin 4-8mg, tamsulosin 0.4mg, terazosin 5mg ve silodosin 8mg) kullanılan alfa blokerler yaklaşık birbirine yakın klinik etki göstermektedir. Farklı yan etkileri ise kardiyovasküler sistem üzerine

olan değişik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Halen daha iyi klinik etkileri olan daha az yan etki profiline sahip molekül arayışları sürmektedir. BPH hastalarının ek hastalıkları ve hastaların klinik özelliklerine uygun alfa blokerlerin se-

çimi kadar semptomlarının palyasyonunu sağlayabilecek anti-muskarinik, anti-diüretik, fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri ve/veya 5 alfa redüktaz inhibitörleri ile kombinasyonu gündeme gelebilir.

Kaynaklar

1. Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2009 Nov;36(4):443-459.
2. Yono M, Tanaka T, Tsuji S, Irie S, Sakata Y, Otani M, Yoshida M, Latifpour J. Effects of age and hypertension on α_1 -adrenoceptors in the major source arteries of the rat bladder and penis. *Eur J Pharmacol.* 2011 Nov 16;670(1):260-265.
3. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006 Apr;49(4):651-658.
4. Oelke M, Bachmann A, Descaseaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette JJ; European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013 Jul;64(1):118-140.
5. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol.* 2003 Aug;170(2 Pt 1):530-547.
6. Milani S, Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adrenoceptor antagonists. *BJU Int.* 2005 Jun;95 Suppl 4:29-36.
7. Michel MC. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: alpha-blockers in the treatment of male voiding dysfunction - how do they work and why do they differ in tolerability? *J Pharmacol Sci.* 2010;112(2):151-157.
8. Caine M, Perlberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol.* 1978 Dec;50(7):551-554.
9. Hedlund H, Andersson KE, Ek A. Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. *J Urol.* 1983 Aug;130(2):275-278.
10. Hieble JP, Caine M, Zalaznik E. In vitro characterization of the alpha-adrenoceptors in human prostate. *Eur J Pharmacol.* 1985 Jan 2;107(2):111-117.
11. Michel MC, Kenny B, Schwinn DA. Classification of alpha 1-adrenoceptor subtypes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1995 Jul;352(1):1-10.
12. Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, Eikenburg DC, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Ruffolo RR Jr. International union of pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev.* 1995 Jun; 47(2): 267-270.
13. Hawrylyshyn KA, Michelotti GA, Coge F, Guenin SP, Schwinn DA. Update on human alpha1-adrenoceptor subtype signaling and genomic organization. *Trends Pharmacol Sci.* 2004 Sep;25(9):449-455.
14. Price DT, Lefkowitz RJ, Caron MG, Berkowitz D, Schwinn DA. Localization of mRNA for three distinct alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: implications for human alphaadrenergic physiology. *Mol Pharmacol.* 1994 Feb;45(2):171-175.
15. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, Allen LF, Caron MG, Lefkowitz RJ. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 1):546-551.
16. Smith M, Schambra U, Wilson K, Page S, Schwinn D. Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha1-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999 Jan 8;63(2):254-261.
17. Soeishi Y, Kobori M, Kobayashi S, Higuchi S, Arima H, Sullivang HR, et al. Absorption, distribution and excretion of 14 C-tamsulosin hydrochloride in rats and dogs. *Pharmacometrics.* 1990; 40: 101-109.
18. Wilde MI, Fitton A, McTavish D. Alfuzosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia. *Drugs.* 1993 Mar;45(3):410-429.
19. Malloy BJ, Price DT, Price RR, Bienstock AM, Dole MK, Funk BL, Rudner XL, Richardson CD, Donatucci CF, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol.* 1998 Sep;160(3 Pt 1):937-943.
20. Barendrecht MM, Frazier EP, Vrydag W, Alewijnse AE, Peters SLM, Michel MC. The effect of bladder outlet obstruction on α_1 - and α_2 -adrenoceptor expression and function. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28(4): 349-355.
21. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006 Feb;147 Suppl 2:S88-119.
22. Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, Aoki Y, Miwa Y, Akino H. Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):771-775.
23. de Almeida Kiguti LR, Pupo AS. Investigation of the effects of alpha1-adrenoceptor antagonism and L-type calcium channel blockade on ejaculation and vas deferens and seminal vesicle contractility in vitro. *J Sex Med.* 2012 Jan;9(1):159-168.
24. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int.* 2006 Nov;98(5):1019-1024.
25. Akin Y, Gulmez H, Ates M, Bozkurt A, Nuhoglu B. Comparison of alpha blockers in treatment of premature ejaculation: a pilot clinical trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Oct;15(10):e13805.
26. Gray K, Short J, Ventura S. The alpha1A-adrenoceptor gene is required for the alpha1L-adrenoceptor-mediated response in isolated preparations of the mouse prostate. *Br J Pharmacol.* 2008 Sep;155(1):103-109.
27. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendamm T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Nov 15;296(19):2319-2328.
28. Taylor J, Harrison SC, Assassa RP, McGrother CW; Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The pattern and progression of lower urinary tract symptoms after transurethral prostatectomy compared with those seen in the general population. *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):1023-1029.
29. Lee K-S, Lee HW, Han DH. Does anticholinergic medication have a role in treating men with overactive bladder and benign prostatic hyperplasia? *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2008 Jun;377 (4-6):491-501.
30. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn* 2011 Mar; 30(3): 292-301.
31. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2011 Oct;8(10):2746-2760

32. Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol.* 1992 Sep;107(1):178-184.
33. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, Freeman R. Clinical experiences with desmopressin for long term treatment of nocturia. *J Urol.* 2004 Sep;172(3):1021-1025.

Fosfodiesteraz tip 4 inhibitörü rolipramın domuz ve insan mesane boynundaki güçlü relaksasyonu

Ribeiro AS, Fernandes VS, Martínez-Sáenz A, et al.

J Sex Med 2014; 11: 930-41

Fosfodiesterazlar, cAMP/protein kinaz ve cGMP/protein kinaz sinyal yollarında temel komponentlerdir. Fosfodiesterazların inhibisyonu hücre içi cAMP ve cGMP konsantrasyonlarında büyük artışlara yol açmakta ve bu durum da düz kas relaksasyonu ile sonuçlanmaktadır. Toplam 11 tane olan PDE enzimlerinden PDE4, PDE7 ve PDE8 ailesi sepsifik olarak cAMP'yi hidrolize etmektedir.

PDE4 ekspresyonu ile PDE4 inhibitörü olan rolipramın vasküler ve visseral yapılardaki etkileri pekçok çalışmada araştırılmıştır. PDE4 insan umbilikal ve kavernozaal arterlerinde yer almaktadır. 5-HT ile kontraksiyon oluşturulan insan umbilikal ve sığır pulmoner arterlerinde rolipramın relaksasyon yapıcı etkisi gösterilmiştir. PDE4 insan prostat düz kaslarında da gösterilmiştir. Prostat ile birlikte insan kavernozaal dokusu ve seminal vezikülde noradrenalin ile oluşturulmuş kontraksiyonlarda rolipramın relaksan etkinliği gösterilmiştir.

cAMP sinyal yolunun mesane kontraktilesinin düzenlenmesinde önemli bir yapı olduğu bilinmektedir. cAMP protein kinaz A (PKA) aracılığı ile potasyum (K) ve kalsiyum (Ca) kanallarındaki aktiviteleri hedef alarak miyozit eksitabilite ve kontraktilesini düşürmektedir. cAMP ve cGMP yolları detrusor ve üretrada önemli roller oynamaktadır. Buna göre PDE4 ve PDE5 inhibitörleri aşırı aktif mesane ve alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) giderilmesinde önerilmiştir.

Mesane boynu idrar atımının bir parçasıdır ve işeme fazında NO ile non-NO mediatörleri (hidrojen sülfid, ATP ve peptidler) inhibitör mekanizmada rol oynarlar. Mesane boynundaki düz kasların işeme fazındaki rollerini ve mekanizmalarını bilmek AÜSS gibi patolojilerin tedavisinde önemli olacaktır. Sildenafil, vardenafil ve tadalafil gibi PDE5 inhibitörleri AÜSS, erektil disfonksiyon ve benign prostatik hiperplazili (BPH) olgularda semptomları düzeltmektedir. Bu düzeltmeyi de cGMP sinyal yolu üzerinden ya da mesane, üretra veya prostata gelen afferent inputu

modifiye ederek yapmaktadır. PDE4 inhibitörlerinin mesane idrar atım bölgesindeki düz kas üzerine olan etkisi ile ilişkili zayıf bilgiler bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı domuz ve insan mesane boynunda PDE4 ekspresyonu ile PDE4 inhibitörü rolipramın relaksasyon yapıcı etkisini değerlendirmektir.

İnsan örnekleri 50, 30 ve 43 yaşlarında olup trafik kazası ve serebrovasküler olay nedeniyle yaşamını kaybetmiş 3 donörden alınmıştır. Bu çalışmada, insan ve domuz mesane boynu düz kaslarında PDE4 ekspresyonunun yaygın olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, düz kas liflerine paralel giden sinir lifleri içinde olduğu da gösterilmiştir. PDE4 inhibitörü olan rolipramın ve PDE5 inhibitörleri olan sildenafil, vardenafilin domuz mesane boynu örneklerinde sırasıyla rolipram>sildenafil>vardeafil olacak şekilde doza bağlı olmak üzere relaksasyona neden olduğu gösterilmiştir. Urotelyum çıplaklaştırılmış ya da intakt doku örneklerinde rolipram benzer relaksasyonlara neden olmuştur. Adenilat siklaz aktivatörü forskolin konsantrasyon ilişkili relaksasyonları sağlarken selektif PKA inhibitörü KT5720, etkileri azaltmıştır. Potasyum tarafından zenginleştirilmiş fizyolojik salin ile kontraksiyon oluşturulan doku örneklerinde rolipramın yapmış olduğu relaksasyon fenilefrin ile stimüle edilen yapılara göre daha düşük olarak saptanmıştır. K⁺ aktive edici Ca²⁺ kanalları, nöronal voltaj bağımlı Ca²⁺ kanalları, NO ve hidrojen sülfid sentaz gibi yapıların inhibisyonu, rolipram cevabını düşürmüştür.

Domuzda rolipramın indüklediği cevap BKCa ve IKCa'ı içeren PKA kanal aktivasyonu ve desensitizasyon ilişkili mekanizmalar yoluyla oluşturulmuştur. Bu relaksasyon ayrıca, nöronal NO ve H₂S salınımı ile de olmaktadır. Bu çalışmanın sonunda araştırmacılar PDE4'ün detrusor ve prostat düz kaslarında bulunmasının alt üriner sistem yakınmalarında rolünün olduğunu ve bu çalışma ile de insan mesane boynu düz kaslarında da gösterdiklerini belirtmişlerdir. Burada, domuz mesane boynunda solubl gu-

anilat siklaz inhibitörü olan ODQ verilmesinin rolipramın relaksan etkisini azaltmada yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Buna göre PDE4'ün selektif blokajının guanilat siklaz bağımsız mekanizmayla relaksasyon sağladığı belirtilmektedir. PDE4, cAMP'yi sepsifik olarak hidrolize etmektedir ve cAMP/PKA sinyali ise mesane düz kas tonusunun ayarlanmasında esastır. Bu çalışmada, PDE4 inhibisyonunun cAMP/PKA aracılığı ile düz kas relaksasyonu yaptığı gösterilmiştir. Yine KATP ve SKCa ilişkili K kanallarından ziyade BKCa ve IKCa kanal inhibisyonunun rolipramın relaksasyonlarını düşürdüğü dolayısıyla mekanizmada önemli oldukları bildirilmektedir. PDE5 inhibitörlerinin alfa blokörlerle kombinasyonunun çalışmalarda mesane boynunda nörojenik blokajı önlediği ortaya konulmuştur. Bu durumun PDE5 inhibitörlerinin nörotransmisyonunda önemli olduğunu göstermesi açısından önemli olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada, nöronal kanal inhibitörü verilmesinin rolipram cevabını azalttığı bunun da nöronal modülasyonda

pozitif rolünün olduğunu düşündürdüğü belirtilmektedir. Yine intramural nitrik oksit (NO) ve H₂S salınımının mesane boynunda PDE4'ün sinir liflerine paralel uzanmasının cevabı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Sonuç olarak, PDE4'ün domuz ve insan mesane boynunda varlığı gösterilmiş olup PDE4 inhibitörü rolipramın PDE5 inhibitörlerinden daha potent olarak düz kas relaksasyonu yaptığı ortaya konulmuştur. Yine domuzda, rolipramın ortaya çıkardığı relaksasyonların BKCa ve IKCa'ı içeren kanal aktivasyonu ve Ca desensitizasyonu ile ilişkili mekanizmalar aracılığı ile olduğu gösterilmiştir. Bu relaksasyonların bir kısmının ise mesane boynundaki sinirlerden NO ve H₂S salınımı desteği ile olduğu gösterilmiştir.

Çeviri

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Üroloji Anabilim Dalı

Başlangıç PDE-5 inhibitörü tedavisine uyum: Erektile disfonksiyonlu hastalarda günde bir tadalafil, ihtiyaç durumunda tadalafil ve ihtiyaç durumunda sildenafilin karşılaştırıldığı randomize açık-etiket çalışma

Buvat J, Büttner H, Hatzimouratidis K, et al.

The Journal of Sexual Medicine 2013; 10: 1592-602

Oral tip 5 fosfodiesteraz (PDE-5) inhibitörlerinin kullanımının etkisi ve güvenliği çeşitli yayınlarda çok iyi gösterilmiştir. Tatmin edici bir cinsel yaşamın başlaması için gerekli erektil fonksiyonun kazanılması önemli olduğu kadar tedavinin yüksek devamsızlık oranları rapor edilmiştir. Tedaviye başlayan hastalar bir takım olumsuzluklarla karşılaşabilirler bu da erken memnuniyetsizlik ve tedavinin kesilmesi ile sonuçlanır. Tadalafilin 36 saat etkinliği ve yarı ömrü sildenafil ve vardenafilden uzundur, böylece ilaç alımı ile seksüel aktivite arasındaki geçici sürenin kısıtlanmasının önüne geçilebilir. Tadalafilin günde bir defa (OaD) kullanımına müsaade eden farmakokinetiği ve iyi toleransı sayesinde seksüel özgüven, spontanlık ve zaman endişesi içeren bir takım psikososyal sonuçlarda önemli gelişim yapmıştır. OaD rejiminin sağladığı devamlı etkinlik çiftlerin cinsel yaşam kalitesini erektil disfonksiyon (ED) öncesi deneyimleriyle kıyaslayacak bir seviyeye getirebilmiştir.

Bu çalışma, daha önce PDE-5 inhibitörü kullanmayan hastalarda günde bir defa (OaD) ve ihtiyaç halinde (PRN) kullanılmış tadalafil ve PRN kullanılmış sildenafil tedavilerinin kesilme zamanlarının karşılaştırılması ile hastaların başlangıç tedavisine olan uyumunu değerlendiren ilk prospektif, randomize çalışmadır.

Toplam 770 hasta, 4 haftalık tedavisiz periyotta değerlendirilmiş bazal değerler oluşturulmuş (IIEF) ve sonrasında 1:1:1 şeklinde tadalafil 5 mg OaD:257, tadalafil 10 mg PRN:252 ve Sildenafil 50 mg PRN:261 randomize edilmiştir. Toplam 24 haftalık tedavi periyodu boyunca hastalar 4±1, 8±1, 16±2, 24±2 haftalık periyodlar şeklinde izlenmiştir. İlk 4 hafta doz ayarı yapılmış (Tadalafil OaD:2,5/5 mg, PRN: 10/20 mg; Sildenafil PRN 25, 50, 100 mg). Hastalara 8. haftada stabil dozlarda kalıp kalmadıkları sorulmuş. Sonrasında hastalar doz aralığında ya da tedaviler arasında geçişte serbest bırakılmış. Toplam 339 (%44) hasta çalışmaya başladığı ilk tedaviyle tamamlamışken 323 (%42) hasta tedaviyi değiştirmiştir. Sildenafil grubunda çalışmayı bırakma oranı ve tedavi değişikliği yüksek orana sahipmiş.

İlk olarak herhangi bir sebepten dolayı randomize tedar

vi (RT) devamlılığını bırakma zamanı hesaplanmış bu süre RT başladığı günden tedavi değişikliği ya da tedavi kesme zamanına kadar geçen günler hesaplanarak yapılmış. İkinci olarak ise kimin tedaviyi kestiği, tedavi değişikliği yaptığını, değişim paternini ve sebepleri değerlendirilmiş. Zaman endişesi, dozaj seçimi, cinsel doyum, tedavi tolerabilitesi, ilişki sayısı ve ereksiyon sertliğinin tatmini tedavi seçimindeki en önemli faktörler olarak değerlendirilmiş.

Başlangıç PDE-5i tedavisini bırakana kadar olan süreç tedavi uyumu olarak değerlendirilmiş. Bu süre tadalafil grubunda sildenafil göre daha uzundur. Tadalafil grubunda ise kendi içinde PRN grubunda daha uzundur. Tadalafil ile tedavi ilişkide kendine güven, zaman endişesi ve spontanlık bakımından kısa etkili sildenafil nazaran daha iyi düzelme sağlamıştır. Her grupta tedavi kesilmesinin en sık nedenleri, sert ereksiyon için yeterli etkinliğin sağlanmaması, tedaviye bağımlı bir cinsel hayat istenmemesi, yeterli etkinliğin olmaması, "tedavi benim cinsel hayatımı kontrol ediyor" hissi, kısa ilişki aralığına sebebiyet veren zaman kısıtlaması şeklinde sıralanmıştır. Tadalafil grubunda %50'den fazla hasta başlangıç tedavisinde kalmıştır (OaD: %53,3, PRN: %65,2). Tedavi geçişleri ise tadalafil grubundan yine farklı bir tadalafil grubuna geçiş, sildenafil grubunda yine tadalafil geçiş olarak gerçekleşmiştir. Gruplar arası etkinliğin karşılaştırılması her grupta eşit (IIEF-EF, SEP3) saptanmış, her üç grupta da doz aşımı haricindeki yan etki profili ve buna bağımlı tedavi sonlanması arasında fark yoktur.

Sonuç olarak şu söylenebilir: Tedaviye uyum, hastaların ve çiftlerin özel ihtiyaçları ve doz rejimi ya da farklı etki çerçevesi gibi ayrı ayrı ilaç özelliklerinden etkilenir. ED tedavisinde başlangıçta hasta ve çift için uygun tedaviyi sunmak, tedavi uyumunun ve hasta sonuçlarının gelişimi için önemlidir.

Çeviri

Dr. Arif Özkan, Doç. Dr. Memduh Aydın

GOP Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Tip 2 diyabetes mellituslu ratlarda erektil işlev için androjen replasman tedavisinin nitrik oksitle ilişkili ve inflamatuvar faktörlerle değerlendirilmesi

Kataoka T, Hotta Y, Maeda Y, Kimura K.

J Sex Med 2014; 11: 920–929

Tip 2 diyabetes mellitus bir halk sağlığı sorunudur ve erektil disfonksiyon için risk faktörüdür. Tip 2 diyabetes mellitus androjen eksikliği ile de birliktedir. Erektil disfonksiyonlu, obez ve tip 2 diyabetes mellituslu hayvan modellerinde androjen replasmanı tedavisinin (ART) yararı konusunda çok az kanıt vardır. Tip 2 diyabetes mellitusa bağlı erektil disfonksiyonda ART'nin etkisininin altta yatan mekanizması net değildir. Bundan dolayı obez ve tip 2 diyabetes mellituslu hayvanlarda ART'nin erektil disfonksiyona etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada obezite, tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik bozukluk olan “Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty” (OLETF) ratları ve “Long-Evans Tokushima Otsuka” (LETO) ratları kullanıldı. Ratlar, LETO (n=16), OLETF (n=17) ve androjen replasman tedavisi (ART) (n=14) olmak üzere üç gruba ayrıldı. ART grubunda, OLETF ratları 5 hafta subkütan testosteron propionat (3 mg/kg/gün) ile tedavi edildiler. LETO ve OLETF ratlarına ise sadece etken madde içermeyen taşıyıcı verildi.

Çalışmanın sonunda biyo yararlanılabilir testosteron, kan şekeri, Hemogloblin A1c (HbA1c), total kolesterol, trigliserid ve asimetrik dimetilarginin (nitrik oksid sentetaz inhibitörü) tayini yapıldı. Erektil işlev, kavernoza sinirinin elektriksel uyarımı sonrası intrakavernoza basıncın (İKB) ortalama arteriyel basınca (OAB) oranı ölçülerek ve korpus kavernoza sinirinin endotelial işlevi, isometrik gerilme çalışması (asetil kolin ve sodyum nitroprusid) ile değerlendirildi. Endotelial nitrik oksid sentetaz (eNOS), “inducible” nitrik oksid sentetaz (iNOS), gliseraldehid-3 fosfat dehidrogenaz, sirtuin-1 (Sirt-1), interlekin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) mRNA sunumları polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak saptandı. Korpus kavernoza sinirinin histolojik değerlendirmesi (düz kas ve kollajen miktarı) Masson's trikrom boyanması ile yapıldı.

OLETF grubunun vücut ağırlığı, kan şekeri, HbA1c ve total kolesterol seviyeleri LETO grubundan yüksek; penis ağırlığı, testis ağırlığı, biyo yararlanılabilir testosteron seviyeleri ise düşüktü. ART'nin vücut ağırlığı ve kan şekeri üzerine etkisi bulunamadı. Ancak HbA1c ve total kolesterol seviyelerini düşürdü, biyo yararlanılabilir testosteron seviyelerini ve penis ağırlığını artırdı.

OLETF grubunda, İKB LETO grubundan düşüktü. Testosteron tedavisi ART grubunda İKB'ı artırmıştı. İKB/OAB oranı OLETF grubunda LETO grubundan düşüktü ($p<0.01$). Ayrıca İKB/OAB oranı ART grubunda OLETF grubundan yüksekti ($p<0.01$). Asetilkoline yanıt OLETF grubunda LETO grubundan zayıftı ($p<0.01$). ART grubunda OLETF grubundan güçlüydü ($p<0.01$). SNP'ye yanıt ise sadece yüksek dozda OLETF grubunda LETO grubundan zayıf ($p<0.01$) ve ART grubunda OLETF grubundan güçlüydü ($p<0.01$). Düz kas/kollajen oranı, OLETF grubunda LETO grubundan düşüktü ($p<0.05$). Bu oran ART grubunda OLETF grubundan yüksekti ($p<0.01$). OLETF grubunda eNOS ($p<0.07$) ve Sirt-1 ($p<0.05$) mRNA sunumu azalmış ve iNOS, IL-6 ve TNF- α mRNA sunumu artmıştı ($p<0.05$). ART grubunda, eNOS ve Sirt 1 mRNA sunumu artmış ($p<0.05$); iNOS, IL-6 ve TNF- α mRNA sunumu azalmıştı ($p<0.05$). OLETF grubunda, asimetrik dimetilarginin seviyesi LETO ve ART gruplarından yüksekti ($p<0.05$).

ART obez, tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik bozukluğu olan ratlarda inflamasyonu baskılamış ve endotelial ve erektil işlevleri iyileştirmiştir. ART, tip 2 diyabetes mellitusa bağlı erektil disfonksiyonda potansiyel erektil disfonksiyon tedavi metodu olarak düşünülebilir.

Çeviri

Doç. Dr. Fatih Tarhan

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

Şişirilebilir penil protez implantasyonunda rezervuar yerleştirilme yeri hakkında retrospektif çalışma

Doron SS, Bruce BG, Paul EP.

The Journal of Sexual Medicine 2014; 11: 605-612

Son 40 yıldır erektil disfonksiyonu (ED) olan erkekler için şişirilebilir penil protezler (IPP) başarılı bir tedavi opsiyonu olmuştur. Geleneksel olarak rezervuar prevezikal ya da retroperitoneal boşluklara yerleştirilir. Komplikasyonlar nadir olmasına rağmen ciddi organ veya vasküler yaralanmalar gözlenebilir. Bu komplikasyonları minimize etmek için alternatif rezervuar yerleştirme yerleri tanımlanmıştır. Son yıllarda penil protez cerrahisi ile ilgilenen cerrahlar hasta güvenliği için rezervuarın değişik bir lokasyona (retzius boşluğundan farklı) yerleştirilmesinin daha avantajlı olduğuna inanırlar.

Bu çalışma implant hastalarında rezervuarın ilk kez transvers fasyanın arkasına (PTF) yerleştirildiği tek cerrah tarafından yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Anatomik problemleri olan hastalarda ise rezervuar yerleştirilmesi transvers fasyanın önüne (ATF) yapılmıştır. Her iki grup karşılaştırmış hastalara sorular sorulmuş komplikasyonlar not edilmiştir. Bu çalışma sonunda geleneksel olarak rezervuar konulan yerin farklı şekilde önerilebileceği sorgulanmıştır.

Ocak 2002 ile Aralık 2012 arasında 2687 erkek hasta-ya infrapubik insizyonla IPP yapılmış. Hastaların %83'ünde rezervuar PTF boşluğuna yerleştirilmiş. Kalan %17 hastada anatomik problemler sebebi ile ATF boşluğuna yerleştirilmiştir. İkinci gruba rezervuarın şişliğini görebilecekleri ya da elle şişlik hissedebilecekleri bilgisi verilmiş olup bu grup genellikle geçirilmiş pelvik cerrahi hikayesi olan hastalardan seçilmiştir (RRP %82, Kolon cerrahisi %11, Aorto-femoral bypass %7, sistektomi, herniorafi). Tüm hastalarda Coloplast Titan marka penil protez kullanılmıştır. 2010 yılında Coloplast 'Cloverleaf Rezervuar'ı tanıttı. Bu rezervuar içi boşaldığı zaman tamamen düzleşir şişirildiğinde ise silindirik bir şekil alır. Hastalarda genellikle 125cc rezervuarlar kullanılmış, bunlar 70cc ile 85cc salinle şişirilmiş. Daha az sıklıkla 60 cc rezervuar kullanıldığında ise bunlarda 40-50cc ile şişirilmiş. Daha önceden IPP ameliyatı olan hastalar bu çalışmanın dışında bırakılmış. Her iki grup için

ameliyattan önce pelvik cerrahi öyküsü ve bu cerrahi esnasında herhangi bir komplikasyon yaşanıp yaşanmadığı hakkında bilgi toplanmış. Hastalar ameliyattan sonra 24 ay boyunca takip edilmiştir.

Hem ATF hemde PTF tekniklerinde rezervuar yerleştirilmesinin ilk aşamaları benzermiş. Mesane bir kateter yardımı ile ya da hasta işteterek boşaltılmış. İnfrapubik transvers insizyon yapılarak silindirler yerleştirilmiş. Pubik tuberkül yol göstericiliği ile parmak eksternal inguinal halkaya sokulmuş ve 80 mm boyutlarında kapalı nazal spekulum parmağın ventral yüzünden kaydırılarak halkaya yerleştirilmiş.

PTF Rezervuar Yerleştirilmesi: Daha önce pelvik majör cerrahi geçirmeyen erkekler için spekulumun handle ucu transvers fasyayı perfore etmek için aşağı şekle getirilmiş, daha sonra handle çevrilmiş ve spekulum ucunun oryantasyonu sefale doğru değiştirilmiştir. Potansiyel bir boşluk yaratmak için nazal spekulumun kolları aralanmış, havası alınan rezervuar ayrılmış olan kolların arasından yerleştirilmiştir. Mekanizmanın kapalı kalmasına özen gösterilmiş, mekanik darlıklar ve kinkler oluşmaması için önlem alınmıştır.

ATF Rezervuar Yerleştirilmesi: Önemli pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda nazal spekulumun eksternal halkadan geçirilme aşamasından sonra spekulum zorlanarak sefale doğru çevrilmiş. Böylece transvers fasya delinmeden inguinal kanalın arka duvarı delinmiştir. Spekulum kolları uzunluğunca ilerletilmiş ve böylece spekulum rektus abdominis kasının arkasına yatırılmıştır. Kollar aralanmış, abdominal duvar kasları yükseltilmiş ve kolların arasından ilerletilecek şekilde rezervuar için bir boşluk yaratılmıştır. Hem ATF hem de PTF teknikleri ile Cloverleaf rezervuarı havası boşaltılmak sureti ile laterale yerleştirilip açılarak "fincan" şekline getirilmiştir. Bu manevra rezervuarın açılmasını ve yeni yaratılan submusküler tünele yayılmasını sağlamıştır. Küçük pediatrik Yankauer ucu fincan şeklin-

deki rezervuarın altına yerleştirildikten sonra rezervuar sonuna kadar açılarak spekulumun kolları arasından sefale doğru itilmesi sağlanmıştır.

Özet olarak periton, transvers fasya ve vital dokular ATF tekniğinde rezervuarın arkasında kalmıştır. Bununla birlikte PTF tekniğinde sadece periton rezervuarın arkasında kalmıştır. Yeni tekniklerin önerilebilir olup olmadığını anlamak için hastalarda ATF ve PTF rezervuar yerleştirilmesinin sonuçları karşılaştırılmış, hastaların demografik bilgileri perioperatif bilgiler ve post operatif vizit bilgileri toplanıp analiz edilmiştir. Tüm hastalar için 1, 3, 6, 12 ve 24. aylarda kontroller yapılmıştır.

Toplam 2239 erkekte rezervuar PTFye yerleştirilmiştir. Rezervuar implantasyonu sırasında iki hastada nazal spekulum yerleştirilmesi sırasında mesane perforasyonu oluşmuştur. Mesane laserasyonu fark edildiğinde rezervuar kontrlateral tarafa yerleştirilmiş ve 7 gün Foley katater tutulmuştur. İki hastada erken postoperatif devamlı öksürük sonucu rezervuar herniasyonu oluşmuş. Bu hastalarda rezervuarın doğru yerine yerleştirilmesi için aynı insizyondan revizyon cerrahisi gerekmiştir. Toplam 21 hastada ise protez enfeksiyonu nedeniyle rezervuar çıkarılmıştır.

ATF grubunda 447 hastadan ikisinde ele gelen rezervuar sebebi ile elektif revizyon cerrahisine ihtiyaç duyulmuştur. On beş olguda erken postoperatif dönemde hastalar rezervuarı hissettiklerinden yakınmışlar ancak takip eden

6 ayda bu şikayetler kaybolmuştur. Altı hastada inguinal kanal içerisine rezervuar herniasyonu izlenmiş, bu hastalarda rezervuarı abdominal duvar içerisinde daha yükseğe yerleştirmek için ek cerrahiye ihtiyaç duyulmuştur. Diğer 6 hastada ise enfeksiyon sonucu IPP çıkarılmıştır.

Enfekte implantlar her iki grupta da ek insizyona ihtiyaç duyulmadan eski kesi hatlarından çıkarılmıştır. Her iki grup komplikasyon oranları açısından karşılaştırıldığında sadece rezervuar herniasyonu anlamlı olarak farklı bulunmuştur (%1.34 ATF için, %0.09 PTF için).

Çalışmada IPP rezervuarı için ATF yerleştirilmesi geleneksel retroperitoneal rezervuar yerleştirilmesinin katastrofik komplikasyonlarından kaçınılması açısından görece olarak daha basit bir teknik olarak sunulmuştur. ATF yerleştirilmesi, geçirilmiş cerrahiye bağlı risk faktörleri olan hastalara önerilirken PTF yerleştirilmesi pelvik cerrahi geçirmeyen hastalarda önerilebilir bulunmuştur. ATF tekniğinin kullanılmasında palpable veya inguinal herniasyon oluşma riski olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak yazarlar, rezervuar şişliği ve herniasyonu kabul edilebilir sınıra çekerek tüm İPP hastalarına prosedürün önerilebileceğini bildirmişlerdir.

Çeviri

Dr. Arif Kalkanlı, Doç. Dr. Memduh Aydın

GOP Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Serum ürik asiti erektil disfonksiyon riskini predikte etmektedir

Salem S, Mehrsai A, Heydari R, Pourmand G.
J Sex Med 2014; 11: 1118-24.

Yeterli bir cinsel aktivite için gerekli olan ereksiyonun sağlanamaması olarak adlandırılan erektil disfonksiyon (ED) oldukça önemli bir sağlık sorunudur. Yıllık olarak erkek popülasyonunun %15'ini etkilemektedir. Günümüzde psikojenikten ziyade vasküler etiyolojinin ED gelişiminde ağırlık kazandığı bilinmektedir. Erektil disfonksiyon, kardiyovasküler hastalıklarla benzer risk faktörlerini paylaşmakla kalmaz aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için prediktif rol de oynamaktadır. Hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), hiperkolesterolemi, obezite ve yaşlanma endotelial disfonksiyon ve sonuçta da bütün vasküler yataklarda bozukluğa yol açmaktadır. Serum ürik asit düzeyi, endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olup kardiyovasküler hastalıklarda risk öngörmede öne çıkmaya başlamıştır. Bununla birlikte hiperüriseminin ED ile olan ilişkisi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Sunulan bu çalışmada 251'i yeni tanı konulmuş ED'li olgular, yaş ile eşleştirilmiş 252 kontrol olgusu ile karşılaştırılmıştır. Daha önce pelvik cerrahi ya da travma geçirmiş olgular, hepatik ya da renal hastalık ile psikiyatrik bozukluğu olanlar, diyabetes mellitus hariç endokrin bozukluklara sahip hastalar, kanser hastaları, terminal kardiyak hastalıkları olanlar ile genitoüriner sistemle ilişkili olabilecek diğer morbid durumu olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Bütün olgular, serum ürik asit seviyeleri, yaş, sigara içimi, lipid profili, hipertansiyon, obezite ve DM gibi potansiyel risk faktörleri açısından incelenmiştir. Erektil disfonksiyon, IIEF-5 formu ile değerlendirilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun ortalama yaşları sırasıyla 45.2 ± 10.1 yıl ve 45.1 ± 8.4 yıl olarak saptanmıştır ($p=0.85$). Olguların %41.8'inde hafif, %33.1'inde hafif-orta, %17.9'unda orta ve %7.2'sinde de şiddetli ED saptanmış olup ED süresi 31.85 ± 19.41 ay olarak belirtilmiştir. Ortalama serum ürik asit seviyeleri ED

olan ve olmayan gruplarda sırasıyla 6.12 ± 1.55 mg/dL ve 4.97 ± 1.09 mg/dL olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Serum ürik asit seviyesindeki 1 mg/dL artış ED riskini iki kat artırmıştır. Yine ED'nin derecesi ile serum ürik asit seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Ürik asit insanlarda, pürin metabolizmasının son ürünüdür ve kandaki seviyesi diyetle alım, vücuttaki hücre döngüsü ve renal ekskresyonla ilişkilidir. Serum ürik asit seviyesinin kardiyovasküler hastalık patogenezindeki rolü klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Ürik asit, endotelial ve vasküler düz kaslarda nitrik oksit (NO) seviyesini düşürmektedir. Bunu da doğrudan tüketim, arjinaz aktivitesi ve oksidatif stresi artırarak yapmaktadır. Bilindiği üzere düşük NO seviyeleri insülin rezistansını artırır. İnsülin ise normal fonksiyon için NO gereksinimine ihtiyaç duymaktadır. Hücre içi yüksek ürik asit düzeyleri vasküler endotelial ve düz kas hücrelerinde oksidatif strese neden olmaktadır. Ürik asit ayrıca, vasküler düz kaslarda proliferasyona neden olarak mikrovasküler hastalığa yol açar. Ürik asit aynı zamanda inflamatuvar yollar ile kemokinleri artırır. Çalışmalarda, serum ürik asit seviyelerinin şiddetli koroner hastalığı olanlarda kardiyovasküler patolojiler için bağımsız prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. ED'nin subklinik sistemik vasküler hastalığın erken bulgusu olduğu kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, sunulan bu çalışmada, araştırmacılar serum ürik asit seviyelerinin ED oluşumunda bağımsız prediktif faktör olması nedeniyle pratikte kullanılabileceğini belirtmektedirler.

Çeviri

Prof. Dr. Fikret Erdemir

**Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı**

Remisyondaki şizofren erkeklerde seksüel fonksiyon bozukluğu

Kheng Yee O, Muhd Ramli ER, Che Ismail H.
Journal of Sexual Medicine 2014; 11: 956-965.

Şizofreni hastalarında cinsel fonksiyon bozukluğu (CFB) siktir fakat literatürde bu konu hakkında bilgi çok azdır. Ayrıca bazı kültürel bariyerler ve klinisyenlere güvende azlık bu hasta grubunda CFB'nun doktorla daha paylaşılmasına ve dolayısı ile hayat kalitesinin etkilenmesine yol açabilir. Diğer bir yandan, klinisyenler bu hasta grubunda CFB ile ilgilenmeyi ihmal edebilirler. Çoğu şizofreni hastası, CFB'yi medikal tedavinin diğer yan etkilerinden daha yıkıcı olarak tarif etmektedir ve bu hastalar bu durumlarını kendiliğinden doktorlarına bildirmeyecektir. Klinisyenlerin uyanık davranması ve bunu sezmesi önemlidir. Bu çalışmada şizofreni hastalarında CFB prevalansı ve etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Kesitsel karakterdeki çalışma, psikiyatri polikliniğine 7 aylık sürede başvuran remisyonda 111 erkek şizofreni hastasını içermektedir. Bu hastalara tanı DSM-IV'e göre konuldu ve bu hastalar en az 6 aylık remisyonda olup "Pozitif ve negatif sendrom skalası (PNSS)"sında 3 ve daha az olanlardı. On beş soruyu içeren uluslararası ereksiyon indeksinin Malezya versiyonu (Malay-IIEF-15) tüm hastalara dolduruldu. CFB prevalansı ve bununla ilgili faktörler araştırıldı.

Hastaların ortalama yaşı 37,8 idi ve ortalama 24,2 yaşında şizofreni tanısı konulmuşlardı. Ortalama 13,5 yıldır takipteydiler. Partnerlerinin ortalama yaşı 41,1'di. Yüz on bir hastanın (82 Malezyalı, 20'si Çinli, 9'u Hint asıllı) yaklaşık %50'sinde CFB mevcudiyeti tespit edildi. Bu hastalardan 76'si evli değildi ve seks partneri de yoktu. CFB'nun bileşenlerinden de (erektile fonksiyon, orgazmik fonksiyon, şehvet, ilişki memnuniyeti, toplam memnuniyet) en fazla orgazmik disfonksiyonun etkilendiği ve cinsel birliktelikteki memnuniyetsizlikler belirlendi. Toplamda orgazmik disfonksiyon %78,4 idi. Ek olarak orgazmik disfonksiyonun eğitim düzeyi ve ırk (Çinlilerin Malezyaylılardan daha düşük risk altında olduğu) ile istatistik anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edildi. Yüksek pozitif PNSS skorunun orgazmik disfonksiyon için koruyucu bir faktör olduğu görüldü. Bunların yanında, depresyon anksiyete, vücut kitle

indeksi ve bel çevresinin CFB ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Malezyalı erkek şizofreni hastalarında orgazmik disfonksiyonun yüksek görülme nedenleri; toplumsal davranış şekilleri, kültür ve sünnet olarak sıralanabilir. Ayrıca bu çalışmadaki yüksek eğitim seviyesine sahip hastalar sayıca fazla idi, aynı zamanda çoğu bekar ve partneri de yoktu. Bu bağlamda eğitim düzeyi ve orgazmik fonksiyon bozukluğu hakkındaki analiz net bir anlamlılık taşımayabilir. Bu çalışmada hasta grubunun karakteristiklerinden kaynaklanan algı bozuklukları söz konusu olabilir. PNSS pozitif skoru orgazmik disfonksiyon için koruyucu bir faktör olarak belirlendi. Bu durum, hastaların ilaçlarını tam olarak kullanmadığı ve/veya önceki psikotik semptomlarına bağlı olabilir. Yine de, tedavi altındaki şizofren erkek hastalarda orgazmik fonksiyon bozukluğu %16 olarak saptandı. Hastaların şizofreni için verilen tedaviye ne kadar bağlı oldukları belirlenemedi. Fakat remisyondaki hastaların bu çalışmaya alınması ile ilaca bağlılığın daha fazla olması ve diğer psikotik semptomların daha az olmasının ön görülmesini sağlayabilir.

Bu çalışmadaki kısıtlayıcı faktörler sırasıyla analiz şekli, şizofrenideki hastaların çalışmaya dahil edilmesi, kontrol grubunun olmaması şeklinde sıralanabilir. Analiz şekli tam olarak neden sonuçları ilişkisini içermeyebilir. Sadece CFB ile ilişkili faktörlerin tespitine çalışılmıştır. Çalışma grubundaki hastaların hepsinin partnerlerinin olmaması da bir takım sorulara farklı yanıtlar vermelerine yol açmış olabilir.

Sonuç olarak, remisyondaki erkek şizofreni hastalarında CFB siktir. Sadece orgazmik fonksiyon bozukluğu ırk, eğitim ve PANSS-pozitif skoru ile ilişkili bulunmuştur. Tüm kısıtlayıcı faktörlere rağmen, şizofrenik hastalarda, hastalık ile CFB ilişkisi gösterilmiştir.

Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Yiğit Akın

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Erkeklerde genital siğile bağlı seksüel disfonksiyonu araştıran prospektif kesitsel çalışma

Küçükünal A, Kıvanç İ, Mercan S.

The Journal of Sexual Medicine 2013; 10: 1585-1591

Seksüel disfonksiyon her kültürden her yaş ve etnisitiden gelen erkekler arasında sıklıkla görülür. Çeşitli medikal, psikolojik ve yaşam tarzı faktörleri etiolojide suçlanan faktörlerdir. Seksüel disfonksiyon sonucu yaşam kalitesi ve insanlar arası ilişkilerde negatif etkiler ortaya çıkabilmektedir. Erkek seksüel disfonksiyonu için olası altta yatan organik ve psikolojik faktörlerin araştırılmasında son yıllarda büyük ilerleme sağlanmıştır.

Çoğu çalışmalar kadınlar üzerine yoğunlaşmıştır çünkü HPV enfeksiyonları ile rahim ağzı kanserleri arasında ilişki vardır. Fakat tüm dünyada erkeklerde yılda yaklaşık üç ila dört milyon yeni genital siğil vakası görülür ve hem erkeklerdeki hastalık için hem de kadınlara bulaşma riski açısından önemli bir endişe kaynağıdır. Erkeklerde görülen genital siğiller genellikle HPV'nin nadiren karsinojenik tipleri olmasına ve hayatı tehdit etmemesine rağmen yüksek morbidite (psikolojik etkiler, psikososyal bir kusur, psikoseksüel disfonksiyon ve düşük yaşam kalitesi) ile ilişkilidir. Genital siğillerin psikolojik etkileri fiziksel etkilerinden daha büyük bir problemdir; anogenital siğilleri olan insanlar anksiyete, depresyon ve seksüel zorluklarla karşılaşabilirler. Literatürde seksüel yolla bulaşan enfeksiyonların psikiyatrik problemlere ve seksüel disfonksiyona neden olabilecekleri rapor edilmiştir. Halen sadece birkaç çalışmada genital siğillerin psikoseksüel etkisi araştırılmıştır. Bildiğimiz kadarı ile genital siğiller ve erkek seksüel disfonksiyonu arasındaki korelasyon daha önceki çalışmalarda ispatlanamamıştır.

Bu çalışmanın amacı iki hipotezi test etmek olarak bildirilmiştir ki bunlar, I - genital siğillere bağlı erkek hastalarda ortaya çıkan seksüel disfonksiyon ve (II) eğer erkek hastalarda seksüel disfonksiyon ortaya çıkmışsa, bunun depresyon veya anksiyete ile olabilecek ilişkisi.

Çalışmaya 187 erkek katılımcı alınmış bunlardan 116'sı genital siğili olan hasta grubunu oluşturmuş ve 71 sağlıklı gönüllü de kontrol grubuna dâhil edilmiştir (gönüllüler

hastane personeli veya hastalarla birlikte gelen yakınlarından seçilmiş).

Her iki grup katılımcılar için dışlanma kriterleri: ek psikiyatrik rahatsızlığın olması ve/veya katılımcıların şu hastalıklardan birine sahip olması; endokrin, müsküler, nörolojik, kardiyovasküler, renal hastalıklar veya hipogonadizm; geçirilmiş pelvik ya da abdominal cerrahi; sigara kullanımı, seksüel fonsiyonu etkileyen ilaç kullanımı; dermatolojik rahatsızlığın ortaya çıkmasından önce herhangi bir seksüel rahatsızlığın bulunması. Kontrol grubu için dışlanma kriterleri herhangi bir dermatolojik rahatsızlığın bulunması olarak belirlenmiştir. Sosyodemografik bilgi: yaş, eğitim durumu, medeni hal, iş, cinsel geçmişi ve şimdiki cinsel aktivitesi (hastanın ilk cinsel ilişki yaşı, halen sabit cinsel partnerinin mevcudiyeti), bununla birlikte partnerinde seksüel, fiziksel ve psikolojik problemin mevcudiyeti sorgulanmış ve dermatolojik bulgular kaydedilmiştir. İstatistiksel olarak grupların homojenliği karşılaştırılmış ve 3 tane onaylanmış sorgu-ASEX (Arizona seksüel deneyim skalası), BDI (Beck depresyon envanteri) ve BAI (Beck Anksiyete envanteri)-katılımcıların seksüel sağlığını belirlemek için kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grubunda yaş, eğitim, medeni durum, iş, ilk cinsel ilişki yaşı, seksüel partner mevcudiyeti ve cinsel partnerinde seksüel, fiziksel ve psikolojik problem mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. Hastaların ve kontrol grubunun ortalama yaşı sırası ile 32.25±9.8 ve 29.89±6.51 dir. Çalışma grupları için vajinal penetrasyon, cinsel istek, orgazma ulaşma yeteneği ve orgazmdan duyulan hazzı içeren Asex total ve subtotal skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde birbirinden farklı bulunmuş, hasta grubunda skorlar kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (P=0.000). BDI ve BAI skorları da hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (P=0.000<0.001). Seksüel disfonksiyon, anksiyete ve

depresyon hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir.

Bu sonuçlar göstermiştir ki genital siğillerin seksüel disfonksiyon, depresyon ve anksiyete ile anlamlı ilişkisi vardır. Genital Siğiller ASEX skorlarını psikolojik alanda ne-

gatif etkiler ve bozuk ASEX skorları BAI ve BDI skorlarında düşüğe sebep olur.

Çeviri

Dr. Arif Kalkanlı, Doç. Dr. Memduh Aydın

GOP Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

HIV enfeksiyonunun erkek fertilitesi üzerine etkileri

Doç. Dr. Sadık Görür, Dr. Çağdaş Çekiç

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri HIV/AIDS Programı (UNAIDS - Joint United Nations Program on HIV/AIDS) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünyada 33.4 milyon kişinin Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromuna (AIDS) yol açan bir patojen olan İnsan İmmün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olduğunu bildirmiştir. Bu olguların 1.4 milyonunun Kuzey Amerika'da yaşadığı ve her yıl 55.000 yeni olgunun bu sayıya eklendiği tahmin edilmektedir (1). Son yıllarda HIV enfeksiyonunun tedavisinde modern anti-retroviral ajanların kullanıma girmesi ile önemli başarılar elde edilmiş ve bu sayede HIV enfeksiyonu kronik bir hastalık halini alarak olguların uzun süre yaşayabilmesi mümkün hale gelmiştir. HIV enfeksiyonunun tedavisinde elde edilen bu başarılı sonuçlar olguların yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini artırmış ve buna bağlı olarak diğer birçok konuda olduğu gibi fertilité konusunda da daha istekli olmalarına yol açmıştır (2).

HIV ile enfekte olguların fertilizasyonu konusunda üç ana problem öne çıkmaktadır. Bunlar çiftlerin seksüel endişeleri, hasta anneden çocuğa enfeksiyonun transmisyonu ve enfeksiyona sekonder erkek üreme sisteminde meydana gelen bir takım değişikliklerdir. Seksüel endişeler hastalığın cinsel ilişki ile geçme riski nedeniyle daha çok serodiskordant (eşlerden birinin HIV [+] diğerinin ise HIV [-] olması hali) veya potansiyel olarak farklı ilaç rezistansı profili olan çiftlerde görülmektedir. Enfeksiyonun HIV ile enfekte anneden çocuğa transmisyonu neticesinde de olguların %7.5'ini maalesef çocuk popülasyon oluşturmakta ve bunların %90'ı Afrika'nın Sub-Saharan bölgesinde yaşamaktadır (3). Neyse ki, yeni protokoller ve algoritmalar ile HIV enfeksiyonunun anneden çocuğa transmisyon riski %1'in altına inmiştir (4). HIV ile enfekte erkeklerde de enfeksiyona sekonder meydana gelen bir takım genito-üriner sistem patolojileri nedeniyle fertilité konusunda sıkıntılar olabilmekte ve olguların paternitesi konusunda güçlükler yaşanabilmektedir.

Bu derlemede, HIV enfeksiyonunun erkek fertilitesi üzerine olan etkileri ele alınarak, konunun daha iyi anlaşılabilmesi açısından önce HIV/AIDS enfeksiyonunun fizyopatolojisi ve üriner sistem üzerine olan etkileri hakkında kısa bir bilgi verilmiş ve daha sonra HIV/AIDS enfeksiyonunun erkek fertilitesi üzerine olan etkileri 3 alt başlık altında incelenmiş ve güncel literatür bilgisi ışığında irdelenmiştir.

HIV/AIDS enfeksiyonu fizyopatolojisi ve üriner sistem üzerine olan etkileri

HIV virüsü CD4 lenfositlere bağlanarak hızlı bir şekilde çoğalır. Bu çoğalma sonrasında CD4 lenfositlerde fonksiyon kaybı, parçalanma ve sonuçta CD4 lenfositlerin sayısının azalması ile immün yetmezlik meydana gelir. İmmün fonksiyonların kaybı beraberinde enfeksiyonları getirir ve olgunun genel sağlık durumunda bozulmaya yol açar. Özellikle CD4 lenfosit sayısı 500/mm³'ten aşağı olan olgularda oportunistik enfeksiyon riski fazladır ve bu sayı 200/mm³'ten aşağıya indiğinde ise bu risk dramatik bir şekilde artar (5).

İmmün sistemde meydana gelen bu bozulmadan dolayı HIV/AIDS (+) olgularda diğer organ sistemlerinde olduğu gibi genitoüriner sistem enfeksiyonlarına da oldukça sık rastlanılmakta ve yaklaşık olarak %17 oranında görülmektedir (6) HIV/AIDS (+) popülasyondaki enfeksiyöz ajanlar genel olarak E. Coli, Enterobacter, Proteus, Klebsiella ve diğer gram negatif bakterilerdir. Bununla birlikte Pneumocystis carinii, Mikobakterium türleri, Candida ve Histoplazmosis gibî fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyon ve enfestasyonlar da yine HIV/AIDS (+) olgularda oldukça sık görülmektedir (7). Bu enfeksiyöz ajanların yol açtığı enfeksiyonlar genitoüriner sistemin belli bir organını tutmak yerine hemen her organında görülebilmekte ve yukarıda belirtilen enfeksiyöz ajanların neden olduğu pyelonefrit, sistit, prostatit, epididimo-orşit, uretrit ve genito-üriner sistem abselerine HIV/AIDS (-) popülasyona kıyasla ol-

dukça sık rastlanılmaktadır (7). Olgular enfeksiyona yol açan mikroorganizmanın tipine göre uygun antibiyotiklerle tedavi edilmeli ve tedavi sonrasında da uzun dönem profilaktik antibiyotik tedavisi altında tutulmalıdır.

Enfeksiyona bağlı etkiler

HIV (+) olgularda epididim ve/veya testis enfeksiyonu oldukça sık görülmekte ve bazen olguların hekime başvuru esnasındaki ana semptomu olabilmektedir (8). Olgular genellikle klasik epididim ve/veya testis ağrısı ile başvururlar. Fizik muayenede genellikle ağrılı ve şiş durumda olan epididim ve/veya testis palpe edilir. Beraberinde üretrit ve prostatit de görülebilir. Epididim ve testiste enfeksiyona yol açan ajanlar genel olarak yukarıda belirtilen mikroorganizmalarla benzer olmakla birlikte yapılan çalışmalarda Gonokok, Salmonella, Sitomegalovirüs, Adenovirus ve Toxoplasma gibi atipik patojenlerin de bu dokularda enfeksiyona neden olabileceği gösterilmiştir (9). Bu enfeksiyonlar kronik ve rekürren olma eğilimindedir.

HIV virüsünün germinal doku ve Sertoli hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin olduğu ve testis atrofisine yol açtığı bilinmektedir. Bununla birlikte, AIDS olgularında epididimdeki tübüler yapı içindeki obstrüksiyona sekonder meydana gelen değişiklikler oldukça sık görülmektedir. Bu değişikliklerin persistan inflamasyona bağlı olarak meydana geldiği düşünülmekte ve tübüler sekresyonların yetersiz drenajına neden olarak rekürren enfeksiyonlara yol açabilmektedir (10). Özellikle Salmonella'nın üriner sistemden eradikasyonunun zor olması ve olguları hızlı bir şekilde sepsise sokması nedeniyle bu bakterinin izole edildiği olgularda yaşam boyu profilaktik antibiyotik kullanımı hayati bir öneme sahiptir ve kuraldır (11, 12). Epididimo-orşit'in standart tedavisinde kültür — antibiyogram testi sonucuna göre HIV/AIDS (+) olgulara 4 — 6 haftalık antibiyotik tedavisi verilir. Eğer kültür — antibiyogram sonucunda üreme olmaz ise 2 — 4 haftalık bir süre için doksisisiklin ve florokinolon tedavisi kombinasyonu verilmelidir (13). Tedavi sonrası olgular yeniden değerlendirilmelidir. Semptomlarda yeterince gerileme olmaz ise verilen tedavi süresi uzatılmalı ve testis absesinden şüphelenilerek skrotal ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Gerekli olgularda epididimektomi ve/veya orşiektomi tedavi seçenekleri arasındadır (8).

HIV/AIDS (+) olgularda epididim ve testisteki kronik enfeksiyon ve buna bağlı gelişen kronik inflamasyon so-

nucunda bu organların ultrastrüktürel yapısı bozulmaktadır. Testis kanlanmasıdaki bozulma neticesinde meydana gelen hipoksik durum da sperm üretimi üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Seminifer tübüllerde sperm üretimi azalmakta ve üretilen spermelerin morfolojisi de bozulmaktadır. Yine testis içindeki kronik inflamasyona sekonder fibrozis meydana gelmekte ve bu da üretilen spermin epididime ulaştırılması konusunda ciddi bir bariyer oluşturabilmektedir. Benzer durum epididim için de geçerlidir. Epididimde de kronik enfeksiyona ve inflamasyona sekonder bir takım yapısal değişiklikler meydana gelmekte ve bunun sonucunda sperm transferi bozulabilmektedir.

Fertilite üzerine olan etkileri

HIV/AIDS (+) erkek ve kadınlarda yaşam beklentisinin artması ile beraber fertilite istekleri de artmaktadır (14). Olguların fertilite istekleri üzerine sosyo-demografik yapının, sağlık durumunun ve hastalık ile ilgili psikososyal faktörlerin etki ettiği bilinmektedir (2). Yeni tedavi protokolleri ve algoritmalar ile HIV enfeksiyonunun anneden çocuğa geçme riski %1'in altına inmiştir (4). Bu protokoller sezer-yan doğumu ve yenidoğan bebeğe intrapartum dönemde antiviral ilaç infüzyonunu içermektedir. HIV (+) çiftler bu konuda bilgilendirildiğinde çocuk sahibi olma konusunda daha istekli davranmaktadırlar. Vietnam'da yapılan bir çalışma, anti-retroviral tedavinin (ART), HIV (+) çiftleri daha sağlıklı ebeveyn yapacakları yönünde bir düşünceye sevk ettiğini ve tedaviye uyumu kolaylaştırdığını ortaya koymuştur (15). Hindistan'da yaşayan kadınlarda ise, çocuk sahibi olma konusunda anneden çocuğa HIV geçişinin ve kullanılan ART'nin ana belirleyici faktörler olduğu gösterilmiştir (16). Güney Afrika bölgesinde ise, 12 aydan daha uzun süre ART kullanan kadınların daha az ilaç kullanan olgulara göre 3.5 kat fazla çocuk istediği saptanmıştır (17). Nijerya ve İsviçre'de HIV (+) kadınlar ART'ye başladıktan sonra çocuk sahibi olmak isterken, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise HIV (+) kadınlar ART'den bağımsız olarak kendini daha sağlıklı hissettiklerinde çocuk sahibi olmak istemektedirler (18-20).

HIV'nin anneden bebeğe geçişi çok düşük seviyelere indirilmiş olmasına rağmen, HIV virüsünün vajinal sekresyonda ve semende olduğu bilindiğinden dolayı bebeğe HIV transferini en aza indirmek için ex vivo gamet manipülasyonu protokollerinin uygulanması gerekmektedir (21, 22). Bu yaklaşımlar temelde serodiskordant çiftlere

uygulanmakla birlikte, eşlerin her ikisinin de HIV (+) olması fakat farklı ilaç rezistans durumlarının bulunması halinde de uygulanmaktadır. Tek başına sperm yıkama protokolü ile HIV virüsü barındırmayan sperm, HIV virüsü barındıran seminal sıvı ve diğer viral partikülleri barındıran hücrelerden uzaklaştırılarak olguların yaklaşık %95'inde virüs elimine edilebilmektedir (14). İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu ile in vitro fertilizasyon yöntemi kullanılarak da virüsün transfer edilmesi riski daha da fazla azaltılabilir. Bu güne kadar HIV (+) babalardan 3000'den fazla bebek herhangi bir serokonversiyon (HIV (-) iken HIV (+) olması hali) olmadan dünyaya gelmiştir (14).

HIV/AIDS (+) olguların çoğunda spermiyogram değerlerinde bozulma ve lökositospermi olduğu bilinmektedir (23). Sperm parametrelerindeki bu bozulmanın ve buna bağlı infertilitenin çoğunlukla testiküler atrofiye bağlı meydana geldiği düşünülmektedir. HIV (+) olgularda meydana gelen testis atrofisinin nedenleri arasında testisin HIV enfeksiyonu ile direkt tutulması, yukarıda da bahsettiğimiz gibi testiste oportunistik enfeksiyonların varlığı, hipotalamik-hipofizer gonadal aksdaki bozulma ve sistemik hastalıklar sayılabilir (24). HIV (+) olgularda görülen hipogonadizmin nedeninin ise düşük LH ve FSH düzeylerinin olduğu gösterilmiştir (25). Kronik testosteron tedavisi alan olgularda baskılanmış hipotalamik-hipofizer gonadal aks nedeniyle zaman içerisinde azospermi dahi gelişebilir (7). Bu konu ile ilgili 1998 yılında yapılan bir çalışmada, HIV (+) erkeklerde normal erkeklere göre ortalama semen hacminde, sperm konsantrasyonunda, motilitede, ileri ve hızlı sperm yüzdesinde ve morfolojide önemli bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, sperm parametrelerindeki bozulmanın CD4 sayısındaki azalma ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. (26).

HIV/AIDS enfeksiyonunun erkek üreme sisteminde yapmış olduğu bütün bu olumsuz etkilerin yanısıra HIV (+) kadın partnerinde de var olan fiziksel nedenler çiftlerin çocuk sahibi olma şansını azaltmaktadır. HIV (+) kadınlarda görülen temel sorunun düşük konsepsiyon oranları ile birlikte artmış gebelik kayıpları olduğu gösterilmiştir (27). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, HIV ile enfekte kadınlarda düşük konsepsiyon oranının ana nedeninin daha önceden geçirilmiş olan seksüel geçişli enfeksiyonlar ve pelvik inflamatuvar hastalıklara bağlı tubal disfonksiyon olduğu ve infertilite nedeniyle başvuran HIV (+) kadınların yaklaşık %40'ında bu problemin bulunduğu ortaya konmuştur (14).

Seksüel fonksiyonlar üzerine olan etkileri

HIV (+) erkeklerde seksüel problemler normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir ve AIDS olan ve/veya CD4 sayısı azalmış olan olgularda prevalansı daha da artmaktadır (7). Bu olgularda görülen seksüel disfonksiyonun ana nedenleri hipogonadizm, erektil disfonksiyon (ED), depresyon ve bunlara bağlı olarak gelişen libido kaybıdır. HIV enfeksiyonu ile birlikte meydana gelen çok sayıda organik problem hem erkek hem de kadın olgularda seksüel istek ve uyarılmadan sorumlu nörolojik, vasküler ve hormonal sistemleri olumsuz yönde etkileyebilmektedir (28-31). Bilimsel olarak kesin bir şekilde ortaya konamamış olsa da AIDS tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri gibi anti-retroviral tedavilerin de seksüel disfonksiyon için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (32-34).

HIV (+) erkeklerde seksüel problemlerin değerlendirilmesi ve tedavisi HIV (-) erkeklerle benzerdir. Seksüel problemlerin nedeninin bilinmesi uygun tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu olgularda seksüel disfonksiyona neden olan ED, prematür ejakülasyon, orgazmik bozukluklar ve diğer sebepler teşhis yöntemleri ile ortaya konmalı ve uygun tedavi planı ile tedavi edilmelidir. Bununla birlikte diyet, egzersiz, AIDS tedavisinde kullanılan ilacın değişimi ve stres yönetimi gibi yaşam stili değişiklikleri de olguya önerilebilir.

HIV (+) erkeklerde hipogonadizm %17 oranında görülmektedir ve ilerleyen yaş ve artmış vücut kitle indeksi ile birlikte bu duruma daha sık rastlanılmaktadır (25). Bu nedenle, azalmış libido şikâyeti olan erkeklerde sabah alınan kan örneğinde serum testosteron düzeyine bakılmalıdır (7). Semptomatik olgularda iki ayrı ölçümde serum testosteron konsantrasyonu <300 ng/dL'nin altında ise testosteron tedavisi seksüel isteğin yeniden oluşmasını sağlayabilir. Bu olgularda testosteron tedavisinin ED üzerine olan etkisi ise tartışmalıdır. HIV (+) erkeklerde hipogonadizm ve seksüel disfonksiyon arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiş olsa da, testosteron tedavisi ile seksüel fonksiyonlar dışındaki semptomlarda ve yaşam kalitesinde de bir iyileşme olduğu gözlenmiştir (25, 35).

HIV (+) olgularda meydana gelen ED'nin tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 enzim (PDE5) inhibitörlerinin veya diğer başka ilaçların kullanımı HIV enfeksiyonunun yayılma riski nedeniyle tartışmalıdır. Bu olgu grubunda PDE5 inhibitörlerinin kullanımının yüksek HIV serokonversi-

yonu riski taşıdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, buna zıt şekilde PDE5 inhibitörlerinin kondom kullanımına bağlı gelişebilecek ED'yi azaltacağı ve böylece daha güvenli cinsel ilişki kurulmasını sağlayabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (36-38). HIV (+) olgularda PDE5 inhibitörleri genel olarak güvenli bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, hepatik ve renal bozuklukların varlığında doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Orta veya ciddi hepatik disfonksiyonda ve ciddi renal disfonksiyonda PDE5 inhibitörleri en düşük dozla (ihtiyaç halinde kullanılmak üzere sildenafil için 25 mg, vardenafil ve tadalafil için 5 mg veya sürekli kullanımda tadalafil için 2.5 mg/gün) başlanmalı ve doz 2 kattan daha fazla artırılmamalıdır. Ritonavir ve saquinavir gibi proteaz inhibitörleri karaciğerde sitokrom CYP3A enzimini bloke ettiği için, bu ilaçları kullanan olgularda da PDE5 inhibitörleri mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve günlük doz sildenafil için 50 mg'ı, vardenafil ve tadalafil için 10 mg'ı ve sürekli kullanımda ise tadalafil için 2.5 mg'ı aşmamalıdır (7). Yine HIV (-) normal popülasyonda olduğu gibi bu ilaçlar da nitrat alan olgularda kontrendikedir. Alfa adrenerjik blokör kullanan olgularda ise her iki ilaç kullanımı arasında en az 4 saat olmalıdır. PDE5 inhibitörlerinin yetersiz veya başarısız olduğu durumda ise, HIV (+) olgulara ikinci basamak tedavi olarak seksüel danışmanlık/terapi, intrakavernozal enjeksiyon, vakum tümesans cihazları önerilebilir ve olgunun psikolojik durumu değerlendirildikten sonra penis protez implantasyonu uygulanabilir.

HIV (+) erkeklerde depresyon daha sık görülmektedir (39). Depresyon düşük libido ve ED ile ilişkilidir ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi sık kullanılan anti-depresan ilaçlar da libidoyu azaltabilmektedir (40). PDE5 inhibitörleri libido ve seksüel disfonksiyon üzerine olan bilinen olumlu etkileri nedeniyle bu olgu grubunda kullanılabilir. Seksüel aktivitenin yeniden kazanılması ile birlikte bu olguların depresyon semptomlarında azalma elde edilebilir. Bu nedenle, düşük dozda SSRI'da bu olguların tedavisinde PDE5 inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir (41).

HIV (+) olgularda gelişen seksüel disfonksiyon ve/veya

ED'nin tedavisi ile ilgili hekimler açısından ülkemizde henüz olmasa bile gelişmiş batı ülkelerinde bir takım medikolegal sıkıntılar yaşanmaya başlamıştır. HIV (+) olguların ED de dahil olmak üzere her türlü sağlık probleminin giderilmesi bir zorunluluk olduğundan ve bu olguları tedavilerden kısıtlamak suç sayıldığından dolayı, HIV (+) olgularını tedavi eden hekimlerin seksüel disfonksiyon ve/veya ED'yi tedavi etmeden önce olgunun psikolojik ve ruhsal durumunu da çok iyi bilmesi ve dökümente etmesi medikolegal açıdan oldukça önemli ve gereklidir. Bu olgularda ED'nin tedavisi için kullanılacak medikal tedavi veya cerrahi işlemler öncesi olguların güvenli seksüel yaşantı ile ilgili bilgilendirilmeleri ve o şekilde tedavilerine başlanması da önerilmektedir (7).

Sonuç

HIV/AIDS hastalığının fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması ve tedavisinde kullanılan anti-retroviral ajanların klinik başarısı sonucunda, HIV enfeksiyonu kronik bir hastalık halini almış ve bu durum olguların yaşam beklentisini de olumlu yönde etkilemiştir. Bu durum, olguların daha kaliteli bir yaşam sürme isteği ile birlikte fertilizasyon konusunda da daha istekli olmalarına yol açmıştır. Fırsatçı mikroorganizmaların genitoüriner sistem üzerine olan olumsuz etkilerin önlenmesi ve profilaktik antibiyoterapi kullanımı ile enfeksiyona bağlı gelişebilecek komplikasyonların ve doku kayıplarının önüne geçilebilir. Ayrıca, HIV enfeksiyonuna bağlı gelişebilecek organik ve/veya psikojenik erektil disfonksiyonun ve depresyona bağlı meydana gelebilecek libido azalmasının da uygun tedavi seçenekleri ile giderilmesi de olgunun hem fertilizasyonunu hem de yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyecektir. Yeni tedavi protokolleri ve algoritmalar ile HIV enfeksiyonunun anne-dan çocuğa geçme riski %1'in altına inmiştir. Bu nedenle, HIV (+) olguların fertilizasyon istekleri konusunda hastalık durumlarını içeren tedavi algoritmaları geliştirilmeli, olguların kültürel yapıları da dikkate alınarak bu olgulara yönelik sağlık hizmeti sunan merkezler kurulmalı ve toplum sağlığı merkezlerince bilgilendirilmeleri sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. UNAIDS. AIDS epidemic update: 2009. Geneva (Switzerland): 2009.
2. Nattabi B, Li J, Thompson SC, Orach CG, Earnest J. A systematic review of factors influencing fertility desires and intentions among people living with HIV/AIDS: implications for policy and service delivery. *AIDS and behavior*. 2009;13(5):949-68. Epub 2009/03/31.
3. UNAIDS. AIDS epidemic update.;December 2007.
4. Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, Hawkins D, Mercy D, Mitchla Z, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. *HIV medicine*. 2001;2(4):314-34. Epub 2001/12/12.
5. Lee LK, Dinneen MD, Ahmad S. The urologist and the patient infected with human immunodeficiency virus or with acquired immunodeficiency

- syndrome. *BJU international*. 2001;88(6):500-10. Epub 2001/10/27.
6. Hyun G, Lowe FC. AIDS and the urologist. *The Urologic clinics of North America*. 2003;30(1):101-9. Epub 2003/02/13.
 7. Shindel AW, Akhavan A, Sharlip JD. Urologic aspects of HIV infection. *The Medical clinics of North America*. 2011;95(1):129-51. Epub 2010/11/26.
 8. Coburn M. Urological manifestations of HIV infection. *AIDS research and human retroviruses*. 1998;14 Suppl 1:S23-5. Epub 1998/05/15.
 9. De Paep ME, Waxman M. Testicular atrophy in AIDS: a study of 57 autopsy cases. *Human pathology*. 1989;20(3):210-4. Epub 1989/03/01.
 10. Dalton AD, Harcourt-Webster JN. The histopathology of the testis and epididymis in AIDS—a post-mortem study. *The Journal of pathology*. 1991;163(1):47-52. Epub 1991/01/01.
 11. Kwan DJ, Lowe FC. Genitourinary manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. *Urology*. 1995;45(1):13-27. Epub 1995/01/01.
 12. Kwan DJ, Lowe FC. Acquired immunodeficiency syndrome. A venereal disease. *The Urologic clinics of North America*. 1992;19(1):13-24. Epub 1992/02/01.
 13. Heyns CF, Fisher M. The urological management of the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *BJU international*. 2005;95(5):709-16. Epub 2005/03/24.
 14. Frodsham LC, Boag F, Barton S, Gilling-Smith C. Human immunodeficiency virus infection and fertility care in the United Kingdom: demand and supply. *Fertility and sterility*. 2006;85(2):285-9. Epub 2006/04/06.
 15. Oosterhoff P, Anh NT, Hanh NT, Yen PN, Wright P, Hardon A. Holding the line: family responses to pregnancy and the desire for a child in the context of HIV in Vietnam. *Culture, health & sexuality*. 2008;10(4):403-16. Epub 2008/05/20.
 16. Kannappan S, Jeyapaul MJ, Kalyanwala S. Desire for motherhood: exploring HIV-positive women's desires, intentions and decision-making in attaining motherhood. *AIDS care*. 2008;20(6):625-30. Epub 2008/06/26.
 17. Myer L, Morroni C, Rebe K. Prevalence and determinants of fertility intentions of HIV-infected women and men receiving antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS patient care and STDs*. 2007;21(4):278-85. Epub 2007/04/28.
 18. Panozzo L, Battegay M, Friedl A, Vernazza PL. High risk behaviour and fertility desires among heterosexual HIV-positive patients with a serodiscordant partner—two challenging issues. *Swiss medical weekly*. 2003;133(7-8):124-7. Epub 2003/03/20.
 19. Smith DJ, Mbakwem BC. Life projects and therapeutic itineraries: marriage, fertility, and antiretroviral therapy in Nigeria. *AIDS*. 2007;21 Suppl 5:S37-41. Epub 2008/01/03.
 20. Chen JL, Philips KA, Kanouse DE, Collins RL, Miu A. Fertility desires and intentions of HIV-positive men and women. *Family planning perspectives*. 2001;33(4):144-52, 65. Epub 2001/08/11.
 21. Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, Ho DD, Ross SO, Zeh JE, et al. Intermittent shedding of human immunodeficiency virus in semen: implications for sexual transmission. *The Journal of urology*. 1995;154(3):1035-40. Epub 1995/09/01.
 22. Honeck P, Weigel M, Kwon ST, Alken P, Bross S. Assisted procreation in cases of hepatitis B, hepatitis C or human immunodeficiency virus infection of the male partner. *Hum Reprod*. 2006;21(5):1117-21. Epub 2005/12/20.
 23. Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, Koehler JK, Ross SO, Chaloupka K, et al. Fertility parameters in men infected with human immunodeficiency virus. *The Journal of infectious diseases*. 1991;164(3):464-9. Epub 1991/09/01.
 24. Poretsky L, Can S, Zumoff B. Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism: clinical and experimental*. 1995;44(7):946-53. Epub 1995/07/01.
 25. Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B, Amling C, Truett A, Brandt C, et al. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. *AIDS patient care and STDs*. 2007;21(1):9-19. Epub 2007/02/01.
 26. Muller CH, Coombs RW, Krieger JN. Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1-seropositive men. *Andrologia*. 1998;30 Suppl 1:15-22. Epub 1998/06/18.
 27. Gray RH, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo N, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Population-based study of fertility in women with HIV-1 infection in Uganda. *Lancet*. 1998;351(9096):98-103. Epub 1998/01/24.
 28. Mao L, Newman CE, Kidd MR, Saltman DC, Rogers GD, Kippax SC. Self-reported sexual difficulties and their association with depression and other factors among gay men attending high HIV-caseload general practices in Australia. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(5):1378-85. Epub 2009/01/28.
 29. Bancroft J, Carnes L, Janssen E. Unprotected anal intercourse in HIV-positive and HIV-negative gay men: the relevance of sexual arousability, mood, sensation seeking, and erectile problems. *Archives of sexual behavior*. 2005;34(3):299-305. Epub 2005/06/23.
 30. Keegan A, Lambert S, Petrak J. Sex and relationships for HIV-positive women since HAART: a qualitative study. *AIDS patient care and STDs*. 2005;19(10):645-54. Epub 2005/10/20.
 31. Wilson TE, Jean-Louis G, Schwartz R, Golub ET, Cohen MH, Maki P, et al. HIV infection and women's sexual functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54(4):360-7. Epub 2010/02/25.
 32. Colson AE, Keller MJ, Sax PE, Pettus PT, Platt R, Choo PW. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(1):27-32. Epub 2002/06/06.
 33. Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS reviews*. 2007;9(4):237-45. Epub 2008/01/26.
 34. Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(2):187-90. Epub 2002/06/05.
 35. Collazos J, Martinez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(3):322-6. Epub 2002/11/20.
 36. Nettles CD, Benotsch EG, Urban KA. Sexual risk behaviors among men who have sex with men using erectile dysfunction medications. *AIDS patient care and STDs*. 2009;23(12):1017-23. Epub 2009/11/17.
 37. Prestage G, Jin F, Kippax S, Zablotska I, Imrie J, Grulich A. Use of illicit drugs and erectile dysfunction medications and subsequent HIV infection among gay men in Sydney, Australia. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(8):2311-20. Epub 2009/06/06.
 38. Sanders SA, Milhausen RR, Crosby RA, Graham CA, Yarber WL. Do phosphodiesterase type 5 inhibitors protect against condom-associated erection loss and condom slippage? *The journal of sexual medicine*. 2009;6(5):1451-6. Epub 2009/05/21.
 39. Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS patient care and STDs*. 2005;19(10):655-71. Epub 2005/10/20.
 40. Fava M, Nurnberg HG, Seidman SN, Holloway W, Nicholas S, Tseng LJ, et al. Efficacy and safety of sildenafil in men with serotonergic antidepressant-associated erectile dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(2):240-6. Epub 2006/03/29.
 41. Ende AR, Lo Re V, 3rd, DiNubile MJ, Mounzer K. Erectile dysfunction in an urban HIV-positive population. *AIDS patient care and STDs*. 2006;20(2):75-8. Epub 2006/02/16.

Sperm kriyoprezervasyon teknikleri ve fertilizasyon başarısındaki rolü

Uzm. Dr. Gülden Tunalı

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları E.A.H., ÜYTEM Laboratuvar Sorumlusu

Kriyoprezervasyon (dondurarak saklama); hücrelerin ve dokuların sıfır derecenin altındaki ısılara kadar soğutularak, bütün biyolojik aktivitelerinin durdurulması ve gelecekte kullanılması amacıyla saklanmasını ifade eder (ASRM 2012). Kriyoprezervasyon işlemindeki amaç çok düşük ısıda canlı bir hücre veya dokunun, minimum hasarla ve fonksiyon kaybı olmaksızın uzun süreli saklanmasıdır (1). Üreme hücreleri ve dokularının da başarılı bir şekilde dondurulup saklanabilmesi ve istendiğinde çözülebilmesi Yardımla Üreme Teknolojilerinin (YÜT) gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır (2).

Spermin dondurularak saklanması, azospermik erkeklerden 1990'lı yıllarda cerrahi yöntemlerle testiküler sperm alınarak kullanılmaya başlanmasıyla zorunlu hale gelmiştir. Batı ülkelerinde uygulanan donör programları ve ticari sperm bankalarının kurulması kriyoprezervasyonu çok kullanılır bir yöntem haline getirmiş ve semen kriyoprezervasyonu tekniklerinin hızla gelişmesini sağlamıştır. Kriyoprezervasyon hem üremeye yardımcı tedavilerdeki başarıyı arttırmış, hem de testis cerrahisi, kemoterapi ve radyoterapi'den önce, gelecekteki fertilitenin korunmasına katkıda bulunmuştur. Sperm hücreleri çözöldüğünde mümkün olan en az hasarla geri dönmeli ve canlı türlerinin devamlılığını sağlayabilecek kapasitede olması gerekmektedir (3). Gamet ve embriyo kriyoprezervasyonunun genel prensibi; materyalin kriyoprotektanlarla dengelen-dikten sonra soğutulması, sıvı nitrojen içinde -196°C 'de depolanması ve çözöldürken de kriyoprotektanların uzaklaştırılarak gamet ve embriyoların canlılıklarını koruyabilecekleri fizyolojik ortamlara geçirilmesidir (4).

Kriyoprezervasyonun tarihçesi

Sperm dondurma ile ilgili ilk fikirler 1776 da Spallanzani'nin soğğun semen üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmasında dondurulan spermilerin çözöldüklerinde motilitelerini bir miktar koruyabildiklerini gözlem-



lemesinden sonra gelişmeye başlamıştır. 1886'da askeri doktor olan Montegazza ilk kez insan spermini dondurarak saklama fikrini ortaya atmıştır. 1940'larda gliserolün spermeleri dondurmanın zararlı etkilerinden koruyabildiğinin tesadüfen keşfi, -79°C 'de kuru buz üzerinde saklanmış insan spermelerinin kullanılmasının yolunu açmış ve ilk kez insan spermi dondurma işlemi 1949'da Polge ve arkadaşları tarafından gliserol kullanılarak başarılmıştır. 1953'de ise Bunge ve Sherman tarafından dondurulmuş çözölmüş donör sperminden elde edilen ilk fertilizasyon ve embriyo gelişimi yayınlanmıştır.

1960-70'li yıllar kriyoprotektanların özellikleri ve dondurulacak materyale olan olası etkilerinin incelendiği, daha sonra da kriyobiyolojinin prensiplerinin oluşturulduğu dönem olmuştur. 1964 yılında insan sperm örneğinin gliserol ile dondurulup sıvı nitrojen ile saklanması sonrası ilk canlı doğum gerçekleşmiştir. İlk canlı hücre dondurma bankası 1972 yılında kurulmuştur. Bir yıldan fazla süre ile dondurulup bekletilmiş ve çözölmüş sperm ile doğan ilk sağlıklı bebek 1973 yılında dünyaya gelmiş, 1998 yılında da 20 yıldan fazla süredir saklanan sperm ile canlı bebek doğmuştur (1, 2, 5, 6, 7 ve 8).

Sperm kriyoprezervasyonunun kilometre taşları:

1953: Dondurulmuş ejaküle sperm'den ilk doğum (Bunge ve Sherman),

1995: Dondurulmuş epididimal sperm'den ilk doğum (Devme ve ark.),

1996: Dondurulmuş testiküler sperm'den ilk doğum (Gil-Salmon ve ark.) (9).

Kriyobioloji

Kriyobiyolojide hücrelerin dondurma ve soğutma prosedürleri organizmadan organizmaya hatta hücreden hücreye değişmektedir. Kriyobiyolojide amaç; hücre dondurulurken izotonik bir ortam olması, ısının azalmasına bağlı olarak su moleküllerinin sayısının azalması, ortamın osmolaritesinin artması ve oluşan hipertonik ortamda hücrenin su kaybetmesi sonucu hücrede dehidrasyon olmasıdır. Dehidrasyon hızı hücrenin canlılığının devamı için önemlidir. Dehidrasyon hızını belirleyen parametreler: Suya karşı plazma membran geçirgenliğinin yeterliliği, kriyoprotektanının tipi ve kriyoprotektanların aktivasyon enerjileridir (1).

Dondurma ve çözündürme sonrası hücre sağkalımı, hücre içinde buz kristalleri oluşumu oranıyla ilişkilidir. Buz oluşumuna neden olan hücre içi su miktarını en alt düzeye indiren soğutma ve ısıtma oranlarının uygulanması ve uygun koruyucu maddeler kullanılmasıyla buz kristallerinin oluşması engellenmektedir (7). İnsan spermeleri belli soğutma ve ısıtma hızlarını tolere etmektedir. Soğutma hızı dondurma işlemi sırasında çok hızlı olursa hücre içindeki su dışarı çıkamaz ve intrasellüler buzlanma olur ve hücre ölebilir. Tersine çok yavaş olursa, zararsız hücre dışı buzlanma gerçekleşirken ortamın osmolaritesindeki artış ve hücrenin dehidrate olması hücre hasarına veya ölümüne yol açabilir. Buz oluşmaması nedeniyle düşük soğutma hızı tercih edilmektedir, ancak bu yöntemin en büyük olumsuzluğu uzun süre yüksek osmolarite ile karşı karşıya kalan hücrede membran lipoproteinlerinde denatürasyona yol açarak sitoliz yapmasıdır (10). Merrymann 1977 yılında, her hücrenin maksimum sıvı kaybetme kapasitesi olduğunu ve bu eşik değeri aşıldığında hücrenin canlılığını kaybedebileceğini "Minimum hücre teorisi" ile açıklamıştır (11).

Hızlı soğutmada enerji kaybı çok olur. Azalan enerji ile azalan hücre suyunun yeterince atılamaması sonucu hücre içinde çok fazla su kalır, bu da hücre içi buzlanmaya ve sonuçta hücre ölümüne neden olur. Dolayısıyla optimal bir soğutma hızı kullanılmalıdır (12).

Sperm hücre zarındaki iki sıralı doymamış yağ asitlerinin sağladığı yüksek membran akışkanlığı nedeniyle başlangıçtaki hızlı soğutmanın (soğuk şoku) neden olduğu hasara çok duyarlı değillerdir. Düşük su içerikleri de (%50) kriyoprezervasyon hasarına karşı daha dirençli olmasını sağlar. Diğer yandan ise kriyoprezervasyon insan spermının motilitesi üzerine olumsuz etkiye sahiptir. Hareketli spermilerin ancak yarısı dondurma çözündürme sonrası hareketliliğini koruyabilmektedir. Kriyoprezervasyon sürecini optimal düzeye getirmek bu hasarı azaltacak ve gebelik oranlarını yükseltebilecektir (7).

Spermin saklanma koşulları optimal ise saklanma süresinin sperm kalitesine olumsuz etkisi olmamaktadır. Yirmi sekiz yılı aşkın süre saklanan spermle elde edilen gebelikler mevcuttur (7).

Kriyoprezervasyon prosedüründe beş önemli aşama vardır:

1. Su kristalizasyonundan kaynaklanabilecek hücresel hasarı azaltan kriyoprotektanlarla ilk etkileşim,
2. Sıfır derecenin altındaki sıcaklıklara kadar dondurma,
3. Saklama,
4. Çözme,
5. Dilüsyon ve kriyoprotektanların ortamdan uzaklaştırılması, fizyolojik mikroçevreye geri dönüş ve ileri gelişim.

Bütün bu işlemler yapılırken hücre hasarı minimal olmalı, hücrenin yapısal bütünlüğü ve fonksiyonel özellikleri korunmalıdır. Hücre canlılığı için en kritik aşamalar; başlangıç fazından düşük sıcaklıklara iniş dönemi ve fizyolojik ortama geri dönüştür. Saklama koşulları için ideal olan -196°C'deki sıvı nitrojenidir. Bu sıcaklıklara ulaşıldıktan sonra geçen sürenin canlılık üzerine etkisi yoktur (2,4).

Dondurma işleminde, damla damla kriyoprotektan eklenmiş sperm - 5°C ile - 15°C arasında soğutuldukları da, aşağıdaki sırayı izleyen bir dizi olay gerçekleşir:

1. Önce hücrenin içinde bulunduğu ortamdaki su donar.
2. Hücre dışında buz kristalleri oluşarak sitoplazmayı soğutur.
3. Bu sırada, eklenen kriyoprotektan madde sebebiyle hücre dışında osmolarite daha yüksektir, bu nedenle hücre dışı ortama su geçişi başlar, (hızlı su kaybı-dehidratasyon) ve hücre önce büzülür (bu sırada sitoplazmanın kimyasal potansiyeli hücre dışından fazladır).
4. Hücre dışına çıkan su donar (dehidratasyona bağlı olarak hücre içi ile dışı arasındaki kimyasal potansiyel farkı

giderek azalır).

5. Böylece, hücre harabiyetinin esas sebebi olabilecek, hücre içinde buz kristalleri oluşmadan önce suyun büyük bölümü dışarı çıkmış olur. Böylece, hücre harabiyetine neden olabilecek hücre içi kristal oluşumu en aza indirilmiş olur (2, 13, 14).

Dondurma hasarları

Dondurulma esnasında hücrelerin maruz kaldığı iki temel ve fiziksel stres kategorisi mevcuttur:

1. Düşük sıcaklığın doğrudan etkileri
2. Buz oluşumuna bağlı fiziksel değişiklikler.

Sıcaklıkta ani düşüşten kaynaklanan hücre yapısı ve fonksiyonu hasarı, membran geçirgenliğindeki ve hücre iskeleti yapısındaki değişimlerle ilgilidir (13).

Dondurma hasarı nedeniyle çözme sonrası spermin motilitesi, sperm oosit füzyon kapasitesi azalabilir veya plazma membran lipid peroksidasyonuna bağlı olarak fertilizasyon olumsuz etkilenebilir. Serbest oksijen radikallerinin (hidrojen peroksit gibi) üretiminin artmasıdır. Sperm dondurma işleminin spermin motilitesi ve canlılığı üzerine olumsuz etkilerini önlemek amacıyla bazı araştırmacılar kültür ortamına askorbik asit, E vitamini, katalaz gibi antioksidan maddelerin eklenmesini önermektedirler (1).

Dondurma hasarının sebepleri:

1. Hücre içi buz kristallerinin oluşumu
2. Yoğun dehidratasyon
3. pH değişiklikleri
4. Protein denatürasyonudur.

Ayrıca; ortam ısısı, hücre zarı geçirgenliği, konsantrasyon farkı, hücre yüzeyinin hücre hacmine oranı, kriyoprotektanın niteliği, hücre zarının yapısı da kriyoprotektan maddelerin hücre içine geçişlerini düzenleyeceği için dondurma hasarında etkili faktörlerdir. Kriyoprotektif maddenin kendisinin yol açabileceği veya lizozomal enzimlerin serbestleşmesi ve aktiflenmesi ile meydana gelebilecek toksik hasarları da saymak gerekir. Elektron mikroskopik incelemelerde hücre zarının ilk etkilenen bölge olduğu verifiye edilmiştir. Bu yöntemle gözlenebilen hücre zarındaki yapısal değişiklikler; protrüzyonlardan, dalgalanmalardan ve vezikülasyonlardan, stoplazma içeriğinin dışarı çıktığı membran kayıpları, yırtılmaları ve erimeleri gibi membran bütünlüğünün bozulduğu ağır harabiyete kadar gidebilir. Spermatozoada fertilizasyon kapasitesini azaltan boyun

kırıkları görülebilir. Biyokimyasal yöntemlerle spermatozoada bulunan intraakrozomal penetrasyon enzimlerinin (hialuronidaz, akrozin gibi) kaybı gösterilebilir (16).

Dondurma işlemi sırasında karşımıza çıkabilecek en temel hücre hasarı dondurma ve özellikle çözme aşamasında olur. Osmotik rüptür ile hücre zarı hasarlanır. Yavaş dondurma ve hızlı çözme bu nedenle önemlidir.

Kriyoprotektan maddeler

İşlemler sırasında hücreyi dondurulma hasarından koruduğu düşünülmektedir, ancak kendileri hücreler için toksik maddelerdir. Yüksek oranda H₂ bağlama kapasitesine sahiptirler. Kriyoprotektanların koruyucu etkilerini göstermek için her zaman hücre içine girmelerine gerek yoktur. Çünkü hücre zarı, harabiyetin en yoğun ve hızlı geçtiği yerdir.

Hücre içine girenler ve hücre dışında kalarak etkinliğini gösteren kriyoprotektan maddeler vardır; Gliserol, DMSO (Dimetil sülfoksit), ProH (Propilen glikol) hücre içine girebilen koruyucu maddelerdir. Bunlar intrasellüler buz kristalleri oluşumunu -40°C'a kadar düşürürler. Ayrıca hücreyi solüsyonun toksik etkilerinden korurlar. Hücre dışında kalanlar ise monosakkaritler (glukoz, hekzoz), disakkaritler (sükroz) ve trisakkaritler (raffinöz) dir. Bunlar hücre zarını osmotik basınç değişikliğine karşı korurlar ve hücrenin çözündürme işlemi sırasında aşırı şişmesini önlerler (17).

Sperm freezing solüsyonlarında intrasellüler ajan olarak % 5-15'lik gliserol tercih edilmesine karşın en verimli sonuçlar etilen glikol ile alınmaktadır. Ekstrasellüler ajan olarak sükroz tercih edilmektedir. Sükroz büyük bir moleküldür ve hücre zarından geçemez. Bu nedenle soğutma işlemi sırasında osmotik olarak dehidratasyonu başlattığı gibi, çözme işlemi sırasında da hücrenin lizisini önler, konsantrasyon farkı ile intrasellüler kriyoprotektanın hücre içinden uzaklaşmasını sağlar. Dondurulan spermelerin çözüldüğünde canlılık oranlarını artırmak amacıyla glisin, yumurta akı ve sitrat gibi ek kriyoprotektanlarında katılımıyla daha kompleks solüsyonlar elde edilmektedir. Bunlardan en çok kullanılanı gliserol egg yolk sitrattır (GEYC) (18,19).

Değişik maturasyon evresindeki spermatozoa farklı kriyobiyojik özellikler gösterirler ve farklı dondurma-çözme teknikleri gerektirir. Spermin evresine spesifik kriyoprezervasyon yapılabilir. Spermatozoa testisten çıktıktan sonra plazma membran lipid ve proteinlerinde fiziksel ve kimyasal değişiklikler olur. Ejakülat sperminin don-

durma ve çözme sensitivitesi epididimal ya da testiküler spermden daha yüksektir (12).

Dondurulmuş spermilerin saklanabileceği süreler ile ilgili çeşitli görüşler vardır. Eksi 196 °C' de sıvı nitrojen içerisinde hücre harabiyetinin nedeni, DNA'nın geri dönen radyasyon nedeniyle kırılmasıdır. Bu radyasyonun miktarında 0,1 rad/yıl'dır ve tipik memeli hücresinin %63'ünün ölümü için gerekli süre 2000 yıldır. Doğal olarak gamet hücrelerinin saklanma süreleri ile ilgili olarak her ülkenin etik komisyonu ve IVF merkezlerinin ortak kuruluşlarının kararları geçerlidir.

Kriyoprezervasyon yöntemleri

Dondurma işlemi sırasındaki dondurma hızı hücre özelliğine uygun olmalıdır. Yavaş soğutmada fazla miktarda buz kristalleri oluşur ve büyüklükleri farklıdır. Buna karşılık ani soğutmada (nitrojen buharı ile uygulanan Quick Manuel protokolü) buz kristalleri daha küçüktür ve çok hızlı oluştukları için küçük hücreler bunların arasına sıkışıp daha fazla sayıda hayatta kalma oranı gösterirler. Optimum hız, dondurulan materyale göre değişir. Örneğin parçalanmış sperm dokularının homojenizasyonu ya da semen ve aspirasyonlar dondurulurken hızlı dondurma tercih edilirken, doku dondurulması ve single sperm freezing sırasında yavaş dondurma tercih edilmektedir. Hızlı dondurma işlemlerinin yavaş dondurma protokollerinden en önemli farkı kullanılan kriyoprotektan maddelerin yüksek konsantrasyonda olmasıdır.

Spermier genellikle ejakülasyondan 1-2 saat sonra semen likefiye olduktan veya yıkama işleminden sonra dondurulur. İşlem oda ısısında gerçekleştirilir. Likefiye olan semen kriyoprotektif ajanlarla 1/1 oranında ve çok yavaş karıştırılır. Karışım kriyovial ya da straw içine alınıp 30 da-

kika süreyle nitrojen buharında tutulur ve bu sırada ısının tedricen düşmesi sağlanır. Sürenin sonunda strawlar sıvı nitrojen tankına aktarılır. Daha fazla zaman almasına ve üstünlüğü kanıtlanmamasına rağmen, sperm kriyoprezervasyonu programlı dondurucularda da gerçekleştirilebilir. Testiküler doku kriyoprezervasyonu da aynı yöntemlerle yapılır (4, 7, 12, 17, 20). Ancak sperm sayısı çok az olan örneklerde spermier mikromanipulasyon yöntemiyle içi boşaltılmış zona pellusida içine yerleştirilerek %8 gliserol içinde strawlara yerleştirilerek standart protokolle dondurulabilir (Şekil 1).

Kriyoprezervasyon endikasyonları

1. Fertilitenin korunması

Fertilite yeteneğini engelleyen ya da bozabilen işlemlerden önce semen alınıp dondurularak saklanması ileride olabilecek bir infertilitenin garantisi olarak kullanılabilir.

Bu işlemler;

- Kemoterapi, radyoterapi gibi spermatogenezi kalıcı olarak bozabilen tedavilerin öncesinde (testis tümörleri, lösemi, lenfoma gibi). Testis neoplazileri ve lenfomalı hastaların %60'ında oligospermi görülebilmektedir. Bu durumdaki hastalara bir de kemoterapi veya radyoterapi yapıldığında, spermatogenezi bazen ancak 4-5 yılda normale dönebilecek veya kalıcı olacak şekilde bozabilmektedir. Böyle bir durumun bilinmesi, hastanın bilgilendirilmesi ve tedavi şeklinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Böyle bir hastadan tedavi öncesi semen örneği alınarak spermierin dondurulması gelecekteki fertilitenin korunması açısından önem taşımaktadır.
- Testis cerrahisi öncesinde; total ya da parsiyel orşiektomi, vazo-vazostomi, vazo-epididimostomi, varikoselektomi.



Şekil 1. Sperm hücrelerinin zona pellusida içerisinde dondurularak saklanması.

- Vazektomi öncesi; ileride evlilik durumunda değişiklik olduğunda ya da daha fazla çocuk istendiğinde kullanılmak üzere,
- Erkek partnerin ölümünden sonra gebeliğin kabul edilebilir olduğu ülkelerdeki tehlikeli mesleklerde (askerlik gibi) aktif görev alanlarda,
- Spinal kord hasarı, seksüel disfonksiyon, gibi ejakülasyon bozukluklarında elektroejekülatör ile sperm elde edilmişse,
- Spermatogenezi bozmakla suçlanan ilaçların (Nitrofurantoin, simetidin, sulfasalazin, alkol, nikotin, kafein gibi) zorunlu kullanımı söz konusu ise kriyoprezervasyon bir seçenek olabilir. Ca^{++} kanal blokerlerinin sperm membran fonksiyonlarını bozdukları ve fertilizasyon kapasitesini azalttıkları öne sürülmektedir. Ayrıca sporcuların kullandıkları anabolizanların da spermatogenezi arreste götürebildikleri bildirilmektedir.

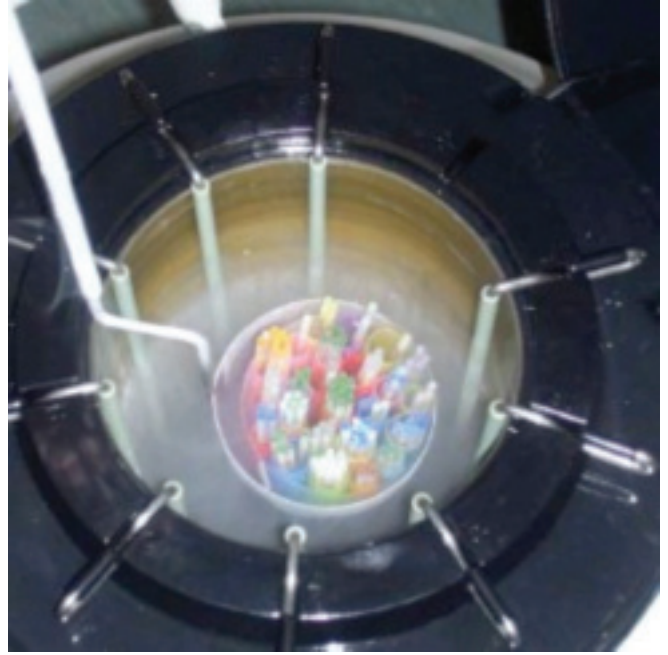
2. İnfertilite tedavisi

- Testiküler ya da epididimal yoldan sperm elde edilen özellikle nonobstrüktif azospermik olgularda
- Ağır oligozoospermi veya semende aralıklı olarak hareketli spermelerin varlığında ardışık örneklerin dondurulup saklanması ile ICSI'ye destek olarak. ICSI prosedürü için her oosite tek bir sperm yeterli olduğundan bir canlı spermin bile kriyoprezervasyonu önemlidir.
- Hipotalamo-hipofizer hipogonadizm için gonadotropin tedavisi veya kalıcı olmayabilen genital trakt obstrüksiyonu cerrahisi gibi infertilite tedavisi için,
- ART prosedürü sırasında sperm veremeyen hastalar,
- Spinal kord travması geçiren hastalarda, yardımcı ejakülasyon için veya retrograt ejakülasyonla idrardan veya cerrahi girişimle genital yoldan alınan sperm.

3. Donasyon spermleri

Fertil olduğu bilinen sağlıklı erkek vericiden alınan sperm ileride kullanılmak üzere dondurularak saklanır. Ancak ülkemizde donasyon yasal değildir (2,4,7,12).

Erkek infertilitesinin tedavisinde özellikle cerrahi yöntemlere başvurularak alınan testiküler spermelerin korunmasında (TESE, TESA, MESA), testis cerrahisi yada kemoterapi-radyoterapi uygulamasından önce spermin kriyoprezervasyonu, legal olan ülkelerde donör programları sırasında bu yöntemlere başvurulması, yardımcı üreme tekniklerinde başarıyı kayda değer bir şekilde arttırmaktadır.



Kriyoprezervasyonda hukuksal durum

Ülkemizde sperm kriyoprezervasyonu ile ilgili uygulamalar Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanıp 6 Mart 2010 tarihinde yürürlüğe giren “Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları Ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik”le yasal düzenleme altına alınmıştır. Bu yönetmeliğe göre aşağıda belirtilen tıbbi zorunluluk halleri dışında erkek üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanması yasaktır

1. Cerrahi yöntemlerle sperm elde edilmesi halinde,
2. Kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerine zarar veren tedaviler öncesinde,
3. Üreme fonksiyonlarının kaybedilmesine yol açacak olan ameliyatlara (testislerin alınması vb.) öncesinde,

Yine aynı yönetmeliğe göre “üreme hücreleri ve gonad dokuları, bu materyallerin güvenliği açısından verici adaya ait DNA analizi ile birlikte saklanır. Yukarıda belirtilen tıbbi zorunluluklar nedeniyle sperm veya testis dokusunun saklanması durumunda, dondurulma tarihinden itibaren 90 gün içinde DNA analizi aranmaz. Bu süreyi aşması halinde DNA analizinin bulunması gereklidir. Saklama süresinin bir yılı aşması halinde her yıl dokuların/hücrelerin saklanması için kişi mutlaka başvuruda bulunarak rızasının devam ettiğini ifade eden imzalı dilekçesini vermelidir. Dondurulan üreme hücreleri ve gonad dokuları, alınan kişinin yıllık protokol yenilememesi, isteği ve ölümü durumlarında müdürlükte kurulacak komisyon tarafından tutanak altına alınarak imha edilir”.

Kaynaklar

1. Wetzel AMM, Bras M, Lens JW, Piederiet MH, Rijnders PM, Zeilmaker GH. Laboratory aspects of in vitro fertilization. *Cryopreservation/ Theory* 1996; 229-244.
2. Delilbaşı L. A'dan Z'ye Tüp Bebek Laboratuvarı. İstanbul, Veri Medikal Yayıncılık, 2008; 229-258.
3. Bunge RG, Sherman JK. Fertilization capacity of frozen human spermatozoa. *Nature (London)* 1953; 172:767-8
4. Cıncık M. Sperm kriyoprezervasyonu. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2003; 45(1): 100-106.
5. Walters EM, Benson JD, Woods EJ, Critser JK. Sperm Banking: Theory and Practice. The history of sperm cryopreservation. Cambridge University Press. Edited by Pacey AA. and Tomlinson M. 2009; 1-10
6. Verheyen G. Outcomes, safety and effectiveness for cryopreservation of ejaculated, testicular and epididymal sperm. ALPHA Conference Budapest 30th April – 2nd May 2010.
7. Editör: Ateş Kadioğlu. Who Laboratuvar El Kitabı. 5. Basım, İstanbul, Nobel Yayıncılık, 2011; 169-176.
8. Walters EM, Benson JD, Woods EJ, Critser JK. Sperm Banking: Theory and Practice. The history of sperm cryopreservation. Cambridge University Press. Edited by Pacey AA. and Tomlinson M. 2009; 1-10.
9. Lewis S. E. M. Freeze Your Future: Cryopreservation of Semen and Surgically Retrieved Sperm, Reproductive Medicine Queen's University Belfast s.e.lewis@qub.ac.uk 05.06.2013, EAA ESHRE Brussels Nov 2007
10. Lovelock JE. Denaturation of lipid protein complexes as a cause of damage by freezing. *Proceedings of the Royal Society of the London, series B* 1957; 147:427-433.
11. Meryman HT, Williams RT, Douglas MSJ. Freezing injury from solution effects and its prevention by nature or artificial cryoprotection. *Cryobiology* 1977; 14: 287-302.
12. Tunç L, Bozkırlı İ. Sperm Dondurma: Yardımcı Üreme Tekniklerindeki Uygulamalar, www.androloji.org.tr/images/file/27.SayÄ±%20Pdf/infertilit4.pdf, 06.06 2013.
13. Elder K, Dale B. İn-Vitro Fertilizasyon. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti., 2013; 191-215.
14. Gao D, Critser JK. Mechanisms of cryoinjury in living cells. *ILAR*. 2000; 41:187-96.
15. Gilmore J, Liu J, Woods EJ, Peter AT, Critser JK: Cryoprotective agent and temperature effects on human sperm membrane permeabilities: convergence of theoretical and empirical approaches for optimal cryopreservation methods. *Hum Reprod*. 2000; 15: 335-43.
16. Morris GJ, Acton E, Avery S. A novel approach to sperm cryopreservation. *Hum Reprod* 1999; 14: 1013-21.
17. Delilbaşı L. A'dan Z'ye Tüp Bebek Laboratuvarı. İstanbul, Veri Medikal Yayıncılık, 2008; 229-258.
18. Wowk B, Leidl E, Rasch CM, Mesbah-Karimi N, Harris SB, Fahy GM. Vitrification enhancement by synthetic ice blocking agents *Cryobiology* 2000; 40: 288-36.
19. Avery SM, MacLaughlin EA, Dawson KJ. Safe cryopreservation of sperm and embryos. *Human Fertility* 1998; 1, 84-86.
20. Editör: Hikmet Hassa. İnfertil olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları. Eskişehir, Osmangazi Üniversitesi Yayınları, 2003; 335-352.

Trans yağ asidi alımının sağlıklı genç erkeklerdeki toplam sperm sayısına zıt yönde etkisi

Chavarro JE, Minguez-Alarco L, Mendiola J, et al.

Human Reproduction 2014; 29: 429–440

Batı ülkelerinde sperm sayılarının geride bıraktığımız on yıllarda gösterdiği düşüş, üreme sağlığı alanı için tartışma konusu olmuş ve süren çalışmaların odak noktalarından biri haline gelmiştir. Ne var ki bu azalma eğiliminin potansiyel sebepleri belirsiz kalmıştır. Giderek artan kanıtlar diyetin semen kalitesini etkilediğini işaret etmektedir. Amerika'daki fertilité hastalarında özellikle doymuş yağ alımı, sperm konsantrasyonu ve toplam sperm sperm sayısı ile zıt yönde ilişkili bulunmuştur. İspanya'da da Amerika'da olduğu gibi yağ içeren kalori alımındaki artışın gerçekleştiği aynı zaman periyodunda semen kalitesinde düşüş trendi gözlenmiştir. Diyet ile yağ alımının sağlıklı genç erişkindeki semen kalitesine etkisini daha derin incelemek için, Güney İspanya'daki erkeklerde trans yağ asidi alımı ve sperm kalitesi arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışma İspanya'nın Murcia bölgesinde Ekim 2010 ve Kasım 2011 arasında kesitsel olarak sürdürüldü. 18-23 yaş arası üniversite öğrencisi olan ve annelerine gebeliklerindeki sağlık durumları hakkında anket doldurtmak üzere ulaşabilecek erkekler seçilmiştir. Çalışma grubuna ulaşan 240 erkekten 223'ü uygun bulundu, 215'i ise çalışmayı tamamladı. Altı erkek gerçek dışı kalori alımı sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma esnasında katılımcılar yaşam tarzları, diyet alışkanlıkları, sigara içimi, ve yaşam kalitesi ile ilgili anket doldurtulmuş ve ürolojik muayene ile semen analizi yapılmıştır.

Çalışmada vücut kitle indeksi kilogram ve metre cinsinden ölçülerek hesaplanmıştır. Varikosel veya diğer skrotal anormallikler de değerlendirilerek, varikosel “yok, sadece valsava ile palpabl, palpabl, gözle görülür” şeklinde sınıflandırılmıştır. Testiküler volüm Prader orşidometresi kullanılarak ve tüm fizik muayeneler aynı kişi tarafından değerlendirilmiştir. Beslenme ile ilgili değerlendirmede rutin gıda alımını değerlendirmede onaylanmış “yarı-niceliksel beslenme sıklığı anketi” (FFQ) kullanılmıştır. Katılımcılara

geçen sene boyunca her gıdadan hangi sıklıkta, ne kadar aldıkları soruldu. Yine gıda porsiyonları, besin değerinin içerikleri FFQ'ya göre belirlenmiştir.

Katılımcılardan semen toplanmadan önceki 48 saat cinsel perhiz örnekler toplamış ve ejakülat volümü örnek ağırlığına göre hesaplanmıştır. Sperm konsantrasyonu hemositometre ile yapılmış ve spermatozoa motilitesi göre Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 ölçütlerine göre sınıflandırılmıştır. Morfoloji için smear örnekleri hazırlanmış ve ayrıca toplam sperm sayısı hesaplanmıştır. Tüm semen analizleri aynı biyolog tarafından gerçekleştirilmiş ve çalışma boyunca Kopenhag Üniversitesi laboratuvarı işbirliği ile semen örneklerinin kalite kontrolü yapılmıştır.

Katılımcılar diyetle yağ asidi alımlarına göre 4 eşit gruba ayrılmıştır (Q1-2-3-4). Her gruptaki en az yağ asidi alan kişiler kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Analizlerde Kruskal-Wallis ve ki-kare testleri kullanılırken semen parametrelerinin çoklu değişkenlere yanıtının hesaplanmasında ANCOVA analizi kullanılmıştır.

Katılımcıların yaş ortalaması 20.4, ortalama vücut kitle indeksi, 23.7 olarak hesaplanmış, katılımcıların 3'te 1'i sigara içicisi iken hemen hepsi kendi sağlık durumunu iyi veya mükemmel olarak tanımlanmıştır. Düzenli alkol alımı (haftada 1'den fazla) oldukça yaygın olarak (%55) saptanmıştır. Semen analizi parametrelerinde median değerlere bakıldığında sperm konsantrasyonu 42.9×10^6 , toplam sperm sayısı 121.5×10^6 , morfolojik olarak normal sperm %8.9, sperm motilitesi %57.2 olarak bulunmuştur. Daha yüksek yağ alımı tarifleyen erkeklerin daha az sigara içtiği ve daha kısa yoksunluk süresine sahip olduğu gözlenmiştir. Toplam yağ alımının sperm motilitesi üzerine olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir. Diğer gruptaki erkeklerin(Q2-3-4), katılımcıların en az yağ alımına sahip olan çeyrek bölümündeki erkeklere (Q1) göre sırasıyla %2.4, %4.6, %4.0 yüksek sperm motilitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu ilişkinin

satüre yağ alımı ile ilişki olduğu düşünülmüştür (p: 0.02). Spesifik olarak yağ asidi alımı incelendiğinde stearik asidin çok değişkenli modellerde motilite üzerine pozitif etkili olduğu saptanmıştır (p 0.02). Kolesterol alım miktarı ejakülat volümü ile ters orantılı bulunmuştur (p 0.04). Trans yağ asitlerinin, özellikle kızarmış patates ve paket hamur işi ürünlerin, toplam sperm sayısı ile zıt ilişkili olduğu görülmüştür. Benzer şekilde trans yağ asidi alımının sperm konsantrasyonunu da olumsuz etkilediği gözlenmiştir, monoansatüre ve poliansatüre yağ asidi alımı ile semen parametrelerinin ise ilişkisiz olduğu belirlenmiştir.

Çalışma sonunda Güney İspanya bölgesindeki genç erkeklerde trans yağ asidi alımının, özellikle kızartılmış pa-

tates gibi gıdaların, toplam sperm sayısını olumsuz etkilediği, stearik asid alımının ise sperm motilitesine olumlu katkı yaptığı saptanmıştır. Güncel bilgilerimize göre sperm parametreleri ve yağ asidi alımı arasındaki ilişki insanlarda ilk defa bildirilmektedir. Deneysel çalışmalarda bu hasarın özellikle kemirgenlerde çok daha belirgin olarak gözlenmektedir. İnfertilite nedeniyle başvuran erkeklerde beslenme alışkanlıklarının da sorgulanması adına önemli bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Çeviri

Dr. Emir Akıncıoğlu, Prof. Dr. Barış Altay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Yaşlı hastalarda fertilitiyi iyileştirmek için varikozel tedavisi önerilmeli mi?

Ollandini G, Trombetta C, Mazzon G, et al.

Andrology 2014; 2: 402-407

Varikozel, sperm sayısı, sperm hareketliliği ve sperm morfolojisi gibi sperm parametrelerini etkileyebilmektedir. Varikozel cerrahisi sonrası sperm parametrelerindeki düzelmeyi öngörmede yaşınl rolüne dair net bir kanıt bulunmamaktadır. Son zamanlarda bildirilen birkaç çalışmada, varikozel tedavisi sonrasında sperm parametrelerini öngörmede yaşınl kötü prognostik faktör kabul edilmemesi gerektiği bildirilmiştir.

Özetlenen bu çalışmada, testis ağrısı veya subfertilite yakınmaları ile başvuran hastalar arasından çalışmaya dahil edilme kriterleri; sol varikozel, normal FSH düzeyi; çalışma dışı kalma kriterleri de; hormonal anormallik, inmemiş testis öyküsü, iki taraflı varikozel ve anormal sağ testis olarak saptanmış. 376 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara varikozel tedavisi olarak perkutan retrograd veya antegrad sklerizasyon yapılmıştır. Ortalama cerrahi yaşı 32 ± 6.5 (%32'si ≥ 35 yaşında idi) ve ortalama varikozel grade'i 2 imiş. Operasyon öncesi fizik muayene, sperm analizi ve doppler ultrason yapılmış ve aynı değerlendirilmeler cerrahiden 3 ay sonra tekrarlanmıştır. WHO 1999 kriterlerine göre; sperm konsantrasyonu, hareketi (a+b), ve morfolojideki iyileşmeler değerlendirilmiştir.

Varikozel tedavisi sonrasında hastaların %67'sinde sperm konsantrasyonunda, %60'ında sperm hareketliliğinde ve %47'sinde de morfolojide düzeltilmeler saptanmış. Semen tüm parametrelerindeki düzeltilme oranı ise %28 imiş. Hastanın yaşı ve sonuçlar arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Varikozektominin sonuçları üzerine ilerlemiş erkek yaşınlın etkisi tam olarak ortaya konulamadığından ve kılavuzlarda da açık bir kriter bulunmadığından, çoğu ürolog yaşınl ile ilgili üst sınırı kendisi belirlemekte ve bu hastalara varikozel tedavisini önermemektedir. Ishikawa ve ark. ları, sol inguinal mikrocerrahi varikozektomi yapılan 70

infertil hastada operasyon öncesine göre semen parametrelerinde iyileşmede yaşınl anlamlı bir öngörücü faktör olmadığını bulmuştur. Zini ve arkadaşları, varikozelli infertil olguları 40 yaşınl üzeri ve 40 yaşınlndan küçük olmak üzere iki gruba ayırdıkları çalışmalarında, 40 yaşınlndan büyük erkeklerin varikozel cerrahisi sonrasında bakılan semen analizi sonuçlarının ve gebelik oranlarının, 40 yaşınlndan küçük erkeklerle benzer sonuçları verdiğini bulmuşlar. Goldstein ve ark.ları ise , 272 varikozelli infertil erkeği yaşınlına göre 3 gruba (<30, 30-39 ve 40 yaşınl ve üzeri) ayırarak yaşınl cerrahi üzerindeki etkisini araştırmış. Tüm yaşınl gruplarında varikozektominin sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı ve serum testosteronunda anlamlı artışlarla ilişkili olduğunu bildirmişler. Sunulan çalışmada, farklı yaşınl gruplarının preoperatif ve postoperatif sperm konsantrasyonları ve morfolojileri arasında anlamlı bir fark ortaya konulmamış. Sadece sperm motilitesi ile yaşınl arasında bir korelasyon saptanmış ve ilerleyen yaşınl ile sperm hareketliliğinde fizyolojik bir azalmanın olabileceği öne sürülmüş. Sonuç olarak, varikozelli infertil erkekleri tedavi etmenin yararlı olduğu ve hasta yaşınlına göre farklı iyileşme olduğuna dair kanıt bulunmadığı ileri sürülmektedir. Hastaların sperm hareketliliğinde yaşınl ilişkili bir azalma olduğu, operasyon öncesi ve sonrası yapılan sperm değerlendirmeleri ile ortaya konulmuş ve bu azalmanın yaşınl bağımlı olduğunu iddia edilmiştir. Bu nedenle, varikozeli bulunan infertil erkeklerde varikozele yönelik tedavilerin faydasının yaşınl etkilenmediği ve yaşınl hastalara da önerilmesi gerektiği ileri sürülmüştür.

Çeviri

Dr. Can Benlioğlu¹, Prof. Dr. Sefa Resim²

¹**Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD**

²**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi**

Tıp Fakültesi Üroloji AD

Azoospermik erkeklerde folikül stimüle edici hormon'un çalışma karakteristikleri

Christma MS, Gudeman SR, Nork JJ, et al.
Fertil Steril 2014; 101: 1261-5

Azoospermi, genel olarak obstrüktif azoospermi (OA) ve non-obstrüktif azoospermi (NOA) olarak sınıflandırılmaktadır. FSH'nin hipotalamus-hipofiz-testis aksındaki rolü, onun spermatogenezis için serum belirteci olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu çalışmada NOA için prediktif faktörleri doğrulamak ve NOA'yı öngörecektir FSH çalışma karakteristiklerini belirlemek amaçlanmıştır.

2004 - 2012 yılları arasında retrospektif kohort çalışması yapılmış. Azoospermik erkeklerin standart incelenmesi öykü, muayene, hormonal çalışma ve genetik araştırmayı içermektedir. Düşük semen hacminde semen analizine ek olarak bazı erkeklerde semen fruktoz incelemesi yapılmış. Azoospermik tüm erkekler testis biyopsisi önerilmiş. Biyopsi ile kanıtlanmış NOA'nın potansiyel belirleyicilerini analiz etmek için semen hacmi, semen fruktozu, FSH, T, E2, PRL ve testiküler atrofi kullanılmıştır.

140 azoospermik hastadan 78'ine testis biyopsisi uygulanmıştır. Yüzde altmış beş (51/76) NOA olarak, geri kalanı ise OA olarak tespit edilmiştir. 51 NOA'nın on altısında hipospermatogenezis mevcut iken, 34 kişide biyopsi esnasında sperm saptanmamış. Testiküler atrofi, OA'da %9, ve NOA'da %48 olarak tespit edilmiş. OA grubunda ortalama [IQR] değerler: FSH, 4.1 [2.2, 5.5] mIU/mL; LH, 4.4 [3.0, 6.0] IU/L; T, 391 [295, 486] ng/dL; E2, 21.3 [14.4, 33.1] pg/mL; ve PRL, 7.7 [5.6, 12.3] ng/mL olarak bulunmuş. NOA grubunda ortalama [IQR] sonuçlar: FSH, 15.4 [6.8, 25.5] mIU/mL; LH, 6.7 [5.3, 10.4] IU/L; T, 383 [279, 453] ng/dL; E2, 21.9 [15.7, 29.9] pg/mL; ve PRL, 8.1 [5.5, 12.1] ng/mL olarak bulunmuş. NOA grubunda karyotip analiz sonuçları: %91 (39/43) 46,XY; %2 (1/43) kromozom 19'a Y translokasyonu olan 46,XY; %5 (2/43) 47,XXY ve %2 (1/43) 46,XX. Semen hacmi OA ve NOA için sırasıyla 2.0 [1.0, 4.5] mL ve 3.0 [2.0, 3.5] mL. Semen fruktozunun OA grubunda 31% (4/13, 12 MVs) NOA grubunda ise 21% (7/34, 17 MVs) negatif olduğu tespit edilmiş. Lojistik regresyon baz alındığı zaman NOA'yı tespit etmede

FSH ($P<.001$) ve testiküler atrofi ($P=.005$) anlamlı olarak bulunmuş. Odds ratios (ORs) ve 95% confidence intervals (CI) sırasıyla 1.24 [1.10, 1.40] ve 9.57 [2.00, 45.82] olarak bulundu. Çoklu değişkenli analizlerde NOA için FSH'nin prediktif olduğu (OR, 1.21 [1.06, 1.38]); atrofinin ise olmadığı (OR, 4.13 [0.71, 23.86]) tespit edilmiş. Çalışma grubunda $FSH \geq 12.3$ mIU/mL NOA için en yüksek seçici ve en düşük yalancı pozitif değer olarak bulunmuştur: %97 NOA olma ve %3 OA olma ihtimali; %25 yalancı negatif olma sınırlaması ile birlikte. Tersine $FSH < 2.8$ mIU/mL OA için en iyi tanımlayıcı değer olarak tespit edilmiştir: %75 OA %25 NOA olma ihtimali ile.

Tanısal testis biyopsisi OA'yı NOA'dan ayırımı yapabilme ve spermatogenezisin bozulup bozulmadığını saptayabilmesine rağmen bazı sınırları vardır. Sperm elde etme denemeleri esnasında spermin bulunup bulunamayacağını önceden haber vermede yetersiz olabilmektedir. Ayrıca, ileride başarılı sperm elde edilmesini engelleyecek tarzda skar oluşumunu da indükleyebilmektedir. Sonuç olarak, NOA'lı hastaların tedavisinde biyopsi ilave sınırlı değere sahiptir. Belirgin olarak yüksek FSH'lı hastalarda testis biyopsisinden vazgeçilerek NOA tanısı düşünülmesi kılavuzlarda önerilmektedir. Normal veya sınırda yükselmiş FSH'lı olan hastalar azoosperminin doğasını saptamak için testis biyopsisine uğramaktadır. Fakat, klinisyenler için "belirgin yükselmiş, normal veya sınırda" FSH düzeyinin tanımı için spesifik kriterler bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, çoklu değişkenli analiz sonuçlarına göre sadece FSH'nin, NOA'yı öngörmeye kullanılabileceği vurgulanmış ve FSH için kesim noktası 12.3 mIU/mL en yüksek test-sonrası NOA olasılığını verirken, 2.9 mIU/mL en yüksek OA olasılığını vermekte olduğu ileri sürülmüştür.

Çeviri

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

Erkek vücut kitle indeksi ve bel çevresi ile semen kalitesi ilişkisi: LIFE çalışması verileri

Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, et al.

Human Reproduction 2014; 29: 193-200

Obezitenin yayılması toplum sağlığı için endişe oluşturan bir durumdur. Amerikan Tıp Birliği son dönemde obeziteyi bir hastalık olarak sınıflamıştır. Obeziteye bağlı bozukluklar incelenirken beden sağlığı üzerine odaklansa da, son veriler üreme sağlığının da etkilenebileceği yönündedir. Kadın vücut kitle indeksinin (VKİ) doğurganlığı etkilediği kabul edilmekte iken erkek vücut yağlanması ile olan ilişki belirsizdir. Bazı çalışmalar artmış erkek VKİ'nin sperm üretimini bozacağını belirtmekte iken aksine bazı çalışmalarda erkek VKİ ile sperm parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Erkek fertilitesi ve vücut yağlanması ile ilgili geçmiş çalışmalarda VKİ, vücut yağ dağılımı değerlendirilmeksizin şişmanlığı belirtmek için kullanılmıştır. Oysa birçok çalışmadaki antropometrik ölçümler abdominal yağlanmanın VKİ'den bağımsız olarak çeşitli hastalıklar için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bugüne dek bel çevresi (BÇ) ile semen parametreleri ilişkisini inceleyen sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada VKİ, bel çevresi ve fiziksel aktivitenin erkek fertilitesine ayrı ayrı ve birlikte olan etkileri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

LIFE (Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment) çalışması 2005-2009 arasında iki coğrafi bölgede (Texas ve Michigan, ABD) gebelik girişiminde bulunan 501 çiftin prospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmada VKİ ve BÇ ölçümleri standardize edilmiş ölçütlere göre hemşireler tarafından yapılmıştır. Fiziksel aktiviteyi tanımlamak için erkeklere “geçtiğimiz 12 ay içerisinde düzenli olarak kuvvetli bir egzersiz programı uyguladınız mı?” sorusu sorulmuştur. Bu egzersiz, boş zamanlarda yapılan terletici ve kalp atımını hızlandıran tenis, koşu, bisiklet, aerobik, basketbol, yüzme gibi aktiviteler olarak tarif edilmiştir. Semen örnekleri (katılımcı başına bir veya iki) iki günlük cinsel perhizi takiben standardize edilmiş yalıtımlı kaplarla toplanmıştır. Anormal semen parametreleri WHO semen

analizi klavuzu 5. baskısı kriter alınarak değerlendirilmiştir.

Katılımcıların ortalama yaşı 31.8, ortalama VKİ 29.8 kg/m² ve ortalama BÇ 100.8 cm bulunmuştur. Toplamda %41'i obez (VKİ>30 kg/m²), %58'i haftada birden az fiziksel aktivitesi olan ve %78'i sigara içmeyen erkeklerdir. Ortalama sperm konsantrasyonu 60.8 M/ml ve %8.6 oligospermik (< 15 M/ml) bulunmuştur.

Semen parametreleri değerlendirildiğinde yalnızca semen hacminin VKİ ve BÇ'nin ikisi ile birden ilişkili olduğu saptanmıştır (p<0,01). Öte yandan BÇ ile toplam sperm sayısı arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. BÇ en yüksek grupta, BÇ en düşük gruba göre toplam sperm sayısı %22 daha az saptanmıştır. Diğer semen parametreleri yağlılıkla ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca fiziksel aktiviteyle hiçbir parametre ilişkili bulunmamıştır. Artmış VKİ ve düşük semen hacmi (< 1,5 ml), düşük sperm konsantrasyonu (< 15 M/ml) ve düşük toplam sperm sayısı (< 39 M) arasında doğrusal ilişki saptanmıştır. Örneğin, normal VKİ olanların %6'sı oligospermik iken obezlerin %17'si oligospermik bulunmuştur. BÇ, düşük sperm konsantrasyonu (p=0.025) ve toplam sperm sayısı (p=0.008) ile korele bulunmuştur. Örneğin, BÇ > 101.6 cm olan bir erkeğin oligospermik olma ihtimali 7 kat yüksek saptanmıştır.

Bu çalışmanın verileri ilk kez bilinen infertilitesi olmayan erkeklerde bel çevresi ve semen parametreleri ilişkisini göstermiştir. Sonuç olarak fazla kilolu ve obez erkeklerde düşük ejakülat hacmi, düşük sperm konsantrasyonu ve düşük toplam sperm sayısı insidansı daha yüksek bulunmuştur. Öte yandan görece sedanter olan bu toplulukta fiziksel aktivitenin semen parametrelerini anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür.

Çeviri

Dr. Kasım Emre Ergün, Prof. Dr. Barış Altay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD

İnfertil erkeklerin testisindeki melatonin: Lokal makrofaj ve mast hücre grupları üzerine anti-oksidan ve anti-proliferatif etkisinin kanıtı

Rossi SP, Windschuettl S, Matzkin ME, et al.

Andrology 2014; 2: 436-49

Hipotalamus ve hipofiz, melatonin üzerinden hareket ederek testis fonksiyonunu düzenlemektedir. Melatonin bu etkisini, GnRH aracılığıyla dolaylı olarak yaptığı gibi testiste bulunduğu gösterilmiş olan reseptörleri ile de doğrudan yapmaktadır. Diğer bağışıklık hücrelerinin aksine, makrofajlar (MACs) ve mast hücreleri (MCs) normal insan testis dokusunda bulunmaktadır ve infertil erkeklerde miktarları artmıştır. Bu araştırmada, MACs ve MCs'de melatonin reseptörü olup olmadığı ve bu hormonun potansiyel inflamatuvar etkileri araştırılmış. Hipospermatogenezis veya Sertoli cell only sendromu olan erkeklerin hücre kültür çalışmaları ve testis biyopsileri araştırılmış. Ayrıca erkek Suriye hamsterlarından elde edilen testis dokuları da incelenerek sonuçları paylaşılmıştır.

Enfektif bir durumu olmayan idiyopatik infertil ve non-obstrüktif azospermisi olan on sekiz (27- 42 yaşında) erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Serum FSH, LH ve testosteron seviyeleri ölçülmüş. Hastalara açık testis biyopsisi uygulanmıştır. Beş hastada sertoli cell only sendromu tespit edilirken, on üç hastada hipospermatogenezis görülmüştür. Testis biyopsisi sonucu immünohistokimyasal olarak ve RT-PCR ile dokuların analizi yapılarak MACs ve MCs özellikleri ortaya konulmuştur.

İnfertil erkeklerde ortaya konulan bulguları hayvan deneyleri ile de desteklemek için erkek Suriye hamsterleri kullanılmış. Hamsterler sakrifiye edildikten sonra her bir hamsterin sol testisi kullanılmış ve testis dokusundaki MACs ve MCs histolojik ve immünohistokimyasal olarak araştırılmıştır. Testiküler melatonin konsantrasyonu ELİZA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Sunulan çalışmada, melatoninin testiküler konsantrasyonu ile MACs miktarı, pro-inflamatuvar faktörlerin ekspresyonu, anti-oksidan enzimlerin ekspresyonu ve pro-apoptotik Bax/Bcl-2 oranı arasındaki korelasyona bakılmıştır. Ayrıca ek olarak TNF- α , IL1 β ve COX2, süperoksitdismutaz 1 (SOD1), peroksiredoksin 1 ve katalaz miktarları da ölçülerek melatonin tes-

tiküler konsantrasyonu ile korelasyonu araştırılmıştır.

Tüm bu incelemeler sonucunda, erkek testis dokusundaki MACs ve MCs'de melatoninerjik reseptörlerin olduğu ortaya konulmuş. İdiyopatik infertilitesi olan erkeklerde yapılan testis biyopsilerinde melatonin testiküler konsantrasyonu MAC sayısı/mm², TNF- α , IL1 β ve COX2 ekspresyonu ile negatif korelasyon gösterirken anti-oksidan enzimler olan SOD1, peroksiredoksin 1 ve katalaz ile pozitif korelasyon göstermektedir. Melatoninin hem insan testis dışı THP-1 MAC hücre dizisinde hem de hamster testis hücre kültüründe pro-inflamatuvar sitokinlerin hem de COX 2'nin ekspresyonunu ve proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Melatoninin insan HMC-1 MC dizisinde anti-oksidan enzimlerin ekspresyonunu artırırken reaktif oksijen türlerini azalttığı bulunmuş, aynı zamanda, HMC-1 hücrelerinde serin proteaz triptazın ve kinazın ekspresyonunu arttırmıştır. Hipospermatogenezis ve Sertoli cell only olan infertil erkeklerde yapılan testis biyopsileri sonucunda, melatonin konsantrasyonu ile bu serin proteazların ekspresyonu arasında direkt korelasyon olduğu görülmüş. 10⁻¹⁰ ile 10⁻⁷ M arasında değişen melatonin konsantrasyonlarının SOD1 ve katalaz ekspresyonunu arttırırken, ROS miktarını düşürdüğü tespit edilmiş. Sunulan çalışma ve daha önceki çalışmalarda dolaşımdaki ve testiküler melatonin fizyolojik konsantrasyonunun 1 x 10⁻¹⁰ ile 3 x 10⁻¹⁰ arasında değiştiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak, günümüzde melatonin ve onun biyosentetik yolunu ve reseptörlerini hedef alan ilaçlar özellikle uyku ile ilgili durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların erkek (in)fertilitesine olan etkileri ve ileride potansiyel tedavi edici yönleri göz önünde bulundurulmaları gerektiği bu çalışmada vurgulanmıştır.

Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Erkan Efe, Prof. Dr. Sefa Resim

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

İnfertilite sorununun psikoseksüel etkileri

MSc. Pınar Irmak Vural¹, Prof. Dr. Nezihe Kızıllkaya Beji²

¹Nişantaşı Üniversitesi Meslek Yüksekokulu

²İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu

İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanmaktadır (1,2,3). Ayrıca tıbbi, psikiyatrik, psikolojik ve sosyal sorunları beraberinde getiren kültürel, dinsel ve sınıfsal yönleri olan bireye özel, sonuçları belirsiz bir durum olması nedeniyle bir yaşam krizi olarak ifade edilmektedir. Çocuk sahibi olma evlilik kurumunun beklenen, kaçınılmaz görülen bir sonucu olarak görülmektedir. Evli olan çiftlerin hemen hepsi cinsel yaşamlarının sonucunda çocuk sahibi olmayı ummaktadırlar (1,4). İnfertilite reproduktif çağdaki çiftlerin %15'ini etkilemektedir (2).

Cinsellik toplumsal gelenekler, dini inanışlar, kanunlar, duygular, ilişkiler ve sayısız fiziksel faktörden etkilenir. Cinsel sağlık, insanın yaşam kalitesinin en önemli göstergelerinden biridir. Sağlıklı cinsel yaşam; psikolojik iyilik halinin ve yaşam kalitesinin merkezini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Cinsel Sağlık Birliği (World Association for Sexual Health); cinselliği insan olmanın bütünüleyici bir parçası olarak tanımlamış, bunun birçok faktörden etkilendiğini ve insan yaşamının ayrılmaz bir parçası olduğunu belirtmiştir. Yapılan araştırmalar sonucu insanda cinsel fonksiyonun merkezi sinir sistemi ve endokrin sistem ile nörokimyasal, nörofizyolojik ve psikolojik süreçlerin karşılıklı etkileşimi ile karakterize karmaşık bir olay olduğu ortaya konmuştur. Her türlü psikiyatrik sorun, bedensel hastalık ya da ilaç, hormonlar, fiziksel etkenler cinsel yaşamı belirgin şekilde etkileyebilir (5).

Dünya Sağlık Örgütü, cinsel disfonksiyonu, 'farklı nedenlere bağlı olarak, kişinin istediği halde cinsel ilişkiye girememesi' olarak tanımlamıştır (6). Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu, biyolojik, psikolojik, tıbbi, kişisel ve sosyal yönleri olan çok yönlü bir durum olarak ele alınmaktadır (7).

Kadınlının annelik ve erkeğin üretkenlik ile eşdeğer görüldüğü toplumlarda infertilite bireyin cinsel kimliğinin

göstergesi olarak kabul edilmektedir. Toplumun çocuksuz kadını dışlaması ve eşinin erkekliğini sorgulaması emosyonel sorunlara, evlilik ilişkilerinde bozulmaya ve cinsel işlev bozukluğuna yol açabilmektedir. Bu derlemede infertilitenin psikososyal etkileri, bu konuda sağlık profesyonellerine düşen görevler konusu ele alınmıştır.

İnfertilitenin cinsel yaşam üzerine etkileri ve infertil çiftlerde yaşanan cinsel sorunlar

İnfertilite durumunda cinsellik üreme fonksiyonunun ötesine geçerek, benlik saygısında azalma, kendini yetersiz hissetme, suçluluk gibi duyguların yaşanmasına, yaşamın bir çok alanına yayılan pek çok sorunun oluşmasına neden olmaktadır (8). İnfertilite evlilik ilişkisini etkilediğinden, genellikle bunu takiben cinsel işlev ve memnuniyette bozulmalar gündeme gelmektedir (9).

İnfertilite çiftin problemi olduğu halde, kadın ve erkek farklı duygusal tepkiler gösterebilmektedirler. Yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda erkeklerde daha az sıklıkta klinik depresyon ve anksiyete (kaygı) olduğu görülmüştür. Kadınlarda daha fazla psikolojik problem ortaya çıkması tıbbi testlere daha fazla maruz kalmaları ve tedavi amacıyla aldıkları hormonların da birtakım psikolojik değişiklikler oluşturmasıyla açıklanmaktadır.

İnfertil kadınlar arasında yapılan çalışma sonuçlarına göre, infertil kadınlarda depresyon, anksiyete görülme sıklığı ve psikolojik semptomların şiddeti, sağlıklı kadınlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İnfertilite kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de bazı psikolojik semptomların yaşanmasına neden olmaktadır. İnfertil erkeklerin kontrol grubuyla kıyaslandığı bir çalışmada depresyon düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İnfertil erkeklerde depresyon sıklığının yaygın olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır. İnfertilitenin neden olduğu psikolojik stresten kadınların erkeklere oranla daha fazla etkilendiği bildirilmektedir. İnfertilite nedeni kime ait olursa olsun,

kadınlar daha çok suçluluk duygusu hissetmekte ve daha çok sorumluluk almaktadırlar (4).

İnfertilite toplumdaki klasik rolleri bozan bir süreç olduğundan, geleneksel cinsel rolleri üstlenenlerde bu sürecin daha stresli yaşanacağı varsayılabilir. Yapılan çalışmada, geleneksel feminen rolü üstlenen kadınların maskülen özellikli kadınlara göre anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüş, ancak depresyon, evlilik ilişkileri ve cinsel sorunlar açısından bir fark bulunamamıştır. Ayrıştırılmamış cinsel kimlik yapısında olan erkeklerin diğerlerine göre (maskülen, feminen, androjen, ayrıştırılmamış) daha fazla anksiyete ve depresyon yaşadıkları görülmüştür (4).

Yapılan bazı çalışmalarda, infertil erkeklerin tedavi sebebiyle stres seviyesindeki değişikliklerle ilgili olarak daha düşük benlik saygısına sahip olduğu tanımlanmıştır. Kadınlarda ise IVF uygulamasıyla ilgili olarak tedavi sürecinde daha düşük benlik saygısı görülmekle beraber IVF uygulaması başarılı olursa benlik saygısı da yükselmektedir. Kadınların benlik saygısı, erkeklere oranla, infertiliteyle ilişkili olan stresle beraber düşmektedir (5).

Kadın ve erkeklerde başa çıkma mekanizmaları arasında da farklılıklar mevcuttur. Kadınlar duygularını paylaşabilecekleri gruplara katılırken, konuyla ilgili araştırma, daha fazla okuma eğiliminde olurken, erkekler kişisel şeyler hakkında konuşmazlar ve emosyonel (duygusal) sıkıntılarını kendilerine saklarlar. Kadınlar infertiliteyi daha çok kişiselleştirirken kayıp duygusu yaşamakta ve özgüvenlerinde azalma meydana gelmektedir (10).

İnfertilite değerlendirilmesi duygusal olarak rahatsız edici olmakla birlikte, çiftleri cinsel açıdan da rahatsız eden bir durumdur. Tedavi sürecinde cinsellik sadece çocuk sahibi olmak için bir eyleme dönüşebilir. Özellikle belli zamanlarda kurulması önerilen ilişkiler kişiler tarafından ödev gibi algılanmaya başlanır. İnfertil birey kendini cinsel olarak yetersiz hissedebilir, ilişkiden duyduğu haz kaybolabilir. Bedene karşı öfke, hayal kırıklığı “neden ben” duyguları ön plana çıkabilir. Kısırlık teşhisi koymak için yapılması gereken testler kişiyi olumsuz etkileyerek cinsel isteksizliğe neden olabilir. İnfertilite ile uğraşan bireyler sıklıkla yetersiz bir erkek ve kadın gibi hissettiklerini belirtmektedirler. Tedavi sürecinde kullanılan hormonlar da cinselliği etkileyebilir (10). Örneğin, çiftlerin anamnezleri alınırken çiftlere birleşme teknikleri, seksüel istek ve cevaplar, küretajlarının tarihi, birleşme sırasındaki rahatsızlıklar, seks ve üreme konusundaki bilgileri gibi seksüel per-

formasyonları ile ilgili sorular sorulmaktadır. Böyle sorular çiftler tarafından tehdit edici, rahatsızlık verici ve uygun değilmiş gibi görülebilmektedir. Bazı vakalarda seksüel yeterlilik üzerine odaklanan sorular zamanla cinsel ilişkiden bilinçli kaçınma ve ilişki sırasında başarısızlık gibi seksüel başarısızlıklara veya seksüel davranış değişikliklerine neden olabilmektedir (22). İnfertilite tedavisi aylar, hatta yıllar sürebildiğinden çiftin ilişkisini olumsuz etkileyebilmekte, en azından alışılmış biçiminin dışına çıkmaktadır. Zamanlanmış cinsel ilişki, ilişkide döllenme amacının olması, belli pozisyonlara yönlendirilme bunların sebepleri arasında olabilmektedir. Çiftler cinselliklerini adeta gözlem ve baskı altında hissetmektedir (4).

Genel olarak yapılmış çalışmalara bakıldığında; infertilite çiftlerin seksüel aktivitesini etkilemektedir ve bu fertilitate stresıyla cinsel ilişki sıklığında azalma eğilimi yaşanmaktadır (5). İnfertilite tanısı kişilerin cinsel kimlikleriyle de özdeşleştirilir. Çiftler infertilitesinden dolayı cinsel olarak kendini yetersiz hissedebilir, evlilik ve cinsel ilişkiden duyduğu haz ve ilginin kaybolmasıyla depresif hale gelebilir. Çiftler evlilik öncesi ya da evlilik dışı ilişkilerinde, korunma yöntemlerini düşündüklerinden ve kural dışı cinsel yaşamları nedeni ile cezalandırıldıkları düşüncesine kapılabilirler; özellikle ümitlenilen premenstruel dönemde gebeliğin gerçekleşmediğini gösteren menstrasyonun başlaması, yoğun depresif duygular yaşanmasına yol açabilir (9).

İnfertil erkeklerle yapılan bir çalışmada; infertil erkeklerin %27'sinin seksüel zorluk nitelikleri (düşük libido, premature ejakulasyon ve impotans) taşıdığı tespit edilmiştir (8). Hintli infertil çiftlerde yapılmış bir çalışmada ise erkeklerde %11, kadınlarda %28 oranında libido azalması saptanmıştır (11). Bir başka çalışmada 100 infertil İranlı kadının sadece %7'sinin cinsel işlevselliğinin normal olarak değerlendirildiği, en sık olarak uyarılma bozukluğu saptandığı bildirilmiştir (12). Monga ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları 18 infertil çift üzerinde yaptığı çalışmada, cinsel doyum açısından eşler arasında fark olmadığı bildirilmiştir (1).

Kamacı (2003) çalışmasında çocuk sahibi olamamanın yaklaşık 4 çiftten birinin cinsel yaşamlarını olumsuz etkilediğini belirtmiştir. Bazen bu çiftlerde orgazma ulaşamama, vajinismus gelişebilir ve bu durumlar sorunları daha komplike hale getirebilir (13). Kadınlarda cinsel disfonksiyon, cinsel istek kaybı, cinsel uyarılmanın gerçekleşmemesi, anorgazmi biçiminde ortaya çıkmaktadır. Kadının özgeçmişinde cinsellik ile ilgili kötüye kullanım olması disfonksi-

yonu etkileyen bir başka sebeptir (14).

İnfertil çiftler arasında erkeklerde depresyon, erektil disfonksiyon ve seksüel ilişki problemleri en sıklıkla yaşanan sorunlardır. Erkeğin seksüel fonksiyonu çiftin seksüel fonksiyonunun önemli bir göstergesidir. İlişkinin süresi ve kadın partnerin ilişki sağlığına yönelik değerlendirmesi erkeğin ilişki durumuna bakışını şekillendiren başlıca faktörlerdir. Güney Amerikalı 512 infertil çiftte yapılmış bir çalışmada erkeklerin %11, kadınların da %13'ünde psikoseksüel problemler saptanmıştır. Hintli 175 çiftte yapılmış bir çalışmada ise; erkeklerin %66'sı prematur ejakülasyon, %15'i erektil disfonksiyon, %11'i libido azalması, %8'i de orgazm olmadığı, kadınların %58'i disparoni, %28'i libido azalması ve %14'ü de orgazm olmadığı saptanmıştır (11).

İnfertil çiftlerde cinsel ilişkinin sıklığı erkek partnerin seksüel tatminin göstergesidir (15). İnfertil çiftlerde azospermi tanısı almış erkeklerin yarısından fazlası impotans periyoduna girmektedir. Aynı zamanda infertil erkek partnerler damgalanma, düşük benlik saygısı gibi olumsuz duygulara kapılmaktadır (16). Erkeklerde seksüel fonksiyon olarak prematur ejakülasyon ve erektil disfonksiyon daha sıklıkla yaşanırken, kadınlarda seksüel uyarılma sorunları mevcuttur (5).

Erkekten kaynaklanan infertiliteyle karşı karşıya olan çiftlerde erkeğin yaşam ve seksüel kalitesi daha düşüktür (17). Aynı zamanda infertil çiftlerde erkekler kadınlarla karşılaştırıldığında erkekler daha az cinsel tatmin yaşamaktadır. Bu durum cinsel ilişki zamanlamasının kadının ovulasyon siklusuna bağlı kılınmasının psikolojik baskı oluşturmasıyla ilişkili olabilir (1). Diğer taraftan, erkek faktörlü çiftlerde 3-6 yıllık infertilite süresince her iki partnerde de cinsel tatminin daha değişken ve düşük olduğu da belirtilmektedir (18).

İn-vitro fertilizasyon (IVF) tedavisine başvuran çiftlerde yapılan bir çalışmada çiftlerin %47'si infertilitenin ilişkilerinde yakınlaşma, güçlenme ve iletişimlerinde artmaya sebep olduğunu bildirirken, %20'si olumsuz etkilerini dile getirmiştir. Kadınlarda yapılan bir çalışmada %58 oranında cinsel ilgide azalma bulunduğu ve sebebin de programlanmış cinsel ilişki olduğu bildirilmiştir. Kadınların %37'si seksüel yaşamlarıyla ilgili tatminsizlik sebebini infertilite tedavisine dayandırmaktadırlar. Erkekler arasında yapılan bir çalışmada ise %75 erektil disfonksiyon bulunduğu bildirilmiştir (4). Kadınlar, IVF uygulamasının başarısızlığında, evlilik hayatında hiç yaşamadığı kadar cinsel tatminsizlik

yaşamaktadır (19). Avrupa, Kanada ve ABD'de yapılan ve toplamda 59 infertil çifti içeren çalışmalarda infertil kocaların eşlerine göre kendilik imajı, evlilik ve seksüel ilişkilerinde farklılık gösterdikleri görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda erkeklerin kadınlara göre daha az stres yaşadıkları görülmüştür. Erkeklerde özgüvenin daha yüksek olduğu, aynı zamanda evlilik ve cinsel ilişkilerindeki tatmin düzeyinin kadınlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Böylece batı toplumuna uyumlu sonuçlar ortaya çıkmıştır (4).

İnfertil çiftlerde cinsel fonksiyon bozukluğunun önlenmesi ve hemşirenin rolü

Hemşireler, hastalarla en fazla vakit geçiren ve onları en doğru biçimde gözlemleyebilen sağlık profesyonelleridir ki yaptıkları gözlem ve değerlendirmeler cinsel fonksiyonlara ilişkin sorunların saptanmasında oldukça önemli yer tutmaktadır (20). Cinsellik konuşulması zor olan bir konudur. Bu nedenle cinselliği tartışmada uygun zaman ve doğru iletişim tekniklerini kullanmak önemlidir. Hastalarla iletişim sırasında etkin dinleme, etkin soru sorma, sessizliği kullanma, yansıtma, özetleme gibi tekniklerin kullanımının yanısıra, cinsel fonksiyonu tanımlamaya uygun modellerin kullanılması çiftlerin sorunlarının belirlenmesi ve uygun girişimlerin planlanmasına yardımcı olacaktır. Belirlenen sorunlara yönelik sağlık eğitiminin planlanması ve uygulanması, gerektiğinde hastaların danışmanlık hizmetlerine yönlendirilmesi cinsel sağlığın sürdürülmesine katkı sağlayacaktır. Çiftlerin cinsel patern değişikliklerini veya cinsel fonksiyon bozukluklarını ele alan hemşirelik girişimleri hastanın bilinç seviyesini artırır, konuya ilişkin durum veya kaygıların açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olarak gerekli bilgiyi sağlar (21).

Cinsel sorunlara yönelik olarak; cinsel sağlığın değerlendirilmesi, sorunun belirlenmesi, uygun hemşirelik girişimleri ile sorunun çözülmesi ve cinsel sağlığın sürdürülmesi aşamalarında hemşirelik girişimlerinin amacı;

- Çiftlerin bireysel cinsel sağlığını güçlendirmek,
- Çiftlerin cinsel sorunlarını ifade edebilmeleri için cesaretlendirmek ve cinsel sorunların nedenlerini ve özelliklerini belirlemek,
- Belirlenen sorunların çözümü için uygun girişimlerde bulunmak ve çiftlerin yaşam kalitesini yükseltmektir (20).

İnfertil çiftlerde cinsel fonksiyonla ilgili hemşirelik girişimi şu şekilde sıralayabiliriz (20):

- Güven verici bir hemşire hasta/ birey ilişkisi kurulmalı, cinsel yaşama ilişkin öykü alınmalı.
- Cinsellik ve cinsel fonksiyonlar hakkında kişi, kendini rahatsız eden konularda soru sorması için cesaretlendirilmeli.
- Hemşireler, hastaların kendi problemlerini anlamasına ve kendileri ile etkili şekilde ilgilenilecek metodları keşfetmesine yardımcı olmak suretiyle, cinsel ilişkiyi teşvik etmeli,
- Partneri ile ilişkisini inceleyip tanımlaması sağlanmalı.
- Cinsel aktivitede doyum almayı engelleyen nedenler tanılanmalı.
- Cinsel fonksiyonlara ilişkin ilgi, aktivite, tutum ve bilgiler incelenip tanılanmalı.
- Var olan kronik hastalıkların cinsel işlevsellik üzerine etkileri tartışılmalı. (Bu hastalara kişisel fonksiyonu ile ilgili kaygılarını dile getirmesi veya bu kaygılar ile ilgili sorular sorması için cesaret verilir).
- Cinsel fonksiyon bozukluğu ilaç tedavisi ile ilişkili ise alternatifleri incelenmeli.

Kaynaklar

1. Monga M, Alexandrescu B, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology*. 2004;63(1):126-30.
2. Yumru AE, Ondeş B. İnfertil çiftte yaklaşım ve in vitro fertilizasyon'a doğru hasta seçimi. *JAREM*. 2011; 1: 57-60.
3. Marci R, Graziano A, Piva I, Lo Monte G, Soave I, Giugliano E, Mazzoni S, Capucci R, Carbonara M, Caracciolo S, Patella A. Procreative sex in infertile couples: the decay of pleasure? *Health and Quality of Life Outcomes*. 2012;10:140 <http://www.hqlo.com/content/10/1/140>.
4. Oğuz HD. İnfertilite tedavisi gören kadınlarda infertilitenin ruh sağlığına, evlilik ilişkileri ve cinsel yaşama etkileri, Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 12. Psikiyatri Birimi, İstanbul. 2004.
5. Tao P, Coates R, Maycock B. The impact of infertility on sexuality: A literature review. *AMJ*. 2011; 4, 11, 620-627 <http://dx.doi.org/10.4066/AMJ.2011.1055>.
6. Basson R, Weijmar Shultz WCM. Kadınlarda cinsel istek ve uyarılma bozuklukları ve cinsel ağrı. *Seksüel Tıp, Bölüm 22*. 2004; p:860.
7. Salonia A, Zanni G, Briganti A, Fabbri F, Rigatti P, Montorsi F. The role of the urologist in the management of female sexual dysfunctions. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 389-393.
8. Burns LH. Sexual counseling and infertility. In: Covington SN., Burns LH. *Infertility counseling a comprehensive handbook for clinicians 2nd ed*. Washington: Cambridge University Press; 2006. p. 149-526.
9. Tashbulatova D. İnfertil kadınlarda cinsel fonksiyonlara etki eden faktörler. *Tıp Uzmanlık tezi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı*. Adana. 2007.
10. <http://www.cetad.org.tr/news.aspx?detail=70> (Erişim Tarihi:02.07.2013)
11. Alan W. Shindel, Christian J. Nelson, Cathy K. Naughton, Michael Ohebsalom, John P. Mulhall. Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: prevalence and correlates of dysfunction. *The journal of urology*. American urological association DOI:10.1016/j.juro.2007.10.069. 0022-5347/08/1793-1056/0, March 2008 p:1056-1059.
12. Khademi A, Alleyassin A, Amini M ve ark. Evalation of sexual dysfunction prevalence in infertile couples. *J Sex Med*. 2008 (5)1402-1410.
13. Kamacı S. Primer İnfertil çiftlerde infertilitenin aile yaşamına etkisinin incelenmesi. Mezuniyet Tezi. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, Bornova, İzmir. 2003.
14. Demirci H. İnfertilitenin Çiftler Üzerinde Psikososyal ve Psikoseksüel Etkileri. *İnfertilite Sorunu, Yardımcı Üreme Teknikleri ve Hemşirelik Yaklaşımı*. Editör: NK Beji, İstanbul. 2001 p:104-117.
15. Ramezanzadeh F, Aghssa MM, Jafarabadi M, Zayeri F. Alterations of sexual desire and satisfaction in male partners of infertile couples. *Fertil Steril*. 2006;85(1):139-43.
16. Lee TY, Sun GH, Chao SC. The effect of an infertility diagnosis on the distress, marital and sexual satisfaction between husbands and wives in Taiwan. *Hum Reprod*. 2001;16(8):1762-7.
17. Smith JF, Walsh TJ, Shindel AW, Turek PJ, Wing H, Pasch L, Katz PP. Sexual, marital, and social impact of a man's perceived infertility diagnosis. *Journal of Sexual Medicine*. 2009;6(9):2505-15.
18. Drosdzol A, Skrzypulec V. Evaluation of marital and sexual interactions of Polish infertile couples. *Journal of Sexual Medicine*. 2009;6(12):3335-46.
19. Bryson CA, Sykes DH, Traub AI. In vitro fertilization: a long-term follow-up after treatment failure. *Hum Fertil (Camb)*. 2000;3(3):214-20.
20. Kütmeç C. Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu ve hemşirelik bakımı. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2009.Cilt:4, Sayı:12 :111-136.
21. Perry GA, Potter PA. *Self Concept and sexuality*. Basic Nursing, Mosby Company. St. Louis. 2003 (5): 461-478.
22. Yanikkerem E, Kavlak O, Sevil Ü. İnfertil çiftlerin yaşadıkları sorunlar ve hemşirelik yaklaşımı. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2008; 11: 4.

Sonuç

İnfertil çiftlerin yaşamları cinsel fonksiyonlar dahil bir çok açıdan dolaylı veya direkt olarak etkilenmektedir. Cinsel sağlık hayatın önemli bileşenlerinden biri olduğundan infertilite söz konusu olduğunda üzerinde hassasiyetle durulması gerekmektedir. Cinsel fonksiyonun sürdürülmesi; kadın ve erkek sağlığının korunması, geliştirilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde çok önemli bir unsurdur. İnfertilitede cinsel fonksiyon hem bireysel olarak hem de çift olarak değerlendirilmelidir. Hemşireler infertil çiftlerin yaşadıkları bu süreci en başarılı şekilde atatabilmeleri için etkili bir bakım planlamalıdır.

Testis kanseri tedavisi öncesi sperm kriyoprezervasyonu ve infertilite tedavisine katkıları

Záková J, Lousová E, Ventruba P, et al.
Scientific World Journal 2014: 1-5

Testis kanseri insidansı dünya genelinde artmaktadır. Testis kanseri 20-40 yaş grubunda en sık görülen malignitelerdendir. Genç hastaların çoğunlukta olmasından dolayı testis kanseri tanılı hastaların sağkalım oranları yüksektir. Bu nedenle tedavi öncesinde, fertilitenin korunmasının sağlanması önem kazanmaktadır. Erişkin germ hücreli testis kanserleri temel olarak seminomatöz ve nonseminomatöz germ hücreli kanserler (NSGCT) olarak ikiye ayrılmaktadır. NSGCT, embriyonel karsinom, yolk sac tümörleri, poliembrionlar, koryokarsinomlar ve teratomlardan oluşmaktadır.

Kanser tedavisi sonrası fertilitte, genellikle kullanılan kemoterapötik ajana, radyasyon sahasına, dozuna ve doz miktarına bağlı değişkenlik gösterir. Kemoterapi veya radyoterapinin spermatozoa sayısına, motilitesine, morfolojisine ve/veya DNA bütünlüğüne etkili olduğu bilinmektedir.

Kanser tedavisinden sağ kalanlar için temel üreme potansiyeli koruma yöntemi, gonadotoksik tedavi öncesi kriyoprezervasyondur. Sperm örnekleri in vitro fertilizasyon (IVF), intrauterin inseminasyon (IUI) veya sperm konsantrasyonu ve/veya motilitesi düşükse Intrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) için kullanılabilir.

Bu çalışmada Ekim 1995 ile Aralık 2012 tarihleri arasında testis kanseri tanısıyla başvuran 557 hastada kriyoprezervasyon ile elde edilen fertilitte başarıları; sperm sayıları, kanser tanısı ile ilişkili sperm patolojileri ile birlikte değerlendirilerek sunulmuştur. Otuz dört hasta (%6.1), azoospermi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Otuz bir (%5.6) hastada normospermi, 296 (%53.1) hastada oligoastenoteratospermi, 296 (%35.2) hastada oligozoospermi veya astenozoospermi tespit edilmiştir. Ortalama hasta yaşı 28.5 (13-64)'tur. 283(%54.1) hastada seminom, 240 (%45.9) hastada NSGCT saptanmıştır. Sadece 14 (%2.5) hasta hayatını kaybetmiştir. Seminom ve NSGCT tanılı

hastalar arasında sperm konsantrasyonları ve ileri hareketli sperm yüzdeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kriyoprezervasyon ile infertilite tedavisi amacıyla başvurma zamanı arasında ortalama 18 ay geçmiştir. Altı IUI siklusundan 3 gebelik (%50 gebelik oranı), 1 doğum; 38 ICSI siklusundan 13 gebelik (%34.2 gebelik oranı), 5 doğum meydana gelirken 2 IVF girişiminden gebelik oluşmamıştır. Üç siklus IVF + taze sperm girişiminden %33.3'lük gebelik oranıyla 1 doğum gerçekleşmiştir.

Testis kanserli hastalarda meydana gelen bozulmuş spermatogenezin etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Maligniteye bağlı sperm DNA'sında değişikliklerin meydana geldiği düşünülmektedir. Bu çalışmada da testis kanseri tanılı hastalarda sperm konsantrasyonu ve motilitesi diğer çalışmalarla uyumlu olarak düşük bulunmuştur. Gonadotoksik tedavinin tamamlanmasının ardından sperm kalitesi bozulmaktadır. Radyoterapinin etkisi doza bağlıdır. Altı Gray ve üzeri radyasyon uygulanması geri dönüşümsüz azoospermiye yol açarken, 3.5 Gray'e kadar olan dozlarda 18-24 ay arasında değişen sürelerde geri dönebilen sterilitte oluşmaktadır. Bu nedenle testis kanseri öncesi sperm kriyoprezervasyonu, infertilitenin oluşmasını engellemek açısından oldukça önemlidir. Hastalar sperm kriyoprezervasyonu ile ilgili olarak detaylıca bilgilendirilmeli, Üroloji ve Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezleri ortak çalışmalıdır.

Sonuç olarak yardımcı üreme teknikleri ile testis kanseri tanılı hastalar tedavi sonrası kriyoprezervasyon sayesinde çocuk sahibi olma şansı taşımaktadır. Tüm erişkin ve postpubertal erkeklere tedavi öncesinde sperm prezerasyonu önerilmelidir.

Çeviri

Dr. Ersin Köseoğlu, Dr. Melih Balcı, Doç. Dr. Altuğ Tuncel
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Gestasyonel diyabetes mellitusu olan hamile kadınlarda seksüel fonksiyon değerlendirilmesi

Souza FO, Dias LAR, Franco MM, et al.

J Sex Med 2013; 10: 1350-4

Kadınların son zamanlarda cinsel işlev bozukluğu gibi yaşam kalitesini etkileyen konuları çözmek için daha fazla tıbbi yardım arıyor olmasına rağmen, gebe kadınların % 90'ından gebelikte cinsel ilişki hakkında hiçbir bilgi alınamamaktadır, çünkü prenatal takip vizitleri sırasında bu konu hakkında kendilerini rahat hissetmemektedirler.

Sınırlamalara rağmen, bu çalışma diyabetik gebe kadınlarda cinsel fonksiyon üzerine literatürün çok yetersiz olduğu bir dönemde, gebeliğin ikinci trimesterinde, bu temayı inceleyen ilk çalışma olarak görünmektedir.

Kadın cinsel işlev bozukluğu sık görülen bir sorundur ve hamilelik ve diyabet gibi çeşitli faktörler buna neden olabilir. Bu durum kadının hayat kalitesini etkileyebilir. Bu çalışmanın amacı, gestasyonel diyabeti olan gebelerin cinsel fonksiyonu değerlendirmektir. Bu çalışma 88 kadının katıldığı kesitsel bir klinik çalışmadır. 88 kadının 33'ünde gestasyonel diabetes mellitus 55'inde düşük riskli gebelik vardı.

Cinsel fonksiyon durumu "Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi" kullanılarak değerlendirildi. Tüm hamile kadınlar gebeliğin 20. ve 25. haftaları arasında anketi yanıtladılar. Veriler SAS (versiyon 9.2) PROC MEANS prosedürü kullanılarak tanımlayıcı analizine tabi tutulmuştur (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Student t-testi ise aynı program ile PROC TTEST prosedürü kullanılarak uygulanmıştır. Tüm analizler için $\leq 5\%$ anlamlı kabul edilmiştir.

Her iki grupta da cinsel işlev bozukluğu gösteren kadınların yüzdesi aşağıdaki gibiydi: Gestasyonel diyabeti olan gebelerde % 66.7 ve düşük riskli gebelerde 38.9%. Gruplar arasında arasındaki fark anlamlı bulundu. ($p=0.03$) Yazarların ana bulgusu, ikinci trimesterde aynı gebelik yaşına sahip düşük riskli gebelere nazaran diyabetik gebelerde daha fazla cinsel işlev bozukluğu görülme sıklığı ol-

masıdır. Ancak, cinsel istek, uyarılma, kayganlaşma ve ağrı ile ilgili gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi toplam puanı olarak gestasyonel diyabeti olan gebelerin olduğu grubun ≤ 26.55 puanı vardı. ($p = 0.03$) Bu çalışma, gebelik sırasında cinsel işlev bozukluğunun son derece yaygın olduğunu teyit etmiştir. Böylece gebelerde yapılmış olan diğer çalışmaları doğrular niteliktedir.

Önceki çalışmalar herhangi bir morbidite olmadan gebelerin %20 ile % 60 arasında cinsel fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, düşük riskli gebelerin %38.9'unda, gestasyonel diyabeti olan gebelerde ise % 66.7 oranında cinsel işlev bozukluğu olduğu tespit edilmiştir. Tüm Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi puan ortalamaları, düşük riskli gebeler grubu ile karşılaştırıldığında; diyabetik gebeler grubunda daha düşük olmasının yanı sıra memnuniyet ve orgazm başlıklarında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi. Aslında, diyabetin gebe olmayan kadınlarda orgazm fonksiyon bozukluğuna sebep olabileceği raporlanmıştır.

Sonuç olarak, düşük riskli gebeler ile gestasyonel diyabeti olan gebeler karşılaştırıldığında diyabetik gebelerde Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi skorları daha düşüktü ve cinsel işlev bozukluğu daha yüksek oranda bulundu. Büyük örneklem kullanarak yapılacak olan daha ileri çalışmalar belki de bu bulgulara destek olmayacak, aynı zamanda gestasyonel diyabeti olan kadınlarda seksüel disfonksiyonun daha sık oranda görülmesini açıklayabilecek mekanizmaların araştırılmasına da olanak sağlayacaktır.

Çeviri

Dr. Esat Korğalı, Dr. Gökçe Dündar

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Tıbbi ve cerrahi gebelik sonlandırma sonrası cinsel işlev değişimi

Morotti M, Calanni L, Gianola G, et al.

J Sex Med 2014 Mar 18

Avrupa'da 2008 yılında 1,025,700 ve ABD'de 1,213,000 civarında Gönüllü Gebelik Sonlandırma (GGS) işlemi yapılmıştır. 1995 yılından itibaren bu oran azalmasına rağmen; hala önemli bir sağlık sorunudur. GGS işlemi üreme dönemi boyunca en sık uygulanan girişim olup, uygulanan yaş grubunun büyük çoğunluğu 30 yaş altındadır. Cerrahi ya da tıbbi yollarla yapılan GGS sonrası cinsel işlevleri değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı gebeliğin ilk üç ayında cerrahi (grup 1) ve tıbbi (grup 2) yolla GGS sonrası cinsel işlevlerin nasıl etkilendiğini değerlendirmektir.

Bu uzun izleme dayanan çalışma 211 kadın ile Eylül 2010 ve Mayıs 2012 tarihleri arasında yapılmıştır. Cerrahi GGS 12. gebelik haftasına kadar yapılmıştır (132 kadın Grup 1). Tıbbi (mifepristone ve misoprostol) GGS girişi ise 49. gebelik gününe kadar uygulanmıştır (79 kadın Grup 2). Gebelik yaşı kadının adet öyküsü ve vajinal ultrasonografi ile son adetinin ilk gününden itibaren hesaplanmıştır. Çalışmaya gebelik sonlandırma süresine uygun, akıcı İtalyanca konuşabilen, tek fetüslü gebeliği olan, takiplere katılmaya gönüllü, altı aydan daha uzun süreli istikrarlı ilişkisi olan kadınlar dahil edilmiştir. Nöbet bozuklukları; kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek hastalığı; tromboembolik ve serebrovasküler hastalığı ve prostaglandin alerjisi olan kadınlar tıbbi GGS grubuna alınmamıştır. Tıbbi GGS kadınlar hastaneye başvurdıkları gün 600 mg mifepristone tableti içmesi sağlanmıştır. Kadınlar üçüncü gün transvajinal ultrason için gelmişlerdir. Gebelik devam ediyorsa ya da tamamlanmamış düşük ise kadınlara 400 µg misoprostol içirilmiştir. Hala düşük olmamışsa dört saat sonra doz (400 µg misoprostol) tekrarlanmıştır. Transvajinal ultrasonografi ile gebelik durumu değerlendirilmiş ve gebeliğin halen devam etmesi durumu başarısızlık olarak değerlendirilerek üç gün içinde cerrahi girişim uygulanmıştır. Cerrahi girişim

ise genel anestezi altında vakum aspirasyon ve küretaj uygulanmış olup aşırı kanama yoksa kadın altı saat sonra taburcu edilmiştir. Cinsel işlevler Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (KCFÖ) ile girişim öncesi, girişim sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda değerlendirilmiştir. GGS öncesi cinsel ilişki sıklıkları/hafta Grup 1 (3.06 ± 0.96) ve Grup 2 (3.04 ± 0.96) birbirine benzerdi. ($P = 0.868$). GGS sonrası birinci ayda her iki grupta cinsel ilişki sıklığı anlamlı şekilde azalmıştır (1.74 ± 0.79 ve 2.50 ± 0.76 - Grup 1 ve Grup 2 sırasıyla). Üçüncü aydaki takipte ise cinsel ilişki sıklığı yalnızca Grup 1'de (2.22 ± 0.73 , $P < 0.001$) azalmıştır. Grup 2'deki kadınlar Grup 1'deki kadınlar ile karşılaştırıldığında daha cinsel aktif olduğu saptanmıştır. Her iki grupta da zaman içinde ağrı hariç tüm işlevlerde artış saptandı. Kadınlar altı aylık izlem süresince Grup 1'de %27.1 ve Grup 2'de %9.8 oranında cinsel ilişkide azalma olduğunu beyan etmişlerdir. Yapılan çoklu varyasyon analizinde ilginç şekilde sadece girişimin tipi, önceki gebelik sonlandırma işlemindeki girişimin tipi ve girişim sonrası çiftlerin ayrılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak cerrahi ya da tıbbi GGS sonrası cinsel işlevler etkileniyor. Fakat bu çalışmada ilk kez cerrahi GGS'ya göre tıbbi GGS sonrası cinsel işlevlerin daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca 3. ve 6. aydaki takiplerde tıbbi GGS sonrasında kadınların cerrahi GGS ile kıyaslandığında cinsel ilişkiye daha erken başladıkları tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında GGS'nin önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiği ve ister tıbbi yolla olsun ister cerrahi yolla olsun GGS sonrasında verilen danışmanlık cinsel işlevlerin değişimine ilişkin bilgileri de içermelidir.

Çeviri

Yard. Doç. Dr. Meltem Demirgöz Bal
KMÜ Karaman Sağlık Yüksekokulu

Psoriasisli hastalarda kadın seksüel fonksiyonu değerlendirilmesi

Maaty AS, Gomaa AH, Mohammed GF, Youssef IM, Eyada MM.
J Sex Med 2013;10: 1545-8

Psoriasis, cildin gidişatı tahmin edilemeyen kronik inflamatuvar yaygın bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansı % 0.6-4.8 arasındadır. Relapslar ve remisyonlarla giden periyodlarla karakterizedir ve klinik olarak gümüşsü beyaz pullarla kaplı değişik ebatlarda iyi tanımlı, kuru, eritematöz plaklarla tanınır. Psoriasis hastaların diğer kişilerin onlar hakkında ne hissettikleri gibi algılarını etkiler. Kendi imajlarından dolayı dışlanmışlıklarına bağlı olarak hastalar, diğer kişilere kendi hislerini, rahatsız edici insanlar arası ilişkilere yol açacak şekilde gösterirler. Psoriasis hastaların uyuma kabiliyeti, çalışma, eğlence aktivitelerine katılma gibi durumları içeren tüm hayat alanları üzerine büyük etkiye sahiptir. Hatta, kişisel görünümü ve kişinin kendine olan saygısını etkileyen biçimsiz cilt lezyonlarına bağlı olarak seksüel sağlık üzerinde etkiye sahiptir. Araştırma alanında, bu başlık kapsamlı bir şekilde henüz irdelenmemiştir. Dolayısıyla, bu çalışma psoriasisli bayan hastaların seksüel fonksiyonlarını değerlendirmek üzerine kurulmuştur.

Çalışma, Helsinki Bildirisi klavuzlarına uyularak Suez Canal Üniveritesi Hastanesi dermatoloji polikliniğinde yürütülmüş ve tüm katılımcı hastaların onamları alındıktan sonra uygulanmış. Bu çalışma 6 ay süresince tanımlayıcı karşılaştırmalı bir çalışma olarak yürütülmüş. Çalışmaya yaşlarından bağımsız 52 seksüel olarak aktif psoriasisli kadın (grup I) dahil edilmiş. Hamile bayanlarla; jinekolojik, psikolojik veya hormonal, muskulojenik, nörojenik ve kardiyovasküler hastalıklar gibi seksüel fonksiyonu etkileyecek sistemik hastalıkları olan bayanlar çalışma dışı bırakılmış. Kontrol grubu olarak yaşları hastalar ile dengelenmiş 30 normal gönüllü dahil edilmiştir (grup II).

Tüm kayıtlı kişilere, tam bir anamnez, 'FemaleSexual-Function Index (FSFI)' anketi kullanılarak seksüel fonksiyon sorgulama, 'PsoriasisAssessmentSeverity Index (PASI)' skoru kullanılarak cilt lezyonlarının yaygınlığını belirlemeyele birlikte seksüel geçmişi de içeren genel ve sistemik muayene yapılmış.

Kayıtlı hastaların ortalama yaşları 35 ± 7.8 (21-50) yıl olarak bulunmuştur. Hastalıktan etkilenme süresi ortalama 10.7 (0.5-32) ve SD 6.9 dur. PASI skoru ortalama 10.8 (6-30) ve SD 10.5 tir. Kasık bölgesi 30 hastada (%57.6) etkilenmişken, 22 hastada (%42.3) etkilenmemiştir. Hafif PASI skoru olan 33 hasta (%63.46), orta derece PASI skoru olan 8 hasta (%15.3), ciddi PASI skoru olan 11 hasta (%21.1) vardır. Cinsel istek, uyarılma ve haz artan psoriasis şiddetiyle anlamlı bir şekilde düştüğü gözlenmiştir (sırasıyla $P= 0.04$, 0.014 ve 0.02). Kayganlaştıcı, orgazm ve ağrı psoriasis şiddetiyle anlamsız bir düşüş göstermiş (sırasıyla $P= 0.161$, 0.154 , 0.136). PASI skoru ve FSFI arasında belirgin negatif ($r= -0.332$ ve $P= 0.016$), PASI skoru ve psoriasis süresi arasında belirgin pozitif ($r= 0.280$ ve $P= 0.045$) ve yaş ile FSFI arasında belirgin negatif ($r=-0.347$ ve $P= 0.012$) ilişki bulunmuştur. Psoriasis ciddiyetinin (yüksek PASI skoru ile gösterilen) seksüel fonksiyon üzerinde (pozitif FSFI skoru ile gösterilen) belirgin etkileri gösterilmiştir ($P= 0.05$). Genital lezyonların ise seksüel fonksiyon üzerinde daha belirgin etkileri gösterilmiştir ($P= 0.031$). FSFI skorları üstünde hastaların yaşının ve hastalık süresinin belirgin etkileri olduğu gözlenmiştir (sırasıyla $P= 0.021$ ve 0.032).

Çalışmanın yapıldığı ülkede kadınların seksüel fonksiyonları ile ilgili durumlara iyi bir şekilde değinilmediği için sadece bayanlarda çalışma yapılmıştır. Çalışmaya katılan psoriasisli 52 kadın hastanın 33'ünde (%65) seksüel fonksiyon aşıkarmış. Bu oran ciddi psoriasisli, Gupta ve Gupta'nın artan hastalık ciddiyetiyle seksüel etkinin daha yaygın olduğunu rapor etmesi ile aynı görüşte olarak, farkın istatistiksel olarak belirgin olmamasına rağmen hafif ve orta derece hastalığa göre daha fazla bulunmuştur. Ek olarak bu çalışma, psoriasis şiddetinin artışı ile (yüksek PASI skoru ile gösterilen) seksüel fonksiyonların düştüğü (azalmış FSFI skoru ile gösterilen) anlamına gelen PASI ve FSFI skorları arasında belirgin negatif korelasyonu göstermiştir ($r= -0.332$ ve $P= 0.016$). Bu sonuçlar, seksüel disfonksiyon-

nun artan psoriasis şiddeti ile artış gösterdiğini rapor eden Jowett ve Ryan, Van Dorssen ve ark. ve Niemeier ve ark. çalışmaları ile aynı görüştedir. Gupta ve Gupta'nın çalışması da bu sonuçları yansıtmıştır. Ek olarak psoriasisli seksüel fonksiyonlarda bazı dermatolojik faktörlerin, komorbid psikolojik faktörlerin de önemli belirteçler olduğunu rapor etmişlerdir. Lakin bu çalışma, hastalığın dalgalı dönemlerine bağlı olarak artan yaş ile hastalık ciddiyetinde belirgin bir artış göstermemiştir ($P=0.724$). Bu çalışmada, genital psoriasisli hastalar genital lezyonu olmayanlar veya vücudunun başka yerinde lezyonu olanlarla karşılaştırıldığında daha belirgin bozulmuş seksüel fonksiyona sahip oldukları görülmüştür. Bu bulgu, Wolkenstien tarafından yürütülen ve görünen lezyonları olmamasına karşın sırt, karın ve genital lezyonları olanların diğer bölgede lezyonları olanlara göre daha fazla izi olduğu hissi ve saklama ihtiyacı hissettikleri sonucuna varılan bir çalışmada da bulunmuş. Hastalar tarafından duyulan bu endişe onların ciddi bir şekilde psikolojik huzurlarının etkilendiğini göstermiş. Buna ek olarak, bozuk cilt lezyonları bu hastaların partnerlerinin seksüel arzularını azalttığı gözlenmiş, bunun da seksüel ilişkilere zarar verdiği saptanmış. Gelgelelim bu sonuç Van Dorssen ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen seksüel disfonksiyon ile genital alan psoriasis arasında korelasyon

yoktur sonucu ile çelişmektedir. Mevcut çalışmada, seksüel arzu belirgin bir şekilde psoriasisli kadın hastalarda azalmıştır ($P= 0.04$). Bu bulgu %42.6 psoriasisli hastada azalmış seksüel arzunun olduğunu gösteren Gupta ve Gupta çalışmasında da rapor edilmiştir. Buna karşılık, Winnicott ve Laihinen özellikle partneri olmayan hastaların düzenli kaşınma aktivitelerinden zevk duyabileceklerini öngörmüşlerdir. Bu çalışmada seksüel arzunun azalmış olduğu gözlenirse de ağrı ve orgazmın anlamsız düşüşle (sırasıyla $P= 0.136$ ve $P= 0.154$) daha az etkilendiği bulunmuş. Bu sonuç Gupta ve Gupta'nın psoriasisli hastalarda orgazm problemlerinin arzu etkilenmesinden daha fazla dile getirildiği sonucuyla ters düşmektedir. Van Dorssen ve arkadaşları bu çalışmadaki sonuçlar gibi, çalışılan grupta PASI skoru ve genel seksüel tatmin arasında istatistiksel belirgin bir fark bildirmişlerdir ($P= 0.02$).

Sonuç olarak, psoriatik hastaların sonuçlarını geliştirmek ve tedaviye olan uyumlarını arttırmak için tam seksüel ve psikolojik değerlendirme yapılması zorunludur diyebiliriz.

Çeviri

Dr. Onur Fikri, Doç. Dr. Memduh Aydın

GOP Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Demir eksikliği anemisi olan kadınlarda cinsel işlev bozukluğu üzerinde demir takviyesinin kısa vadede etkileri: Bir ön çalışma

Gülmez H, Akın Y, Savas M, Çiftçi H, Gülüm M, Yalçınkaya S, Yeni E.
J Sex Med 2014; 11: 1042-6

Kadınlarda Cinsel Fonksiyon Bozukluğu (KCFB) dünya genelinde, kadınların yaklaşık %40-45 ini etkilemektedir. Bununla birlikte üriner inkontinans, metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, ilaç kullanımı bazı davranış bozuklukları gibi KCFB ile ilgili literatüre geçmiş bazı faktörler bulunmaktadır. Ek olarak KCFB yaşam kalitesini (YK) negatif yönde etkiler. Literatürde rapor edilmiş bu bilgilere karşın KCFB'nin bilinmeyen birçok yönleri bulunmaktadır. Son zamanlarda anksiyetenin KCFB üzerinde önemli bir rolü olduğu tespit edildi. Öte yandan, demir eksikliği anemisi (DEA) bilhassa üreme dönemindeki kadınlarda çok sık görülen bir durumdur. DEA özellikle tüm dünyada doğurganlık çağındaki kadınların 2 milyardan fazlasını etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Ek olarak, DEA kadınlarda anksiyete neden olabilir. Anksiyetenin, DEA ve KCFB için ortak nokta olduğu göze çarpmaktadır ve bu nedenle KCFB ve DEA bazı açılardan doğrudan veya dolaylı olarak birbiri ile ilişkilidir. Çalışmada DEA'nın etkilediği kadınlarda DEA tedavisi öncesi ve sonrası YK ve KCFB'nin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Prospektif düzendeki çalışmaya, Mayıs 2012 ve Eylül 2013 arasında yaşları 18 ile 49 arasında değişen doğurganlık çağındaki DEA tanısı konulan 207 kadın alınmış. Bütün hastalar DEA tedavisinin başında ve tedavinin 3.ayının tamamlanması sonrasında değerlendirilmiştir. Demografik verilen yanında Beck Anksiyete Envanteri (BAE), YK ve Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (KCFİ), hemoglobin, hematokrit, serum demir düzeyi ve demir bağlama kapasitesinin ölçümleri yapılmış.

Yaş ortalaması 33,6±8,4 saptanmış, DEA tedavi sonrası hemoglobin, hematokrit, serum demir ve demir bağlama kapasitesinde anlamlı yükselmeler belirtilmiştir. Ayrıca

BAE skorların azalma, toplam KCFİ ve KCFİ alt gruplarındaki skorlarda sırasıyla; tatmin, orgazm, lubrikasyon cinsel uyarılma ve cinsel istek açısından istatistiksel anlamlı ilerlemeler saptanmış. Koitus sırasında ağrı skorlarında istatistiksel anlamlılık olmadan azalma belirtilmiştir. Ek olarak tedavi sonrasında öncesine göre, YK skorunda istatistiksel anlamlı farklılıklar olmadan iyileşme saptanmış.

KCFB geniş bir yelpazede değerlendirilir ve tanısında halen birçok bilinmeyen mevcuttur. KCFİ skorları KCFB'yi değerlendirmede kullanılmaktadır. Anksiyete, KCFB'ye neden olan bir durumdur. Diğer bir taraftan DEA doğurganlık çağındaki kadınlarda anksiyeteye yatkınlık oluşturabilir. Dolaylı yoldan DEA, KCFB yol açabilir. Çalışmada, DEA kaynaklı anksiyetenin KCFB için temel neden olduğu görülmektedir ve DEA tedavisiyle bu durumun gerilediği gösterilmiştir. Bunun bir yansıması olarak da KCFİ skorlarından istatistiksel düzelme ve YK'da istatistiksel olmayan iyileşme hali belirtilmiştir.

Sonuç olarak, DEA tanısı alan doğurganlık çağındaki kadınlarda DEA tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar ölçümleri ve anketlere olan yanıtlardaki farklılıklar araştırılmış. BAE, KCFİ ve YK skorlarında 3 ay gibi kısa bir dönemde değişiklikler ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın ana bulgusu DEA tedavisinin, doğurganlık çağındaki kadınlarda cinsel fonksiyonları dolaylı olarak etkileyebilen anksiyeteyi azaltabileceğidir. Bu nedenle klinisyenlerin, günlük pratiklerinde DEA'sı olan doğurganlık çağındaki kadınlarda KCFB ve ilişkili rahatsızlıkları göz önünde bulundurmaları önerilmektedir.

Çeviri

Dr. Mehmet Oğur Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Yiğit Akın
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Transseksüalite: Genel bakış

Öğr. Gör. Meltem Aydın Beşen¹, Doç. Dr. Ergül Aslan²

¹Mersin Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu

²İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

Bireyin biyolojik cinsiyet özellikleri ile kendi cinsellik algısı arasındaki uyum, sağlıklı cinsel kimliğin temelini oluşturmaktadır. Cinsel kimlik, bireyin cinsel yönelimi ile ilişkili olarak kendini tanımlamasıdır. Cinsel yönelim ise bireyin cinselliğini veya erotik ve romantik ilgilerini herhangi bir cinsiyete yönlendirmesi ya da herhangi bir cinsiyet tarafından uyarılmasıdır. Bireyler heteroseksüel, homoseksüel ya da biseksüel yönelimli olabilir (1).

Tüm cinsel bozukluklar esas olarak üç ana gruptan oluşmaktadır. Bunlar cinsel işlev bozuklukları, parafililer ve cinsel kimlik bozukluklarıdır. Transseksüalite; kişinin hissettiği cinsel kimlik ile biyolojik cinsiyeti arasındaki çatışma olarak tanımlanan cinsel kimlik bozukluğudur. Kendi cinsiyetinden rahatsızlık duymasının yanı sıra, karşı cinsiyete ait olma duygusunu da içerir. Kişi karşı cinsle sürekli ve güçlü bir özdeşim kurar, sahip olduğu cinsiyeti reddederek diğer cinsiyetin birincil (erkeklerde penis, kızlarda over vb) ve ikincil (ses kalınlaşması, tüylenme, meme ve kalçanın oluşumu vb.) özelliklerini benimser (2).

Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması-10 (International Classification of Diseases- ICD)'nda; "bireyin anatomik cinsiyeti ile arzu ettiği cinsiyeti arasındaki uyumsuzluğu ve karşı cinsin bir üyesi olarak yaşama ve kabul edilme arzusu" olarak tanımlanmıştır. Kişi arzu ettiği cinsiyet ile vücut yapısını uyumlu hale getirmek için cerrahi ve hormonal tedavi isteği duymaktadır (3).

Transseksüalite, tanı olarak ilk kez 1980'de yayınlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-III (DSM-III)'de yer almıştır (4). DSM IV, "cinsel kimlik bozukluğu" olarak belirttiği transseksüaliteyi "çocukluk çağı, adölesan ve yetişkin cinsel kimlik bozukluğu" şeklinde ayrı olarak ele almaktadır (5). DSM V'te ise "cinsel kimliğinden yakınma (hoşnut olmama)" olarak tanımlanmakta ve "çocuklarda cinsel kimliğinden yakınma" ve "gençlerde ve erişkinlerde cinsel kimliğinden yakınma" olarak incelenmektedir. Her ikisi için de tanı ölçütleri belirlenmiştir (Tablo

1). Tanı için bu ölçütlerden en az 6'sının olması (bunlardan biri A1 tanı ölçütü olmalıdır), en az 6 ay sürmesi ve kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsel kimlik ile mevcut cinsel kimlik arasında belirgin bir uyumsuzluk olması aranmaktadır (6).

Kadın ve erkek transseksüalizminin prevalansı dünyada ve ülkemizde tam olarak bilinmemektedir. Dünya Profesyonel Transseksüel Sağlık Birliği'nin (The World Professional Association for Transgender Health- WPATH) bildirdiğine göre, araştırma sonuçları prevalansı geniş bir oranda sunmaktadır (7). Buna göre WPATH erkek transseksüellerin oranını 1/11.900 ile 1/45.000 arasında, kadın transseksüellerin oranını ise 1/30.400 ile 1/200.000 arasında olduğunu belirtmiştir. Jenner, genel olarak oranın 1/1.000 olduğunu savunmaktadır (8). Olyslager ve Conway, Avrupa'da son 40 yılda yapılan cinsiyet değiştirme ameliyatlarından yola çıkarak yaptıkları metodolojik çalışmada, oranın 1/500 olduğunu belirtmektedir (9). Yeni Zelanda'da yapılan prevalans çalışmasında ise yeni kimliği kadın olan transseksüellerin oranı 1/3.639, erkek olan transseksüellerin oranı ise 1/22.714 olarak bildirilmektedir (10).

Transseksüalitenin etiolojisinde biyolojik ve psikososyal faktörlerin etkisi tartışılmaktadır. Zhou ve ark.'nın cinsel davranışta etkili olan beyin bölgesi (stria terminalisin bed çekirdeği) ile ilişkili çalışmasında, kadın beyin dokusu ile transseksüel erkek (yeni kimliği kadın) beyin dokusu arasında benzerlik bulunmuştur. Aynı çalışmada, heteroseksüel ve homoseksüel erkekte beynin bu bölgesinin, transseksüel erkeğe göre daha büyük olduğu ve maskülen seksüel davranışlar üstünde etkili olduğu bildirilmiştir (11). Ayrıca 5- α redüktaz eksikliğine bağlı interseksüalite vakalarında cinsiyet düzeltme ameliyatlarının başarılı olması biyolojik etkiyi işaret etmektedir (1). Ancak biyolojik etyolojide genel görüş, hormonların cinsiyeti ve cinsel davranışın ifade ediliş biçimini etkilediği, cinsel kimliğin oluşumu üzerinde etkili olmadığı şeklindedir. Örn. testosteron,

Tablo 1. Cinsel Kimliğinden Yakınma (Hoşnut Olmama) Tanı Ölçütleri (6)**Çocuklarda cinsel kimliğinden yakınma**

- A.1. Karşı cinsten olmayı çok isteme ya da karşı cinsten olduğu konusunda diretme.
- A.2. Erkeklerde, karşı cinsin giysilerini giymek isteme ya da kadınsa giyime ileri derecede öykünme vardır; kızlarda, yalnızca erkek giysilerini giymek isteme, kadınsı giysiler giymeme konusunda çok diretme vardır.
- A.3. İmgesel ve düşlemsel oyunlarda karşı cinsin yerine geçmeyi çok ister.
- A.4. Genelde karşı cinsin oynadığı oyuncakları, oyunları ya da etkinlikleri oynamayı çok ister.
- A.5. Oyun arkadaşlarını karşı cinsten seçmeyi çok ister.
- A.6. Erkeklerde, erkekse oyuncaklara, oyunlara ve etkinliklere karşı çıkma ve itiş-kakış oyunlardan belirgin kaçınma vardır; kızlarda, kızların oynadığı oyuncaklara, oyunlara ve etkinliklere belirgin karşı çıkma vardır.
- A.7. Cinsel anatomisinden hiç hoşlanmama
- A.8. Kişinin yaşadığı cinsel kimlikle eşleşen birincil ve/veya ikincil cinsel özellikleri çok isteme.
- B. Bu duruma klinik açıdan belirgin bir sıkıntı eşlik eder veya bu durum toplumsal işlevsellikte, okulda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında düşmeye neden olur.

Gençlerde ve erişkinlerde cinsel kimliğinden yakınma

- A.1. Kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsel kimlikle, birincil ve/veya ikincil cinsel özellikleri arasında belirgin bir uyumsuzluk olması
- A.2. Kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsel kimlikle arasında belirgin uyumsuzluk olduğu için birincil ve/veya ikincil cinsel özelliklerden kurtulmayı çok isteme (ya da genç ergenlerde, beklenen ikincil cinsel özelliklerin gelişmesini önlemeyi isteme)
- A.3. Diğer cinsin birincil ve/veya ikincil cinsel özelliklerini çok isteme
- A.4. Diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsel kimlikten değişik bir seçenekten) olmayı çok isteme
- A.5. Diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsel kimlikten değişik bir seçenekten) gibiymiş gibi davranılmayı çok isteme
- A.6. Diğer cinsten (ya da onun için belirlenen cinsel kimlikten değişik bir seçeneğe özgü) duygularının ve tepkilerinin olduğuna çok inanma.
- B. Bu duruma klinik açıdan belirgin bir sıkıntı eşlik eder veya bu durum toplumsal işlevsellikte, okulda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında düşmeye neden olur.

kadında libidoyu ve agresif davranışları artırmakta, östrojen ise erkekte libidoyu ve agresif davranışları azaltmakta, ancak cinsel kimliği etkilememektedir (12). Transseksüel bireylerin hormon düzeylerinin normal değerlerde olduğu bildirilmektedir (13,14). Prenatal dönemde maruz kalınan androjenlerin ise transseksüaliteye neden olduğunu gösteren kanıt düzeyinde araştırma yoktur ya da veriler yeterli değildir (15). Transseksüalitenin konjenital olması tartışılmakta ancak genetik bir yatkınlık olmadığı bilinmektedir (8,12). Yapılan bir çalışmada dizigot ikiz olan transseksüellerin ikiz kardeşlerinde transseksüalite saptanmamıştır (15). Dolayısıyla biyolojik etyolojiden çok psikiyatrik tanı olduğu kabul edilmektedir (16,17).

Psiko-sosyal görüş ise, transseksüaliteyi ebeveynin çocuklarını yetiştirme biçimi ile ilgili olarak tanımlar. Bu görüşe göre yaşamın ilk yıllarındaki anne-çocuk ilişkisi ve çeşitli ödipal dönem sorunları transseksüaliteye zemin hazırlar. Pasif ve soğuk babaya karşın, anne ile uzun süren sembiyotik ilişki ya da kız çocuğun babanın maskülen rolünü aldığı durumlar vurgulanmaktadır (1,12). Retrospek-

tif yapılan bir çalışmada, transseksüellerin aile profilinde çoğunlukla, anne ev hanımı, baba otoriter bir mesleğe sahip ve genç yaşta ebeveynler olduğu belirlenmiştir (15). İhmal edilen, kötüye kullanılan ve reddedilen çocuklar ise karşı cinsiyetin kimliğini aldıklarında daha çok değer kazanacağına ilişkin düşünceler geliştirebilmektedir. Ayrıca çocuğun özdeşim kurduğu modellerin yokluğu ya da niteliği, ayrılık yaşama ve aile içi şiddet gibi birçok neden etyolojide rol oynamaktadır (1).

Cinsel kimlik bozukluğu psikiyatrik problemlerle birlikte ortaya çıkabilir. Bu nedenle olguların ebeveynleriyle birlikte genel ve psiko-sosyal gelişimleri, güncel durumları değerlendirilmelidir (16). Tedavi öncesi tanılama multidisipliner bir yaklaşımla (psikiyatrist, endokrinolog, jinekolog, ürolog vb.), birbirine çok fazla benzerlik gösteren ICD-10 ve DSM V kriterleri göz önüne alınarak yapılmalıdır (4). Tanı konulduktan sonra olgulara cinsiyet değişiminden dolayı karşılaşılabileceği kısıtlamalar, tedavilerden beklenmesi gereken sonuçlar ve tedavinin olası istenmeyen etkileri anlatılmalıdır. Kişide saptanan bir psiko-patoloji varsa

öncelikle bu tedavi edilmelidir (16).

Tedavi süreci için WPATH; rol değişiminde danışmanlık, hormon tedavisi (feminize ya da maskülen), cerrahi tedavi ve yeni cinsel kimlik için psikoterapi sıralamasını uygun görmektedir (7,9). Cerrahi operasyon, bir yıl süresince tercih ettiği cinsel kimlik rolünü deneyimlemiş, hormon tedavisini tamamlamış ve 18 yaşından büyük bireylere önerilmektedir. Hormon tedavisindeki amaç biyolojik cinsiyetine ait sekonder seks karakterlerini geriletme ve bireyin olmak istediği cinsiyetin endojen seks hormonlarını uygulamaktır. Hormon tedavisi istenmeyen tıbbi durumlara (trombo-emboli, meme kanseri vb.) neden olabileceğinden düzenli takiplerin yapılması gerekmektedir (16,18). Cinsiyet değiştirme tedavisinin başarısını etkileyen diğer faktörler; yüz feminizasyon operasyonu, yüz ve vücut tüylerini giderme, konuşma ve dil terapisi, imaj oluşturma, transseksüel akrabaların mentorluğu, ailenin kabulü ve desteğidir (18).

Cinsiyet değiştirme ameliyatından sonra cinsel aktivite değişikliğinin incelendiği çalışmalarda, yeni kimliği kadın olan transseksüellerin mastürbasyon sıklığının azaldığı, kadın rollü cinsel deneyimin arttığı, erkek transseksüellerin ise mastürbasyon sıklığının ve cinsel deneyimin arttığı saptanmıştır (19). Vujovicve ark.'nın çalışmasında yeni kimliği kadın olan transseksüellerin %17'sinin, erkek olanların %16'sının ameliyat sonrası karşı cins ile evlendiği bildirilmektedir (15). Buna karşın, özellikle cinsiyet değiştirme ameliyatından önce danışmanlık almayan ve yeni cinsiyetinin yaşamını deneyimlemeyen bireylerin (%40), yeni cinsel kimliğine uyumu zorlaşmaktadır. Bu duruma sosyal faktörler de eklendiğinde transseksüellerin yaşam kalitesinin düşmesi kaçınılmazdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan transseksüellerin %60'ı ameliyat sonrası yoksulluk

sınırının altında yaşadığı, %40'ın sosyal güvencesi bulunmadığı bildirilmiştir (8). Motmans ve ark.'nın yaptığı çalışmada, transseksüel erkeklerin özellikle ruh sağlığı ile ilgili yaşam kalitesinin, diğer erkeklere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (20).

Ailelerin ilk verdiği tepki şok ve reddetme olmakta, ancak daha sonraları çocuklarının cinsel yönelimlerini değiştirmek için çabalamaya, homoseksüel ya da transseksüel arkadaşlarından uzak durması için çocuklarını izole etmeye yönelmektedir. Bu bağlamda ebeveyn ve diğer aile üyelerine reddetmenin etkileri, kaçınılması gereken davranışlar öğretilmesi ve desteğin sağlanması için danışmanlık ve psikolojik yardım sağlanmalıdır (21).

Aileleri tarafından reddedilen transseksüel bireylerin, desteklenenlere göre üç kat daha fazla madde kullanımı, intihar girişimi ve HIV bulaş riski taşıdıkları bildirilmiştir. Transseksüellerin önemli bir sağlık sorunu da HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan infeksiyonların bulaş riskinin yüksek olmasıdır. Özellikle transseksüellerin sağlık sigortalarının olmaması, evsizlik, işsizlik veya seks işçiliği bu riski artırmakta ve sağlık bakım olanağını azaltmaktadır (22,23). Amerika Birleşik Devletleri'nde transseksüellerde HIV prevalansı %25-27 olarak bildirilmektedir, ancak gerçekte bu oranın üstünde olduğu düşünülmektedir (23).

Ülkemizde cinsiyet değiştirme operasyonu ve diğer tedavi giderleri 5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu kapsamında ödenmektedir (24).

Sonuç olarak, transseksüalitenin psikiyatrik bir tanı olduğu kabul görmekle birlikte, etyolojisinin bilinmesi, tanılanması, tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve transseksüel bireylerin yaşam kalitesinin yükseltilmesi için daha fazla araştırma sonuçlarına ve mali desteğe ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Özşunur B. Cinsel kimlik gelişimi ve cinsel kimlik bozukluğunda psikososyal değişkenler: gözden geçirme. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2010;17 (3): 163-174.
- Childs JM. Transsexualism: some theological and ethical perspectives. *Dialog: A Journal of Theology* 2009; 48 (1): 30- 41.
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Erişim:<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> Erişim Tarihi: 12.01.2014
- Cohen-Kettenis PT, Pfäfflin F. The DSM diagnostic criteria for gender identity disorder in adolescents and adults. *Arch Sex Behav.* 2010 Apr;39(2):499-513.
- Amerikan Psikiyatri Birliği: *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Dördüncü Baskı, (DSM-IV-TR). Köroğlu E (Çeviren), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007; 203-208.*
- Amerikan Psikiyatri Birliği: *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-V-TR). Köroğlu E (Çeviren), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.*
- Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman J, Fraser L, Green J, Knudson G, Meyer WJ, Monstrey S, Adler RK, Brown GR, Devor AH, Ehrbar R, Ettner R, Eyler E, Garofalo R, Karasic DH, Lev AI, Mayer G, Meyer-Bahlburg H, Hall BP, Pfäfflin F, Rachlin K, Robinson B, Schechter LS, Tangpricha V, Trosenburg M, Vitale A, Winter S, Whittle S, Wylie K R, Zucker K. Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender-nonconforming people, version 7. *IJT* 2011; 13: 165-232.
- Jenner CO. Transsexual primary care. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2010; 22: 403-408.
- Olyslager F, Conway L. On the Calculation of the Prevalence of transsexualism WPATH 20th International Symposium September 2007; 1-26. <http://ai.eecs.umich.edu/people/conway/TS/Prevalence/Reports/Prevalence%20of%20Transsexualism.pdf> Erişim Tarihi: 12.01.2014

10. Veale FV. Prevalence of transsexualism among New Zealand passport holders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2008; 42: 887-889.
11. Zhau JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *IJT* 1997 July; 1: 1.
12. Sungur M, Yalnız Ö. Transseksüalite: ilgili kavramlar ve cinsiyet düzenleme girişimleri. *Klinik Psikiyatri* 1999; 1:49-54.
13. Kayahan B, Ozan E, Atalay ND, Mete HE. Cinsel kimlik disfori sendromu: olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri* 2005; 8:141-145.
14. Özcan S, Tamam L, Soydan A. Bipolar bozukluk ve transseksüalite: iki olgu sunumu. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2012; 13:310-312
15. Vujovic S, Popovic S, Sbutega-Milosevic G, Djordjevic M, Gooren L. Transsexualism in Serbia: a twenty-year follow-up study. *J Sex Med* 2009;6:1018-1023.
16. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve gonadal hastalıklar kılavuzu cinsel kimlik bozuklukları ve transseksualizm. 5. Baskı. Ankara, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., 2011; 114-119.
17. Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneği. Transseksüalite. Erişim: <http://www.cetad.org.tr/news.aspx?detail=57>. Erişim Tarihi: 12.01.2014
18. Royal College of Psychiatrists. Good practice guidelines for the assessment and treatment of adults with gender dysphoria 2013. Erişim: <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/CR181.pdf>. Erişim Tarihi: 08.04.2014
19. Klein C, Gorzalka BB. Sexual functioning in transsexuals following hormone therapy and genital surgery: a review. *J Sex Med* 2009;6: 2922-2939.
20. Motmans J, Meier P, Ponnet K, T'Sjoen G. Female and male transgender quality of life: Socioeconomic and medical differences. *J Sex Med* 2012;9:743-750.
21. Ryan, C. Supportive families, healthy children: Helping families with lesbian, gay, bisexual & transgender children. San Francisco, CA: Marian Wright Edelman Institute, San Francisco State University, 2009.
22. Thornhill L, Klein P. Creating environments of care with transgender communities. *JANAC* 2010; 21(3): 230-239.
23. Keiswetter S, Brotemarkle B. Culturally competent care for HIV-infected transgender persons in the inpatient hospital setting: the role of the clinical nurse leader. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care* 2011;21(3):271-277.
24. 5510 Sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu. Erişim:<http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5510.pdf>. Erişim: 08.04.2014

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 01.04.2014- 15.06.2014 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 yayın künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Akcay M, Serefoglu EC. Pharmacologic-induced erections for penile color-Doppler ultrasound: oral pde5 inhibitors or intracavernosal injection? *Int J Impot Res.* 2014 May;26(3):120. doi: 10.1038/ijir.2013.43. No abstract available.
2. Akyuz M, Kaya C, Akdogan MF. A rare cause of recurrent priapism: hereditary angioedema. *Andrologia.* 2014 May 28. doi: 10.1111/and.12297. [Epub ahead of print]
3. Alacacioglu A, Ulger E, Varol U, Yavuzsen T, Akyol M, Yildiz Y, Yildiz I, Bayoglu V, Dirican A, Demir L, Salman T, Kucukzeybek Y, Alacacioglu I, Can H, Tarhan MO. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life in testicular cancer survivors. *Med Oncol.* 2014 Jul;31(7):43.
4. Altintas R, Polat A, Parlakpınar H, Vardi N, Beytur A, Oguz F, Sagir M, Yildiz A, Duran ZR. The effect of melatonin on acetylsalicylic acid-induced kidney and testis damage. *Hum Exp Toxicol.* 2014 Apr;33(4):383-95.
5. Altunoglu A, Yavuz D, Canoz MB, Yavuz R, Karakaş LA, Bayraktar N, Colak T, Sezer S, Ozdemir FN, Haberal M. Relationship between inflammation and sex hormone profile in female patients receiving different types of renal replacement therapy. *Transplant Proc.* 2014 Jun;46(5):1585-90.
6. Armagan A, Silay MS, Karatag T, Akman T, Tepeler A, Ersoz C, Akcay M. Circumcision during the phallic period: does it affect the psychosexual functions in adulthood? *Andrologia.* 2014 Apr;46(3):254-7.
7. Arslan M, Oztürk A, Goger YE, Aslan E, Kilinc M. Primary results of transurethral prostate ethanol injection. *Int Urol Nephrol.* 2014 Apr 6. [Epub ahead of print]
8. 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 Jun;17(2):76-80.
9. Ataman MB, Bucak MN, Cayan K. Esterified glucosamin improves aflatoxin-induced damage of sperm parameters during liquid storage of ram semen at 5 °C. *Cryobiology.* 2014 Jun;68(3):405-10.
10. Ayhan Ö, 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 Apr;51(4):239-44.
11. Ayvaz S, Inan M, Aksu B, Karaca T, Cemek M, Ayaz A, Basaran UN, Pul M. Desferrioxamine effectively attenuates testicular tissue at the end of 3 h of ischemia but not in an equal period of reperfusion. *J Pediatr Urol.* 2014 Jun;10(3):550-8.
12. 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 Jun;18(6):383-8.
13. Büyükleblebici S, Tuncer PB, Bucak MN, Taşdemir U, Eken A, Büyükleblebici O, Durmaz E, Sarıözkan S, Endirlik BU. Comparing ethylene glycol with glycerol and with or without dithiothreitol and sucrose for cryopreservation of bull semen in egg-yolk containing extenders. *Cryobiology.* 2014 May 20. pii: S0011-2240(14)00116-3. doi: 10.1016/j.cryobiol.2014.05.005. [Epub ahead of print]
14. Catak Z, Aydin S, Sahin I, Kuloglu T, Aksoy A, Dagli AF. Regulatory neuropeptides (ghrelin, obestatin and nesfatin-1) levels in serum and reproductive tissues of female and male rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Neuropeptides.* 2014 Jun;48(3):167-77.
15. 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 Apr;52(4):313-5.
16. Ciftci H, Gumus K, Yagmur I, Sahabettin S, Celik H, Yeni E, Savas M, Gulum M. Assessment of Mean Platelet Volume in men with vasculogenic and nonvasculogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2014 May 29. doi: 10.1038/ijir.2014.17. [Epub ahead of print]
17. Dincer M, Serefoglu EC. Re: Associations Between Premature Ejaculation, Lower Urinary Tract Symptoms, and Erectile Dysfunction in Middle-Aged Korean Policemen. *J Sex Med.* 2014 May 30. doi: 10.1111/jsm.12604. [Epub ahead of print] No abstract available.
18. Dogan F, Armagan A, Oksay T, Akman T, Aylak F, Bas E. Impact of micronised purified flavonoid fraction on increased malondialdehyde and decreased metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 levels in varicocele: outcome of an experimentally induced varicocele. *Andrologia.* 2014 May;46(4):380-5.
19. Eraslan D, Yalinay Dikmen P, Ilgaz Aydinlar E, Incesu C. The relation of sexual function to migraine-related disability, depression and anxiety in patients with migraine. *J Headache Pain.* 2014 May 27;15(1):32.
20. Erbaykent-Tepedelen B, Karamil S, Gonen-Korkmaz C, Korkmaz KS. DNA damage response (DDR) via NKX3.1 expression in prostate cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 May;141:26-36.
21. 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 May 15;541(2):101-6.
22. Eroglu M, Sahin S, Durukan B, Ozakpinar OB, Erdinc N, Turkogeldi L, Sofuoglu K, Karateke A. Blood serum and seminal plasma selenium, total antioxidant capacity and coenzyme q10 levels in relation to semen parameters in men with idiopathic infertility. *Biol Trace Elem Res.* 2014 Jun;159(1-3):46-51.
23. Gudeloglu A, Brahmbhatt JV, Parekattil SJ. Medical management of male infertility in the absence of a specific etiology. *Semin Reprod Med.* 2014 Jul;32(4):313-8. doi: 10.1055/s-0034-1375184.
24. Gulmez H, Akin Y, Savas M, Gulum M, Ciftci H, Yalcinkaya S, Yeni E. Impact of iron supplementation on sexual dysfunction of women with iron deficiency anemia in short term: a preliminary study. *J Sex Med.* 2014 Apr;11(4):1042-6.
25. Gungor-Ordueri NE, Sahin Z, Sahin P, Celik-Ozenci C. The expression pattern of PARP-1 and PARP-2 in the developing and adult mouse testis. *Acta Histochem.* 2014 Apr 28. pii: S0065-1281(14)00057-9.
26. Hızlı F, Aksüt H, Mengeloğlu A, Sarı I, Güven EO, Başar H. Metachronous bilateral granulocytic sarcoma of the testis in a young adult: a report of an unusual entity. *Case Rep Urol.* 2014;2014:762630.
27. Ipekten Alaman M Msc Rn, Yıldız H Ph D Asst Prof. Domestic Sexual Abuse -Violence and Sexual Problems among Gynecology Outpatients: An Example from Turkey. *Women Health.* 2014 May 2. [Epub ahead of print]
28. Irez T, Sahmay S, Ocal P, Goymen A, Senol H, Erol N, Kaleli S, Guralp O. Investigation of the association between the outcomes of sperm chromatin condensation and decondensation tests, and assisted reproduction techniques. *Andrologia.* 2014 Apr 27. doi: 10.1111/and.12286. [Epub ahead of print]
29. Karaca N, Yilmaz R, Kanten GE, Kervancioglu E, Solakoglu S, Kervancioglu ME. First successful pregnancy in a globozoospermic patient having homozygous mutation in SPATA16. *Fertil Steril.* 2014 May 10. pii: S0015-0282(14)00313-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.002. [Epub ahead of print]

30. Karaguzel E, Sivrikaya A, Mentese A, Yulug E, Turkmen S, Kutlu O, Guler Y, Us D, Turedi S, Alver A, Kazaz IO. Investigation of tyrphostin AG 556 for testicular torsion-induced ischemia reperfusion injury in rat. *J Pediatr Urol.* 2014 Apr;10(2):223-9.
31. Kaya C, Gunes M, Gokce AM, Kalkan S. Is Sexual Function in Female Partners of Men With Premature Ejaculation Compromised? *J Sex Marital Ther.* 2014 Apr 29:1-5.
32. Kirecci SL, Simsek A, Gurbuz ZG, Mimaroglu S, Yuksel A, Vural P, Degirmencioglu S. Response to Editorial Comments to Relationship between plasma melatonin levels and the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors treatment on premature ejaculation. *Int J Urol.* 2014 May 13. doi: 10.1111/iju.12480. [Epub ahead of print] No abstract available.
33. Kocer D, Bayram F, Diri H. The effects of metformin on endothelial dysfunction, lipid metabolism and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2014 May;30(5):367-71.
34. Koni A, Ozseker HS, Arpali E, Kilinc E, Dogan HS, Akyol A, Tekgul S. Histopathological Evaluation of Orchidectomy Specimens in 51 Late Post Pubertal Men with Unilateral Cryptorchidism. *J Urol.* 2014 May 16. pii: S0022-5347(14)03577-0. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.048. [Epub ahead of print]
35. Kozacioglu Z, Kiray A, Ergur I, Zeybek G, Degirmenci T, Gunlusoy B. Anatomy of the dorsal nerve of the penis, clinical implications. *Urology.* 2014 Jan;83(1):121-4.
36. Kozacioglu Z, Degirmenci T, Gunlusoy B, Kara C, Arslan M, Ceylan Y, Minareci S. Effect of tunical defect size after Peyronie's plaque excision on postoperative erectile function: do centimeters matter? *Urology.* 2012 Nov;80(5):1051-5.
37. Kozacioglu Z, Degirmenci T, Arslan M, Yuksel MB, Gunlusoy B, Minareci S. Long-term significance of the number of hours until surgical repair of penile fractures. *Urol Int.* 2011;87(1):75-9.
38. Mor F, Kilic MA, Ozmen O, Yilmaz M, Eker I, Uran K. The effects of orchidectomy on toxicological responses to dietary ochratoxin A in Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2014 Aug;66(5-6):267-75.
39. Ogul H, Pirimoglu B, Taskin GA, Bayraktutan U, Ozgokce M, Kantarci M. Polyorchidism and adenomatous hyperplasia of the rete testis: a case report with sonographic and magnetic resonance imaging findings and review of literature. *Andrologia.* 2014 May;46(4):449-52.
40. Otunctemur A, Dursun M, Ozbek E, Sahin S, Besiroglu H, Koklu I, Polat EC, Erkok M, Danis E, Bozkurt M. Effect of Metabolic Syndrome on Sexual Function in Pre- and Postmenopausal Women. *J Sex Marital Ther.* 2014 May 13:1-10. [Epub ahead of print]
41. Ozdemir FN, Haberal M. Relationship between inflammation and sex hormone profile in female patients receiving different types of renal replacement therapy. *Transplant Proc.* 2014 Jun;46(5):1585-90.
42. Özkan Z, Aksoy N, Emir S, Kanat BH, Gönen AN, Yazar FM, Çimen AR. Investigation of the relationship between serum hormones and pilonidal sinus disease: a cross-sectional study. *Colorectal Dis.* 2014 Apr;16(4):311-4.
43. Polat EC, Ozbek E, Otunctemur A, Ozcan L, Simsek A. Combination therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Andrologia.* 2014 May 9. doi: 10.1111/and.12289. [Epub ahead of print]
44. Sahin SB, Ayaz T, Cure MC, Sezgin H, Ural UM, Balik G, Sahin FK. Fibroblast growth factor 21 and its relation to metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014 Apr 11. [Epub ahead of print]
45. Saitz TR, Serefoglu EC. Gene mapping of serotonergic system polymorphisms provides insight on pathology and treatment of men with lifelong premature ejaculation. *Asian J Androl.* 2014 Apr 29. doi: 10.4103/1008-682X.126372. [Epub ahead of print] No abstract available.
46. Sati L, Cayli S, Delpiano E, Sakkas D, Huszar G. The pattern of tyrosine phosphorylation in human sperm in response to binding to zona pellucida or hyaluronic acid. *Reprod Sci.* 2014 May;21(5):573-81.
47. Sen S, Guner SE, Sevil U, Cengel S. The effects of Femore™ cream on sexual dysfunction in Turkish women. *J Clin Nurs.* 2014 May;23(9-10):1395-402. Serefoglu EC, Hawley WR, Lasker GF, Grissom EM, Mandava SH, Sikka SC, Dohanich GP, Hellstrom WJ. Effect of Botulinum-A Toxin Injection into Bulbospongiosus Muscle on Ejaculation Latency in Male Rats. *J Sex Med.* 2014 Apr 29. doi: 10.1111/jsm.12553. [Epub ahead of print]
48. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, Becher EF, Dean J, Giuliano F, Hellstrom WJ, Giraldi A, Gline S, Incrocci L, Jannini E, McCabe M, Parish S, Rowland D, Segraves RT, Sharlip I, Torres LO. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med.* 2014 Jun;11(6):1423-41.
49. Sklar Z, Berberoğlu M, Ceylaner S, Çamtosun E, Kocaay P, Gölü G, Sertçelik A, Öcal G. A novel heterozygous mutation in steroidogenic factor-1 in pubertal virilization of a 46,XY female adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014 Apr;27(2):98-101.
50. Simsek A, Kirecci SL, Kucuktopcu O, Ozgor F, Akbulut MF, Sarilar O, Ozkuvanci U, Gurbuz ZG. Comparison of paroxetine and dapoxetine, a novel selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl.* 2014 May 9. doi: 10.4103/1008-682X.128467. [Epub ahead of print]
51. Simsek A, Tugcu V, Erturkuner P, Alkan F, Ozbek E, Tasci AI. Effects of the recreational use of PDE5 inhibitors on the corpus cavernosum of young, healthy rats. *Int Urol Nephrol.* 2014 May 24. [Epub ahead of print]
52. Tavukcu HH, Sener TE, Tinay I, Akbal C, Erşahin M, Cevik O, Cadirci S, Reiter RJ, Sener G. Melatonin and tadalafil treatment improves erectile dysfunction after spinal cord injury in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014 Apr;41(4):309-16.
53. 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 ultrasonography of the prostate. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014 Apr;30(4):194-9.
54. Turk E, Karaca F, Edirne Y. Determining external genital abnormalities with a pre-circumcision examination in previously undiagnosed male school children. *Urol J.* 2014 May 6;11(2):1411-4.
55. Unal M, Aksoy DY, Aydin Y, Tanriover MD, Berker D, Karakaya J, Guler S. Carotid artery intima-media thickness and erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Med Sci Monit.* 2014 May 29;20:884-8. doi: 10.12659/MSM.889771.
56. Urman B, Oktem O. Food and drug supplements to improve fertility outcomes. *Semin Reprod Med.* 2014 Jul;32(4):245-52.
57. Uyeturk U, Sarici H, Kın Tekce B, Eroglu M, Kemahlı E, Uyeturk U, Gucuk A. Serum omentin level in patients with prostate cancer. *Med Oncol.* 2014 Apr;31(4):923.
58. Uygur R, Yagmurca M, Alkoc OA, Genc A, Songur A, Uçok K, Ozen OA. Effects of quercetin and fish n-3 fatty acids on testicular injury induced by ethanol in rats. *Andrologia.* 2014 May;46(4):356-69.
59. Uzunaslani D, Saygin C, Hatemi G, Tascilar K, Yazici H. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2014 May;53(5):828-33.
60. Yüce A, Türk G, Çeribaşı S, Güvenç M, Çiftçi M, Sönmez M, Özer Kaya Ş, Çay M, Aksakal M. Effectiveness of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) bark oil in the prevention of carbon tetrachloride-induced damages on the male reproductive system. *Andrologia.* 2014 Apr;46(3):263-72.

29 Haz.-2 Temmuz 2014 Münih, Almanya	ESHRE 2014	http://www.eshre.eu/
19-23 Temmuz 2014 Grand Rapids, ABD	SSR 2014: Society for the Study of Reproduction	essm.org
8-14 Ağustos 2014 Newcastle, Avustralya	The 12th International Symposium on Spermatology & The 9th Biennial Conference of the AAAA	androfest@newcastle.edu.au
8-10 Ağustos 2014 New Castle, Avustralya	The 9th Biennial Conference of the AAAA (Association for Applied Animal Andrology)	androfest@newcastle.edu.au
10-14 Ağustos 2014 Newcastle, Avustralya	The 12th International Symposium on Spermatology	androfest@newcastle.edu.au
3-7 Eylül 2014 Taipei, Taiwan	36th Annual Congress of the Taiwan Urological Association (TUA)	www.tua.org.tw
4-6 Eylül 2014 Varşova, Polonya	44th National Congress of the Polish Urological Association	www.pturol.org.pl
11-14 Eylül 2014 Quebec, Kanada	Canadian Fertility and Andrology Society Annual Meeting	www.essm.org
17 Eylül 2014 Amsterdam, Hollanda	ERUS-ESU courses at the time of the 11th ERUS Meeting	www.uroweb.org
18-21 Eylül 2014 Cape Town, Güney Afrika	South African Urological Association (SAUA) Congress	www.saua.co.za
18-20 Eylül 2014 GeiBen, Almanya	26th Annual Meeting of the German Society of Andrology	www.dga-jahrestagung.de
8-12 Ekim 2014 Sao Paulo, Brezilya	16th World Meeting on Sexual Medicine	www.issm.inf
15-17 Ekim 2014 Barselona, İspanya	8th European Congress of Andrology	http://www.eca2014.com
18-22 Ekim 2014 Honolulu, ABD	70th Annual Meeting of the ASRM	http://www.asrm.org/ASRM2014
13-15 Kasım 2014 Cagliari, İtalya	XI Congress of the National Society Italy of Andrology and Sexual Medicine	www.fasiweb.com
14-16 Kasım 2014 Scottsdale, ABD	ISSWSH 2014 Fall Course	isswsh@statusplus.net www.isswsh.org
20-23 Kasım 2014 Miami, ABD	20th Annual Fall Scientific Meeting of the SMSNA	info@smsna.org www.smsna.org

Türkiye'nin Kök Hücre Alanındaki İlk Bülteni

"Kök Hücre E-Bülteni"

Yayın Hayatına Başladı

Sayısı hızla artan araştırmalar ve farklı klinik yaklaşımlar, kök hücre alanını son yılların en dinamik bilim konularından birisi haline getirdi. Kök hücre alanında yayın yapan bilimsel dergilerin sayısı son on yılda adeta logaritmik olarak arttı. Yayınlanan kitap sayısı da hızla atmakta. Tıp alanlarının hemen hepsinde son yıllarda baskıları yenilenen referans kitaplarda kök hücre ve bununla ilişkili tedavi yöntemleri ayrı bölümler olarak yerini almaya başladı.

Öte yandan, ülkemizde yıllardır kök hücre konusunda azımsanmayacak sayıda kongre ve sempozyum düzenlenmekte. Bu etkinliklere uzmanların yanı sıra çok sayıda yüksek lisans, doktora ve uzmanlık öğrencisinin katılması, konuya olan ilginin en somut göstergesi. Buna karşın, ülkemizde kök hücre konusunda haber ve yorumlara yer veren, hızlı sirküle edilen ve kök hücre çalışmalarına özgü bir bültenin eksikliği duyulmakta idi. Bu eksiklikten yola çıkarak yayın yaşamına başlayan Kök Hücre E-Bülteni (KHB), bu alandaki gelişmeleri haber ve yorumlarla size iletmeyi amaçlayan ülkemizin ilk bülteni. Editörlüğünü Prof. Dr. Alp Can'ın yaptığı ve sadece elektronik olarak hazırlanıp e-posta yoluyla okuyucuyla buluşan KHB, yayınlandıktan sonra www.kokhucrebulteni.com adresinden de indirilebiliyor. Bülteni e-posta yoluyla düzenli almak isteyenler, web sayfasındaki Abonelik Formunu doldurarak bültenin bundan sonraki sayılarının e-posta yoluyla kendilerine iletilmelerini sağlayabilirler.

İki ayda bir yayınlanmakta olan KHB'nin kapsamında kök hücre ile ilgili her türlü araştırma özeti, haber, yorum, söyleşi, duyuru ve ilan yer almakta. Amaç, okuyucuyu konunun uzmanlarının kaleme aldığı haber ve yorumlarla buluşturmak, bu konuda bir dil ve görüş birliği sağlamaktır. Editör Prof. Can, 2013 sonunda yayınlamış olduğu Kök Hücre, Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları başlıklı kitabının ardından aldığı çok sayıdaki geri bildirim sonucunda kök hücre konusunda özellikle genç araştırmacıların çok büyük bir bilgi açlığı içinde olduğunu ifade etmekte ve bu gereksinimden yola çıkarak KHB gibi bir süreli yayının alanda büyük bir boşluğu dolduracağına belirtmekte. Prof. Can bültenin ilk sayısında yaptığı kısa giriş açıklamasında açık bir çağrı yaparak sürekli ve konuk yazarların yazılarına her zaman yer vereceklerini bildiriyor.

KHB, herhangi bir meslek grubunun, derneğin, veya üniversitenin yayın organı olarak değil; "bilgi paylaşıldıkça yayılır" ilkesinden güç alan bağımsız bir girişim olarak okuyucuyla buluşuyor. KHB'ye ulaşmak ve her konuda görüş bildirmek için info@kokhucrebulteni.com adresini kullanılabilir.

Kök Hücre E-Bülteni

www.kokhucrebulteni.com

Kök Hücre E-Bülteni

Sayı: 1

Haziran-Temmuz 2014

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Editör'den

Prof.Dr. Alp Can

Merhaba...

Sayıyı hızla artan araştırmalar, klinik uygulamalar ile kök hücre bilim alanı son yılların en dinamik bilim konularından birisi haline geldi, kuşkusuz. Ülkemizde de gerek devlet gerekse özel üniversitelerin, yüksek teknoloji enstitülerinin, araştırma merkezlerinin ilgisi bu yöne doğru kayma eğilimindedir. Ülkemizde kök hücre çalışmaları, en azından şimdilik, hematopoetik ve mezenkimal kök hücreler üzerinde yoğunlaşmış durumdur.

Kök hücre alanında yayın yapan bilimsel dergilerin sayısı son on yılda adeta logaritmik olarak arttı. Bazıları etki faktörü en yüksek dergiler arasında girdi. Bunun açıklaması şu; bu alanda yazılan yayınların bazıları sağlık alanının en çok atıf alan çalışmaları durumundadır. Bu nedenle bu alandaki ilk 10 derginin yayın kabul etme oranı son beş yılda oldukça düştü. Bundan 10 yıl önce yayınlanan bir makaleyi artık aynı dergide yayınlamak çok zor hale geldi. Bunun üzerine kök hücre alanına çok sayıda açık erişimli (open access) yeni dergi girdi. Yayınlanan kitap sayısı da arttı, en önemli artış dokuya özgü kök hücreler ve rejeneratif tıp üzerinde oldu.

Ülkemizde yıllardır kök hücre konusunda azımsanmayacak sayıda kongre ve sempozyum düzenlenmekte. Bu etkinliklere uzmanların yanı sıra çok sayıda yüksek lisans, doktora ve uzmanlık öğrencisinin katılması, konuya olan ilginin en somut göstergesi. Ancak buna karşın ülkemizde kök hücre konusunda haber ve yorumlara yer veren, hızlı sirküle edilen ve kök hücre çalışmalarına özgü bir bültenin eksikliği duyulmaktadır. Bu eksiklikten yola çıkarak yayın yaşamına elinizdeki bu ilk sayıyla başlayan Kök Hücre E-Bülteni (KHB), bu alandaki gelişmeleri haber ve yorumlarla size iletmeyi amaçlayan ülkemizin ilk bültenidir. Sadece elektronik olarak hazırlanan ve e-posta yoluyla okuyucuyla buluşan bu bülten, yayımlandıktan sonra www.kokhucrebulteni.com adresinden de indirilebilir. Bülteni e-posta yoluyla almak isteyenler, web sayfasındaki

ilgili yere bilgilerini girerek bülteni e-posta yoluyla kendilerine iletilmelerini sağlayabilirler.

Şimdilik iki ayda bir olarak yayınlanmakta olan KHB'nin kapsamında kök hücre ile ilgili her türlü araştırma özeti, haber, yorum, söyleşi, duyuru ve ilan yayımı bulunmaktadır. Amaç, okuyucuyu konunun uzmanlarının kaleme aldığı haber ve yorumlarla buluşturmak, bu konuda bir dil ve görüş birliği sağlarken karşı görüşlerin de yer bulmasını sağlamaktır. 2013 sonunda yayınlanmış olduğumuz Kök Hücre, Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları başlıklı kitabın ardından aldığımız yüzlerce geri bildirim, bize bu konuda özellikle genç araştırmacıların çok büyük bir bilgi açlığı içinde olduğunu göstermiştir. Bu gereksinimden yola çıkarak KHB gibi bir süreli yayının alanda büyük bir boşluğu dolduracağına inanıyoruz.

Kuşkusuz, KHB'nin yaşayabilmesi hem okuyucu hem de yazar-yorumcu olarak sizlerin ilgisine bağlı. Bu konuda açık bir çağrı yaparak sürekli ve konuk yazarlar aradığımızı bütün içtenliğimizle bildirmek isteriz. Yeri gelmişken belirtmeliyiz ki, KHB her hangi bir meslek grubunun, derneğin, STÖ'nün veya üniversitenin yayın organı değildir; "bilgi paylaşılacağı yayılır" ilkesinden güç alan bağımsız bir girişimdir. Bize her konuda görüş bildirmeniz için info@kokhucrebulteni.com adresini kullanabilirsiniz.

Bir sonraki sayıda buluşuncaya kadar hoşça kalın...

Bültenin Size Ulaşması İçin E-posta göndermeyi Unutmayınız...
www.kokhucrebulteni.com

Pluripotent Hücreler

Pluripotensiye Giden En Kısa Yol: STAP hücreleri ve sonrası !

Bu yılın en çok konuşulan ve tartışılan konularından birisi belki de Nature'in 30 Ocak 2014 sayısında yayınlanan ve aynı grup tarafından kaleme alınan iki makale oldu [Obokata ve ark. Nature 505: 676-680, 2014; Obokata ve ark. Nature 505: 641-647, 2014]. Somatik bir hücreden pluripotensiye, hatta totipotent potansiyele kadar olağandışı bir teknik kullanılarak gerçekleştirilen Japonya'da Obokata ve ark. kimyacılar tarafından gerçekleştirilen yeni doğan fareler pluripotensinin kazanıldığını gösteren pluripotensiyi tetikleyen STAP (Stimulus-Triggered Acquisition of Pluripotency) olarak isimlendiren hücreler, bu bulgular içeren her iki makalede asit ortamda tutulması veya seçilerek sıkıştırılması, hücrelerin pluripotensiyi kazanmalarına yol açmıştır. Bu bulgular arasında belki de en şaşırtıcı olanı STAP hücrelerle oluşturulan kimeralarda embriyon dışı yapıların (trofoblastlar, plasenta, amniyon vb.) da ortaya çıkıyor olmasıdır. Bu durum STAP hücrelerin totipotent olabileceklerini düşündürmüştür; yani söz konusu yöntemle gen nakliyle gerçekleştirilen uPK hücrelerindeki pluripotensiden daha yüksek bir farklılaşma yeteneği kazanılmaktadır. Üstelik

tanıtılan yöntem uPK hücrelerinin oluşturulmasında kullanılan yöntemle göre daha hızlı, ucuz ve verimli gözükmektedir.

Obokata ve ark. bu yöntemi önce yeni doğan farelerin lenfositlerinde denemişler, daha sonra farelerin diğer organlarından (beyin, deri ve akciğer) alınan hücrelerin de bu dönüşümü başarıyla gerçekleştirebileceğinin kanıtlarını sunmuşlardır. Araştırmacılar bu yöntemle somatik hücrelerin yaklaşık %25'inin sağ kaldığını, sağ kalanların da %30'unun pluripotensi dönüşümüne yanıt verdiğini ileri sürmektedirler.

Çevresel etkenlerin pluripotensinin kazanılmasında nasıl bir etkisi olduğu henüz gizemini korumaktadır. Bu çalışmaların ilerletilebilmesi için bunun moleküler mekanizmanın ortaya çıkarılması gerekmektedir. Bu çalışmalarda imzası olan Harvard Üniversitesinden C. Vacanti "bu hücrelerin ortaya çıkışı hasara karşı doğanın verdiği temel hücresel yanıt olabilir" şeklinde yorum yapmıştır. Çalışmayı yürüten araştırmacılarla aynı enstitüden S. Yamanaka, bu gelişmeyi çekirdek programlamasında önemli bir aşama olarak nitelemiş, özellikle klinik çalışmalar için değeri olabilecek bir hücresel teknik olarak yorumlamıştır. Ancak şimdilik yetişkin bir somatik hücrenin veya insan hücrelerinin bu dönüşümü gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği bilinmemektedir.

Bütün bu olan bitene karşın bazı araştırmacılar önerilen bu yöntemlerin tekrarlabilirliğine, güvenilirliğine kuşkuyla yaklaşmakta. Hücrede oluşturulan bu sistem tümörler için kullanılabilir mi? Ya da bir hücrenin mekanizmayla hücreyi tahrip edebilir mi? gibi soruların yanıtlarının daha net ortaya çıkarılmaya ihtiyacı olduğu kuşkusuz. California Üniversitesinden Knopfleer bu hücrelerle ve araştırmacılarla birlikte kendi blogunda yaptığı yorumlarda aynı grubun üç yıl önce yetişkin organizmasında VSEL adını verdikleri pluripotent bir hücre grubunun varlığını ileri sürdüklerini, ancak kendisinin böyle bir hücrenin varlığına inanmadığı yazmıştır.



© H. Obokata ve ark. Nature 505, 2014.

E-posta ile almak için;
info@kokhucrebulteni.com
adresine e-posta gönderiniz

Kök hücre ile ilgili tüm konular, haberler, yorumlar
iki ayda bir, sadece elektronik olarak yayınlanır
İlk sayı: Haziran-Temmuz 2014
Editör: Prof.Dr. Alp Can (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi)