

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. Ahmet Gökçe

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

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

YÖNETMEN YARDIMCILARI

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER
Doç. Dr. Ahmet GÖKÇE

Özel İstanbul Bölge Hastanesi Üroloji Kliniği, Sancaktepe, İstanbul
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sakarya

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

Prof. Dr. Ali ATAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Doç. Dr. Memduh AYDIN

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Önder CANGÜVEN

Department of Urology, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

Prof. Dr. Murat ÇAKAN

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

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kayseri

Prof. Dr. Fikret ERDEMİR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Prof. Dr. Haluk EROL

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

Doç. Dr. Ahmet GÖKÇE

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sakarya

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

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

Prof. Dr. Muammer KENDİRCİ

Liv Hospital-Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Zafer KOZACIOĞLU

Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

Prof. Dr. Ahmet METİN

İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bolu

Prof. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Prof. Dr. Bülent SEMERCİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Tahir TURAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

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

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Prof. Dr. Kaan AYDOS

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

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Prof. Dr. Sadık GÖRÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

S.B. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Ayhan KARABULUT

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kırşehir

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Metin İshak ÖZTÜRK

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Sefa RESİM

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kahramanmaraş

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

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

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN
Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ
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
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Şanlıurfa
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sivas
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Edirne
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

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

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

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

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

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.
Söğütlüçeşme 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: Aralık 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,

Dernek faaliyetlerimizin yoğun ve bir o kadar da etkin yaşandığı 2014 yılını geride bırakmak üzereyiz. Hem ulusal hem uluslararası bilimsel faaliyetler yanında derneğimizin yayın organı olan bülten ve web sayfasındaki yeni yapılanmalar bu faaliyetlerden sadece birkaçıdır.

Afiliye olduğumuz ve yönetim kurulunda çok değerli meslektaşlarımız tarafından temsil edildiğimiz ESSM'in 16. Kongresi, 29 Ocak- 1 Şubat 2014 tarihlerinde İstanbul'da, Türkiye'den 341 ve toplamda yaklaşık 1500 katılımcı ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Kongrenin gerek bilimsel niteliğinin, gerekse sosyal programının üst düzeyde olduğu, yabancı katılımcı meslektaşlarımızın geri bildirimlerinde oldukça fazla bir şekilde vurgulanmış ve bu da derneğimiz adına mutluluk verici bir sonuç olmuştur. Yine 25-26 Nisan 2014 tarihlerinde St.Petersburg / Rusya'da 9. Avrasya Androloji Zirvesi, 200 katılımcıyla başarılı bir şekilde organize edilmiştir.

Derneğimizin kuruluş misyonu gereği Avrupa ve Asya Androloji yapılanmaları ile entegrasyon, her geçen yıl artarak devam etmektedir ve edecektir. Bu amaçla 5-7 Şubat 2015 tarihlerinde Danimarka'nın başkenti Kopenhag'ta yapılacak olan 17. ESSM kongresi bünyesinde 10. Avrasya Androloji Zirvesi' de yapılacaktır. Bu yolla derneğimiz Asya ve Avrupa androloji entegrasyonunda önemini uluslararası arenada bir daha ortaya koymuş olacaktır. Bu arada ulusal bilimsel faaliyetlerimiz de hız kesmeden devam etmekte ve 30 Nisan- 3 Mayıs 2015 tarihlerinde Ölüdeniz/ Fethiye'de yapılacak olan 11. Ulusal Androloji Kongresi'nin hazırlıkları bitmek üzeredir.

Kurulduğu 1992 yılından beri geçen yaklaşık çeyrek asırlık tarihe sahip Türk Androloji Derneği, her gelen yeni bir yılda, yeni bir heyecan ve azimle Türk Androlojisi'nin her alanda gelişmesi için gayret sarf etmeye devam edecektir.

Saygılarımla...

Prof. Dr. Selahittin Çayan

Türk Androloji Derneği Başkanı

Değerli Meslektaşlarım,

Yeni yıla yeni umutlarla girdiğimiz bu günlerde, 59. sayımızı sizlerle paylaşmaktan mutluluk duyuyoruz. Sayın Doç. Dr. Ahmet Gökçe, aramıza yönetmen yardımcısı olarak katıldı, kendisine ve receği değerli katkılar için şimdiden teşekkürlerimizi sunuyoruz. Bu yıla ait son sayımızda; erkek cinsel sağlığı bölümünde, sıkça görmeye başladığımız human papilloma virüs ve genital pirsinglere ait derlemeler F.Özdemir ve M.Saraçoğlu ve ark. tarafından hazırlandı. Androloji alanından girişimsel olmayan radyolojik yöntemler mercek altına alındı. Kronik prostatite bağlı cinsel fonksiyon bozuklukları M. Balcı ve ark. tarafından hazırlandı. Hemospermi ve prematür ejakülasyon-erektile disfonksiyon birlikteliği yine bu sayıda yer alan derleme başlıklarımız arasındadır. Tüm bu sorunlarla uğraşırken, folik asit eksikliği bir risk faktörü müdür? Bu sorunun yanıtını da yine güncel makale özetlerimiz arasında bulabilirsiniz. Radikal prostatektomi sonrası sural sinir kullanımı, hipogonadizm tedavisinde klomifen sitrat alternatif olabilir mi, kardiyovasküler hastalıklar açısından verilen testosteron tedavisinin riski nedir tadalafil endotel hasarını tedavi ediyor mu, sorularının yanıtları da yine bu sayımızda yer almaktadır. Son olarak bu bölümde deneysel bir çalışmada incelenen başlık, Rho sinyal yolağı bloke edilerek sıçanlarda erektil fonksiyonu iyileştirme modelidir.

Erkek üreme sağlığı bölümünde ise yardımcı üreme tekniklerinde kullanılan yenilikler M. Tüfekçi ve ark. tarafından kaleme alındı. Pratik uygulamalarımızda yer alan sperm kriyoprezervasyonu, DNA hasarı açısından oldukça ayrıntılı olarak incelendi. Karyotip bozukluklar açısından, 46 XX testiküler bozukluk T. Turunç tarafından hazırlandı. Yine androjen reseptör bozukluğu konusunu T. Ziyapak ve ark. bize derledi. Aslında ülkemizde de sıkça tercih edilen fitoterapi ise M. Aydın Beşen ve ark. tarafından ayrıntı olarak güncellendi. Yine testis tümörlerinde fertilitenin korunmasına yönelik tedavi alternatifleri kaleme alındı. Güncel makale özetleri arasında ise SCO modelinde Raman spektroskopu, DNA hasarının ICSI sonrası başarıya ait etkisinde meta-analiz verileri, yine cinsel perhiz ile semen anti-oksidan kapasitesi ilişkisi ve sigaranın sperm üzerine olumsuz etkileri histon/protamin bazında incelenmektedir.

Kadın cinsel sağlığı bölümünde ise bu sayıda oldukça ilginç başlıklar yer almaktadır. Bu alanda kullanılan radyolojik yöntemler listede yer alırken, genellikle gözardı edilen anorgazmi O. Arabacı ve ark. tarafından yazıldı. Aseksüalite ve hiperseksüalite başlığını ise M. Beşen ve ark. bizlere ayrıntılarla hazırladı. Erkeklerde olduğu gibi sporun kadın cinselliğine etkisi bir diğer derleme konumuz olarak sizlerin beğenisine sunuldu. Son olarak da multipl skleroz hastalığı sonrası kadın cinselliğinde ne gibi olumsuzluklar yaşanıyor sorusu, güncel makale özetinde yanıtlanıyor.

Bir solukta okuyacağınızı düşündüğümüz Androloji Bülteni 59. sayısı elektronik ortamda beğenimize sunulmuştur.

Saygılarımızla,

Prof. Dr. Barış Altay

Genel Yayın Yönetmeni

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

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Human papilloma virüs (HPV) ve erkek cinsel sağlığı [Derleme] <i>Erdemir F.....</i>	217
Erkeklerde genital pirsing [Derleme] <i>Saraçoğlu M, Öztürk H, Zengin T, Gümüş B.....</i>	222
Androlojide erkek faktörünün girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri [Derleme] <i>Başara Akın I, Akın Y, Yeni E.....</i>	227
Kronik prostatitler ve cinsel fonksiyon bozuklukları [Derleme] <i>Balcı M, Tuncel A, Atan A.....</i>	235
Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu hastalarda prostat kalsifikasyonlarının erkek seksüel disfonksiyonu ile ilişkisi üzerine prospektif bir çalışma <i>Çeviri: Yonguç T, Bozkurt H.....</i>	238
Hemospermi [Derleme] <i>Aktuğlu SU, Gümüş B.....</i>	240
Prematür ejakülasyon ve erektil disfonksiyon birlikteliği [Derleme] <i>Kazaz İO, Karagüzel E.....</i>	243
Erektil disfonksiyon ve prematür ejakülasyonlu olgularda yeni potansiyel bir risk faktörü: Folik asit eksikliği <i>Çeviri: Erdemir F.....</i>	248
Preoperatif potent hastalarda uygulanan sinir koruyucu robot yardımcı radikal sistoprostatektominin erektil fonksiyonlara etkisi <i>Çeviri: Kazan E, Amasyalı AS.....</i>	250
Sural sinir greftlemesi ile radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyon düzelmesinin üç-yıllık sonuçları <i>Çeviri: Bozkurt İH, Yonguç T.....</i>	251
Hipogonadizmde testosteron destek tedavisi ile klomifen sitratin kıyaslanması <i>Çeviri: Hızlı F, Selvi İ.....</i>	253
Testosteron eksikliği olan erektil disfonksiyonlu hastalarda yüksek kardiyovasküler risk açısından ne zaman dikkatli olunmalı? <i>Çeviri: Kazan E, Amasyalı AS.....</i>	254
Tadalafil tedavisinin erektil disfonksiyonu ve vasküler risk faktörleri olan erkeklerde endotelial hücre hasarı ve tamiri üzerine etkileri <i>Çeviri: Hızlı F, Selvi İ.....</i>	256
Rho sinyal yolağı inhibitörü olan hidroksi fasudilin diyabetik sıçanlarda erektil fonksiyonu iyileştirici etkisi: Nöronal ROK rolü <i>Çeviri: Sezen SF.....</i>	257

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) sperm seçiminde kullanılan teknikler ve yenilikler [Derleme] <i>Tüfekçi MA, Başar MM</i>	259
Raman spektroskopisi kullanarak sertoli-cell only modelinde spermatogenezisin saptanması <i>Çeviri: Hızlı F, Selvi İ</i>	263
Sperm kriyoprezervasyonu: Kriyo-hasar ve dna fragmentasyonu ilişkisi [Derleme] <i>Özsait B, Özcan T, Köksal G, Erginel Ünaltona N</i>	264
Sperm deoksiribonükleik asit fragmentasyonunun in vitro fertilizasyon/ intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonrası gebelik ve düşük üzerine etkisinin olup olmadığı: sistematik bir gözden geçirme ve metaanaliz <i>Çeviri: Çift A, Resim S</i>	269
Cinsel perhizin semen total antioksidan kapasitesi ve sperm membran lipid peroksidasyonu üzerine etkisi <i>Çeviri: Benlioğlu C, Resim S</i>	270
Sigaranın insan spermünde histonun protamine anormal dönüşümüyle ilişkilendirilmesi <i>Çeviri: Altay B, Şahin M</i>	272
46,xx testiküler bozukluk [Derleme] <i>Turunç T</i>	274
Androjen reseptör bozuklukları ve erkek infertilitesi [Derleme] <i>Ziypak T, Adanur Ş</i>	280
Fertilite ve bitkiler [Derleme] <i>Aydin Beşen M, Kizilkaya Beji N</i>	286
Testis tümörlü olgularda fertilitenin korunması [Derleme] <i>Altay B, Akıncioğlu E</i>	290

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tanı ve izleminde görüntüleme yöntemleri [Derleme] <i>Başara I, Akın Y, Yeni E</i>	294
Kadınlarda anorgazmi [Derleme] <i>Arabacı Ö, Özdedeli K</i>	300
Aseksüalite ve hiperseksüalite: Temel kavramlar [Derleme] <i>Aydin Beşen M, Aslan E</i>	304
Spor ve kadın cinselliği [Derleme] <i>Akın Y, Gülüm M</i>	309
Multipl sklerozun kadın cinselliği üzerine etkileri: Kontrollü çalışma <i>Çeviri: Coşkun B, Kılıçarslan H</i>	312

TÜRKİYEDEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI	313
KONGRE TAKVİMİ	315

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: 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. 3. 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: Carson C. American contributions to the treatment of erectile dysfunction. ISSIR Montreal 26th September 2002; 145: 13-14.
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.

Human papilloma virüs (HPV) ve erkek cinsel sağlığı

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Papilloma virüsler papillomaviridi ailesinde yer alan zarfsız 55 nm çapında virüsler olup epitele afinite gösteren, konak spesifik DNA virüsleri olarak bilinmektedir. Gerçekten de, HPV türlerine spesifiktir ve deneysel çalışmalarda bile türler arasında çapraz geçiş gösterilememiştir. Papilloma virüs ailesinde yer alan human papilloma virüse (HPV) bağlı oluşan kondiloma akuminata (CA) genital cilt ya da mukozadaki temasa bağlı olarak geçiş gösteren viral bir hastalıktır. HPV'ye bağlı hastalıklardan CA'nın ilk olarak 19. yüzyılda tanımlandığı anlaşılmaktadır. 1907'de ise Ciuffo isimli araştırmacı bu hastalığın virüsler nedeniyle oluştuğunu belirtmiştir. Kondiloma akuminata, anogenital wart, genital wart ya da genital verruka sıklıkla benzer anlamlarda kullanılmaktadır (1, 2). Kondiloma akuminata erkek olgularda cinsel yolla geçen hastalıklar içerisinde gonore ve klamidyaya ile beraber en sık görülen üç hastalıktan birisi olarak bilinmektedir. Brezilya'da toplam 4128 olgunun incelendiği bir çalışmada cinsel yolla geçen hastalıklar içerisinde en sık (%29.4) CA belirlenmiştir (3), ABD'de sekiz yaygın cinsel yolla geçen etkenin (Klamidyaya, gonore, sifiliz, herpes, HPV, hepatit B, HIV ve trichomoniasis) incelendiği bir başka çalışmada ise 15-24 yaş arasında erkek ve kadınlarda 22.1 milyon enfeksiyon olduğu en sık da HPV olduğu belirtilmektedir (4), Görülme sıklığı bölgeler arasında farklı olmakla beraber 100.000'de 103 ile 300 arasında değişmektedir. Kuzey Amerika'da görülen yeni olgu sayısı 100.000'de 101-205 arasında (5-7), Avrupa'da 118-170 (8-10) arasında ve Asya'da ise 204 olarak bildirilmektedir (11). Ülkeler düzeyinde incelendiğinde ise Hollanda'da yıllık insidansı 100.000'de 94, (12) İngiltere'de 204 (13), Kanada'da 103 (14), İsrail'de 239 (15) olarak bildirilirken İtalya'da ise oldukça düşük olup 10 olarak bildirilmiştir (16). Genel olarak HPV'nin erkeklerde prevalansı %1.3 ile %72.9 arasında değişmektedir (17). Bu oranlardaki değişiklik örneklerin alınma tekniklerindeki farklılıklar ile hasta popülasyonlarının farklı olmasıyla (üniversite öğrencileri,

askeri personel, genel popülasyon) açıklanmaya çalışılmıştır. Sıklıkla 30 yaş altı olgularda ortaya çıkmaktadır (18). Bununla ilişkili olarak, kadınlarda 24 yaş öncesi, erkeklerde ise 25-29 yaşları arasında pik yaptığı belirtilmektedir (19) Buna göre, Danimarka'da yaşları 18-45 yıl arasında değişen toplam 23000 erkeğin incelendiği bir çalışmada ilk görülme yaşının 22 yıl olduğu (20), İtalya'da 12 cinsel sağlık merkezindeki erkek ve kadın olgulardaki ortalama tanı yaşının ise sırasıyla 33.6 (± 11.0) yıl ve 30.9 (± 10.9) yıl olduğu belirtilmiştir (21). Avustralya'da 489 olgunun ilk kez genital CA tanısı aldığı bir çalışmada da 18-45 yaş arası olgularda ortalama yaş 26.8 yıl olarak belirtilmiştir. Ayrıca, HPV enfeksiyonlu olguların yaklaşık %25'inde başka bir cinsel yolla geçen enfeksiyon olduğu belirtilmektedir (22, 23). HPV ile ilişkili olarak klinik enfeksiyonlar daha önemli olsa da asemptomatik latent olanlar ile geçirilmiş olanların daha fazla olduğu düşünülmektedir.

HPV enfeksiyonları ile ilişkili olarak hastalığın geçişindeki en önemli etken yakın temastır. HPV virüsünün uygun epidermise defektli epitelden inokülasyonu ile enfeksiyon geliştiğinden temas edilen yerlerdeki küçük travmalar geçişi kolaylaştırmaktadır. Seksüel temastan sonra %65 (yaklaşık 2/3) oranında enfeksiyon gelişmektedir (24). HPV virüsü uzun süreler vücudun çeşitli yüzeyleri ve eşyalarda kalabildiğinden indirekt geçiş olasılıkları artmaktadır (25). Ancak, olguların %50'sinden azının cinsel yol dışında da indirekt olarak bu hastalığın kişiler arasında geçeceğini bildikleri bildirilmiştir (26). Genital CA'lı olgularda el ve tırnaklarda da HPV saptanabilmektedir (27) Bir çalışmada 21-80 yaş arasında 122 sağlıklı olgu ile 24-61 yıl arasında 86 genital CA'lı olgu incelenmiş olup sağlıklı olanlarda pubik kıllarda %17.21 ve CA'lı olgularda ise %32.55 olarak saptanmıştır (28). HPV için inkübasyon zamanı 2 hafta ile 6-18 ay arasında değişebilmektedir. Wartlar sıklıkla 3-4 ayda ortaya çıkarken 2 yılda da inokülasyonun sonuçlanacağı bildirilmiştir (29, 30).

Şimdiye kadar 40'tan fazla HPV türü saptansa da HPV 6 ve 11 benign lezyonlarda en sık rastlanan iki tip olup anogenital CA'ların %90'ına yakınından sorumludurlar (31). 15.247 olgunun incelendiği bir araştırmada HPV 6 ve 11 oranı %83 olarak saptanmıştır (32). Bu olgular aynı zamanda, HPV ilişkili penil ya da oral kanserler için risk taşımaktadır. Erkeklerde anal kanserlerin %80-85'i penil kanserlerin ise %50'ye yakınının HPV ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bir başka araştırmada ise bazaloid ve vart şeklindeki penil kanserlerin %100'üne yakınının onkojenik HPV, verrüköz ve keratinize skuamöz hücreli kanserlerin ise %30-40'ının HPV ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. HPV 16, HPV ilişkili tümörlerde en sık sorumlu tiptir (33). HPV enfeksiyonları ile ilişkili olmak üzere çeşitli risk faktörleri tespit edilmiştir. Günde 10 adetten fazla sigara içmenin, kadın cinsel partner sayısının ve kondom kullanmamanın HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (34). ABD, Brezilya, Meksika gibi ülkelerde toplam 2487 olgunun incelenmesi sonrası HPV 6 ve 11 tipleri ile yaşam boyu cinsel partner sayısı önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (35). Cinsel partner sayısının son derece anlamlı olduğu HPV görülme olasılığının 1-2 partnerde 6 kat ve >15 partnerde ise 10.8 kat arttığı anlaşılmaktadır. Risk faktörleri içerisinde diğer cinsel yolla geçen enfeksiyonlarında önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bir çalışmada homoseksüel ve biseksüeller arasında homoseksüellerde daha fazla olmak üzere %25.2 oranında anogenital CA saptandığı belirtilmektedir (36). Homoseksüel grup içinde, HIV pozitif olanlarda genital CA daha sık görülmektedir (%90). Bazı çalışmalarda tartışmalı olmakla beraber sünnetin faydalı olduğu belirtilmektedir (37, 38). 1971-2010 yılları arasındaki araştırmaların değerlendirildiği bir incelemede 21 çalışmadaki 8046 sünnetli ve 6336 sünnetsiz olgunun incelenmesi sonrası sünnetin HPV oranını azalttığı (0.57) yüksek riskli HPV oranını düşürdüğü saptanmıştır (39). Ancak, pek çok çalışmada da yararlı olmadığı belirtilmektedir (40, 41). Erkeklerde kondom kullanımının güvenilirliği ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Çalışmalarda olguların %13-15'inin her zaman kondom kullanan olgulardan oluştuğu görülmektedir (42, 43). Buna göre kondomun tüm cildi sarmadığı bu nedenle koruma oranının düşebileceği belirtilmektedir. Yine de kondom kullanımı şiddetle önerilmektedir (44).

Tek ya da multipl papüller lezyonlar olarak vulva, perine, perianal alan, vajina, serviks, penis, anüs, skrotum ve nadiren de olsa üretrada (%1-25) görülebilen genital

CA'ların tanısı genellikle fizik muayene ile konulmaktadır (45). Sünnet olmamış olgularda prepusyum %85-90 olguda tutulmaktadır. ABD'de erkeklerin %85'i sünnetli olduğu için penil şaft %85 oranında tutulan alandır. Cinsel deneye göre perianal alan tutulabilir ki HIV pozitif olgularda %10'lara ulaşmaktadır. Anogenital bölgedeki CA'ların en çok dermatologlar tarafından tespit edildiği (%44.8), bunu ürologların takip ettiği (%25.1) anlaşılmaktadır (46). Ekzofitik CA'ların karakteristik görüntüleri bulunmaktadır. Anogenital CA'lar, sıklıkla cilt renginden gri renge kadar değişebilir. Hiperkeratotik, ekzofitik papüller yapıda olup sapsız ya da kısa geniş pediküllü olabilirler. Lezyonlar birkaç mm'den 10 cm'ye kadar uzanabilir. Anogenital alandaki CA nadiren de olsa sfilizin kondiloma latumu, nodüler skabies, lenfogradüloza venerum, şankroid ya da granüloma inguinale gibi seksüel geçişli hastalıklarla karışabilmektedir. Molluskum kontagiozumunda atipik formları anogenital CA'lar ile karışabilmektedir. Ancak, Molluskum kontagiozumunda lezyonlar genellikle pubis üzerinde olup daha çok sesil ve düzdürler. Yine hirsutoid papilloma küçük CA'lardan nadiren ayırt edilir. Küçük ve düz HPV lezyonları bazen liken planus ve liken skleroz, syringoma gibi hastalıklarla karışabilmektedir. Anogenital bölgede CA lezyonu olanların $\frac{3}{4}$ 'ü asemptomatik olup bundan başka yanma, kaşıntı, ağrı ve hassasiyet de olabilmektedir. Bu hastalık ciddi psikojenik etki oluşturmaktadır. Erkeklerde özgüveni %60.4 oranında etkiledikleri bu oranın kadınlarda %90.3 olduğu anlaşılmaktadır (47). Asemptomatik olgularda penis muayenesi normale kadın partner pozitif olsa bile rutin test yapılması önerilmemektedir. İntraüretal CA'nın üriner sistem yakınmaları haricinde ilişki sırasında ağrı oluşturduğu belirtilmektedir (48). Üretradaki lezyonlar üretranın eversiyonu ile rahatlıkla görünmekte olup sıklıkla fossa navikularis ile distal 3 cm'lik üretral alanı tutmaktadır. Proksimal üretra ve mesane tutulumu nadirdir.

Kondilomlar çok büyük boyutlara ulaşarak metastaz yapmadan lokal destrüktif invazyon yaparlarsa Buschke Löwenstein tümörleri (BLT) olarak adlandırılmaktadırlar. Verrüköz karsinom ya da dev kondilomlar olarakta bilinirler. Buschke-Loewenstein tümörü oldukça nadir olup yavaş büyüyen, geniş, tümör olarak bilinmektedir ve ilk olarak 1925 yılında Buschke tarafından tanımlanmıştır. Cinsel yolla geçen bu hastalıkta genel populasyon için insidans %0.1 olarak bildirilmektedir. Bu olgularda immün sistemin alkol, diabetes mellitus ve kemoterapi ya da im-

münosupresif tedaviler gibi durumlar nedeniyle olasılıkla baskılanmış olduğu düşünülmektedir. Bu tür olgularda immün supresyonu olmayanlara göre büyüme daha hızlıdır (49). Sıklıkla 4 ve 6. dekatlar arasında görülmektedir. Yine tanı sırasında ortalama yaş 44 yıl olarak belirtilmektedir. Klinik olarak geniş, karnabahar benzeri, beyaz ya da yeşil irregüler yüzeyle papillomatöz tümör şeklinde görülmekte olup sıklıkla 10 cm üzerine çıkmaktadırlar. Histopatolojik olarak papillomatozis ve şiddetli akantozis bulunmaktadır. Bu olgularda nüks ve lenf nodu tutulumu olabileceği için bazen malign olarak düşünölmeye yol açarlar. Bu yapı benign histolojik özellikler göstermekte olup infiltrasyondan ziyade ekspansiyon ile sorun oluşturmaktadır. Metastaz yapmasa da lokal nüks olasılığı fazladır. Bundan başka, fistül, perianal apse, ülserasyon ya da durdurulması zor kanamalara neden olmaktadır. Boyutu 5-10 cm arasında değişebilmektedir. Bu yapılar da malign transformasyon süresi ortalama 5 yıldır (50). Eksizyon tedavide yeterli olmaktadır. Bununla birlikte bu tümörlerde cerrahi eksizyona ilave olarak gerektiğinde greft uygulamaları da yapılmaktadır. Cerrahi sınırların iyi temizlenmesi nüks açısından önemlidir. Bazı yazarlar 1-5 cm'lik bir alanın alınması gerektiğini bildirmektedirler. İmmünoterapi mantıklı olmasına rağmen istenilen sonuçları vermemektedir. Bununla ilişkili olarak interferonun topikal, intralezyonel ya da sistemik verildiği belirtilse de sonuçlar çelişkilidir. İmmünoterapinin immüno stimülatör yönünün yanında antiviral ve antiproliferatif etkileri de bulunmaktadır. Topikal podofilotoksin kondiloma akuminatada etkin olmasına rağmen dev kondilomlarda etkisizdir. Dev kondilomda radyoterapi daha sonra skuamöz hücreli kansere transformasyon yapabilmesi dolayısı ile önerilmez (52). Bu olgularda yakın takip önerilmektedir. Nüksler sıklıkla cerrahi sonrası ilk bir ayda görülmektedir. Dev Buschke-Lowenstein tümörünün 50 yaşındaki bir olguda adduktor, perineal kaslar, skrotum, penis ve pararektal alanlara infiltre olduğu ve bu olguda geçici loop kolostominin ardından radikal eksizyon yapıldığı anlaşılmaktadır (53). Cerrahi rezeksiyon sonrası olguların %50'sinden fazlasında nüks görülebilmektedir. Nüks

olmuşsa rezeksiyon ya da sistemik lokal diğer tedaviler önerilir.

Dev Buschke-Lowenstein tümörü dışında CA'sı olan olgularda tedavi her ne kadar cerrahi olarak bilirse de subklinik hastalığın 3 ile 4 ayda %10-20 oranında remisyona uğradığını biliyoruz. Tedaviden önce koruyucu önlemlerin alınması oldukça önemlidir. Buna göre, kondomların düzenli ve doğru kullanımı ve cinsel eğitim son derece önemlidir. Cinsel partner sayısının azaltılması ya da düzenli olunması da oldukça önemlidir. HPV'nin erdike edilmesi için net bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavide, cerrahi ve cerrahi dışı yaklaşımlar bulunmaktadır. Cerrahi dışı yaklaşımlar imiquimod, podofilotoksin ve 5-florourasil gibi lokal ajanların kullanımını kapsamaktadır (54). Diğer lokal ajanlar, triklorasetik asit ya da intralezyonel interferon ve bleomisini kapsamaktadır. Cerrahi yaklaşımlar ise kriyoterapi, elektrokoterizasyon, eksizyon ve lazer tedavisini içermektedir. Anal kondilomların cerrahi rezeksiyonu sonrası başarı %71-93 arasındadır. Nüks oranları ise %4-29 arasında değişmektedir. Cerrahi dışı tedavilerle tam cevap oranları %75'lere kadar çıkabilmektedir. Kondilomları glans, prepusyum ve penil gövdede olan toplam 22 hastanın incelendiği bir araştırmada imiquimod %5 krem haftada 3 kez verilmiştir. Bu tedavi sonrası lezyonların %50'den fazla gerilediği görülmüştür (55). Tedavide potasyum hidrok sit de bildirilmiştir (56). Literatürde penisteki geniş CA'nın %5 imiquimod krem ile başarılı olarak tedavi edildiği de bildirilmiştir (57). 246 anogenital vartlı erkek kriyoterapi, imiquimod krem %5 ya da podofilotoksin ile tedavi edilip 3 ayda bir bir yıl boyunca takip edildiler. Tedaviye cevabın hastalık süresi, lezyonun sayı ve anatomik lokalizasyonu ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Tedavi tipi ile lezyonun genişliğinin oldukça önemli olduğu saptanmıştır (58). Bu tedavilerin en önemli yetersizliği nükslerin fazla olmasıdır. Tip 6 ve 11'e bağlı penil CA sonrası nüks %68.5 olarak bildirilmiştir. HPV ile ilgili aşı çalışmaları da bulunmaktadır (59). HPV 6,11,16 ve 18 quadrivalent aşısı FDA tarafından kabul edilmiş olup 9-26 yaş arası erkeklere genital CA'ların önlenmesi amacıyla oluşturulmuştur.

Kaynaklar

1. Vousden KH. Papillomaviruses and assays for transforming genes. *Methods Mol Biol.* 1992;8:159-74.
2. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh K. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol.* 2004;78:11451-60.
3. Fagundes LJ, Vieira EE Jr, Moysés AC, de Lima FD, de Moraes FR, Viz-

- inho NL. Sexually transmitted diseases in a specialized STD healthcare center: epidemiology and demographic profile from January 1999 to December 2009. *An Bras Dermatol.* 2013;88:523-9.
4. Satterwhite CL1, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, Su J, Xu F, Weinstock H. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex*

- Transm Dis.* 2013;40:187-93.
5. Marra F, Ogilvie G, Colley L, Kliewer E, Marra CA: Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sex Transm Infect.* 2009;85:111-115.
 6. Kliewer EV, Demers AA, Elliott L, Lotocki R, Butler JR, Brisson M: Twenty-year trends in the incidence and prevalence of diagnosed anogenital warts in Canada. *Sex Transm Dis.* 2009;36:380-386.
 7. Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM: Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis.* 2004;31:748-52.
 8. Kraut AA, Schink T, Schulze-Rath R, Mikolajczyk RT, Garbe E: Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:360.
 9. Castellsague X, Cohet C, Puig-Tintore LM, Acebes LO, Salinas J, San Martin M, Breitscheidel L, Remy V: Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health.* 2009;19:106-110.
 10. Cassell JA, Mercer CH, Sutcliffe L, Petersen I, Islam A, Brook MG, Ross JD, Kinghorn GR, Simms I, Hughes G, Majeed A, Stephenson JM, Johnson AM, Hayward AC: Trends in sexually transmitted infections in general practice 1990-2000: population based study using data from the UK general practice research database. *BMJ* 2006;332:332-4.
 11. Lin C, Lau JT, Ho KM, Lau MC, Tsui HY, Lo KK: Incidence of genital warts among the Hong Kong general adult population. *BMC Infect Dis.* 2010;10:272.
 12. van den Broek IV, Verheij RA, van Dijk CE, Koedijk FD, van der Sande MA, van Bergen JE: Trends in sexually transmitted infections in the Netherlands, combining surveillance data from general practices and sexually transmitted infection centers. *BMC Fam Pract.* 2010;11:39.
 13. Desai S, Wetten S, Woodhall SC, Peters L, Hughes G, Soldan K: Genital warts and cost of care in England. *Sex Transm Infect* 2011;464-8.
 14. Steben M, Ouhoumane N, Rodier C, Senecal M: Epidemiology of genital warts in Quebec, Canada, 1998-2007. Abstract presented at the 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop; 2011 Sept 17-22. Berlin; 2011.
 15. Shavit O, Roura E, Barchana M, Diaz M, Bornstein J. Burden of human papillomavirus infection and related diseases in Israel. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 8:132-41.
 16. Pasciullo G, Costa S, Salfa MC, Pasqua A: Epidemiology of genital warts reported by general practitioners in Italy. Abstract presented at the 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop; 2011 Sept 17-22. Berlin; 2011.
 17. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006;194:1044-57.
 18. Moscicki AB, Palefsky JM. Human papillomavirus in men: an update. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15:231-4.
 19. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013;25:13:39.
 20. Munk C, Nielsen A, Liaw KL, Kjaer SK. Genital warts in men: a large population-based cross-sectional survey of Danish men. *Sex Transm Infect.* 2012;88:640-4.
 21. Lenzi A, Mirone V, Gentile V, Bartoletti R, Ficarra V, Foresta C, Mariani L, Mazzoli S, Parisi SG, Perino A, Picardo M, Zotti CM. Rome Consensus Conference - statement; human papilloma virus diseases in males. *BMC Public Health.* 2013 Feb 7;13:117. doi: 10.1186/1471-2458-13-117.
 22. Pirota MV, Stein AN, Fairley CK, Morrow A, Conway EL, Chuah J, McCloskey J, McNulty A, Waddell R, Carter R, Garland S. Patterns of treatment of external genital warts in Australian sexual health clinics. *Sex Transm Dis.* 2009;36(6):375-9. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181971e4e.
 23. Bosnjak Z, PeriĀ M, Krizan IR, Dzijan S, Ruzman N, PastuoviĀ T, Sarkanj B, BertiĀ V, Burian S, VukoviĀ D. Prevalence and genotype distribution of high-risk human papillomavirus (HR HPV) in male genital samples of Osijek-Baranja County. *Coll Antropol.* 2013;37:1203-8.
 24. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 2005;191:731-8.
 25. Gavillon N, Vervaeck H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C: How did I contract human Papillomavirus (HPV)? *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38:199-204.
 26. Koutsky L, Galloway DA, Holmes KK: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev.* 1988;10:122-163.
 27. Sonnex C, Strauss S, Gray JJ. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex Transm Infect.* 1999;75:317-9.
 28. Wang YB, Han T, Zhao CX. [Prevalence of human papillomavirus in the pubic hair follicles of healthy men and male patients with genital warts. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2010;16:783-5.
 29. NIAID Fact Sheet, authors. Human papillomavirus and genital warts. [Accessed 10/1/04]. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/stdhvp.htm>.
 30. Anic GM, Lee JH, Stockwell H, Rollison DE, Wu Y, Papenfuss MR, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Gage C, Silva RJ, Baggio ML, Quiterio M, Salmeron J, Abrahamsen M, Giuliano AR: Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: The HPV in men study. *J Infect Dis.* 2011;204:1886-1892.
 31. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, et al.: The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human Papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis.* 2007;196:1146-52.
 32. Aubin F1, Pr  tet JL, Jacquard AC, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, Pradat P, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mouglin C, Riethmuller D; EDiTH Study Group. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis.* 2008;47(5):610-5.
 33. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, Mu  oz N, Schiffman M, Bosch FX. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine.* 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K17-28. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.021.
 34. Moscicki AB, Palefsky JM. Human papillomavirus in men: an update. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15:231-4.
 35. Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG, Dunne EF, Stone KM, Giuliano AR. Consistent condom use is associated with lower prevalence of human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* 2010;15;202:445-51.
 36. Anic GM, Lee JH, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Gage C, Jos   C Silva R, Baggio ML, Quiterio M, Salmer  n J, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Stockwell H, Rollison DE, Wu Y, Giuliano AR. Risk factors for incident condyloma in a multinational cohort of men: the HIM study. *J Infect Dis.* 2012;205:789-93.
 37. Skaaby S, Kofoed K. Anogenital warts in Danish men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 2011;22:214-7.
 38. Morris BJ, Hankins CA, Tobian AA, Krieger JN, Klausner JD. Does Male Circumcision Protect against Sexually Transmitted Infections? Arguments and Meta-Analyses to the Contrary Fail to Withstand Scrutiny. *ISRN Urol.* 2014;2014:684706.
 39. Pando MA, Balan IC, Dolezal C, Marone R, Barreda V, Carballo-Dieguez A, Avila MM. Low frequency of male circumcision and unwillingness to be circumcised among MSM in Buenos Aires, Argentina: association with sexually transmitted infections. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:18500.
 40. Albero G, Castellsagu   X, Lin HY, Fulp W, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Papenfuss M, Abrahamsen M, Salmer  n J, Quiterio M, Nyitray AG, Lu B, Bosch FX, Giuliano AR. Male circumcision and the incidence and clearance of genital human papillomavirus (HPV) infection in men: the HPV Infection in men (HIM) cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014 Feb 10;14:75. doi: 10.1186/1471-2334-14-75.
 41. Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, Harris RB, Giuliano AR. Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis.* 2009;199:362-71.
 42. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 2004;31:601-7.
 43. Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduno JA, Cruz-Valdez A, Diaz V, Schiavon R, Hernandez P, Kornegay JR, Hernandez-Avila M, Franceschi S: Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int J Cancer.* 2006;119:1934-9.
 44. Nielsen A1, Munk C, J  rgensen HO, Winther JF, van den Brule AJ, Kjaer SK. Multiple-type human papillomavirus infection in younger uncircumcised men. *Int J STD AIDS.* 2013;24:128-33
 45. Takahashi S, Hirano Y, Kawamura T, Homma Y. Intraurethral condy-

- lomata acuminata* associated with genital piercings. *Int J STD AIDS*. 2013;24:67-9.
46. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Coban H, Erten K, Ors O, Ozgok Y. Condylomata acuminata of external urethral meatus causing infravesical obstruction. *Int Urol Nephrol*. 2007;39:107-9.
 47. Mikolajczyk RT, Kraut AA, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study. *Sex Transm Dis*. 2013;40:28-31.
 48. Piñeros M, Hernández-Suárez G, Orjuela L, Vargas JC, Pérez G. HPV knowledge and impact of genital warts on self esteem and sexual life in Colombian patients. *BMC Public Health*. 2013;25:13:272.
 49. Gammon DC, Reed KA, Patel M, Balaji KC Intraurethral fluorouracil and lidocaine for intraurethral condyloma acuminata. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:1830-3.
 50. Ergün SS, Kural YB, Büyükbabani N, Verim L, Akbulut H, Gürkan L. Giant condyloma acuminatum. *Dermatol Surg*. 2003;29:300-3.
 51. Paraskevas KI, Kyriakos E, Poullos EE, Stathopoulos V, Tzovaras AA, Briana DD. Surgical management of giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumor) of the perianal region. *Dermatol Surg*. 2007;33:638-44.
 52. Fukunaga M, Yokoi K, Miyazawa Y, Harada T, Ushigome S: Penile verrucous carcinoma anaplastic transformation following radiotherapy: a case report with human papillomavirus typing and flow cytometric DNA studies. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:501.
 53. Tas S, Arik MK, Ozkul F, Cikman O, Akgün Y. Perianal Giant Condyloma Acuminatum—Buschke-Löwenstein Tumor: A Case Report. *Case Reports in Surgery*. 2012, Article ID 507374, 3 pages
 54. Chsaidemenos G, Kogia M, Souparis A, Kastoridou C, Karakatsanis G, Xenidis E, Mourellou O. Radical excision and mesh-skin grafting for giant anorectal condyloma acuminatum. *Dermatol Surg*. 2006;32:324-8.
 55. Gholam P, Enk A, Hartschuh W. Successful surgical management of giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor) in the genital region: a case report and evaluation of current therapies. *Dermatology*. 2009;218:56-9.
 56. Loureiro WR, Caçõ FM, Belda W Jr, Fagundes LJ, Romiti R. Treatment of genital warts in men with potassium hydroxide. *Br J Dermatol*. 2008;158:180-1.
 57. Cortés JR, Arratia J, Martínez R, Gómez L. Extensive condyloma acuminatum of the penis successfully treated with 5% imiquimod cream. *Actas Urol Esp*. 2007;31:276-8.
 58. Stefanaki C, Hadjivassiliou M, Katzouranis I, Bethimoutis G, Nicolaidou E, Anyfantakis V, Lagogianni E, Caroni C, Panagiotopoulos A, Antoniou C, Katsambas A. Prognostic factors for the response to treatment in males with genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1156-60.
 59. Bakardzhiev I, Kovachev E. Comparative assessment of the methods of treatment of Condylomata acuminata. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2011;50:45-51.

Erkeklerde genital pirsing

Yrd. Doç. Dr. Musa Saraçoğlu¹, Yrd. Doç. Dr. Hakan Öztürk¹, Uzm. Dr. Tarık Zengin¹, Prof. Dr. Bilal Gümüş²

¹Şifa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı;

²Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Özellikle gençler arasında moda olan bu uygulama ülkemizde de giderek yaygınlaşmaktadır. “Piercing” terimi dilimize çevrilmemiş olup, bunun yerine “pirsing” terimi kullanılmaktadır. Bu ifade konu ile ilgili olarak yayınlanmış olan az sayıdaki bilimsel makalelerde de kullanılmıştır (1, 2). Pirsing işlemi sırasında vücuda yerleştirilen materyaller için de “pirsing takısı” terimi kullanılmaktadır. Pirsing uygulamaları kulak, burun, dudak, dil, göbük çevresi, el, kol, ayak ve bacak gibi vücut bölgeleri daha sık olmak üzere vücudun her bölgesine yapılmaktadır. Bu arada meme ucu ile erkek ve kadın dış genital organlarına da uygulanmaktadır. Erkek genital pirsing uygulamaları giderek artmakta ve hasta muayenesi sırasında gözlenebilecek beklenmedik bir fizik muayene bulgusu karşısında ürologların bu konudaki yaklaşımlarını önceden planlamalarını gerekli kılmaktadır. Bu durumu göz önünde bulunduran Anderson ürologlar için bir genital pirsing kılavuzu da hazırlamıştır (3).

Pirsing uygulamaları antik Mısır, Güney ve Güneydoğu Asya ile Ortadoğu kültürlerinde geleneksel olarak bulunmaktadır. Amerika kıtasında Aztek, İnka ve Maya kültürlerinde de pirsing yapıldığı bilinmektedir. Batılı toplumlardaki uygulamaların bir cinsel öğreti kitabı olan Kama Sutra'nın İngilizceye çevrilerek yayınlanması sonrasında yaygınlaştığı bilinmektedir. Bu kitabın ikinci bölümünde erkeklerin cinsel ilişkiden zevk alabilmeleri için genital organlarına pirsing yaptırılmalarının gerektiğini yazması muhtemelen batıda pirsing uygulamalarını artırmıştır (4). Gençler arasında kabul gören bazı popüler kişilerin pirsing yaptırılmalarının bu uygulamanın yaygınlaşmasında etkisi olmuştur.

Pirsing bir taraftan yaygınlaşırken öte taraftan buna bağlı istenmeyen durumların da görülme oranını artırmıştır. Uygulamaların gerektirdiği titizlikle ve steril yöntemlerle yapılmaması çeşitli komplikasyonları da beraberinde

getirmiştir. Pirsing yapanlar bu konuda yeterli eğitime sahip olmazken, pirsing yaptırılanlar da olası riskler ve tehlikelerden habersiz olarak bu uygulamayı yaptırmaktadırlar. Çoğu ülkede konu ile ilgili yasal düzenlemeler bulunmamaktadır. İngiltere'nin bazı bölgelerinde pirsing merkezlerinin yerel sağlık yönetimlerinin izni ve denetimi ile çalıştığı bildirilmekle birlikte buralarda doktor ya da hemşire çalıştırma zorunluluğu olmadığı da belirtilmektedir (3).

Genital pirsing uygulamaları daha çok önem taşımaktadır. Kişinin sosyal ve psikolojik konumu yanı sıra olası komplikasyonların farklılığı da önem taşımaktadır. Çoğu ülkede 18 yaşın altındakilere genital pirsing yapılmadığı bildirilmekte ancak bunu engelleyen yasal bir düzenlemenin bulunmadığı da belirtilmektedir. Ülkemizde konu ile ilgili her hangi bir yasal düzenleme bulunmamaktadır.

Pirsing takıları

Pirsing takıları vücuda yerleştirildiğinde enfektif ve allerjik reaksiyonları uyarmayacak yapıda olmalıdırlar. Bu nedenle daha çok inert yapıdaki nontoksik metaller kullanılmaktadır. En sık kullanılanlar paslanmaz çelik, altın, niobyum, titanyum ve bunların alaşımıdır (5, 6). Altın, çoğu zaman daha dayanıklı ve sağlam yapı kazanması için nikel ile karıştırılmaktadır. Yapısında nikel bulunan altından yapılan ya da altın ile kaplanmış olan pirsing materyalindeki nikel, bu metale karşı duyarlı olan kişilerde ciddi reaksiyonlara yol açmaktadır (6). Pirsing takılarında olması gereken diğer özellikler arasında kolay çıkarılabilmesi (özellikle travma ve radyolojik tetkikler sırasında), düzgün yüzeyli olması, otoklavda steril edilebilmesi ve kolay temizlenebilmesi sayılabilir.

Vücudun her bölgesine aynı modelde ve büyüklükte pirsing takısı takılmaz. Uygulanacak olan alanın büyüklüğüne ve önemine göre değişik takı modelleri seçilmektedir. Esas olarak üç pirsing takısı bulunmaktadır. Bunlar halka, lup ve çubuk şeklindeki takılardır (Şekil 1). Lup şek-



Şekil 1. Klasik pirsing takıları.



Şekil 2. Genital pirsing takıları.

lindeki takılar yay şeklindeki hafif bir eğrilikten tama yakın halkaya benzer bir eğriliğe kadar değişik modeller içerebilmektedir. Çubuk şeklindeki takıların T şeklinde modifikasyonları da bulunmakla birlikte cinsel ilişki sırasında kadını çok ciddi derecede travmatize edebilmektedir. Pirsing takısının serbest uçlarında genellikle aynı metalden ya da değişik değerli taşlardan yapılmış küre şeklinde parçalar bulunur. Bu kürelerden birisi çıkarılabilme özelliğinde olup pirsingin takılmasından hemen sonra eklenerek sabitleştirme işlemi yapılır.

Klasik pirsing modellerinin üzerinde modifikasyonlar yapılarak çok değişik pirsing takıları üretilmiştir. Şekil 2'de genital pirsing için kullanılmakta olan bazı takı modelleri görülmektedir.

Pirsing tekniği

Değişik şekillerde uygulanmakla birlikte ideal pirsing uygulaması şu şekilde yapılmaktadır. Pirsing takılacak alan antiseptik solüsyonlarla temizlenir. Steril eldiven giyilerek 12-16G çapında kalın bir branül alınır. Pirsing takılacak bölge bir pens ile sıkıştırılarak branül takılır. Branülün iğnesi

çıkarılır. Pirsing takısının açık ucu branül içerisine doğru itilirken branül çıkarılır ve takı yerleştirilir. Takının diğer ucunun küresi yerleştirilir. Son olarak uygulama alanı temizlenir, bir antibiyotikli pomad sürülür ve pansuman yapılarak kapatılır (5). Pirsing takısının tabanca ile yerleştirildiği durumlarda tabanca steril olmamaktadır. Ne yazık ki çoğu uygulayıcı sterilite kurallarını doğru bir şekilde bilmemekte ve uygulamamaktadır. Pirsing yapacağı olan kişiler de bu müdahale ve riskleri konusunda aydınlatılmamaktadır.

Erkek genital pirsing tipleri

Ürologlar için genital pirsing klavuzu hazırlayan Anderson erkek genital pirsinglerini dokuz tipe ayırmıştır (3). Tablo 1'de bu tiplerin medikal ve geleneksel isimleri ile iyileşme süreleri görülmektedir. Genital pirsinglerin iyileşme süreleri diğer bölgelere uygulanan pirsinglere göre daha uzundur. Diğer bölge pirsingleri birkaç günden bir iki haftaya kadar geçen bir süre içerisinde iyileşirken genital pirsinglerin iyileşme süresi birkaç aya kadar uzayabilmektedir.

Genital pirsing takıları tek olabileceği gibi çok sayıda da olabilirler. Aynı kişide değişik tiplerdeki genital pirsing-

Tablo 1. Erkek genital pirsing tipleri

Tip	Medikal terminoloji	Geleneksel terminoloji	İyileşme süresi
1	Pubik pirsing	Gergedan boynuzu	4-8 ay
2	Transvers glans pirsingi	Ampalang, palang	3-9 ay
3	Vertikal pirsing	Apadravya, apadavya	2-5 ay
4	Koronal pirsing	Dydoe	6-8 hafta
5	Prepisyum pirsingi	Chastity belt	6-10 hafta
6	Frenulum ve frenum pirsingi	Frenum ladder, Jakop's ladder	6-8 hafta
7	Eksternal meatus pirsingi	Prens Albert pirsingi	2-4 hafta
8	Skrotal pirsingler	Hafada	2-3 ay
9	Perineal pirsingler	Guiche	3-4 ay

Tablo 2. Erkek genital pirsing komplikasyonları

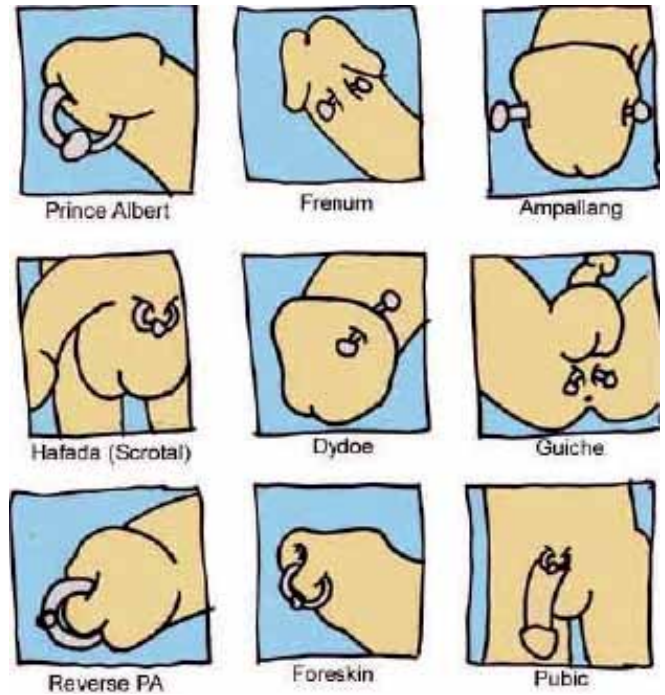
Genel komplikasyonlar
Kanama
Lokal enfeksiyonlar
Sellülit, Abse
Sistemik enfeksiyonlar
Hepatit B, C
AIDS
Tetanos
Bakteriyel endokardit
Allerjik reaksiyonlar
Lokal iritasyon
Lokal hiposensitivite ve hipersensitivite
Keloid oluşumu
Ürolojik komplikasyonlar
Üriner enfeksiyon
Üretrit
Üretra fistülü
Üretra darlığı
Üretra rüptürü
Üretral kondilom
Penisin boğulması
Parafimozis
Priapizm
Peniste skuamoz hücreli kanser
Fournier gangreni
Ereksiyon problemleri
İnfertilite
Kondom kullanma problemleri
Vajen ve anüs travması
Pirsing takısının partnerin vücudunda kaybolması
Partnerin ilişkiyi reddetmesi

ler bir arada görülebilir. Çeşitlerinin çok olmasına rağmen belirli tiplerdeki pirsing uygulamaları daha çok tercih edilmektedir. Hogan genital pirsingli 445 bireyi değerlendirdiği çalışmasında olguların %56'sında Prens Albert pirsingi, %36'sında ise frenulum pirsingi bulunduğunu diğer tiplerin ise daha düşük oranlarda tercih edildiğini bildirmiştir (7).

Pirsing komplikasyonları

Erkek genital pirsing komplikasyonları oldukça çok sayıda olup genel ve ürolojik komplikasyonlar olarak iki başlık altında toplanabilirler (6-20). Tablo 2'de erkek genital pirsing komplikasyonları görülmektedir.

Kanama daha çok antikoagülan ilaç kullananlarda önem arz etmektedir. Lokal ve sistemik enfeksiyonlar pirsingin steril olmayan koşullarda takılmasından ve daha sonraki dönemlerde pirsing takısının üretral savunma me-

**Şekil 3.** Erkek genital pirsing tipleri.

kanizmalarını bozmasından kaynaklanmaktadır. Endokardit ise daha çok kalp kapak problemi bulunan hastalarda müdahale öncesi antibiyotik profilaksisi yapılmaması nedeniyle oluşmaktadır. Enfektif komplikasyonların diyabetik hastalarda ve kortigosteroid kullanan hastalarda daha sık olduğu ve daha ciddi seyrettiği de bildirilmiştir (6). Allerjik reaksiyonlar takının yapısındaki maddelere karşı aşırı duyarlılıkla ortaya çıkmaktadır. Lokal iritatif reaksiyonlar takının dokuyu irite etmesi ile oluşurlar. Lokal hipo ve hipersensitivite ise sinir liflerinin hasarı sonucunda oluşmaktadır.

Ürolojik komplikasyonlar içerisinde en sık görüleni üretra fistülüdür. En çok tercih edilen pirsing tipi olan Prens Albert pirsingi yapılan bireylerin hemen hemen hepsinde üretra fistülü gelişir. Üretra ile ilişkisi bulunan pirsing tiplerinde üretrit ve üretra darlığı gelişmesi beklenen bir durumdur. Bu kişilerde klamidya enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü de bildirilmektedir (7). Çok nadir de olsa üretra rüptürü de gözlenmiştir (6). İntrauretral condylomata acuminata görülmesi üretral savunma mekanizmalarını bozulması sonucu virusun daha kolay bir şekilde uretranın iç kesimlerine ulaşmasından kaynaklanmaktadır (18). Pirsing alanında üretral yassı hücreli kanser gelişiminde takıya bağlı kronik iritasyon ve inflamasyon sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca takının yapısında bulunan

krom, kobalt ve nikelin; büyüme faktörü reseptörleri ve p53 uyumunu bozarak onkojenik etki oluşturduğu da ile-ri sürülmüştür (19). Çok ciddi bir klinik tablo olan Fournier gangreni de bildirilen komplikasyonlar arasındadır. Ekeli-us tarafından bildirilen olguda aslında bir ve üç yıl önce takılmış iki adet genital pirsing bulunmaktaymış. Hasta uykuda iken çocuğunun takıya çarpması ile hastalık sürecinin başladığı ve fasial nekroz ile septik şok tablosunun geliştiği bildirilmiştir (20). İnfertilite ve erektil disfonksiyon bildirilmiş olmakla birlikte literatürde üzerinde yeterince durulmamıştır. Takının kondomu yırtma riski taşıması nedeniyle kondom kullanımında problemler yaşanması doğaldır. Yine takının ilişki sırasında vajen ve anüs travmasına yol açması beklenen bir durumdur. Hogan genital pirsingli erkeklerin partnerlerinin zarar görmemesi için daha dikkatli ilişki kurduğunu bildirmektedir (7). Nadir görülen bir komplikasyon da ilişki sırasında takının ayrılarak kadın vücudunda kaybolmasıdır (17). Listenin son sırasında bulunan partnerin ilişkiyi reddetmesi üzerinde durulması gereken bir konudur. Hogan'ın çalışmasında genital pirsingli erkeklerin partnerlerinin %10'unun takı nedeniyle ilişkiyi reddettiği bildirilmektedir. Bu nedenle pirsing öncesi partnerlerin görüş birliğinde olmaları da önem taşımaktadır.

Tartışma

Özellikle gençler arasında moda olan pirsing, her türlü sosyo-kültürel düzeydeki ve ekonomik düzeydeki kişiler tarafından yaptırılmakta olan bir uygulamadır. Gençler arasında kendini daha iyi ifade etme, farklılığını hissetme ve hissettirme gibi nedenlerle uygulanmaktadır. Genital pirsing ise daha çok kişinin ve partnerinin cinsel ilişkiden daha çok zevk alabilmesi amacıyla yaptırılmaktadır (21).

Pirsing uygulamalarında kişilerin bu konu hakkında yeterince bilgilendirilmemeleri en önemli problemlerden birisidir. Toplum tabanlı yapılan çalışmaların hepsinde de bu duruma dikkat çekilmektedir (1, 7, 21, 22). Çalışmalar da pirsing yaptırmayı düşünen kişilerden bazılarının birkaç dakikalık bir değerlendirme sonucunda aniden karar verdikleri de belirtilmektedir. Günümüzdeki uygulamalar dikkate alındığında konu hakkındaki bilgilendirmenin etkili bir şekilde uygulamayı yapacak olan kişiler tarafından yapılabileceği beklenebilir. Ne yazık ki konu ile ilgili yasal boşluklar nedeniyle pirsing yapan kişilerin medikal eğitimden yoksun oldukları ve kendilerinin de bilgilendir-

me yapabilecek kadar bilgiye sahip olmadıkları ortadadır.

Yıllarca süren bir eğitim sonrası hemşire olan bir kişinin Hemşirelik Yönetmeliğine göre acil durumlar dışınca sadece doktorun yazılı talimatlarını uygulamakla yükümlü olduğu ülkemizde insan vücuduna girişim gerektiren pirsing uygulamaları için yasal bir zemin olmadığı düşünülebilir. Yasalarımıza göre doktorun bilgisi dışında yapılmakta olan tek tıbbi uygulama olan sünnet müdahalesi de 2014 yılı sonu itibarıyla sadece doktorlar tarafından uygulanan bir müdahale haline gelecektir.

On sekiz yaşın altındaki kişilerin pirsing yaptırmaları ise daha önemli bir konudur. Bu yaş grubundaki kişilerin pirsing yaptırmaları, özellikle de genital pirsing yaptırmaları üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Savaşer, 287 lise öğrencisini dahil ettiği çalışmasında pirsing yaptırmaya oranını %16.6, yaptırmayı düşünme oranını da %14,7 olarak bildirmiştir. Yaş ortalamasının 17 olduğu bu çalışma grubunda 348 bölgeye pirsing yaptırıldığı ve bunlardan 12'sinin genital bölge olduğu bildirilmiştir (1). Owen, 595 kolej öğrencisini dahil ettiği çalışmasında %33 pirsing ve %3 genital pirsing oranları bildirmiştir (21). Cegolon, 4277 kolej öğrencisini dahil ettiği çalışmasında %20 oranında pirsing tespit etmiş olup, pirsingi bulunmayanların %25'inin pirsing yaptırmayı planladıklarını bildirmiştir (22). Cegolon'un çalışmasında pirsingli öğrencilerin %56'sının 18 yaş altında olduğu belirtilmektedir. Daha çocuk yaşta bu uygulamayı yaptıran bir kişi gelecekte bundan pişmanlık duyabilir ve çeşitli problemler yaşayabilir. Bu konu bazı takıları taşıyan kişilerin belirli mesleklere kabul edilmediği ülkemizde genç yaşta kişinin geleceği açısından da önem taşımaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü kadın genital pirsing uygulamaların tip 4 kadın sünneti kategorisine sokmuş olup bu tür uygulamalar için sıfır tolerans gösterilerek kesinlikle yapılmamasını önermiştir (23). Erkek genital pirsinginde bir takım adımların atılması beklenebilir.

Pirsing uygulaması yaptıran kişilerde sigara, alkol, bağımlılık yapan madde kullanımı ve cinsel ilişki gibi yüksek riskli davranışlar ve depresyon, intihar girişi, yemek yeme problemleri ve çeşitli cinsel problemler gibi emosyonel bozukluklar açısından pirsing yaptırmayanlara göre farklılıkları olup olmadığı konusu Owen tarafından araştırılmıştır (21). Dörtten az sayıda pirsing yaptıranların pirsing yaptırmayanlara göre bir farklılıkları olmadıkları gözlenmiştir. Yediden fazla pirsing yaptıranlarda ya da genital

pirsing gibi görünmeyen bölgelere pirsing yaptıranlarda yüksek riskli davranışların ve emosyonel rahatsızlıkların pirsing yaptırmayanlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Sağlık personeli ve özellikle ürologlar genital pirsing yaptırmış olan hastalarla karşılaşma potansiyeli taşımaktadır. Böyle bir hasta karşısında anlayışlı ve sabırlı bir tutum sergilenmeye çalışılmalı hastaya pirsinginden dolayı farklı yaklaşım uygulandığı hissi verilmemelidir. Hasta mevcut durumu ve muhtemel komplikasyonlar açısından bilgilendirilmelidir. Bunun yanı sıra özellikle öğrencilere yönelik eğitim çalışmalarına önem verilmelidir.

Kaynaklar

1. Savaşer S, Balcı S, Özdiñer Arslan S, Metreş Ö. Lise öğrencilerinde pirsing uygulamaları. İ.Ü.F.N. Hem. Derg 2009; 17: 69-75
2. Armstrong ML, Kelly L. Tattooing, body piercing, and branding are on the rise: perspectives for school nurses. J Sch Nurs. 2001 Feb;17(1):12-23
3. Anderson WR, Summerton DJ, Sharma DM, Holmes SA. The urologist's guide to genital piercing. BJU Int. 2003 Feb;91(3):245-51. Review.
4. Burton RF, Rau SR, Spellman JW (translators). The Kama Sutra of Vatsyayana Chapter 2. London: Barnes Et Nobel, 1992
5. Armstrong ML, Caliendo C, Roberts AE. Genital piercings: what is known and what people with genital piercings tell us. Urol Nurs. 2006 Jun;26(3):173-9.
6. Meltzer DI. Complications of body piercing. Am Fam Physician. 2005 Nov 15;72(10):2029-34. Review.
7. Hogan L, Rinard K, Young C, Roberts AE. A cross sectional study of men with genital piercing, BJMP 2010;3(2):315
8. Wilcox RR. Sexual behavior and sexually transmitted disease patterns in male homosexuals. Br J Van Dis 1981; 57:167-169.
9. Gokhale R, Hennon M, Ghosh, A. Genital piercing and sexually transmitted infections. Sex Transm Infect 2001;77(5):393-394.
10. Hounsflied V, Davies SC. Genital piercing in association with gonorrhoea, chlamydia and warts. Int J STD AIDS 2008;19:499-500.
11. Jones A, Flynn RJ. An unusual (and somewhat piercing) cause of paraphimosis. Br J Urol. 1996;78: 803-4.
12. Higgins SP, Estcourt CS, Bhattacharvya MN. Urethral rupture in a homosexual male following avulsion of a "Prince Albert" penile ring. Int J STD AIDS 1995; 6: 54-55.
13. Kato Y, Kaneko S, Igucki M, Kuriti T. Strangulation of the penis by a ring. Hinyoikka Kiyo 1987; 33:1672-75.
14. Zermann DH, Schubert J. Strangulation of the scrotum. Scand J Urol Nephrol 1997;31:401-12.
15. Slawik S, Pearce I, Pantelides M. Body piercing: an unusual cause of priapism BJU Int 1999;84:377.
16. Jones R, Kingston A, Boag F. Post-coital bleeding due to penile piercing. Int J STD AIDS 2007;18:427-428.
17. Das G, Rawal N, Bolton LM. The case of the missing "Prince Albert" Obstet & Gynecol. 2005;105:1273-5.
18. Takahashi S, Hirano Y, Kawamura T, Homma Y. Intraurethral condylomata acuminata associated with genital piercings. Int J STD AIDS. 2013 Mar 20. [Epub ahead of print]
19. Edlin RS, Aaronson DS, Wu AK, Blaschko SD, Yang G, Erickson BA, McAninch JW. Squamous cell carcinoma at the site of a Prince Albert's piercing. J Sex Med. 2010 Jun;7(6):2280-3.
20. Ekelius L, Björkman H, Kalin M, Fohlman J. Fournier's gangrene after genital piercing. Scand J Infect Dis. 2004;36(8):610-2.
21. Owen DC, Armstrong ML, Koch JR, Roberts AE. College Students With Body Art: Well-Being or High-Risk Behavior? J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2013 Aug 16:1-8.
22. Cegolon L, Miatto E, Bortolotto M, Benetton M, Mazzoleni F, Mastrangelo G;VAHP Working Group. Body piercing and tattoo: awareness of health related risks among 4,277 Italian secondary school adolescent. BMC Public Health. 2010 Feb 17; 10: 73
23. WHO, 1997. Female genital mutilation: A Joint WHO/UNICEF/UNFPA Statement. Geneva, Switzerland.

Sonuç

Pirsing uygulamaları tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Uygulama giderek daha genç yaşlara doğru kaymakta ve 18 yaş altı kişileri de etkilemektedir. Ehil olmayan ellerde yapılması, önemli riskler taşıması ve bu risklerin pirsing yaptıracak olan kişilerce bilinmemesi önem taşımaktadır. Bu konuda yasal bir boşluk olması, uygulamanın denetimsiz bir şekilde yapılmasına yol açmaktadır.

Genital pirsing uygulamaları ise ürologlar açısından ayrıca önem taşımaktadır. Bu tür hastalara karşı sabırlı ve anlayışlı bir tutum sergilenmelidir. Öte yandan her türlü iletişim yolu kullanılarak toplum bu konuda eğitime çalışılmalıdır.

Androlojide erkek faktörünün girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri

Uzm. Dr. Işıl Başara Akın¹, Yrd. Doç. Dr. Yiğit Akın², Prof. Dr. Ercan Yeni²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı¹;
²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı²

Bilim ve teknolojideki hızlı ilerlemeler, tıbbın her alanında olduğu gibi androloji biliminde de tanı ve tedavi olanaklarının hızla ilerlemesine yardımcı olmuştur. Bu derlemede andoloji bilimini ilgilendiren hastalıkların tanısında kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri güncel literatür eşliğinde tartışılacaktır.

1. Prostat, posterior üretra ve seminal veziküller

Prostat bezi fibromüsküler ve glandüler bir organ olup mesane tabanında tersine dönmüş bir piramid şeklinde yerleşmiştir. Prostat erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Üretra prostatın santralinde yer alır, seminal veziküllerin inferiorunda mesane ve rektum arasında yer almaktadır. Ejakulator kanallar aşağı doğru inerek bezin posteriorunda prostatik üretraya açılırlar (1).

Ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi teknikler gelişmeden önce prostat bezinin primer incelemesinde parmakla rektal muayene (PRM) kullanılmaktaydı (1). Vazografi, hormon profili normal, azospermik, infertil erkeklerde endikedir. Skrotal eksplorasyonla her iki vaz deferense ince kanüller yerleştirilir. Kontrast madde verilir ve grafi alınır. Vas deferensler, seminal keseler, ejakulator kanallar ve prostatik üretra görüntülenir. Vaz deferensteki olası bir obstrüksiyonun seviyesi saptanır. Prostat derin pelvik yerleşim gösteren bir organ olduğundan, US ile transabdominal, transvezikal yaklaşımla görüntülenebilir. Karşılaştırmalı çalışmalarda suprapubik yolla yapılan volüm ölçümlerinin doğru sonuç verdiği görülmüştür (2). Suprapubik yolla yapılan incelemeler konveks (2-5 MHz) proba gerçekleştirilir ve en önemli gereklilik mesanenin optimal doluluğudur (2).

Transrektal ultrasonografinin (TRUS) primer rolü rektal tuşe veya pelvik US ile saptanmış lezyonların daha ayrıntılı görülmesine olanak sağlaması, biyopsi işlemlerinin de bu yolla yapılabilmesidir. Parankim yapılarının netlikle değerlendirilmesi, olası patolojilerin parankimal yapılarla ilişkileri-

nin saptanması için TRUS geniş bilgiler verir (2). TRUS incelemede kullanılan probalar yüksek frekanslıdır (7-10 MHz). Probu yapısı 90 ile 110 derece görüntü alacak şekilde oluşturulmuştur. Hastaya tetkikten 2 saat öncesinde rektal lavman uygulanmalıdır. Hastanın mesanesi dolu olabilir. İncelemede hasta dekübit pozisyonudadır. İçerisine jel sürülen kondom proba takılır. İşlem öncesinde PRM yapılır (1).

Prob yerleştirilirken öne ve prostat bezine doğru yönlendirilmelidir. Prostat bezi taban bölümünden apeks bölümüne kadar transvers ve longitudinal pozisyonunda incelenmelidir. İnceleme seminal vezikülleri, prostat bezini, mesane tabanını, periprostatik alanı ve rektum duvarını kapsamalıdır (1).

Son zamanlarda, izotropik görüntüleme ve çok fazlı kontrastlı inceleme yeni nesil BT cihazları ile mümkün hale gelmiştir. Ancak yetersiz yumuşak doku ve kontrast çözünürlük nedeniyle prostat bezi anatomisine ait detayı ortaya koymada başarısızdır. Santral ve periferik zon ayrımı yapılamaz, çevre yapılarla ve komşu benzer dansitedeki oluşumlardan ayrımı zayıftır (3).

MRG, yüksek kontrast çözünürlüğü sayesinde yumuşak dokularda olduğu gibi prostat bezine ait iç yapıyı değerlendirmede en başarılı radyolojik yöntemdir. Detaylı anatomik bilginin yanı sıra patolojik sinyalleri ortaya koymadaki başarısı, bu yöntemi ön plana çıkarmaktadır (4, 5). Endorektal koil kullanımı ile daha yüksek çözünürlüğe ulaşmak mümkün hale gelmiş ve bu sayede sinyal oranı artırılmıştır. Santral periferik zon ayrımı rahatça yapılabilenkte, kapsül, nörovasküler demet ve seminal veziküller ayırt edilebilmektedir (4). MRG'de santral ve transizyonel zonlar bezin santral glandi olarak adlandırılır ve ayırt edilemez. Periferik zon tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde homojen hiperintensdir. Santral gland T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen hiperintensdir. Seminal veziküller elonge, ince septalı sıvı içeren yapılardır. Seminal sıvı T1 ağırlıklı görüntülerde hipoin-

tens, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyallidir (6).

1.1. Prostatik Kistler

Prostatın kistleri en sık transizyonel zonda yer alan hiperplastik nodül şeklindeki dejeneratif ve retansiyon kistleridir. Bu kistlerin klinik açıdan bir önemi yoktur. Prostat ve seminal veziküllerde konjenital kistik lezyonları olan hastalar çoğu zaman asemptomatiktir.

Orta hat yerleşimli kistler, prostatik utrikül kistleri ve müllerian kanal kistleridir. Kistler orta hatta, arkada, prostatik üretranın üst yarısında gözlenir. Paramedian yerleşimli kist grubunda ejakulator kistler bulunur. Lateralde, orta hatta yakın ve prostatik üretra posteriorunda yer alır (7).

1.1.1. Prostatik utrikül kistleri

Prostatik utrikül kistleri (PUK) hipospadias, intersex hastalıklar, kriptorşidizm ve ipsilateral renal agenezi gibi pek çok genitoüriner anomali ile ilişkili olabilir (8, 9). Üriner sistem enfeksiyonları, ağrı, işeme sonrası inkontinans, tekrarlayan epididimit ve hematospermi gibi bulgular verebilir (10). PUK tipik olarak müllerian kanal kistlerinden küçüktür ve genellikle 8-10 mm boyuttadır. TRUS incelemede üretranın posteriorunda, orta hat yerleşimli anekoik kistik yapıdadırlar. MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyallidir. Bazı olgularda enfeksiyon ve hemorajiye bağlı T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyalli olabilir (11).

1.1.2. Mülleryan kanal kistleri

Mülleryan kanal kistleri mezonefrik kanal regresyonunda yetersizlik ve sakküler dilatasyon sonucunda oluşmuştur. Renal agenezi ile ilişkilidir ancak eksternal genital yapılar normaldir (9). Genellikle asemptomatiktir, erken erişkinlik döneminde üriner retansiyon ve üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilişkilidir (12). Ek olarak orta hatta ejakulator kanal obstrüksiyonuna bağlı ejakülasyonda azalmaya da yol açabilir. Utrikül kistleri gibi mülleryan kanal kistleri de enfekte olabilir, abse ve kistik tümörlerin ayrıncı tanısında düşünülebilir (13). Spermatozoa içermez ancak taş içerebilir.

MRG ve TRUS tanı için kullanışlıdır. MRG'de, mülleryan kanal kistleri T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensdir. İçeriğindeki artmış konsantr münöz materyal içeriği, hemoraji ve pü varlığına bağlı T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyalli izlenebilir (14). TRUS'da lezyon orta hatta yerleşim gösteren

üretra posteriorunda yer alan anekoik kistik kavite şeklinde izlenir ve prostatın tabanına kadar uzanır (7).

1.1.3. Ejakulator kanal kistleri

Ejakulator kanal obstrüksiyonu erkek infertilitesinin ana sebeplerinden biridir. Hastalar genellikle düşük volüm; oligospermi veya azospermi, hematospermi, normal fizik muayene ve serum gonodotropin düzeyleri ile başvurur (15). Aspirasyonda kist materyalinde fruktoz ve spermatozoa, sıklıkla taş ve nadiren pü veya kan içerebilir. Aynı taraftaki seminal vezikülün kistik dilatasyonu ile ilişkilidir (16).

Görüntüleme, ejakulator kanal obstrüksiyonları ejakulator kanal boyunca uzanan kistik yapılar şeklinde, orta hattın lateralinde, prostatın ise santral zonunda yer alır. Ancak büyük boyutlara ulaşan ejakulator kanal kistleri santralde prostatın apeks kısmına uzanır. MRG ile obstrüksiyonun seviyesi ve nedeni saptanabilir. Endorektal koil ile uygulanan MRG pahalı ve yaygın olarak kullanılmadığından, ancak TRUS incelemenin çözümsüz olduğu hastalara uygulanmalıdır (15). Obstrükte ejakulator kanal, orta hattın lateralinde, sagittal planda TRUS ile hipoekoik kistik yapılar şeklinde görülür. Ejakulator kanal obstrüksiyonunda TRUS'da ejakulator kanal kisti, kalsifikasyon, dilatasyon ve seminal vezikül dilatasyonu saptanabilir (15).

1.2 Ekstraprostatik kistler

Ekstraprostatik kistler, prostatın dışında, anatomik komşuluğundaki seminal vezikül, vaz deferens ve Cowper kanalları gibi yapılardaki kistleri içerir.

1.2.1. Seminal vezikül kistleri

Seminal vezikül kistleri konjenital veya edinilmiş olabilir. Genellikle 10-40 yaşları arasındaki hastalarda görülür (17, 18). Konjenital kistler; izole kistler, üst üriner sistem anomalileri ile ilişkili kistler ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ile ilişkilidir (18). Aynı tarafta yer alan renal agenezi ile ilişkili seminal vezikül kistleri literatürde bildirilmiştir (19, 20).

Bulgular, seksüel aktivitenin devam ettiği yıllar boyunca sekresyonlar pik seviyesine ulaştığında veya drenaj yetersizliğine bağlı ortaya çıkar (18).

Seminal vezikül kistleri genellikle küçük (<5 cm) ve asemptomatiktir. Yetersiz veya rahatsız edici üriner semptomlarla kendini gösterir. Büyük kistler (>8-10 cm) daha nadirdir. Alt üriner sistem semptomlarına benzer bulgular

verir (18, 20). Seminal vezikül kistleri kronik tekrarlayan prostatit ve epididimit, ağrılı ejakulasyon, üretral akıntı, idrarda aciliyet hissi, mesaneyi tam boşaltamama hissi, hematurî, akut üriner retansiyon, defekasyonda ağrı, tenezm, konstipasyon, pelvik rahatsızlık, perineal ve testiküler ağrı, abdominal veya pelvik kitle, infertilite veya hematospermi bulgularıyla da klinikte karşımıza çıkabilir (21).

MRG'de seminal vezikül kistleri iyi sınırlı, intraseminal, uniloküler yuvarlak veya oval kistik lezyonlar şeklindedir. Anatomik olarak mesanenin arka tarafında izlenir. T1 ağırlıklı görüntülerde değişen sinyallerde ve en sık sıvı sinyalinde (hipointens), T2 ağırlıklı görüntülerde sıvı sinyalinde (hiperintens) izlenir. T1 sinyal artışı, hemoraji veya proteinöz sıvı konsantrasyonu varlığını düşündürür (18). TRUS, seminal vezikül kistleri, seminal vezikül içinde anekoik kitleler veya pelvisten gelişebilen ve mesane ve/veya pelvik yapılarda itilmelere yol açan anekoik sakküler lezyonlar şeklinde görülür. US, girişimsel yolla drenaj için kılavuzluk yapabilir (21, 22).

1.2.2. Vaz deferens kistleri

Vaz deferens kistleri vaz deferensin uzanımı boyunca ve prostatın süperiorunda yer alır. Azospermisi ve düşük ejakulasyon volumü olan erkeklerde konjenital vaz deferens anomalisinin sık bulgularındandır (16). Edinilmiş vaz deferens kistlerinin olası nedenleri arasında enfeksiyon, obstrüksiyon ve neoplazileri yer almaktadır. MRG'de vaz deferens boyunca T2 hiperintensitesi izlenir, post-kontrast görüntülerde ise kontrastlanma olmaması ile tanınır (16).

1.2.3. Cowper kanal kistleri

Cowper bezi kanalları bulber üretraya drene olurlar. Bu kanalların obstrüksiyonu retansiyon kistine yol açar. Konjenital veya edinilmiş olabilir. Sıklıkla asemptomattır. Büyük kistler hematurî, üriner obstrüksiyon ve erkek infertilitesine yol açabilirler (13).

Sagittal ve koronal görüntüler bu kistlerin orijinini saptamada faydalıdır. MRG ve TRUS'de posterior üretranın posterior veya posterolateralinde uniloküler kistik lezyon şeklinde görülürler (13).

2. Skrotum

2.1. Varikozel

Varikozel ya da pampiniform pleksusların dilatasyonu

palpabl epididimal kitle ya da skrotal rahatsızlığın sık görülen sebeplerindendir. Bazı hastalarda varikozel düşük sperm sayısı, azalmış sperm motilitesi ve infertiliteye yol açabilir (23).

Pampiniform pleksus venleri testis ve epididimlerin drenajını sağlayan normalde küçük çaplı damarlardır. Valvüler yetmezlik ve/veya artmış basınç durumlarında genişlemiş spermatik kord ve epididim boyunca tortiyoz bir şekil alır. Nadiren bazı olgularda dilate venler testis içine doğru uzanım gösterebilir. Varikozel solda sağa oranla daha sık gözlenir. Bunun sebebi olarak sol spermatik kordda artmış basınç olarak düşünülmüştür. Anatomik olarak da sol spermatik venin sol renal vene drene olması varikozelin sol tarafta sık görülmesinin diğer bir nedenidir. Bu aşamada aortayı çaprazlarken aorta ve süperior mezenterik arter arasında komprese olabilir ve venöz basınç artımına yol açabilir. Sağ renal ven vena kava inferiora doğrudan drene olacağından basıya maruz kalmaz. Bu durumdan ötürü izole sağ kord ve epididim varikozellerinde neoplastik (retroperitoneal, intraabdominal lenfadenopati-kitle) spermatik ven obstrüksiyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tip durumlarda BT ve MRG gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri, olası testiküler patolojilerin değerlendirilmesine bağlı skrotal US incelemesi uygulanabilir. Skrotal US incelemesine aorta ve inferior vena kava çevresinin değerlendirilmesi de eklenmelidir (24).

Varikozel klinik bir tanıdır. Dilate venler fizik muayenede kolaylıkla palpe edilebilir ve 'bir grup solucan' hissi verir. US inceleme infertilite, ağrı-hassasiyet varlığı durumlarında ve palpe edilen yapıların karakterizasyonu için kullanılır. Renkli Doppler US (RDUS) incelemede, spermatik kord ve epididim boyunca uzanan çok sayıda genişlemiş vasküler yapıların varlığı değerlendirilir. Olgularda varikozel venlerin dağılımı ve en geniş venöz çap belirtilmelidir. Valsalva manevrası ile dilate venlerde reflü varlığı saptanabilir. Normalde pampiniform pleksus venleri güçlükle seçilebilir. Bundan dolayı alışılmadık boyut ve sayıda venöz yapılar görüldüğünde varikozel tanısı radyolojik olarak konulabilir (24).

Skrotal ağrı ve infertiliteyle başvuran hastalarda RDUS, varikozel açısından daha ayrıntılı değerlendirme gerektirir. Çapı 2 mm ve daha küçük olan venler normal kabul edilirken 3 mm ve daha geniş venler dilate ve varikozel açısından anlamlı olarak kabul edilir (25-27). Bu tanımlama ayakta, zorlama solunumuyla veya valsalva manevrası ile

venlerin bu boyuta ulaşmasını kapsar. Valsalva manevrası ile reflünün saptanması ise varikozel tanısını destekler. Reflü varikozel tanısında önemli bir kriterdir ve bir saniyeden daha fazla reflünün varlığında infertilite riski artar.

BT incelemede, kontrastlanan serpiginöz venler görülürken MRG'de varikozel insidental olarak skrotal MRG sırasında saptanır. Sinyaller ven içerisindeki akımın hızına bağlıdır. Düşük akımda, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde ara sinyal izlenir. Yüksek akımda ise sinyal void şeklinde hipointenstir. Kontrast madde uygulanması sonrası kontrastlanma saptanır.

Venografi sadece endovasküler tedavi sırasında uygulanır. Dilate testiküler venler ve kontrast maddede retrograd akım gösterebilir. Dilate pampiniform pleksuslar, testislerin X ışığına maruziyetini azaltmak için direkt olarak görüntülenmemelidir.

2.2. İntratestiküler varikozel

İntratestiküler varikozel (İTV) ilk defa 1992 yılında Weiss ve ark. tarafından testis ağrısı olan 2 hastada tanımlanmıştır (28). İTV, mediastinum testisten, testis dokusu içerisine doğru yayılan genişlemiş intratestiküler venleri tanımlayan nadir bir durumdur. Patogenezi henüz tam olarak bilinmemekle beraber benzer akım özelliklerinden dolayı ektratestiküler varikozel ile aynı olabileceğine inanılmaktadır (28). Ekstratestiküler varikozel (ETV) ile beraber görülebilir ancak bağımsız olarak görülmesi daha sıktır (29). Testiste oluşan pasif konjesyon ve bunun tunika albuginea'yı germesi nedeniyle hastalar ağrıdan yakınır. En sık yakınma ağrı olmakla beraber hassasiyet, skrotal kit ve infertilite de görülebilir. Bazı yazarlar İTV'e eşlik eden testis atrofisi de bildirmişleridir (30). İTV'nin US bulguları, ETV'nin US bulgularına benzer: değişik çaplarda multipl, anekoik, serpiginöz, tubuler yapıları içermektedir. RDUS inceleme valsalva manevrası ile artan karakteristik venöz spektral formda reflü akımı görülür (31). Ayırıcı tanılar içinde testiküler psödoanevrizma ve rete testiste tubuler ektazisi önemlidir, ancak istirahat ve valsalva manevrası sırasında RDUS ile ayırım genellikle kolaylıkla yapılır (32, 33). Bunların yanında teratom da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (34).

3. Penis

Penil sonografik değerlendirme yüksek frekanslı (7-15 MHz) problarla gerçekleştirilir. Değerlendirme transvers

ve longitudinal planda yapılır. Normal bir penis ekosu homojendir. Her iki kavernoöz cisim simetrik yapıda olmalıdır. Kavernoöz cisimler içerisinde kavernoöz arterlerin parlak duvarları ekojen bir yapı şeklinde lineer olarak izlenir. Kavernoöz doku etrafındaki tunika albuginea ince ekojen çizgi olarak değerlendirilir. Spongiosöz cisim, kavernoöz cisimden daha küçüktür ve eş ekojeniteye sahiptir.

Ereksiyon sırasında, kavernoöz cisim genişler, spongiosöz cisimler benekli görünüm kazanır. Kavernoöz arterler genişler, duvarları kan ile dolu sinuzoidlerce çevrelendiğinden parlak ekojenik bir hal alır (24).

3.1. Peyroni hastalığı

Tam etiyojisi aydınlatılmamış olsa da Peyroni hastalığı, genellikle 45 yaş üzeri erkeklerde görülmektedir. Penise erektil özelliğini veren korpus kavernozumları (KK) ve içerisinden üretra geçen spongiosöz cismini çevreleyen tunika albuginea (TA) dokusunun elastik olmayan skar dokuya dönüşmesi ile oluşur. Ağrılı ereksiyon ve ereksiyon sırasında peniste eğrilik ile klinik bulgu verebilir. Hastalık kavernoza TA'nın lokalize konnektif doku bozukluğu olup, fibröz plaklar ile karakterizedir. Bu fibrotik alan tutulan segmentte etkiler ve ereksiyon sırasında peniste eğrilikler görülür. Genellikle dorsal yerleşimli, düzgün sınırlı lezyonlar zamanla kalsifiye, hatta ossifiye olabilmektedir. US'de hiperekojen görülen lezyonlarda kalsifikasyon mevcut ise posterior akustik gölgelenme izlenebilir. Nadiren erken dönemde fibrozisin belirgin olmadığı dönemde interstisyel ödem nedeni ile perikavernoöz doku genişlemesi gibi hipoekojen görünüm kazanabilir (35, 36).

3.2. Penil fraktür

Penil fraktür erekte penisin künt travma veya bükülme sonucu kavernoöz cisimleri çevreleyen TA'nın yırtılmasıdır. En sık olarak cinsel temas esnasında ortaya çıkan bu durum daha az olarak masturbasyon sırasında da görülebilir (37). Sebep cinsel temas veya masturbasyon esnasında ani olarak intrakorporeal basıncın artmasına bağlı olarak TA'nın yırtılmasıdır (38). Burada yırtılma; penisin perine veya simfiz pubise doğru ani bükülmesinden veya sıkışmasından dolayı olmaktadır.

En kolay ve ucuz tanı yöntemi penil US'dir. Özellikle konservatif tedavi grubunun takibinde faydalıdır ve tanı koyma oranı %86'dır (39). Ancak, belirgin cilt altı hematoma/ödemi bulunan hastalarda yorumlanması zordur.

Önemli derecede yanlış negatif sonuçlar da verebilmektedir. TA her iki KK ve korpus spongiozayı saran hiperekojen lineer bant şeklinde gözlenir. Bu bantta hipokoik yarık, özellikle penisin uzun aksına paralel görülebilir. Bu yarıkla ilişkili sıvı koleksiyonu da saptanabilir (40).

MRG tanıda en faydalı yöntemdir. Bu yöntem oluşan hasarın uzanımının değerlendirilmesinde, cerrahiye gereklilik gösteren olguların kararında kullanılır. Ancak tanıda gecikmelere yol açar ve pahalı bir yöntemdir. MRG incelemede, T1A tüm sekanslarda hipointenstir. Bantta izlenen yarık şeklinde yırtık T2A görüntülerde hiperintenstir. MRG ile fraktürün seyri (transvers veya longitudinal), yırtığın derinliği ve uzanımı netlikle saptanabilir (41,42).

Tanıda faydalı diğer yöntem yöntemler kavernoziyografi ve retrograd üreteriyoğrafidir. Kavernoziyografi girişimsel niteliğinden dolayı genellikle uygulanmaktan kaçınılır. Ancak KK'daki yırtığın tanımlanmasını sağlayabilir (43). Enfeksiyon, priapizm, alerjik reaksiyon gibi KK fibrozisine yol açan komplikasyonlar gelişebilmektedir. Dahası, küçük, sadece mukozası sağlam veya pıhtı ile kapatılan defektlerde yanlış (-) sonuçlar verebilir ve vasküler lezyonları göstermez (41). Retrograd üreteriyoğrafisi üretral rüptür veya post-travmatik striktürün tanısında kullanılır. Ancak, postkoital üretral kanamaya rağmen üretra rüptürünü göstermeyebilir. Şüpheli vakalarda üreteroskopi gerekebilir (41).

3.3. Erektile disfonksiyon

Erektile disfonksiyon (ED); vajinal penetrasyon için yeterli ereksiyonu sağlayamamak ve/veya sürdürmemek olarak tanımlanmaktadır. ED sık görülen bir cinsel fonksiyon bozukluğudur (44, 45).

RDUS ve spektral Doppler US incelemeler penisin hemodinamik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. İnceleme için vazoaaktif farmakolojik bir ajanın intrakavernozal enjeksiyonu ardından ereksiyonun sağlanmasıyla gerçekleştirilir. Enjeksiyon sonrası sinüzoidal düz kaslarda gevşeme ve kavernoziy arterlerin dilatasyonu gerçekleşir. Bu işlemde papaverin veya prostaglandin E1 kullanılabilir. Papaverin dozu 30-60 mg, prostaglandin dozu 10-15 µg'dır. Farmakolojik ajan, ince kalibrasyonlu bir iğneyle kavernoziy cisimlerden birine uygulanır. İnterkavernozal yerleşimli septumlarda yer alan bağlantılardan dolayı her iki korpus kavernosum etkilenir. Enjeksiyonun etkisinin ve süresinin arttırılması için incelemeye başlamadan önce penis köküne turnike koyarak 2-3 dk. beklenebilir

veya enjeksiyondan hemen sonra hastaya penisini eliyle uyarması söylenebilir.

RDUS'a enjeksiyondan 2-3 dk sonra başlanır. Her iki kavernoziy arterin akım paternleri ve pik sistolik hızlarının ölçülmesiyle başlanır. Akım ölçümü longitudinal planda penisin dorsal yüzünün incelenmesiyle gerçekleşir. Arteriyel akım paterni pik sistolik hız 35 cm/sn'nin üzerine çıkana ve sabitleşene kadar 2-3 dk aralıklarla tekrarlanır. Enjeksiyonu izleyen 8-10. dakikalarda (anksiyeteye bağlı bu süre 15-20 dk'ya ulaşabilir), penis maksimum tūmesansa ulaştığında veya pik-sistolik hız sabitlendiğinde (49-52), kavernoziy arterlerde end-diyastolik hız ölçülür. Bu aşamada penisin ventral yüzünden de inceleme yapılarak derin venöz yapılardaki akımlar da değerlendirilebilir (46, 47-52).

Normal RDUS incelemede, penisin erekte olmadığı başlangıç evresinde kavernoziy arterlerde yüksek dirençli akım paterni izlenir. Düşük pik sistolik hız, ters dönmüş veya hiç olmayan diyastolik akım izlenir. Derin dorsal vende akım izlenmez. Ereksiyon sonrası, arteriyel akım artar, yüksek diyastolik akım ile karakterize düşük dirençli arteriyel akım oluşur. Kavernoziy arterlerdeki yüksek akım devam ettikçe sinüzoidler dolar; akım, keskin sistolik dalga paterni ve çok düşük veya hiç izlenmeyen diyastolik akım paterni ile karakterize daha yüksek dirençli bir akım paternine dönüşür. Pik sistolik hız, enjeksiyonu takiben birkaç dakika içerisinde, çoğu normal erkekte saptanan 35 cm/sn maksimum değerine ulaşır (50,52). Bazı araştırmalarda maksimum pik sistolik hız 30-35 cm/sn arasında saptandığından 30 cm/sn'yi de pik-sistolik hız değeri olarak kabul etmişlerdir (49, 52). Tam tūmesans gerçekleştiğinde pik sistolik hız azalır ve sıfırlanmış ya da ters dönmüş end-diyastolik akım izlenir, derin dorsal vende akım saptanmaz.

Arteriyel yetersizlik tanısında kullanılan en iyi kriter, kavernoziy arterlerin maksimum sistolik hızlarıdır (46). Pik-sistolik hız ne kadar düşük ise arteriyel yetersizliğin derecesi o kadar yüksektir. Maksimum hız 25-30 cm/sn arasında saptandığında hafif-orta derecede arteriyel yetersizliği gösterir. Hızın 25 cm/sn'nin altındaki değerleri ise ileri derecede arteriyel yetersizlik olarak tanımlanır (50, 52). Her iki kavernoziy arter arasında 10 cm/sn'den fazla fark olmasında da arteriyel yetersizlik düşünülür.

Maksimum hızın değerlendirilmesinde bazı sınırlayıcı durumlar vardır. Hastada yüksek anksiyeteye bağlı vazoaaktif ajanlara karşı direnç gelişmesi, normal arteriyel fonksiyona rağmen maksimum sistolik hızın normal sınırlara

ulaşamamasına neden olur. Psikojenik kaynaklı ED olan bazı hastalarda da aynı şekilde maksimum hız normalin altında bulunabilir (53). Genellikle psikojenik ED olan ve normal arteriyel fonksiyona sahip hastalarda maksimum sistolik hızın psikojenik ED olmayanlara göre daha düşük olduğu bilinmektedir (54). Aynı kavernoöz cisim içerisinde varyasyonel olarak birden fazla kavernoöz arter olması durumunda maksimum hız 30 cm/sn'nin altına düşebilir. Birden fazla kavernoöz arter bulunduğu durumlarda 30 cm/sn'nin altındaki değerler yetmezlik olarak değerlendirilmez (55).

Arteriyel fonksiyonun normal olduğu durumlarda elde edilen bazı bulgular venöz yetmezliği düşündürür. Normal arteriyel akım paternine rağmen tam ereksiyon sağlanmadığı durumlarda venöz yetmezlik düşünülmelidir (46, 50). Dorsal vende akım olması veya kavernoöz arterdeki diyastolik akımın 5 cm/sn'nin üzerinde olması venöz yetersizlikle uyumludur (50, 52). Belirgin dorsal venöz akım olmaksızın devamlı yüksek diyastolik akım olması krural venlerde venöz kaçak ile uyumludur. Ancak bu durumda da krural venlerde akım RDUS ile saptanamaz.

RDUS venöz yetersizlik konusunda fikir verebilir ancak tanıda altın standart kavernozaometre ve kavernozaografinin kullanılmasıdır. Kavernozaometre vazoaktif farmakolojik ajanlarla yapılırken, venöz yetmezlikte kavernozaografide anormal venöz trase izlenir (56).

Venöz yetersizlik ancak arteriyel fonksiyonların normal olduğu durumlarda değerlendirilir. Arteriyel yetmezlik durumunda kavernozaal sinüzoidlere dolan kan, venöz akımı oklüde edecek derecede olmadığından venler tamamen normal olmasına rağmen venöz akımda yetersizlik bulguları izlenebilir (46).

3.4. Priapizm

Priapizm penil tümesans, rijidite ve flasiditesini yöneten mekanizmaların bozulmasıyla ortaya çıkan uzamış ereksiyon olarak tanımlanır (57). Priapizmin 3 tipi vardır; iskemik priapizm (veno-oklüziv, düşük akımlı), non-iskemik priapizm (yüksek akımlı, arteriyel) ve "stuttering" priapizm (tekrarlayan, kekeme). Priapizmin tipinin belirlenmesi bize hem tedavi yaklaşımını sergilemede, hem de vakanın aciliyetini ve prognozunu belirmemizde yardımcı olur. İskemik Priapizm; kavernozaal kan akımının çok az veya hiç olmadığı ve aspire edilmiş kavernoza kanının anormal olduğu (kan gazında; hipoksi, hiperkarbi, asidoz) priapizm tipidir.

Korpora kavernoza rijid ve palpasyon ile hassastır. Hastalar genelde ağrı tarifler. İskemik priapizm bir acildir. Priapizmin rezolüsyonu penisin tekrar flask ve ağrısız duruma geçmesidir. Parsiyel olarak devam eden ereksiyon, penil ödem ve ekimoz, priapizmin devam ettiğini düşündürülebilir. Tam rezolüsyon penil RDUS ve kan gazı değerleri ile teyit edilebilir. Düşük akımlı priapizmde genellikle kavernoza arterde akımın olmaması veya yüksek dirençli akım olması saptanır (58). Yüksek akımlı priapizmde, gri skala US incelemede, doku hasarı ve korpus kavernozaumda distandü olmuş laküner alanların varlığına bağlı iyi sınırlı, düzensiz irregüler hipoeoik alanlar saptanır. RDUS kavernoza arterlerde normal veya artmış akım, hasarın olduğu kavernozaal kısımda irregüler akım izlenebilir. Bu bulgu arteriyel-laküner fistüle ait bir bulgudur (40). MRG için iki endikasyon vardır; ilk endikasyon yüksek akımlı priapizmde bulunan travmatik fistülün değerlendirilmesidir. Ancak MRG'de fistüle ait küçük vasküler yapıları anjiyografi veya US kadar ayrıntılı gösteremeyebilir. Ayrıca kontrastlanma paterni de hala net olarak karakterize edilememiştir. Ancak tedavi sonrası değerlendirmede MRG, US ve anjiyografinin yerini alabilir. Diğer endikasyon ise düşük akımlı priapizmde izlenen doku hasarının değerlendirilmesidir (59). Parsiyel penil tromboz ağrı, palpabl kitle ve priapizmin nadir bir nedenidir. T1-T2 ağırlıklı ve kontrastlı imajlarda kolay tanı konulabilir (60).

3.5. Penil protezler

Normal peniste üç erektil yapı T1 ağırlıklı görüntülerde ara formda, T2 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyaller gösterir. TA ve Buck fasyası tüm spin eko sekanslarda düşük sinyallidir. MRG semirijid ve şişirilebilir penil protezlerin pozisyonunu gösterebilir. T2 ağırlıklı görüntülerde, silikon semirijid implantlar düşük sinyallidir. Şişirilebilir protezlerdeki salin solüsyonu netlikle görülebilir (61).

Enfeksiyon, mekanik hasar, penil deformiteler, silindirin ekstrüzyonu ve implantın eğilmesine bağlı oluşan ağrı gibi komplikasyonlar tanımlanmıştır. Komplikasyonun tanısı fizik muayeneye ve klinik anamneze dayanır. Görüntüleme yöntemleri penil protezin değerlendirilmesinde ve cerrahi planın yapılmasında yardımcıdır. MRG, özellikle T2 ağırlıklı imajlar penil anatomi, problemlerin etiyojisi ve cerrahi planlamanın değerlendirilmesinde faydalıdır (62).

Bu derlemede, günlük androloji pratiğinde hastalıkların değerlendirilmesinde ve ayırıcı tanıların yapılmasında

yardımcı non-invaziv radyolojik görüntüleme yöntemlerinden bahsedilmiştir. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar analizler tanısal işlemlerin köşe taşları olsa da radyolojik yöntemler birçok hastalıkta olduğu gibi androlojik hastalıkların tanısında da olmazsa olmaz unsurlardandır. Androloji günlük pratiğinde hasta değerlendirmesinde

hangi radyolojik tetkikin, ne zaman, hangi hastada istenebileceği, seçilecek yöntemin kısıtlarının ve tanısal gücünün ne olduğunun klinisyenler tarafından bilinmesi daha kısa zaman ve daha az emekle doğru tanı konulmasını sağlayacak, tanısal maliyetleri düşürecek ve hasta memnuniyetini artıracaktır.

Kaynaklar

- Gangloff D, Hagen-Ansert SL. Scrotum and Prostat: In Hagen-Ansert SL: Textbook of Diagnostic Ultrasonography Volume 1. Mosby 5th Ed. 2001; 408-411.
- Toi A, Bree RL. The Prostate: In Rumak CM, Wilson SR, Charboneau JW, Jhonson JAM: Diagnostic Ultrasound Volume 1. Elsevier Mosby 3rd Ed. 2005; 395-405.
- Rorvik J, Halvorsen OJ, Espeland A, Haukaas S. Inability of refined CT to assess local extent of prostatic cancer. *Acta Radiol* 1993;34:39-42.
- Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192: 1471-1480.
- Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007;243:28-53.
- Shebel HM, Farg HM, Kolokythas O, El-Diasty T. Cysts of the lower male genitourinary tract: embryologic and anatomic considerations and differential diagnosis. *Radiographics* 2013; 33:1125-1143.
- Kochakarn W, Leenanunth C, Muangman V, Ratana-Olarn K, Viseshsindh V. Ejaculatory duct obstruction in the infertile male: experience of 7 cases at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 2001;84:1148-1152.
- Parsons RB, Fisher AM, Bar-Chama N, Mitty HA. MR imaging in male infertility. *RadioGraph-ics* 1997;17: 627-637.
- Trigaux JP, Van Beers B, Delchambre F. Male genital tract malformations associated with ipsi-lateral renal agenesis: sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 1991; 19: 3-10.
- Paudel K, Kumar A. Unusually large prostatic utri-cle cyst. *Kathmandu Univ Med J* 2009;7: 73-75.
- McDermott VG, Meakem TJ 3rd, Stolpen AH, Schnall MD. Prostatic and periprostatic cysts: findings on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:123-127.
- Jaidane M, Hidoussi A, Slama A, Hmida W, Sorba NB, Mosbah F. An acute urinary retention in an old man caused by a giant müllerian duct cyst: a case report. *Cases J* 2009;18;2-203.
- Curran S, Akin O, Agildere AM, Zhang J, Hricak H, Rademaker J. Endorectal MRI of prostatic and periprostatic cystic lesions and their mimics. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:1373-1379.
- Simpson WL Jr, Rausch DR. Imaging of male infertility: pictorial review. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:98-107.
- Donkol RH. Imaging in male-factor obstructive infertility. *World J Radiol* 2010; 2:172-179.
- Kim B, Kawashima A, Ryu JA, Takahashi N, Hartman RP, King BF Jr. Imaging of the seminal vesicle and vas deferens. *RadioGraphics* 2009;29:1105-1121.
- Aslan DL, Pambuccian SE, Gulbahce HE, Tran ML, Manivel JC. Prostatic glands and urothelial epithelium in a seminal vesicle cyst: report of a case and review of pathologic features and prostatic ectopy. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:194-197.
- Arora SS, Breiman RS, Webb EM, Westphalen AC, Yeh BM, Coakley FV. CT and MRI of congenital anomalies of the seminal vesicles. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:130-135.
- Ng KJ, Milroy EJ, Rickards D. Intraprostatic cyst: a cause of bladder outflow obstruction. *J R Soc Med* 1996; 89:708-709.
- Livingston L, Larsen ER. Seminal vesicle cyst with ipsilateral renal agenesis. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:177-180.
- Steers WD, Corriere JN Jr. Case profile: seminal vesicle cyst. *Urology* 1986;27: 177-178.
- Shabsigh R, Lerner S, Fishman IJ, Kadmon D. The role of transrectal ultrasonography in the diagnosis and management of prostatic and seminal vesicle cysts. *J Urol* 1989;141:1206-1209.
- Ragheb D, Higgins JL Jr. Ultrasonography of the scrotum: technique, anatomy, and pathologic entities. *J Ultrasound Med* 2002;21:171-185.
- Zwiebel WJ, Benson CB, Doubilet PM. Duplex Sonographic Evaluation of Male Genital Organs: In Zwiebel WJ, Pellerito JS Introduction to Vascular Ultrasonography Elsevier Saunders 5th Ed. 2004; 659-682.
- Gerscovich EO. High-resolution ultrasonography in the diagnosis of scrotal pathology: I. Normal scrotum and benign disease. *J Clin Ultrasound* 1993; 21:355-373.
- Winkelbauer FW, Ammann ME, Karnel F, Lammer J. Doppler sonography of varicocele: long-term follow-up after venography and transcatheter sclerotherapy. *J Ultrasound Med* 1994;13:953-958.
- Graif M, Hauser R, Hirshebein A, Botchan A, Kessler A, Yabetz H. Varicocele and the testicular-renal venous route: hemodynamic Doppler sonographic investigation. *J Ultrasound Med* 2000;19:627-631.
- Weiss, AJ, Kellman GM, Middleton W D ve Kirkemo A. Intratesticular varicocele: sonographic findings in two patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:1061-1063.
- Das KM, Prasad K, Szmigielski W, Noorani N. Intratesticular varicocele: evaluation using conventional and Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1079-1083.
- O'Donnell PG, Dewbury KC. The Ultrasound appearances of Intratesticular Varicocele. *Br J Radiol* 1998;71:324-325.
- Mehta AL, Dogra VS. Intratesticular varicocele. *J Clin Ultrasound* 1998; 26:49-51.
- Dee KE, Deck AJ, Waitches GM. Intratesticular pseudoaneurysm after blunt trauma. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1136.
- Brown DL, Benson CB, Doherty FJ, Doubilet PM, DiSalvo DN, Van Alstyne GA, et al. Cystic testicular mass caused by dilated rete testis: sonographic findings in 31 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158:1257-1259.
- Diamond DA, Roth JA, Cilento BG, Barnewolt CE. Intratesticular varicocele in adolescents: a reversible anechoic lesion of the testis. *J Urol* 2004;171:381-383.
- Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, Bloch W, Braun M, Klotz T, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14(5):379-383.
- Pourbagher MA, Turunc T, Pourbagher A, Guvel S, Koc Z. Peyronie disease involving the entire tunica albuginea of the penis. *J Ultrasound Med* 2005; 24:387-389.
- McAninc JW, Santucci RA. Genitourinary Trauma: In Walsh PC, Retik AB, Vaughan E D, Wein AJ: Campbell's Urology. Philadelphia Saunders Eighth Ed. 2004; 3707-3740.
- İnci O, Hüseyin İ. Alagöl. B, Kaya E, Aydın S, Gözen S, Penis Fraktürü. *Türk Üroloji Dergisi* 1993;19: 185-187.
- Koga S, Santo Y, Arakaki Y, Nakamura N, Matsuoka M, Sarta H, Yoshikawa M, Ohyama C. Sonography in fracture of the penis. *Br J Urol* 1993; 72:228-229.
- Bhatt S, Kokacoc E, Rubens DJ, Seftel AD, Dogra VS. Sonographic evaluation of penile trauma. *J Ultrasound Med* 2006;24:993-1000.
- Choi MH, Kim B, Ryu JA, Lee SW, Lee KS. MR imaging of acute penile fracture. *Radiographics* 2000;20:1397-1405.
- Abolyosr A, Moneim AE, Abdelatif AM, Abdalla MA, Imam HM. The management of penile fracture based on clinical and magnetic resonance imaging findings. *BJU Int.* 2005;96:373-377.
- Gontero P, Sidhu PS, Muir GH. Penile fracture repair: assessment of early results and complications using color Doppler ultrasound. *IJIR* 2000;12:125-128.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Im-

- potence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994;151:54-61.
45. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, Hattat H; Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol* 2002;41:298-304.
 46. Benson CB, Vickers MA Jr, Aruny J. Evaluation of impotence. *Semin Ultrasound CT MR*. 1991;12:176-190.
 47. Govier FE, Asase D, Hefty TR, McClure RD, Pritchett TR, Weissman RM. Timing of penile color flow duplex ultrasonography using a triple drug mixture. *J Urol* 1995; 153:1472-1475.
 48. Schwartz AN, Wang KY, Mack LA, Lowe M, Berger RE, Cyr DR, Feldman M. Evaluation of normal erectile function with color flow Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:1155-1160.
 49. Meuleman EJ, Bemelmans BL, Doesburg WH, van Asten WN, Skotnicki SH, Debruyne FM. Penile pharmacological duplex ultrasonography: a dose-effect study comparing papaverine, papaverine/phentolamine and prostaglandin E1. *J Urol* 1992;148:63-66.
 50. Benson CB, Vickers MA. Sexual impotence caused by vascular disease: diagnosis with duplex sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:1149-1153.
 51. Broderick GA, Arger P. Duplex Doppler ultrasonography: noninvasive assessment of penile anatomy and function. *Semin Roentgenol* 1993; 28: 43-56.
 52. Quam JP, King BF, James EM, Lewis RW, Brakke DM, Ilstrup DM, Parulkar BG, Hattery RR. Duplex and color Doppler sonographic evaluation of vasculogenic impotence. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:1141-1147.
 53. Allen RP, Engel RM, Smolev JK, Brendler CB. Comparison of duplex ultrasonography and nocturnal penile tumescence in evaluation of impotence. *J Urol* 1994;151:1525-1529.
 54. Iacono F, Barra S, Lotti T. Evaluation of penile deep arteries in psychogenic impotence by means of duplex ultrasonography. *J Urol* 1993;149:1262-1264.
 55. Mancini M, Bartolini M, Maggi M, Innocenti P, Forti G. The presence of arterial anatomical variations can affect the results of duplex sonographic evaluation of penile vessels in impotent patients. *J Urol* 1996;155:1919-1923.
 56. Vickers MA Jr, Benson C, Dluhy R, Ball RA. The current cavernosometric criteria for corporovenous dysfunction are too strict. *J Urol* 1992;147:614-617.
 57. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;7:476-500.
 58. Golijanin D, Singer E, Davis R, Bhatt S, Seftel A, Dogra V. Doppler evaluation of erectile dysfunction - part 2. *Int J Impot Res* 2007;19:43-48.
 59. Hakim LS, Kulaksizoglu H, Mulligan R, Greenfield A, Goldstein I. Evolving concepts in the diagnosis and treatment of arterial high flow priapism. *J Urol* 1996;155:541-548.
 60. Pretorius ES, Siegelman ES, Ramchandani P, Banner MP. MR imaging of the penis. *RadioGraphics* 2001; 21:283-298.
 61. İdil Güneş Tatar, Alper Dilli, Bahri Keyik, Baki Hekimoğlu. Fracture of A Semirigid Penile Prosthesis: MRI Findings and Review of the Literature Fracture of A Semirigid Penile Prosthesis: MRI Findings and Review of the Literature. *CausaPedia* 2014;3:734.
 62. Thiel DD, Broderick GA, Bridges M. Utility of magnetic resonance imaging in evaluating inflatable penile prosthesis malfunction and complaints. *Int J Impot Res* 2003;15:155-161.

Kronik prostatitler ve cinsel fonksiyon bozuklukları

Uzm. Dr. Melih Balcı¹, Doç. Dr. Altuğ Tuncel¹, Prof. Dr. Ali Atan²

¹Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği;

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Kronik prostatit / Kronik pelvik ağrı sendromu (KP/KPAS), erkeklerin %15'ini etkileyen yaygın klinik bir sendromdur (1). Neden olduğu semptomlar morbiditenin artmasına, yaşam kalitesinin bozulmasına ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olmaktadır (2). KP/KPAS'nun karakteristik belirtileri; ürogenital bölgede ağrı ve rahatsızlık hissidir. Ancak bu belirtilerin dışında alt üriner sistem semptomları da KP/KPAS'nin esas belirtileri arasındadır. Yukarıda bahsedilen belirtilere ek olarak erektil disfonksiyon (ED) ve prematür ejakülasyon (PE) gibi cinsel fonksiyon bozukluğu (CFB) bu sendroma eşlik edebilir (3). Bu derlemede kronik prostatitler'in erkek cinsel fonksiyonları üzerindeki etkileri literatür eşliğinde okuyucu ile paylaşılacaktır.

ED, başarılı cinsel ilişki için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve / veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanması olarak tanımlanır (4). ED yaşamı tehdit eden bir durum olmamakla birlikte erkeğin mutluluğunu, kendisine saygısını, toplumsal ilişkilerini zedeleyen, ciddi psikolojik sorunlar oluşturabilen sıklığı ve ciddiyeti yaşla birlikte artan yaygın sosyokültürel bir sorundur (5). Vasküler, nörojenik, hormonal, kavernoza ve psikojenik nedenler başta olmak üzere çok sayıda faktör ED etiolojisinde rol oynamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve 1410 erkeği kapsayan Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Anketi (NHSLA)'nde ED prevalans oranları 18- 29 yaş için %7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11 ve 50-59 yaş için %18 olarak bildirilmiştir (6). Ülkemizde ise 17-80 yaş arası 603 erkeği kapsayan tarama çalışmasında, ED oranı %13.4 olarak bildirilmiştir (7).

PE, toplumda en sık rastlanılan CFB'dur. Uluslararası Cinsel Sağlık Derneği'nin yeni tanımına göre PE tanısı koymak için ejakülasyon tamamen ya da tama yakın sıklıkta vajinal penetrasyondan önce veya vajinal penetrasyondan sonraki bir dakika içerisinde olmalıdır. Ayrıca hemen her vajinal penetrasyonda ejakülasyon geciktirilememelidir ve üzüntü, sıkıntı, hayal kırıklığı ve/veya cinsel ilişkiden uzak-

laşma gibi olumsuz kişisel sonuçlar oluşturmamalıdır (8). PE etiyojisi halen net olarak bilinmemektedir ve huzursuzluk, penil hipersensitivite ve 5-hidroksitriptamin reseptör bozukluğunu içeren mevcut hipotezleri destekleyecek yeterli veri yoktur. Türkiye dahil 29 ülkede yapılan Global Cinsel Alışkanlıklar ve Davranışlar çalışmasında, Avrupa ve Ortadoğu ülkeleri karşılaştırıldığında, Ortadoğu dışındaki tüm ülkelerde saptanan CFB içerisinde PE ilk sırada tespit edilmiştir (%20-%30.5) (9). Ülkemizde 1412 erkekte yapılan tarama çalışmasında ise PE prevalansı %25.7 olarak bulunmuştur (10).

KP/KPAS ve CFB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara baktığımızda Tuncel ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaşları 38 yıl olan 96 hastanın 81'inde (%84.4) CFB bildirilmiştir. Alt grup analizine bakıldığında hastaların 29'unda (%30.2) ED, 65'inde (%67.7) ejakülasyon bozuklukları (40 hastada PE ve 25 hastada ağrılı ejakülasyon) ve 22'sinde (%22.9) ise libidoda azalma rapor edilmiştir. Bu çalışmanın yazarları, prostat inflamasyonu olan hastalarda en yaygın belirtinin CFB olduğu sonucuna varmıştır (11). Çin'de yapılan ve 1786 KP/KPAS tanısı konulan hastayı içeren çalışmada ise CFB prevalansı %49, ED ve PE prevalansları ise sırası ile %15 ve %26 olarak rapor edilmiştir. Yazarlar, bu çalışmanın sonucunda KP/KPAS tanısı konulan hastalarda CFB'nin artmış sıklıkta olduğu buna ek olarak artan yaş ile CFB prevalansı'nın arttığı sonucuna varmıştır (12). KP/KPAS ve CFB arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada ise 296 hastanın 214'ünde (%72.3) CFB tespit edilmiştir. Bu hastaların %25'inde yalnızca ED, %33.4'ünde yalnızca ejakülasyon bozukluğu ve %41.6'sında ise her iki durum birden tespit edilmiştir. ED tespit edilen hastaların %53.1'inde hafif, %15.4'ünde hafif-orta, %17.5'inde orta ve %13.9'unda ağır derecede ED saptanmıştır. Ejakülasyon bozukluğu saptanan hastaların ise %58.1'inde PE ve %53.8'inde ejakülasyon sırasında ağrı tespit edilmiştir (13). Sönmez ve arkadaşlarının ortalama yaşları 33.7 yıl

olan ve KP/KPAS tanısı konulan 43 hastayı içeren çalışmasında, %23.2 oranında hafif ve orta derece ED, %67.4 oranında PE ve %37.2 oranında ejakülasyonda ağrı rapor edilmiştir (14). Liang ve arkadaşlarının tarama çalışmasında 12743 hastanın %4.5'inde KP/KPAS tespit etmiştir. Bu hastalardan cinsel aktif olanların %36.9'da PE saptamıştır (15). Screponi ve arkadaşları, PE saptanan hastalarda KP/KPAS prevalansını araştırdıkları çalışmasında, bu hastaların %56.5'inde prostatik inflamasyon ve %47.8 inde ise kronik bakteriyel prostatit tespit etmişlerdir (16). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise ortalama yaşları 39.1 yıl olan ve KP/KPAS saptanan 66 hastanın 51'inde (%77.3) PE, 10'unda (%15.2) ise hem PE hem de ED tespit edilmiştir (17).

KP/KPAS ile CFB arasındaki bağlantıyı gösteren önemli bir kanıt olmasa da, literatürde bu iki durumun altında yatan olası mekanizmaları açıklayabilecek bazı çalışmalar bulunmaktadır. ED; organik, fizyolojik, hormonal ve psikolojik faktörleri içeren genellikle çok faktörlü etiyojijye sahiptir. KP/KPAS'nun bu faktörlere muhtemel etkisi, ED ile olan bağlantısını açıklayabilir. Yapılan bir çalışmada, KP/KPAS saptanan 21 hastada kontrol grubuna göre artmış arteriyel sertlik ve endotelial disfonksiyon tespit edilmiştir (18). Diğer bir çalışmada ise KP/KPAS'lu hasta gurubunda kontrol gurubuna göre artmış serum testosteron ve androstenodion seviyeleri tespit edilmiştir (19). Bu sonuçlar KP/KPAS patogenezinde androjen reseptör duyarsızlığı veya disfonksiyonu olasılığını arttırmaktadır (20). Sinir büyüme faktörü (NGF) gibi büyüme ve inflamasyon faktörünün KP/KPAS'da meydana gelen ağrının nörojenik nedeni ile ilişkili olduğu bulunmuştur (21). NGF, nosiseptif nöronlar ve yetişkinlerde duyuusal nöronların regülasyonunda rol almaktadır ve KP/KPAS'da tespit edilen bu durum ED ile ilişkilendirilebilir (20). Vasküler, endokrin ve nörolojik faktörlere ek olarak KP/KPAS'nun ED'a neden

olmasında asıl rol psikolojik faktörlere ait olabilir. Psikolojik stres, KP/KPAS'nun yaygın bir sonucudur (22). Oluşan stres ve huzursuzluk sonucunda ED meydana gelebilmektedir. KP/KPAS olan erkeklerde sıklıkla karşılaşılan depresyon PE içinde bir risk faktörüdür (23). Depresyona ek olarak KP/KPAS'lu hastalarda ejakülasyon bozukluğunun inflamasyonun duyuusal feedback mekanizmasını bozarak ejakülasyon refleksini arttırması ve orgazm öncesi kontrolün ortadan kalkması ile oluştuğu iddia edilmektedir (24).

KP/KPAS'lu hastalarda CFB'nun tedavisine yönelik literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır. Anderson ve arkadaşları, KP/KPAS'na bağlı CFB gelişen 133 hastada 4 ile 8 haftalık pelvik taban kas rehabilitasyonu ile cinsel semptomlarda iyileşme rapor etmiştir (25). Bir başka çalışmada, KP/KPAS'ye bağlı CFB gelişen 280 hasta iki gruba ayrılmış, bir gruba sildenafil sitrat, diğer gruba ise kinolon grubu antibiyotik verilmiştir (26). Tedavi sonunda sildenafil sitrat verilen gurupta prostatit semptomları ve cinsel fonksiyonlarda anlamlı olarak daha fazla düzelme tespit edilmiştir. El-Nashaar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ikincil PE'ü olan 145 hastanın 94'ünde (%64.8) kronik bakteriyel prostatit tespit edilmiştir (27). Bu hastaların 74'üne bir aylık antibiyotik tedavisi verilmiş ve 20 hasta kontrol grubu olarak takip edilmiştir. Bu çalışmada, tedavi verilen hastaların 62'sinde (%83.9) intravajinal ejakülasyon zamanında ve ejakülasyon kontrolünde iyileşme tespit edilirken kontrol gurubunda iyileşme tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak; CFB, KP/KPAS'nun yaygın bir sonucudur. Bu iki klinik durum arasındaki ilişki vasküler, nöromusküler, endokrinolojik veya psikolojik etiyojijiler ile bağlantılı olabilir. KP/KPAS' lu hastalar değerlendirilirken cinsel fonksiyonlar sorgulanmalı ve tedavi planında her iki durum göz önünde bulundurularak hastaların yaşam kalitesinin arttırılmasına çalışılmalıdır.

Kaynaklar

- Schaeffer AJ, Datta NS, Fowler JE Jr, Krieger JN, Litwin MS, Nadler RB, Nickel JC, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI, Hart C; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. Overview summary statement. *Diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS)*. *Urology*. 2002 Dec;60(6 Suppl):1-4.
- McNaughton Collins M, Pontari MA, O'Leary MP, Calhoun EA, Santanna J, Landis JR, Kusek JW, Litwin MS; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network*. *J Gen Intern Med*. 2001 Oct;16(10):656-62.
- Davis SN, Binik YM, Carrier S. *Sexual dysfunction and pelvic pain in men: a male sexual pain disorder?* *J Sex Marital Ther*. 2009;35(3):182-205.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. *J Urol*. 1994 Jan;151(1):54-61.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors*. *JAMA*. 1999 Feb 10;281(6):537-44.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey*. *Int J Impot Res*. 1999 Sep;11 Suppl 1:S60-4.
- Tekdoğan ÜY, Güngör SY, Aslan Y, Çanaklı F, Aksüt H, Atan A. *Türk erkeklerinde cinsel fonksiyon bozukluğu taraması*. *Üroloji Bülteni* 2003;14:188-192.
- McMahon CG, Althof S, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip I, Adakian PG, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Dabeas K, Giraldi A,

- Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen R, Rowland D, Seagraves R; International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for Definition of Premature Ejaculation. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *BJU Int.* 2008 Aug;102(3):338-50.
9. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T; 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.
 10. Balcı M, Aslan Y, Aydın AÖ, Kayalı M, Tuncel A, Atan A. Türk erkeklerinde cinsel fonksiyon bozukluğu taraması: anket çalışması. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2012 4(3):108-113.
 11. Tuncel A, Akbulut Z, Atan A, Basar MM. Common symptoms in men with prostatic inflammation. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(3-4):583-6.
 12. Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int.* 2004 Mar;93(4):568-70.
 13. Lee SW, Liang ML, Yuen KH, Leong WS, Cheah PY, Khan NA, Krieger JN. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 2008 Jan;71(1):79-84.
 14. Sönmez NC, Kiremit MC, Güney S, Arisan S, Akça O, Dalkılıç A. Sexual dysfunction in type III chronic prostatitis (CP) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS) observed in Turkish patients. *Int Urol Nephrol.* 2011 Jun;43(2):309-14.
 15. Liang CZ, Hao ZY, Li HJ, Wang ZP, Xing JP, Hu WL, Zhang TF, Ge WW, Zhang XS, Zhou J, Li Y, Zhou ZX, Tang ZG, Tai S. Prevalence of premature ejaculation and its correlation with chronic prostatitis in Chinese men. *Urology.* 2010 Oct;76(4):962-6.
 16. Screponi E, Carosa E, Di stasi M, Pepe M, Carrub aG, Jannini E. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology.* 2001 Aug;58(2):198-202.
 17. Gonen M, Kalkan M, Cenker A, Ozkardes H. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. *J Androl.* 2005 Sep-Oct;26(5):601-3.
 18. Shoskes DA, Prots D, Karns J, Horhn J, Shoskes AC. Greater endothelial dysfunction and arterial stiffness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome--a possible link to cardiovascular disease. *J Urol.* 2011 Sep;186(3):907-10.
 19. Dimitrakov J, Joffe HV, Soldin SJ, Bolus R, Buffington CA, Nickel JC. Adrenocortical hormone abnormalities in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 2008 Feb;71(2):261-6.
 20. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2008 May;179(5 Suppl):S61-7.
 21. Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Burlison JA, Albertsen P, Kreutzer DL. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 2002 Apr;59(4):603-8.
 22. Mehik A, Hellström P, Sarpola A, Lukkarinen O, Järvelin MR. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. *BJU Int.* 2001 Jul;88(1):35-8.
 23. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, Nehra A, Sharlip ID; AUA Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol.* 2004 Jul;172(1):290-4.
 24. Kaplan HS: *The New Sex Therapy: Active Treatment of Sexual Dysfunction.* New York, Brunner/Mazel, 1974.
 25. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Chan CA. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. *J Urol.* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1534-8.
 26. Yang S, Liu Y, Kong C, Li M. Investigation of sildenafil in the treatment of prostatitis-related sexual dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2004 Jun;10(6):451-4.
 27. El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med.* 2007 Mar;4(2):491-6.

Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu hastalarda prostat kalsifikasyonlarının erkek seksüel disfonksiyonu ile ilişkisi üzerine prospektif bir çalışma

Zhao Z, Xuan X, Zhang J, He J, Zeng G

J Sex Med. 2014;11: 2528-2536

Kronik prostatit/kronik ağrı sendromu (KP/KPAS) nedeni henüz tam olarak anlaşılamamış sık görülen bir durumdur. Toplumdaki prevalansı %2.2 ile %13.8 olarak tahmin edilmektedir. KP/KPAS'nun erektil disfonksiyon (ED), azalmış libido veya seksüel aktivite sıklığı ve prematür ejakülasyon ile birlikteliği kabul edilmekteyse de patogenezi hala belirsizdir.

Prostat kalsifikasyonları inflamasyon varlığında çeşitli maddelerin prostat bezi salgıları içinde çökmesi ve corpora amylacea'nın kalsifikasyonu ile oluşur ve erkeklerde oldukça sık görülür. Bununla birlikte bu kalsifikasyonların üroloji pratiğindeki önemi bilinmemektedir. KP/KPAS semptomlarının prostat kalsifikasyonu ile bağlantılı olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır. Yeni yapılan bir çalışmada, Shoskes ve ark. prostat kalsifikasyonlarının sıklıkla KP/KPAS'lu hastalarda bulunduğunu intraprostatik inflamasyon veya bakteriyel kolonizasyon ve uzun süreli semptomların varlığıyla anlamlı şekilde bağlantılı olduğunu iddia etmişlerdir. Birçok çalışmada ED ve KP/KPAS'nun prostat kaynaklı inflamasyonla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte prostat kalsifikasyonlarının seksüel disfonksiyonla ilişkisini gösteren bir çalışma yoktur.

Bu prospektif çalışmada KP/KPAS'lu hastalarda prostat kalsifikasyonu olanlar ile prostat kalsifikasyonu olmayanların seksüel disfonksiyon açısından karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Bir hastanenin üroloji ve androloji kliniklerinde Kasım 2009 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında KP/KPAS tanısı almış 358 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Özetle hastaların öncelikli şikâyetleri ağrı ile birlikte işeme şikâyetleri ve seksüel disfonksiyondur. Prostat sekresyonunda (EPS), prostat masajı sonrası idrarında (VB3) veya semeninde lökosit bulunanlar inflamatuvar KP/KPAS (Tip IIIA), lökosit bulunmayanlar ise noninflamatuvar KP/KPAS (Tip IIIB) olarak sınıflandırılmıştır. Her hastaya ilk vizitinde masaj öncesi idrar, EPS sonrası veya masaj sonrası idrar ve idrar

kültürü tetkikleri, pelvik taban kaslarının ve prostatın dijital rektal muayenesi (DRM) ve transabdominal ultrason tetkiki yapıldı. Prostat kalsifikasyonları ve prostat hacimleri transabdominal ultrasonografi ile çalışmaya kör bir ürolog tarafından ölçüldü. Prostat kalsifikasyonlarının bulunup bulunmamasına göre hastalar iki gruba ayrıldı.

Hastaların semptomlarının ölçülmesinde NIH Chronic Prostatitis Symptom Index (CPSI) sorgulama formu kullanıldı ve ağrı, işeme ve QoL alt grup skorları ayrı ayrı hesaplandı. Seksüel fonksiyonların değerlendirilmesinde 15 sorulu International Index of Erectile Function (IIEF-15) sorgulama formu kullanıldı, erektil fonksiyon (EF), orgazmik fonksiyon (OF) ve libido skorları ayrı ayrı ölçüldü. Prematür ejakülasyon (PE) 5 sorulu prematür ejakülasyon değerlendirme formu (PEDT) ile değerlendirildi, skorlara göre PE yok, muhtemel PE ve PE olarak 3'e ayrıldı.

Hastalar transabdominal ultrasonografi ile değerlendirildikten sonra 2 gruba ayrıldı; prostat kalsifikasyonları tespit edilen 175 hasta kalsifikasyon grubuna, prostat kalsifikasyonları tespit edilmeyen 183 hasta ise kalsifikasyon görülme gruba dahil edildi. Serimizde prostat kalsifikasyonları görülme oranı %48.9 idi. İki grup arasında yaş, BMI, prostat hacmi, sigara kullanımı ve medikal komorbiditeler yönünden anlamlı farklılık yoktu. Kalsifikasyon grubunda NIH-CPSI toplam ve 3 alt grup skorları diğer gruptan yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kalsifikasyon görülme gruba kıyasla kalsifikasyon grubu daha uzun süredir semptomatikti (medyan 47 ay/15 ay; $p<0.001$). Prostat sekresyonunda her büyük büyütmede 10'dan fazla lökosit bulunan 107 (%29.9) hasta Tip IIIA, bulunmayan 251 (%70.1) hasta ise Tip IIIB olarak sınıflandırıldı. Kalsifikasyon grubunda Tip IIIA görülme oranı anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Ayrıca kalsifikasyon grubunda prostat sekresyon kültürleri hem üropatojenler (*E.coli*, *Klebsiella sp.* veya *Enterekoklar*) hem de non üropatojenler (diğer gram negatif bakteriler mesela *Staf epidermidis*)

yönünden anlamlı olarak daha sıklıkla pozitifdi ($p<0.001$).

DRM sırasında pelvik taban kasları palpe edilirken hastada ağrılı spazmların görülmesi pozitif olarak kabul edildi. Prostat kalsifikasyonlu erkeklerin DRM sırasındaki pelvik taban hassasiyeti saptanma oranları diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (%61.6/ %22.4; $p<0.001$).

IIEF-EF skorlarına göre 358 KP/KPAS'lu hastanın 134'ünde (%37.4) erektil disfonksiyon (ED) saptandı. Bu hastaların 91'i (%52) kalsifikasyon grubunda, 33'ü (%18) ise kalsifikasyon görülmeyen gruptaydı ($p<0.001$). Bu bilgiler göstermiştir ki, prostat kalsifikasyonlu hastalarda ED görülme sıklığı daha fazladır.

PEDT ile %41.9 oranında PE tespit edildi. Bu hastaların 118'i (%33) PE ve 32'si (%8.9) muhtemel PE idi. İki grup arasında PEDT skorları açısından anlamlı fark yoktu. OF değerlendirmesinde de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Bu sonuçlar göstermiştir ki; IIEF-15 ve PEDT sorgulama formları temelinde prostat kalsifikasyonları ED ile anlamlı şekilde ilişkili; libido, OF ve PE ile ilişkisizdir.

Çeviri

Uzm. Dr Tarık Yonguç, Uzm. Dr İbrahim Halil Bozkurt
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Hemospermi

Uzm. Dr. Süleyman Uğur Aktuğlu, Prof. Dr. Bilal Gümüş
Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Hemospermi ejakulatta kanın görünmesi olarak tanımlanıp (1, 2, 3, 4) Hipokrat zamanından beri belgelendirilmiştir (3). Genellikle kendi kendine geçse de hastalar için önemli bir anksiyete kaynağı olabilmektedir (2).

Geçmişte urologlar genel olarak hemospermiyi benign bir durum olarak kabul etmekte iken daha yakın dönemlerde prostat ca ile hemospermi arasında bir birliktelik ortaya konmuştur. Hemospermili hastalardaki prostat ca insidansını araştırdığı son çalışmasında Han ve ark. (5) hemospermi görülen hastaların yaklaşık %14'ünde prostat ca tanısı bildirmektedir. Hemospermi tam bir klinik değerlendirme ve non-invaziv araştırma ile soruşturulmalıdır. Başlıca amaç altta yatan herhangi bir patolojiyi dışlamak ve eğer hiçbir şey bulunmadı ise hastayı yeniden bu konuda ikna etmek olmalıdır (3).

Etiyoloji

Literatürde artan bilgiler ve radyolojik görüntüleme ile ilerlemeler ile hemosperminin nedenleri farklı etiyolojik orijinlerine göre kongenital, inflamatuvar, enfeksiyöz ve sistemik olarak alt gruplara ayrılabilir (3).

Prostat Ca araştırılması için yapılan transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğindeki biyopsi, en sık görülen iyatrojenik travmaya bağlı hemospermi nedenidir (2). Gottfried HW ve ark. hemosperminin hematüriye yakın oranda oluştuğunu ve bir tedaviye gerek kalmadığını bildirmişlerdir (6). Manoharan ve ark (7) biyopsi sonrası boşalan erkekte %84'e varan oranda hemospermi görüldüğünü, bunun ortalama 3,5 hafta sürdüğünü ve bu sürenin her vakanın birlikte olduğu klinik ve patolojik faktörlerden etkilenmediğini bildirmiştir. Ayrıca prostat brakiterapisi yapılan hastaların %17'sinde hemospermi bildirilmiştir (2). Uretral enstrumantasyon gibi üretraya, peritona ve pelvise olan travmalar hemospermiye neden olabilir. Bu grup sebepler hasta anamnezinde belirgin olup, zamanla geçmesi beklenir (2).

Kırk yaş altı hemospermisi olan hastalarda bunun enfek-

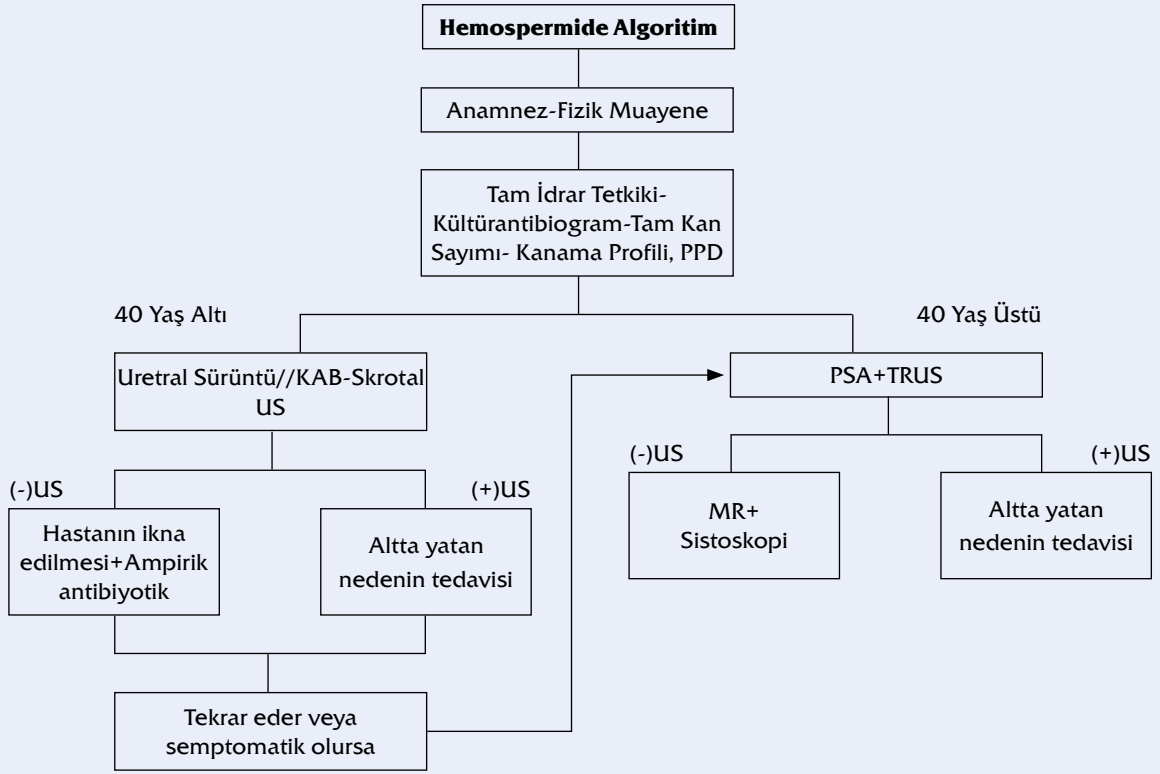
siyöz veya inflamatuvar sebebe bağlı olması sık olup, bu tüm vakaların yaklaşık %40'ını oluşturur (8). Hemospermi yaptığı bildirilen mikroorganizmalar arasında; herpes simpleks, virüsü, Chl. Trachomatis, Enterococcus Faecalis, Ureaplasma Urealyticum ve Sitomegalovirüs endemik bölgelere seyahat eden veya orada yaşamakta olanlarda genitoürner tbc ve şistozomiazis neden olarak bildirilmiştir (9). Prostatın iyi huylu prostat büyümeleri ve prostatit gibi inflamatuvar hastalıkları hemospermi nedeni olabilir (10). Hemospermiye bir klinisyenin yaklaşma algoritmi Tablo 1'de ve hemospermi nedenleri ise ayrıntılı olarak Tablo 2'de görülmektedir.

Değerlendirme

Hemospermili hastaya yaklaşım dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile başlayıp bunun ardında laboratuvar testleri ve değişik görüntüleme teknikleri ile sürdürülür (2).

Abdomen hepatomegali, kitle ve ele gelen mesane yönünden muayene edilmelidir. Testisler, epididim, spermatik kord ve penil uretra inflamatuvar ve neoplastik patolojiler için kontrol edilmelidir. Uretral meatus travma mevcudiyeti, kondilomlar, fimozis ve kitlesel patolojiler yönünden muayene edilmelidir. Testis tümörleri bazen hemospermi ile ortaya çıkar. Testis ve epididimin muayenesi ayrıca tüberküloz gibi infektif patolojinin varlığını ortaya çıkarmaya yardım eder. Tüberküloza bağlı olarak vaz deferens kalınlaşma, endurasyon veya nodülleşme gösterebilir. Rektal muayene ile prostat değerlendirilmez. Hassasiyet veya endurasyon, enfeksiyonu akla getirirken sert yapı veya nodül özellikle yaşlı hasta grubunda neoplazinin göstergesi olabilir (11). Vezikulus seminalisler palpe ediliyorsa patoloji eşlik edebilir ve altta yatan anormallik ileri tetkiklerle ortaya konmalıdır.

Hemosperminin karakteri, parlak kırmızıdan pas rengi ya da kahverengi olup olmadığı yanında koit veya masturbasyon sıklığı ve zamanlaması tespit edilmelidir. Koital hemospermi ilk olarak hasta eşi tarafından fark edilebilir.

Tablo 1. Hemospermiye bir klinisyenin yaklaşma algoritmi**Tablo 2.** Hemospermi nedenleri

İdiyopatik
Kongenital
Vezikula Seminali/Ejakulatuar Kanal Kistleri
Sistemik
Hipertansiyon, Hemofili, Kanama Hastalıkları, Purpura, Skorbüt, Kronik Karaciğer Hastalığı, Renovasküler Hastalıklar, Lenfoma-Lösemi, Karaciğer Sirozu, Amiloidozis
Travma
Uretral Enstrumantasyon, TRUS Biopsi, Brakiterapi, Radyasyon Tedavisi, Perine-Testis Travmaları, Penil Enjeksiyonlar, Vazo-Venöz Fistüller
Vasküler
Prostatik Variköz Venler, Prostatik Telenjektazi, Hemangiom, A-V Malformasyon, Posterior Uretra Valvleri, Uretral Enstrumantasyon, Aşırı Seks, Masturbasyon
Tümörler
Prostat, Mesane.Vezikulo Seminalis, Uretra, Testis, Epididim tümörleri, Melanom
Enfeksiyöz-İnflamatuvar
Üretrit, Prostatit, Epididimit, Genito-Üriner Tüberküloz, Sitomegalovirüs, HIV Uretra Ve Meatus Kondilomları, Sistoziyozis, Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar, Üriner Tract Enfeksiyonları (Gram(+) Gram(-) Uropatojenler.)

Kondom kullanımı ile vajinal kanamanın ayırımı yapılabilir (kondom testi) (2, 3). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar veya diğer sistemik enfeksiyon veya kan hastalıklarının özenli anamnezi önemlidir (2).

Tekrarlayan hematospermisi olan orta yaşlı hastalarda ileri tetkikler uygulanabilir. Prostatik malignitenin dışlanması için PSA kontrolü bunu takiben prostat ve vezikulo seminalislerin transrektal ultrason ile bakışı kistik lezyonların değerlendirilmesine yararlı olacaktır. TRUS negatif olması altında MRI yapılabilir (12). Ayrıca prostat ve ejakulatuar kanalların direkt bakışı için sistoskopi yapılabilirken mesane patolojileri gözden geçirilebilir (2).

Neden bağlantıları henüz ispatlanmamakla beraber birçok sistemik durum hemospermi ile birlikte olabilir. Kontrol edilemeyen ağır hipertansiyon ile hemofili ve Von Willebrand Hastalığı gibi kanama diyatezlerinde ejakulatta kan bulunabilir (13, 14). Bunun gibi pıhtılaşma faktörlerinin yetersiz sentezlendiği ağır karaciğer hastalıkları hemospermiye eşlik edebilir (15).

Tedavi

Tedavinin başlıca hedefi prostat veya mesane ca. gibi ciddi durumları dışlayıp altta yatan diğer sebepleri tedavi

etmektedir. Herhangi bir patoloji saptanmadığında hastanın anksiyetesini yatıştırmak ve güvenini tekrar kazanmak önemlidir (3).

İdiyopatik olarak değerlendirilmiş olan hastalara özel bir tedavi uygulanmaz iken sadece takip önerilir (16).

Hemosperminin tedavisinde önemli üç faktör bulunur; hastanın yaşı, hemosperminin sürekliliği ile kalitesi ve eşlik eden semptomlardır (2). Kırk yaş altı bir hastada bir kez oluşan hemosperminin klinik değerlendirilmesinde herhangi bir enfeksiyon veya inflamasyonun varlığının olmadığını gösterir testlerin yapılması yeterlidir (3). Cinsel yolla bulaşan hastalıkların araştırılması için uretral sürüntü alınıp gonore ve klamidyaya için ekim yaptıktan sonra kültür neticesi alınana kadar ampirik olarak bir kür kinolon, doksisilin + sulfometaksazol veya azitromisin başlanabilir (2, 3). Cinsel yolla bulaşanlar da dahil urogenital enfeksiyonlarda tam antibiyotik tedavisi uygulanırsa tipik olarak hemospermi ortadan kalkar (2).

Kaynaklar

- Muhammad I. Aslam, Phillippa Cheetham & Marek A. W. Miller: A management and management algorithm for hematospermia *Nature Reviews Urology* 6.2009,398-402.
- Dean E. Leocadio, Barry S. Stein: Hematospermia; etiological and management considerations *Int Urol Nephrol* 2009 41;77-83
- Priya Kumar, Sona Kapoor, Vinod Nargund: Haematospemia-systematic review *Ann R Coll Eng*(2006) 88:339-342
- Ksenija B. Stefanovic, MD, PhD; Peter C. Gregg, MD, MPH; and Michael Soung, MD Evaluation and Treatment of Hematospermi, *American Family Physician* December 15 (2009) Volume 80, Number 12
- Han M. Brannigan RE. Antenor J-AV, Roehl KA, Catalona WJ: Association of hemospermi with prostatic cancer. *J Urol* (2004) 2189-92
- Gottfried HW, Volkmer B: Complications of transrectal biopsy. Determination of current status. *Urologe A* (2003) Aug;42(8):1022_8
- Manoharan M, Ayyathurai, R, Nieder A: Hemospermi following transrectal ultrasound-guided prosta biopsy: a prospective study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* (2007) 10:283-287
- Mulhall J, Albertson P (1995) Hemospermi: diagnosis and management, *Urology* (1993) 46;463-467
- Pal D: Haematospemia: Indian experince. *Trop Doct*(2006) 36:61-62
- Schwartz E, Pick N, Shazberg Get al: Hematospermi due to Schistosoma infection in travelers: diagnostic and treatment challenges. *Clin Infect Dis* (2002) 35:1420-1424
- Papp G, Molnar: Causes and differential diagnosis of haematospemia. *Andrologia* (1981) 13;474-478
- Adilson Prando: Endorectal manetic resonance imaging in persistent hemospermi *Int Braz J Urol* (2008) 34:171-9
- Close C, Yeo W, Ramsay L: The association between haemospermi and severe hypertension. *Postgrad Med J* (1991) 67;157-158
- Lemesh R: Case report; recurrent hematuria and haematospemia due to prostatic telangiectasia in classic von Willebrand's disease *Am J Med Sci* (1993) 306;35-36
- Marshall V, Fuller H: Hemospermi. *J Urol* (1983) 129;377-378
- Kochhakarn W, Leenanapunth C, Ratana-Olarn K, Viseshsindh V: Hemospermi: review of the management with 5 years follow_up *J Med Assoc Thai* 2001 Nov 84(11):1518-21
- Zhang K, Li SQ, He ZJ, Jin J, Liu ZJ, Shan GZ, Na YQ: Etiology and management of persistent haematospemia: a pilot study *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2003 Apr;9(2):118-21
- Badaway AA, Abdelhafez AA, Abuzeid AM: Finasteride for treatment of refractory hemospermi; prospective placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2012;44:371-5
- Dong H K, Jaell C: Current Status of 5-Reductase Inhibitors in Prostate Disease Management. *Korean J Urol* 2013;54;213-219

Prematür ejakülasyon ve erektil disfonksiyon birlikteliği

Uzm. Dr. İlke Onur Kazaz, Doç. Dr. Ersagun Karagüzel
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Uluslararası seksüel tıp derneği (ISSM) prematür ejakülasyonu (PE), intravajinal ejakülatuar latens süresinin (IELT) 1 dakika veya daha az olması ve ejakülasyonda kontrol kaybı sonucu sıkıntı, endişe, hüsrana ve seksüel istekte azalma olarak tanımlamıştır (1). ISSM tarafından yapılan son güncelleme ile yaşam boyu ve kazanılmış PE için birleşik bir tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre PE; bir erkek seksüel disfonksiyonu olup şunlarla karakterizedir: i) İlk cinsel ilişki tecrübesinden başlayarak ejakülasyonun vajinal penetrasyondan itibaren her zaman veya neredeyse her zaman 1 dakika içinde veya daha erken olması (yaşam boyu PE) veya latens süresinde klinik olarak anlamlı azalma olması ve bunun 3 dakika veya daha az süreli olması (kazanılmış PE) ii) Tüm veya neredeyse tüm vajinal penetrasyonlarda ejakülasyonun geciktirilmesinde yetersizlik iii) Sıkıntı, dert, düş kırıklığı ve/veya cinsel ilişkiden kaçınma gibi negatif kişisel sorunların ortaya çıkması (2).

PE prevalansı %20-30 olup, ülkeler arasında değişiklik göstermektedir (3-6). Ülkemizde yapılan ve yaş ortalaması 39.1 (17-80) olan 603 katılımcıyı içeren bir çalışmada PE prevalansı %36.5, yaş ortalaması 20.4 (18-28) olan 1.412 katılımcıyı içeren bir başka çalışmada ise %25.7 olarak bulunmuştur (7, 8). Fizik muayene ve laboratuvar testleri sadece seçilmiş hastalarda gereklidir. PE; yaşam boyu olan PE, kazanılmış PE, doğal değişken PE ve prematür benzeri ejakülasyon bozukluğu olarak dörde ayrılır.

Yaşam boyu olan PE ilk cinsel deneyimden itibaren olan bir durumdur. Her ilişki esnasında her partnere karşı olan bir durumdur. Yaşlandıkça ejakülasyon zamanı daha da kısalır. Kazanılmış PE'de cinsel hayatın başlangıcında normal ejakülasyon zamanı olan bireyin daha sonradan PE yakınması başlar. Aniden veya dereceli şekilde ürolojik hastalıklara (erektil disfonksiyon, prostatit vb), tiroid fonksiyon bozukluğuna veya psikiyatrik problemlere bağlı olarak meydana gelebilir. Yaşam boyu ve kazanılmış

PE'li hastalarda ortak sorunlar olarak kısa ejakülatuar latens zamanı, azalmış veya kaybolmuş istemli ejakülatuar kontrol ve negatif kişisel sorunların varlığı bildirilmiştir. Kazanılmış PE'li hastaların daha yaşlı olduğu bu hastalarda erektil disfonksiyon (ED), komorbid hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörleri insidansının daha yüksek olduğu ve yaşam boyu PE'li hastalarla karşılaştırıldığında IELT'nin daha uzun olduğu görülmektedir (9). Doğal değişken PE'de ejakülasyon zamanı devamlı kısa değildir ve problem, bazı durumlarla beraber olarak meydana gelebilir. Bu PE tipi gerçek bir patoloji olarak dikkate alınmaz, seksüel performansın normal bir varyasyonu olarak kabul edilir. Prematür benzeri ejakülasyon bozukluğu olan kişilerde ejakülasyon zamanı normal sınırlar (3-6 dk) içerisinde yer alır. Bu kişiler yanlış olarak ejakülasyon sürelerinin çok kısa olduğunu sanmaktadırlar (10).

PE en yaygın görülen ejakülatuar problemdir. PE'nin etiyojisi bilinmemektedir ve anksiyete, penil hipersensitivite, serotonin reseptör disfonksiyonu gibi biyolojik ve fizyolojik hipotezleri destekleyen çok az veri literatürde bulunmaktadır (11). ED'nin aksine PE prevalansı yaşla etkilenmez. PE'li erkeklerde cinsel ilişkide azalmış memnuniyet, güven kaybı ve yaşam kalitesinde düşüş görülür (12-15). Buna rağmen PE'li hastaların %3-4'ünden daha azı bu rahatsızlıkları nedeniyle doktora başvurumaktadırlar. PE; diyabet, tiroid hastalıkları, prostatitler gibi komorbid durumlarla birliktelik gösterebilir ancak PE ve ED ilişkisi tartışmalıdır (3-5).

PE tedavisinde ilaçsız (davranışsal ve psikoseksüel tedaviler) ve çeşitli ilaçlarla yapılan farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastaların beklentilerinin iyi bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. PE mevcut olan hastalarda ED, başka seksüel disfonksiyonlar veya genitoüriner infeksiyonlar (prostatit gibi) da mevcutsa; bu patolojiler PE tedavisinden önce veya PE ile aynı anda tedavi edilmelidir. Çeşitli davranışsal terapi

yöntemleri PE tedavisinde yarar sağlamıştır. Yaşam boyu olan PE'de davranışsal teknikler yoğun zaman ve partner desteğine ihtiyaç duyulduğu için birinci basamak tedavi olarak önerilmezler (1). Yaşam boyu olan PE'de temel tedavi farmokoterapidir.

İlaç tedavileri topikal veya sistemik etkili ilaçlardır ve her gün veya cinsel ilişki öncesinde kullanılırlar. Genel olarak PE tedavisinde kullanılan ilaçlar selektif serotonin gerilim inhibitörü olan ilaçlar (SSRI), klomipramin, topikal anestetik ajanlar, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzimini bloke eden ilaçlar, tramadol (narkotik analjezik) ve alfa blokerlerdir. Günlük kullanılan SSRI'lar PE tedavisinde ilk tercihtir (10, 16, 17).

ED, ereksiyonun hiç olmaması veya sürdürülmesindeki yetersizlik sonucu seksüel performanstaki tatminsizlik olarak tanımlanmıştır (18-20). ED, fiziksel ve psikososyal sağlığı etkileyerek kişilerin partnerlerinin ve ailelerinin de hayat kalitesi üzerinde negatif yönde etkiler gösterir. Epidemiyolojik çalışmalarda tüm erkeklerin %5-20'sinde orta ve ciddi derecede ED olduğu bildirilmiştir (21). Tanısı cinsel öykü ve valide edilmiş anketler yapılarak konulur. Fizik muayene, hastanın şikayetleri ve risk faktörlerine göre laboratuvar testleri yapılır. ED; kardiyovasküler hastalıklar, obezite, sigara içimi, hiperkolesterolemi ve metabolik sendrom gibi risk faktörleri ile sıklıkla birliktelik gösterir. ED, yaygın görülen 45 yaş üzerindeki çoğu erkeğin en azından bir kez yaşadığı ve yaşla birlikte prevalans ve ciddiyetinin arttığı bir hastalıktır (22). ED'nin tedavisinde dünya genelinde PDE5 inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır. PDE5 inhibitörleri diyabet hastaları gibi zor tedavi edilen popülasyonlarda bile yüksek etkinliğe ve güvenilirlik oranlarına sahiptir. PDE5 inhibitörlerine cevap vermeyen veya kontraendike olduğu hastalarda intrakavernozal enjeksiyonlar, intraüretal alprostadil, vakum konstrüksiyon aletleri veya penil protez implantasyonu uygulanabilir (18).

ED ve PE en yaygın görülen erkek cinsel işlev bozukluklarıdır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde ED'li erkeklerin %23-30'u PE'den yakınmaktadır (23). Erkeklerin %8-13'ünde ED görüldüğünü göz önüne aldığımızda (24, 25), tüm erkek popülasyonunun yaklaşık %2-3'ünde hem ED hem de PE olabileceğini öngörmek mümkündür (26).

PE ve ED arasındaki ilişki çeşitli kesitsel çalışmalarda araştırılmış, fakat tutarlı bir sonuç ortaya konulamamıştır. Güney Kore'de 2081 erkekte yapılan kesitsel bir çalışma-

da PE'li hastalarda daha fazla orta ve ciddi ED görülmüştür (3). Bir başka internet tabanlı kesitsel çalışmada Amerika Birleşik Devletleri, Almanya ve İtalya'da 18-70 yaş arası erkeklerde ejakülasyon kontrol kaybı olanların, olmayanlardan daha fazla ED yakınmalarının olduğu belirtilmiştir (5). Mısır'da 676 diyabetli erkek hastada yapılan bir çalışmada, PE olmayan hastaların 4 kat daha fazla normal erektil fonksiyona sahip oldukları ortaya konmuştur (27). Lee ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada PE, ED ve alt üriner sistem semptomları arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve ED ve alt üriner sistem semptomlarının ciddiyeti arttıkça PE görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir (28).

Çeşitli teorilerle PE ve ED arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılmıştır. Ereksiyon sağlamadaki yetersizlik sonucu nitrik oksit sentaz ve nitrik oksitin azalması ve otonomik hiperaktivite teorisi bu teoriler arasında yer almaktadır (29-32). Gao ve arkadaşları Çin'de yaptıkları bir çalışmada, PE'nin dört tipinin ED, anksiyete ve demansla olan ilişkilerini incelemişlerdir. Kazanılmış PE olan hastalarda daha fazla ED olduğunu saptamışlardır. Ayrıca yaptıkları çalışmada kazanılmış PE olan hastaların diğer PE tiplerindeki hastalara göre daha yaşlı, daha obez, daha fazla sigara içen ve daha az egzersiz yapan hastalar olduğunu tespit etmişler ve ED için de risk faktörü olan bu nedenlerden dolayı bu grupta daha fazla ED görüldüğünü vurgulamışlardır (33). Benzer şekilde Serefoğlu ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada kazanılmış PE olan hastalarda ED'nin daha yaygın olduğunu vurgulamışlardır (34).

Yaşam boyu PE'si olan hastaların eşlik eden ED'den şikayetçi olmadıkları fakat ayrıntılı araştırma yapıldığında bu hastaların üçte birinde ED mevcut olduğu görülmüştür (35, 36). Jannini ve arkadaşları ED ve PE arasında kısır bir sebep sonuç ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu sebep sonuç ilişkisine göre ejakülasyonunu kontrol etmek isteyen kişi uyarılmasının derecesini azaltmaya çalışmakta; bu da sertleşme bozukluğu ile sonuçlanabilmektedir. Bu durumun tersi de söz konusudur. Sertleşme elde etmek isteyen kişi uyarılmasını arttırmakta ve sonuç olarak da ejakülasyon kontrolünü kaybedebilmektedir (37).

Bazı PE'li erkekler hızlı ejakülasyon sonucu oluşan penil detümesans nedeniyle problemlerini ereksiyon zorluğu olarak dile getirebilirler. Bir başka bağlantı mekanizması da, ejakülasyon kaybına bağlı zayıf cinsel performans ve anksiyete impotans nedeni olabilir (37). PE güven kaybı, utanç ve aşağılık duygusu, depresyon ve anksiyete-

teye neden olmaktadır. Bu erkeklerde cinsel işlev etkilenmekte ve orgazm ile duyulan haz daha düşük olmaktadır (38, 39). Yapılan çeşitli çalışmalarda PE'nin anksiyeteye neden olduğu ve yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir. Symonds ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin %50'sinin ilişkileri etkilenmiş, %65'inde özgüven kaybı saptanmıştır (40).

PE ve ED arasındaki bir diğer ortak nokta da, her iki hastalığın patogeneğinde nitrik oksit (NO)'in önemli bir role sahip olmasıdır. NO/cGMP yolağının aktivasyonu vaz deferens, seminal veziküller, prostat ve üretrada düz kas hücre relaksasyonu ve periferik adrenerjik transmisyon inhibisyonuna neden olur. Bunun sonucu olarak da ejakülatuar cevapta azalma ve ereksiyon süresinde uzama gözlenir (41-43). Bu ortak patogenetik mekanizmadan dolayı ED'nin tedavisinde başarılı şekilde kullanılan PDE5 inhibitörlerinin PE tedavisinde de kullanımını gündeme gelmiştir.

Amerika Üroloji Birliği PE ve aynı zamanda ED'si olan hastalarda öncelikle ED'nin tedavi edilmesini önermektedir, fakat PDE5 inhibitörlerinin PE tedavisindeki etkinlikleri tartışmalıdır (12, 44-46). Gökçe ve arkadaşları yaptıkları çift kör çalışmada her üç PDE5 inhibitörünün (sildenafil, vardenafil, tadalafil) yaşam boyu PE'si olan hastalarda ejakülatuar latens süreleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Seksüel uyarı olmaksızın anlamlı penil rijidite sağlayabildiğini gösterdikleri her üç PDE5 inhibitörünün kullanımı ile ejakülatuar latens sürelerinde uzama meydana gelmişse de, plasebo grubuna göre anlamlı iyileşme sadece vardenafil grubunda tespit edilmiştir. Yine PDE5 inhibitörleri kullananlarda ejakülasyon sonrası refrakter periyotta penil rijidite kalitesi daha iyi olsa da, sadece sildenafil ve vardenafil gruplarında anlamlı fark bulunmuştur (47, 48). McMahon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ED ve PE'si olan hastalarda PDE5 inhibitörleri ve dapoksetin kombinasyonunu kullanmışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (26). Abdel-Hamid ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çift kör çapraz düzenli çalışmada ED'si olmayan, yaşam boyu PE'si olan 31 hastada klomipramin, sertralin, paroksetin, sildenafil ve duraklama sıkma tekniği tedavilerini denemişlerdir. Bu çalışmada bütün tedavi rejimlerinin IELT üzerine olumu yönde etkili olduğu görülmüştür fakat sildenafilin daha etkili olduğu (%90 hastada 1 dakikadan 15 dakikaya kadar IELT sürelerinin uzaması), cinsel memnuniyette ve anksiyete skorlarında

daha başarılı olduğu görülmüştür (49). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında primer PE'si olan hastalarda, paroksetin ve adjuvan olarak sildenafil kullanılmıştır. 138 hastanın hepsine topikal lidokain tedavisi ve psikolojik ve davranışsal terapi uygulanmıştır. Sadece paroksetin alan hastalarda %42, topikal lidokain kullananlarda %28 oranında memnuniyet saptanırken, ilişkiden 1 saat önce 25-100 mg sildenafil alan hastalarda %97 oranında memnuniyet saptanmıştır (46). IELT'si 1 dakikanın altında olan ve nonorganik PE'si olan 80 hasta üzerinde Salonia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sildenafil ve paroksetin ile tek başına paroksetin alımı karşılaştırılmıştır. 6 aylık tedavi sonucunda sildenafil ve paroksetinin beraber verildiği grupta IELT sürelerinde daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (50). Atan ve arkadaşlarının çalışmasında PE'si olan 84 hasta sildenafil ve Eutectic Mixture of Local Anesthetic (EMLA) krem, yalnızca EMLA krem ve plasebo kollarına ayrılmış ve sildenafil + EMLA ve yalnızca EMLA uygulanan gruplarda anlamlı gelişme tespit edilmiştir (51).

Wang ve arkadaşlarının prospektif randomize çalışmasında sildenafilin tek başına etkinliği değerlendirilmiştir. Potent ve PE'si olan 180 hasta üç gruba ayrılmış ve 6 ay boyunca takip edilmiştir. Birinci gruba 50 mg sildenafil gerekli olduğunda, ikinci gruba günlük 20 mg paroksetin verilmiş ve üçüncü grupta da duraklama sıkma tekniği uygulanmıştır. IELT süreleri, PE dereceleri, cinsel tatmin skorları ve ilaç yan etkileri tedavi öncesinde 3. ve 6. aylarda ve tedavi sonrasında değerlendirilmiştir. Sildenafil grubunda tüm parametrelerde diğer gruplarla kıyaslandığında daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (52). PDE5 inhibitörlerinin PE'de tek başına ve SSRI'lar ile kombine kullanımı ile ilgili cesaretlendirici sonuçlar mevcuttur fakat daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak PE ve ED birlikte görülebilecek erkek cinsel işlev bozukluklarıdır. Genel olarak PE en yaygın görülen erkek cinsel işlev bozukluğu olmasına rağmen ve medikal tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesine rağmen yeteri kadar teşhis ve tedavi yapılamamaktadır. Hastaların hekime başvuru sıklığında ED birinci sırada gelmektedir. Hastaların PE ve ED birlikteliği açısından ayrıntılı araştırılması ve bu yönde tedavi edilmesi, tedavi açısından genel başarıyı arttıracak önemli bir noktadır. PE ve ED birlikteliğini ve tedavi yöntemlerini araştırarak geniş hasta serileri içeren ve çok merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, Adaikan PG, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Dabees K, Giraldi A, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen RC, Rowland DL, Segraves R. 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.
- Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, Becher E, 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 Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sex Med* 2014 Jun;2(2):60-90.
- Lee SW, Lee JH, Sung HH, Park HJ, Park JK, Choi SK, Kam SC. The prevalence of premature ejaculation and its clinical characteristics in Korean men according to different definitions. *Int J Impot Res* 2013 Jan;25(1): 12-7.
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T. Sexual problems among women and men aged 40-80 year: Prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1): 39-57.
- Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: Prevalence, comorbidities, and Professional help-seeking. *Eur Urol* 2007 Mar;51(3): 816-23; discussion 824.
- Gao J, Zhang X, Su P, Liu J, Xia L, Yang J, Shi K, Tang D, Hao Z, Zhou J, Liang C. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China. *J Sex Med* 2013 Jul;10(7): 1874-81.
- Tekdoğan ÜY, Aslan Y, Güngör S, Çanaklı F, Atan A. Türk toplumundaki erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluk taraması. *Üroloji Bülteni* 2003;14: 188-92.
- Aslan Y, Aydın AÖ, Balcı M, Nalçacıoğlu V, Tekdoğan ÜY, Atan A. Türk erkeklerinde cinsel fonksiyon bozukluğu taraması: Anket çalışması. 8. Ulusal Androloji Kongresi, Mayıs 2009; İzmir, Sözlü Bildiri no:09.
- 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. *Sex Med* 2014 Jun;2(2): 41-59.
- Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67(4): 547-68.
- McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004 Jul;1(1): 58-65.
- Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, Nehra A, Sharlip ID. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol* 2004 Jul;172(1): 290-4.
- Rosen RC. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in men and women. *Curr Psychiatry Rep* 2000 Jun;2(3): 189-95.
- Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, Rosen RC, Sadovsky R, Waldinger M, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Goldstein I, El-Meliogy AI, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Jannini EA, Park K, Parish S, Porst H, Rowland D, Segraves R, Sharlip I, Simonelli C, Tan HM. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med* 2010 Sep;7(9): 2947-69.
- Hwang I, Yang DO, Park K. Self-reported prevalence of and attitudes toward premature ejaculation in a community-based study of married couples. *World J Mens Health* 2013 Apr;31(1): 70-5.
- Giuliano F, Hellstrom WJ. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2008 Sep;102(6): 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. *Eur Urol* 2007 Nov;52(5): 1331-9.
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010 May;57(5): 804-14.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH consensus development panel on impotence. *JAMA* 1993 Jul;270(1): 83-90.
- Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, Sharlip I, Althof SE, Andersson KE, Brock G, Broderick G, Burnett A, Buvat J, Dean J, Donatucci C, Eardley I, Fugl-Meyer KS, Goldstein I, Hackett G, Hatzichristou D, Hellstrom W, Incrocci L, Jackson G, Kadioglu A, Levine L, Lewis RW, Maggi M, McCabe M, McMahon CG, Montague D, Montorsi P, Mulhall J, Pfaus J, Porst H, Ralph D, Rosen R, Rowland D, Sadeghi-Nejad H, Shabsigh R, Stief C, Vardi Y, Wallen K, Wasserman M. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010 Nov;7(11): 3572-88.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994 Jan;151(1): 54-61.
- Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med* 2007 Feb;120(2): 151-7.
- Fugl-Meyer K, Fugl-Meyer AR. Sexual disabilities are not singularities. *Int J Impot Res* 2002 Dec;14(6): 487-93.
- Nicolosi A, Buvat J, Glasser DB, Hartmann U, Laumann EO, Gingell C. Sexual behaviour, sexual dysfunctions and related help seeking patterns in middle-aged and elderly Europeans: The global study of sexual attitudes and behaviors. *World J Urol* 2006 Sep;24(4): 423-8.
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T, for the 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.
- McMahon CG, Giuliano F, Dean J, Hellstrom WJ, Bull S, Tesfaye F, Sharma O, Rivas DA, Aquilina JW. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med* 2013 Sep;10(9): 2312-25.
- El-Sakka AI. Premature ejaculation in non-insulin-dependent diabetic patients. *Int J Androl* 2003 Dec;26(6): 329-34.
- Lee JH. Associations between premature ejaculation, lower urinary tract symptoms, and erectile dysfunction in middle-aged Korean policemen. *J Sex Med* 2014 Jun;11(6): 1512-8.
- Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007 Nov;34(4): 591-9.
- Earle CM, Stuckey BG, Ching HL, Wisniewski ZS. The incidence and management of priapism in Western Australia: a 16 year audit. *Int J Impot Res* 2003 Aug;15(4): 272-6.
- Chew KK, Stuckey BG, Earle CM, Dhaliwal SS, Keogh EJ. Penile fibrosis in intracavernosal prostaglandin E1 injection therapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1997 Dec;9(4): 225-9.
- Um JD, Kang DI, Yoon JH, Min KS. Correlation between lower urinary tract symptoms and premature ejaculation in Korean men older than 40 years old. *Korean J Urol* 2012 Mar;53(3): 189-93.
- Gao J, Zhang X, Su P, Peng Z, Liu J, Xia L, Lu Z, Yang J, Tang D, Gao P, Zhou J, Hao Z, Liang C. The impact of intravaginal ejaculatory latency time and erectile dysfunction on anxiety and depression in the four types of premature ejaculation: a large cross-sectional study in a Chinese population. *J Sex Med*. 2014 Feb;11(2): 521-8.
- Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, Ekmekcioglu O, Kendirci M, Semerci B, Kadioglu A. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med* 2011 Feb;8(2): 540-8.
- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec;168(6): 2359-67.
- Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Gionni R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004 Nov;46(5): 615-22.
- Jannini EA, Lombardo F, Lenzi A. Correlation between ejaculatory and erectile dysfunction. *Int J Androl* 2005 Dec;28 Suppl 2: 40-5.
- McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie

- S, Boolell M. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005 May;2(3): 368-75.
39. Byers ES, Grenier G. Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav* 2003 Jun;32(3): 261-70.
40. Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003 Oct-Dec;29(5): 361-70.
41. Sato Y, Zhao W, Christ GJ. Central modulation of the NO/cGMP pathway affects the MPOA-induced intracavernous pressure response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001 Jul;281(1): R269-78.
42. Jen PY, Dixon JS, Gosling JA. Co-localization of nitric oxide synthase, neuropeptides and tyrosine hydroxylase in nerves supplying the human post-natal vas deferens and seminal vesicle. *Br J Urol* 1997 Aug;80(2): 291-9.
43. Jain NK, Patil CS, Singh A, Kulkarni SK. Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Brain Res* 2001 Aug;909(1-2): 170-8.
44. Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agro E, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012 Sep;9(9): 2404-16.
45. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int* 2006 Aug;98(2): 259-72.
46. Chen J, Mabeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003 Jan;61(1): 197-200.
47. Gökçe A, Halis F, Demirtas A, Ekmekcioglu O. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lifelong premature ejaculators: a double-blind laboratory setting study. *BJU Int* 2011 Apr;107(8):1274-7.
48. Gökçe A, Demirtas A, Halis F, Ekmekcioglu O. The effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors on penile rigidity variables during a period with no sexual stimulation: a laboratory setting double-blind study. *BJU Int* 2011 Jan;107(2):264-7.
49. Abdel-Hamid IA, El Naggag EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001 Feb;13(1): 41-5.
50. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec;168(6): 2486-9.
51. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006 Feb;67(2): 388-91.
52. Wang WF, Wang Y, Minhas S, Ralph DJ. Can sildenafil treat primary premature ejaculation? A prospective clinical study. *Int J Urol* 2007 Apr;14(4) :331-5.

Eretil disfonksiyon ve prematür ejakülasyonlu olgularda yeni potansiyel bir risk faktörü: Folik asit eksikliği

Yan WJ, Yu N, Yin TL, et al.
Asian J Androl. 2014;16(5):902-6.

Eretil disfonksiyon (ED) ve prematür ejakülasyon (PE) yaşam kalitesini negatif olarak etkileyen en önemli erkek cinsel işlev bozukluklarından. ED'nin sıklıkla PE'ye eşlik edebildiği görülmektedir. ED nöronal, vasküler ve hormonal yapılarıdaki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan multifaktöriyel bozukluk olup günümüzdeki araştırmaların çoğu korpus kavernozumdaki vasküler düz kaslar ile endotelium fonksiyonları üzerine odaklanmış durumdadır. Bilindiği üzere penil ereksiyon vasküler bir durum olup intakt epitelyumu gerektirmektedir. Buna göre ED ve endotelial disfonksiyon endotelial nitrik oksit sentazın aktivasyonunun azalmış ekspresyonuyla bağlantılı olabilmektedir. Hiperhomosisteinemi NOS'un regülasyonunda oldukça önemlidir. Yakın zamanlarda da ED için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Erkek ejakülasyonu da ereksiyon gibi kompleks bir süreç olup sempatik nöronal uyarı, seminal veziküller ile duktus deferens kaslarının koordineli kontraksiyonlarını içermektedir. NO ve 5-hidroksi triptamin (5-HT) gibi pek çok nörotransmitter ejakülasyon kontrolünde görev almaktadır. NO/cGMP yolu seksüel davranışlar ile kavernoza düz kasların relaksasyonunda ve üreme sistemi düz kasları fonksiyonlarında rol oynamaktadır. 5-HT genel olarak ejakülasyonun inhibisyonunda görev almaktadır. Folik asit NO, homosistein ve 5-HT metabolizmasında rol almaktadır. Bu bulgular folik asitin ED ve PE mekanizmasıyla yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Sunulan bu çalışmada cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan olgulardaki serum folik asit düzeyleri ile bunun seks hormonları, homosistein konsantrasyonları, prematür ejakülasyon indeksi, IIEF-5 skoru arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Çalışmaya ED tanısı olan 42 hasta, PE tanısı olan 36 hasta, ED ve PE tanıları olan 25 hasta ile 30 sağlıklı olgu dahil edilmiştir. Serum Folik asit konsantrasyonları ED, PE, ED/PE ve sağlıklı olgularda sırasıyla 7.61 ± 3.97 ng/ml, 9.37 ± 3.40 ng/ml, 8.84 ± 4.28 ng/ml ve 12.23 ± 5.76

ng/ml olarak saptanmış olup ilk 3 grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Seks hormonları kontrol grubu ve diğer gruplar arasında anlamlı olarak farklı saptanmamıştır. Serum folik asit konsantrasyonları ile prematür ejakülasyon skorları, intravajinal ejakülasyon latens zamanı ve IIEF skorları arasında pozitif ilişki, homosistein konsantrasyonları arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu bulgular serum folik asit konsantrasyonları ile cinsel fonksiyonlar arasında olasılıkla folik asitin nitrik oksit, homosistein ve 5HT üsreindeki etkilerine bağlı olarak ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Eretil fonksiyonda intakt endotel son derece önemlidir. Daha önceki çalışmalarda ED'nin folik asit ile olan ilişkisi belirtilmiştir. Sunulan bu çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Homosistein birikimi hücreler üzerine olumsuz etki yapmakta olup ateroskleroz gibi vasküler hastalıkların indüksiyonuna yol açabilmektedir. Bunu, NO inhibisyonu, prostanoit regülasyonu, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün supresyonu, anjiyotensin 2 reseptör aktivasyonu, endothelin-1 indüksiyonu ve oksidatif stres mekanizmalarıyla yapmaktadır. Bunlar içerisinde en önemlisi endotelial NOS aktivasyon ve ekspresyonunun azalmasıdır. Homosistein, treonin 495 fosforilasyon yolu ve protein kinaz aracılı endotelial hücrelerde NOS aktivitesini inhibe etmektedir. Homosistein metiyoninin demetilasyonu ile oluşur. Folik asit eksikliği homosisteininin metiyonine olan remetilasyonunu engellemektedir. Bu durum homosistein artışı ve endotelial disfonksiyona neden olacaktır.

NO/cGMP NANK nörotransmitter olup ejakülasyonun santral ve periferik kontrolünde yer almaktadır. NO'nin temel fonksiyonu vasküler dilatasyon, düz kas proliferasyonunun önlenmesi, endotelial fonksiyonun düzeltilmesi ve düz kas relaksasyonudur. Deneysel çalışmalarda NO donörü ajanların seminal vezikül düz kaslarında cGMP seviyelerini arttırarak seminal vezikül kontraksiyonlarını

azalttığı gösterilmiştir. Folik asit 5-adenozil metiyonin sentezinde oldukça önemli olup bu da 5-HT metabolizmasında önemlidir. Dahası folik asit, tetrahidrobiopterinin (BH4) sentezinde de önemlidir. BH4, dopamin, noradrenalin ve 5-HT sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta yer almaktadır. Hayvan çalışmaları folik asitin depresyonu olasılıkla 5-HT reseptörleri üzerinden düzelttiğini göstermektedir. Bundan dolayı folik asit indirekt olsa 5-HT metabolizmasında yer almaktadır. BH4 önemli bir nitrik oksit kofaktörüdür. NO sentezinde ve NOS biyoaktivitesinde esastır. Ayrıca, BH 4, NO sentezi için elektron sağlamaktadır. Bundan dolayı normal NO seviyeleri için uygun miktar ve seviyede

BH 4 olması gerekmektedir. Buna göre yetersiz BH 4 seviyeleri NO yapımının azalmasına bu da endotelial hasara neden olacaktır.

Sonuç olarak folik asit erkek cinsel işlevlerinde önemli rol oynamaktadır. Cinsel işlev bozukluğu olan olgularda folik asit desteği tedavi edici rol oynayabilir. Bununla birlikte daha fazla deneysel ve klinik çalışmalarla uygun folik asit dozlarının tespit edilmesine gerek olduğu söylenebilir.

Çeviri

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Preoperatif potent hastalarda uygulanan sinir koruyucu robot yardımcı radikal sistoprostatektominin erektil fonksiyonlara etkisi

Ken H., Kristina W., Bertram Y., et al.

Journal of Endourology 2014, 28(11): 1352-1356.

Kas invaziv mesane tümörü, tekrarlayan veya yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane tümörlerinde ideal tedavi yöntemi radikal sistoprostatektomidir (RS). Kullanılan diversiyon tipinden bağımsız olarak genel hayat kalitesi yüksek saptanmakla birlikte bu cerrahinin yaşam boyu süren seksüel disfonksiyonu olmaktadır. Walsh tarafından sinir koruyucu prostektominin tanımlanmasından sonra benzer işlem RSP için de uygulanmıştır. Açık cerrahi ile yapılan serilerde ve özellikle 65 yaşından genç hastalarda bu yöntemin potense olumlu etkisi gösterilmiştir. Onkolojik ve fonksiyon sonuçlarının klasik yöntemle karşılaştırılabildiği bu teknik, laparoskopik yöntemlerle de yapılabilmektedir. Robot yardımcı RS (R-RS) teknikte daha az kan kaybı ve transfüzyon oranlarına ulaşılmış, kanser kontrolü ve erektil fonksiyon, kontinans gibi sonuçlarda açık serilerle karşılaştırılabilir sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmada da R-RS operasyonun potens üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

2003-2012 yılları arasında R-RS yapılan 254 hastanın verileri incelendi. Çalışmaya preoperatif penetrasyon için yeterli ereksiyonu olabilen potent (ihtiyaç halinde PDE5 kullananlar da dahil edilmiştir), 65 yaş ve altı, bilateral kavernoza sinir korunan 29 erkek hasta çalışmaya alınmış. Bu hastaların 26'sına ortotopik, 3 tanesine kontinan kutanöz diversiyon uygulanmış. Bu hastalara düzenli bir penil rehabilitasyon uygulanmamış. Cerrahiden 6 hafta sonra komplikasyon yoksa ve kontinans sağlanmışsa, ilk tercih olarak PDE5 inhibitörleri önerilmiştir. Penetrasyon için yeterli ereksiyon sağlanamıyorsa ilave olarak vakum cihazı, intraüretral alprostatil veya intrakavernoza enjeksiyon önerilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 56 (51-60), ortalama vücut kitle indeksi 29.2 (27.2-33.4) olarak saptanmış. Patolojik evreleri 9 hastada <T2, 6 hastada T2 ve 5 hastada >T2 saptanmış. Pozitif cerrahi sınır saptanmamıştır ve takipte 4 hastada uzak metastaz saptanmıştır. Ope-

rasyon öncesi PDE5i kullanan 3 hasta (%10.3) gözlenmiş. On üç hastada (%44.8) postoperatif potens korunmuş ve bunların da 7'sinde (%53.8) postoperatif PDE5i kullanması gerekli olduğu gözlenmiş. Preoperatif PDE5i gereksinimi olan hastaların 2'sinde postoperatif potens izlenmiştir. Altı hastada (%20.7) ise yeterli ereksiyon için intrakavernoza enjeksiyon kullanıldığı saptanmış. İntrakavernoza enjeksiyonun da başarısız olduğu hastalarda ilave başka hastalıklar, cinsel istek ve ilginin azalması gibi sorunlar saptanmıştır. Postoperatif potens olan ve olmayanlar arasında sigara kullanımı, komorbiditeler veya hastalığın evresi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Benzer şekilde iki grup arasında operasyon zamanı, kan kaybı ve çıkarılan lenf nodu sayısı arasında da istatistiksel fark saptanmamıştır. Hastaların 12, 24 ve 40 ay takiplerinde potens sırası ile %38, %46 ve %65 ve potens sağlanması ortalama 5.4 ayda olduğu saptanmıştır.

Robotik cerrahi konusunda deneyimli olan bu klinikte yapılan çalışmada sinir koruyucu R-RS ile %45 potens korunmakla birlikte bu oran intrakavernoza enjeksiyonların da eklenmesi ile yaklaşık %66 olarak saptanmıştır. Bu cerrahi yöntemin robotik cerrahi ile diğer yöntemlerle kıyaslanabilir sonuçlarla yapılabileceği ifade edilmektedir. Yazar, postoperatif potens oranının, prostat veya prostat kapsül koruyucu gibi diğer modifiye yöntemlerle artabileceğini ifade etmekle birlikte bunun da onkolojik sonuçları olumsuz etkileyebileceği riskinin göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmektedir. Hasta sayısının az olması, retrospektif bir çalışma olması ve potens tespitinde erektil fonksiyon sorgulama formunun kullanılmaması çalışmanın eksik yönleri olarak belirtilebilir.

Çeviri

**Uzm. Dr. Ercan Kazan, Uzm. Dr. Akın Soner Amasyalı
Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Sural sinir greftlemesi ile radikal prostatektomi sonrası erektil fonksiyon düzelmesinin üç-yıllık sonuçları

Siddiquin KM, Billia M, Mazzola CR, et al.
J Sex Med. 2014 Aug;11(8):2119-24

Yüksek evreli prostat kanserlerinin optimal onkolojik kontrolü için radikal prostatektomi sırasında periprostatik dokuların daha geniş eksizyonu gerekebilir. Böyle bir eksizyon sırasında nörovasküler demetin (NVB) feda edilmesi postoperatif erektil disfonksiyona (ED) neden olur. Eretil fonksiyonun geri kazanımının hayat kalitesi ve iyilik halini arttırdığı bilindiğinden, geçmişte cerrahi sırasında NVB'nin korunması önerilmeyen hastalarda da erektil fonksiyon kazanımının iyileştirilmesi için sayısız girişimde bulunulmuştur. Günümüzde sural sinir greftlemesi (SNG) hakkında farklı bilgiler mevcuttur. Bu çalışmanın amacı bir akademik sağlık bilimleri merkezinde tek cerrah tarafından uygulanan standardize edilmiş SNG sonrası 3-yıllık erektil fonksiyon kazanımının sonuçlarını sunmaktır.

2002-2010 yılları arasında klinik olarak lokalize prostat kanserli (c2Tb+) ve IIEF>20 olan toplam 66 hasta çalışmaya dahil edildi. IIEF skoru <20 olan hastalarda muhtemelen sinir koruyucu cerrahi uygulanmayacağı için bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bir tarafta ekstrakapsüler yayılım ihtimali Ohori nomogramına göre >%25 ise aynı taraflı NVB rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu uygulandı. Asıl NVB koruma kararı intraoperatif bulgulara göre verildi. SNG, prostat disseksiyonu eş zamanlı devam ederken plastik cerrah tarafından alındı. Tek taraflı greftleme için ortalama SNG uzunluğu 6.5 cm, çift taraflı için 12 cm idi. Bütün RP ve sinir greftleme tek cerrah tarafından (JLC) uygulandı. Greft, periprostatik diseksiyon sırasında işaretlenen kesik uçlar arasına yerleştirildi. Anastomoz 2.5X büyütme altında 7-0 polipropilen monofilaman dikiş kullanılarak yapıldı. Eğer sinirin uzunluğu fazla geldiyse "çift kablo" grefti uygulandı. Üretrovezikal anastomoz SNG'den sonra tamamlandı.

Bütün hastalar ameliyat öncesi ve sonrası takip vizitlerinde IIEF ile değerlendirildi. Çalışmada postoperatif IIEF-EF skorunun >22 olması potensin iyileşmesi olarak ta-

nımlandı. Spesifik bir penil rehabilitasyon programı uygulanmasa da bütün hastalara fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5i) önerildi.

Olguların 43'üne (%65) tek taraflı SNG, 23'üne (%35) ise çift taraflı SNG uygulandı. Tek taraflı veya çift taraflı SNG uygulanan hastaların demografik ve preoperatif klinik özellikleri benzerdi. Ortalama ameliyat süresi 164 dk (71-221 dk) ve ortalama kan kaybı 310 mL (100-1000 mL) olarak saptandı. Eretil fonksiyon sonuçlarına bakıldığında, ortalama preoperatif IIEF skoru 23.4 ± 1.6 idi ve hastaların 19'unda (%28.8) potens korundu (IIEF>22). Hastaların 7'sinde (%10.6) IIEF skorunun 18-21, 28'inde (%42.4) 11-17 ve 12'sinde (%18.1) 1-10 arasında olduğu saptandı. Tek taraflı ve çift taraflı SNG uygulanan hastalarda IIEF-EF skorları sırasıyla 12.9 ± 4.9 ve 14.8 ± 5.3 idi. 60 yaş üstü hastalarda erektil fonksiyonlarda düzelme gençlere göre anlamlı olarak daha düşüktü (%35'e, %65).

Bütün hastalara PDE-5i önermemize rağmen yalnızca 40 hasta (%60) ilacı kullandığını belirtti. PDE5i kullanan hasta alt grubunda anlamlı olarak daha yüksek erektil fonksiyon iyileşmesi saptadı (%43'e %17, $p=0.009$).

Bu seride ortalama 35 aylık takip süresi sonrasında 12 hastada biyokimyasal nüks gelişti. Toplam 14 hastaya adjuvan radyoterapi verildi. Bunlardan 11'i ihtiyaç halinde PDE5i kullandı ve 5 hastanın yeterli ereksiyonu vardı (IIEF>22). Diyabet hikayesi ($p=0.001$) ve yaşın ($p=0.007$) erektil fonksiyon iyileşmesi ile negatif korrelasyon gösterdiği saptandı. Sonuçlar SNG tipinin erektil fonksiyon iyileşmesi için anlamlı bir öngörü değeri taşımadığını gösterdi.

Sural sinir greftlemesi yüksek hacimli kanser için radikal prostatektomi uygulanan potent hastalarda erektil fonksiyonun korunması için seçeneklerden biridir. Multidisipliner bir yaklaşımla morbiditeyi çok fazla artırmadan cerrahi de çok fazla kompleksleştirmeden iyi bir greft

elde etmek mümkündür. SNG erektil fonksiyonun mutlak korunmak istendiği, tek taraflı veya çift taraflı NVB'in geniş bir şekilde çıkarıldığı seçilmiş hasta grubunda düşünülebilir.

Çeviri

Uzm. Dr. İbrahim Halil Bozkurt, Uzm. Dr. Tarık Yonguç
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği

Hipogonadizmde testosteron destek tedavisi ile klomifen sitratın kıyaslanması

Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR and Lipshultz LI.
J Urol 2014; 192, 875-879

Yaşa bağlı idiopatik hipogonadizm, 45 yaş ve üzeri erkeklerin yaklaşık olarak %40'ında görülmektedir. Genellikle libido kaybı, isteksizlik, halsizlik, erektil disfonksiyon, konsantrasyon eksikliği ve depresif duygu durumu gibi nonspesifik belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Bunlar da düşük testosteron düzeyi ile ilgilidir. Testosteron düşüklüğü de multipl negatif sistemik etkiler, artmış kardiyovasküler hastalık oranları, dislipidemi, diyabet, metabolik sendrom, osteoporoz gibi mortal sorunlara yol açabilmektedir.

Kan akımındaki testosteron seks-hormon bağlayıcı globuline bağlanırken, %1-2 oranında serbest halde bulunmaktadır ve biyolojik olarak aktif kalan kısmı budur. Seks — hormon bağlayıcı globulin yaşla beraber artar ve testosteron fonksiyonlarını inhibe eder. Çeşitli çalışmalar, hormon destek tedavisinin ilişkili klinik durumu düzeltmede, hayat kalitesini artırmada etkili olduğunu göstermiştir.

Semptomatik hipogonadizmi olan erkeklerde klomifen sitrat (KS) ve testosteron destek tedavisi alanlar tedavi etkinliği ve memnuniyet açısından karşılaştırıldı. Kıyaslama yapılırken her iki grup için nicel ADAM (erkeklerde yaşa bağlı androjen eksikliği) anketi kullanıldı ve tedaviden du-

yulan hasta memnuniyeti değerlendirildi. ADAM anketi libido kaybı, erektil disfonksiyon başta olmak üzere hipogonadal semptomları sorgulayan 10 sorudan oluşmaktadır.

Testosteron enjeksiyonu kullanan 31, jel olarak kullanılan 31 ve KS alan 31 hasta olmak üzere toplamda 93 hasta retrospektif olarak incelendi. Ortalama serum testosteron değerleri KS alanlarda 247'den 504'e; enjeksiyon kullananlarda 224'ten 1104'e; jel kullananlarda 230'dan 412'ye yükseldi. Her ne kadar testosteron değeri her üç tedavi kolunda da farklı oranlarda artmış olsa da hastaların ADAM anketindeki memnuniyet oranları benzer bulundu. Ancak enjeksiyon alanlarda diğer iki gruba göre daha fazla libido artışı gözlemlendi. Ancak testosteron yüklemesine bağlı potansiyel yan etkiler KS kullanımında daha az olduğu ve daha ucuz olarak temin edilebildiğinden semptomatik hipogonadizm tedavisinde daha geniş bir rolü bulunmaktadır.

Çeviri

Uzm. Dr. Fatih Hızlı, Dr. İsmail Selvi

Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Testosteron eksikliği olan erektil disfonksiyonlu hastalarda yüksek kardiyovasküler risk açısından ne zaman dikkatli olunmalı?

José M. Martínez-Jabaloyas, DE-SDT study group
J Sex Med 2014;11:2083–2091

Erektil disfonksiyon (ED), yaşlanan erkeklerde (özellikle 40-70 yaş arasındaki erkeklerde %50'den fazla görülme üzere), yaygın bir hastalıktır. Sedanter yaşam, sigara kullanımı, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi değiştirilebilir risk faktörleri ile sıklıkla ilişkilidir. ED, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve bunlara bağlı mortalite riskinde artış yapmaktadır. Diyabetli hastalarda risk yaklaşık 2 kat artmaktadır. Bu nedenlerle ED'li hastalar KVH açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir.

ED, testosteron eksikliğinin en yaygın belirtilerinden birisidir. Bu durum yaşla birlikte artan şekilde serum testosteron düşüklüğü ile ilişkilidir. Düşük testosteron değerinin, diyabet, metabolik sendrom (MS) ve KVH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Testosteron düşüklüğü ile MS arasında yolağı tam bilinmese de bir ilişkinin olduğu kanıtlanmıştır. Düşük testosteronlu erkeklerde, KVH'nda artışta diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi morbiditelerin ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Çoğu kılavuzda ED belirtileri olan erkeklerde serum testosteronu (sT) bakılması ve gerekli durumlarda testosteron yerine koyma tedavisi (TRT) önerilmektedir. Her ne kadar sT seviyesi ile ED'li erkeklerde KVH risk artışının ilişkisi bilinmese de TRT başlanması için belirlenen bir eşik değerin KVH riskinde de azalma yapması beklenmelidir.

Bu çalışmada total testosteron (TT) için iki eşik değeri kullanılarak (EUA kılavuzlarına göre, 8 and 12 nmol/L), herhangi bir TT değerinde ED'li erkeklerde görülen yaygın KVH risk faktörlerinin ve yaşam boyu öneminin saptanması amaçlanmıştır. Çalışmada Ocak-Eylül 2009 tarihleri arasında, İspanya'da çok merkezli, kesitsel ve gözlemsel olarak, 394 ürolog veya androlog tarafından, IIEF-EF ile (Erectile Function domain of the International Index of Erectile Function) tanı konulan ≥ 18 yaş 1382 ED'li hasta (1278 hasta değerleri analiz edilmiş) değerlendirilmiştir. Tek dışlama kriteri ise çalışmaya katılmayı ret edilmesi olmuştur. Yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, tütün ve alkol kullanı-

mı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve bunlarla ilişkili kullanılan sT düşüklüğü yapabilen ilaçlar kaydedilmiştir. Obezite için BMI ≥ 30 kg/m², abdominal obezite için bel çevresi ≥ 102 cm olması, sigara kullanımı için en az bir yıl kullanılması, alkol kullanımı için haftada 2 bardak şarap veya 3-4 bira içimi olması kabul edilmiştir. ED şiddeti de IIEF-EF skoruna göre hafif, hafif orta, orta ve şiddetli olarak belirlenmiştir. Ayrıca sT da üç eşik değeri (≤ 8 nmol/L, 8–12 nmol/L, ≥ 12 nmol/L) kabul edilmiştir.

Çalışma sonucunda ED'li erkeklerde, düşük T prevalansı sT eşik değeri 8 nmol/L kabul edilirse %13.7, eşik değeri 12nmol/L kabul edilirse ise %33.3 olarak saptanmıştır. Düşük testosteronlu erkekler beklenen şekilde daha yaşlı saptanmıştır. ED'li hastaların KVH riski, sT seviyesi 12nmol/L vey daha yüksek ise anlamlı olarak artmış olarak gözlenmiştir. ED ile ilişkili KVH risk faktörleri prevalansı çalışmada yüksek saptanmıştır. En yaygın KVH risk faktörleri hipertansiyon (%47.6) ve hiperlipidemi (%33.3) olarak gözlenmiştir. Diyabet prevalansında çok artış izlenmemiştir. Hipertansiyon ve hiperlipidemi 65 yaş üzeri erkeklerde, diyabet ise orta yaşlı erkeklerde düşük testosteron artışında ilişkili saptanmıştır. Obezite prevalansı %22 saptanırken, düşük testosteronlu erkeklerde bu oran %29.5 olarak saptanmıştır. Abdominal obeziteli (bel çevresi > 102 cm) hastalarda düşük testosteron oranı göreceli olarak artmış olarak gözlenmiştir. Bunun yüksek beklenmesine rağmen bu şekilde saptanmasında abdominal obeziteli hasta sayısının daha çok olması gösterilmiştir. Aşırı alkol kullanımı, TT ≤ 8 nmol/L olan erkeklerde yüksek oranda saptanmıştır ancak bu grup sayısal olarak küçük olduğundan analiz yapılamamıştır.

Sonuç olarak çalışmada, farklı yaşlara göre risk faktörlerinin dağılımı değişmekle birlikte, ED'li erkeklerde KVH risk artışı ile ilişkili sT seviyesi ≥ 12 nmol/L olabilir. Obezite ve şiddetli ED, düşük T-ilişkili CV riskinin en iyi göstergelerindedir. Düşük sT değerlerinde kontrol ölçümlerinin

yapılmamış olması, sT tek merkezde çalışılmaması, komorbidite kayıtlarında bazı eksikliklerin olması ve ED'si olmayan hastaların alındığı bir kontrol grubunun olmaması çalışmanın bazı eksik yönlerini oluşturmaktadır. Androloji polikliniklerinde kan basıncı ölçümünün rutin olarak yapılması, düşük testosteron saptandığında ilişkili durumlar

varsa gerekli konsültasyonların yapılması gerekliliği öne çıkmaktadır.

Çeviri

**Uzm. Dr. Ercan Kazan, Uzm. Dr. Akın Soner Amasyalı
Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD**

Tadalafil tedavisinin erektil disfonksiyonu ve vasküler risk faktörleri olan erkeklerde endotelial hücre hasarı ve tamiri üzerine etkileri

Pelliccione F, D'Angeli A, D'Andrea S,
Asian J of Andrology 2014; 16, 290-294

Günümüzdeki popüler hipoteze göre, aterosklerozun başlangıç lezyonlarında ve erektil disfonksiyonda (ED) geçerli olan patogenez endotelial hücre hasarı ve disfonksiyonunu içermektedir. Hasarlanan endotelden salınan hücre adezyon moleküllerinin (CAM) serumdaki seviyesi artmakta, bu da vasküler risk faktörü olsun veya olmasın, ateroskleroz ve ED riskini artırmaktadır. Çoğu epidemiyolojik veriye göre de henüz belirgin bir vasküler hastalığı olmayan bireylerde ED varlığı, sistemik vasküler hastalığın öncü bir belirtisi olmaktadır.

Kan dolaşımındaki mononükleer hücrelerden salınan anjiojenik hücrelerin (CAC) ve koloni yapıcı üniteler (CFU) gibi birimlerin endotelial hücre hasarını tamir edebilme yeteneği olduğu ve erektil disfonksiyonu olan ve ciddi vasküler risk faktörleri barındıran hastalarda, bu faktörlerin sağlıklı insanlara göre azaldığı ve endotelial hücre hasarının arttığı saptanmıştır.

Selektif fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri ED tedavisinde kullanılması, arterlerdeki endotel hücre fonksiyonunu geliştirmekte ve endotelial disfonksiyonu azaltmaktadır. Bu ajanlar cGMP nin PDE-5 tarafından yıkımını engellemekte, NO bağımlı cGMP artışı olmakta, bunun etkisiyle de vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyon

gerçekleşmektedir. Ayrıca bu yolak sayesinde, kemik iliği kaynaklı endotelial progenitör hücreler (PGC) salınımı artmakta ve CAC oluşumu indüklenmektedir.

Çalışmada selektif fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olan tadalafilin, oluşan bu endotelial hasarı tamir edebilme yeteneği incelenmiştir. Buna göre erektil disfonksiyonu olan 30-70 yaş arasındaki 36 hastanın serumuna, sağlıklı insanların mononükleer hücrelerinden sağlanan CAC ve CFU in vivo şartlarda inoküle edilmiş, ardından günlük 20 mg tadalafil 4 hafta boyunca verilmiş ve tedavi öncesi ve sonrası değerler kıyaslanmıştır. Buna göre tadalafilin, erektil fonksiyonu iyileştirdiği ve serumdaki endotelin-1, doku plazminojen faktörü, E-selektin gibi faktörler üzerinde inhibitör etkisinin olmadığı, endotel hücre hasarını onardığı ve vasküler homeostazisi sağlamada faydalı olduğu anlaşılmıştır.

Bu çalışmanın ana kısıtlayıcıları, takip edilen tedavi süresinin kısalığı ve küçük bir hasta grubunun varlığıdır. Daha geniş popülasyonlarda daha uzun tedavi süreleri ile gözlenecek yeni çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Çeviri

Uzm. Dr. Fatih Hızlı, Dr. İsmail Selvi

Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Rho sinyal yolağı inhibitörü olan hidroksi fasudilin diyabetik sıçanlarda erektil fonksiyonu iyileştirici etkisi: Nöronal ROK rolü

Sezen SF, Lagoda G, Musicki B, Burnett AL
J Sex Med 2014; 11:2164-2171

Diyabet mellitus (DM) erektil disfonksiyon (ED) için önemli bir risk faktörüdür. Pek çok vasküler ve nörojenik değişiklikler diyabetik ED patogeneğinde rol oynamakla birlikte gelişen otonomik nöropatinin major pelvik gangliyon (MPG) kaynaklı nitrejik nöronların apoptozuna ve nöronal nitrik oksit (NO) sentaz (nNOS) içeriğinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ancak bu nöronların diyabete bağlı dejenerasyon/apoptozunun ve erektil fonksiyonda oluşan azalmanın moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bir GTPaz proteini olan Rho A ve onun hedef molekülü Rho kinazın (ROK) erektil fonksiyonun regülasyonunda rolü olduğunu ve vasküler kaynaklı ED de RhoA/ROK aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bunun yanında, RhoA/ROK sinyal yolağı nöronal gelişimi inhibe ettiği için sinir hasarı patogeneğinde önemli rol oynar. Geliştirilen bazı ROK inhibitörü ilaçların deneysel nöronal hasar modellerinde (omurilik hasarı, demyelinize edici enflamatuvar hastalıklar gibi) güçlü nöroprotektif ve nörorejeneratif etkileri bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı yeni bir ROK inhibitörü olan hidroksi fasudil (HF)'in MPG de apoptotik mekanizmaları aktivasyonunu önleyici ve erektil fonksiyonu iyileştirici etkilerinin diyabetik ED modelinde araştırılmasıdır.

Çalışmada erkek Sprague-Dawley (375-400g) sıçanlar kullanıldı. Hayvanlara intraperitoneal (ip) olarak streptozotosin (DM grubu; 75 mg/kg, n=15) veya çözücü (KON grubu; 0.1 M sitrat tamponu, n=7) enjekte edildikten 3 gün sonra idrar glukoz düzeyine bakılarak tip 1 diyabet başlangıcı kontrol edildi. Sekizinci haftada diyabetik sıçanlara günlük hidroksi fasudil (DM-HF grubu; 10mg/kg, ip) veya çözücü (DM grubu; serum fizyolojik) enjeksiyonuna başlandı ve 4 hafta süre ile devam edildi. Eş yaşta KON grubu sıçanlara ise bu süre boyunca ip olarak çözücü verildi. On ikinci haftada, son HF enjek-

siyonundan 2 gün sonra anestezi altındaki sıçanlarda in vivo erektil fonksiyon ölçüldü ve MPG ler moleküler analizler yapılmak üzere dondurularak saklandı. Eretil fonksiyon, kavernoza sinirin elektriksel stimülasyonu ile indüklenen maksimum intrakavernoza basınç (İKB) ve total İKB olarak ölçüldü ve ortalama arteriyel basınca oranlanarak değerlendirildi. ROK sinyal yolağı (RhoA, ROK izoformları ROK-1 ve ROK-2), apoptotik mekanizmalarda rol alan antiapoptotik faktör AKT ve aktive formu olan fosfo AKT-Ser473 (P-AKT), ROK hedef molekülü ve AKT negatif regülatörü olan fosfatase ve tensin homolog, PTEN ve aktive formu olan fosfo PTEN-Ser380/Thre382/383 (P-PTEN) proteinlerdeki değişiklik western blot metodu ile değerlendirildi.

DM grubunda maksimum ve total İKB cevabı KON grubuna göre anlamlı oranda azalırken ($p<0.05$) DM-HF grubunda ise erektil fonksiyon DM grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Rho sinyal yolağı proteinleri, Rho A ve ROK-2 ekspresyonu hem DM hem de DM-HF gruplarından alınan MPG lerde KON grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) MPG deki ROK-1 protein ekspresyonu ise KON, DM ve DM-HF gruplarında değişiklik göstermedi ($p>0.05$). MPG de P-AKT ekspresyonu DM grubunda KON grubuna göre anlamlı azalırken ($p<0.05$), DM-HF grubunda DM grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer taraftan, DM grubunda KON grubuna göre anlamlı oranda artan ($p<0.05$) MPGdeki P-PTEN ekspresyonu, DM-HF grubunda DM grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

ROK inhibitörü olan HF ile tedavi edilen diyabetik sıçanların erektil fonksiyonlarındaki iyileşme ile birlikte MPGde apoptozu düzenleyici proteinlerin ekspresyonundaki düzelme, diyabetik EDde oluşan nöropatik değişikliklerde Rho sinyal yolağının aktivasyonunun rol

oynadığını düşündürmektedir. HF ve benzeri inhibitörler diyabetik ED tedavisinde potansiyel terapötik olarak klinik yarar sağlayabilirler.

Çeviri

Prof. Dr. Sena F Sezen

KTÜ Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) sperm seçiminde kullanılan teknikler ve yenilikler

Bio. Mehmet Ali Tüfekçi¹, Prof. Dr. M. Murad Başar²

¹Istanbul Memorial Hastanesi, IVF-Genetik Bölümü, Androloji Laboratuvarı;

²Istanbul Memorial Hastanesi, Üroloji/Androloji Bölümü

Cinsel ilişki sonrası doğal bariyerler ve eliminasyonlar nedeniyle spermlerin sadece %10'u kadın genital sisteminde servikse ulaşırken; %1'i uterusu ; %0.1'i ise Fallop tüplerine kadar gelebilmektedir. Spermatozoanın kadın genital sisteminde ilerleyişi sonrası 100-1000 adet spermatozoa kumulus ooforus kompleksine ulaşmakta ve sonuçta sadece 1 adet spermatozoa oosit ile etkileşime girerek fertilizasyonu sağlamaktadır (1).

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sırasında kullanılacak spermatozoanın son aşamaya kadar ulaşmış hiperkatif, normal morfolojide, kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu yapabilecek normal DNA yapısında spermatozoa olması gereklidir. İlk tüp bebek denemesinden sonra zaman içerisinde klinik ve embriyoloji alanındaki bilgi birikiminin hızlı artışı yeni teknolojilerin gelişimini beraberinde getirmiştir. 1990'lı yıllara ulaşıldığında klasik in vitro fertilizasyon yönteminden sonra intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) keşfi ile tüp bebek alanında yeni bir çağa girilmiştir (2, 3). ICSI yöntemi erkek infertilitesi yaşayan çiftlerin bebek sahibi olabilmelerinin yolunu açmıştır. ICSI yönteminin yaygınlaşması ve her geçen gün artan sayıda IVF merkezi tarafından kullanılması ile birlikte artan bilgiler, özellikle erkek gamet seçiminin önemli olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (4, 5). Bu noktadan yola çıkarak geleneksel sperm hazırlama yöntemleri yakın incelemeye alınarak, elde edilen sperm kalitesi anlamında semen parametreleri ve geri kazanım oranları gibi sonuçların araştırılmasına yol açmıştır (6, 7).

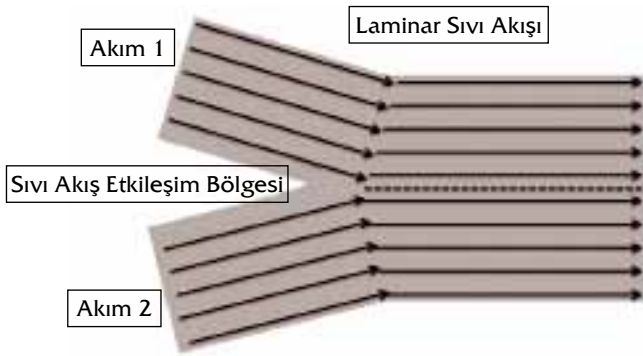
YÜT'de kullanılacak spermatozoanın eldesi için günümüzde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemleri başlıca üç gruba ayırarak değerlendirebiliriz: 1) Sofistike yöntemler ve morfolojik değerlendirmeler; 2) Elektriksel yüke bağlı olarak sperm seçim teknikleri ve 3) Moleküler bağlanma mekanizmaları ile sperm seçimi.

Sofistike yöntemler ve morfolojik değerlendirmeler ile spermatozoa seçimi

Sperm hazırlığı ve izolasyonunda motil sperm eldesinin artırılması ve aynı zamanda DNA hasarının azaltılmasının döllenme oranı ve embriyo gelişiminde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (8, 9, 10). Bu nedenle sperm hazırlığında motil sperm elde ederken aynı zamanda daha az DNA hasarına sebep olacak yöntemlerin geliştirilmesi YÜT'de önem taşımaktadır.

Motilite, sperm kalitesinin değerlendirilmesi açısından en önemli parametrelerin başında gösterilmektedir. Bu nedenle güvenli ve etkili bir şekilde motil sperm eldesi sağlayacak yöntemler tercih edilmektedir. Bu metodlar arasında geleneksel yöntemlerden swim-up ve yoğunluk gradient metodu sayılabilir (11, 12). Bu sperm hazırlama yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Örneğin; yoğunluk gradient metodunda işlemlerin santirifüj ile yapılması sebebiyle reaktif oksijen türevlerinin artışı ve bu nedenle DNA bozulmaları meydana geldiği bilinmektedir (13, 14). Swim-up yönteminde ise elde edilen motil sperm sayılarında değişkenlikler gözlenmektedir (11, 15, 16).

Motil Sperm Organellerinin Morfolojik Değerlendirilmesi: Normal spermatozoa morfolojik değerlendirmesi fiksasyon sonrası özel boyalar ile hazırlanan preparatta ve x1000 büyütme altında yapılır. Ancak, ICSI işleminde taze preparatta x400 büyütmede en normal görünümlü spermatozoalar seçilerek kullanılmaktadır. YÜT başarısı kullanılan spermin morfolojisi, fonksiyonu ve genetik yapısı ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle ışık mikroskobu altında yapılan değerlendirme spermin fonksiyonel özellikleri yanı sıra DNA hasarı hakkında da yeterli bilgi vermez. Ryu ve ark. yaptıkları bir çalışmada sperm morfolojisi ile



Şekil 1. Laminar sıvı akış düzeninin şematik gösterimi. (Suh ve ark 2003'den modifiye edilerek (54)).

genetik anomaliler arasında bağlantı olduğunu, özellikle anöploidik olgularda daha sık olduğunu ifade etmişlerdir (17). Bu durum YÜT'de sperm seçiminde farklı morfolojik değerlendirme yöntemlerinin araştırılmasına yol açmıştır. İlk defa Bartoov tarafından tanımlanan Motil Sperm Morfolojik Değerlendirilmesi (MSOME) olarak ifade edilen x6300-7000 büyütme altında Nomarski interferans mikroskopu kullanılarak sperm yapısal özelliklerinin değerlendirildiği görüntüleme yöntemi tanımlanmıştır (18). Bu yöntem ile spermatozoanın altı bölgesinde yapısal özellikler incelenir (i) Akrozomal bölge; ii) Post-akrozomal bölge, iii) Boyun, iv) Mitokondri, v) Flajella ve vi) Sperm kuyruğu). Ardından, baş bölgesinde vakuol varlığı ve vakuol yüzey alanı hesaplanır (19).

MSOME ve ICSI'nin birlikte kullanıldığı yöntem IMSI olarak adlandırılır (20). Yapılan çalışmalar IMSI ile fertilizasyon, blastosist gelişimi, implantasyon ve gebelik oranlarında artış olduğunu göstermiştir (21-24). Ancak, son yıllarda yapılan bir meta-analizde IMSI'nin sadece seçilmiş olgularda uygulanması gereken bir yöntem olduğu ifade edilmektedir. Şiddetli sperm morfolojik bozukluğu, sperm DNA hasarı varlığı ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan olgularda IMSI ile daha başarılı sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir (25, 26).

Mikrofluidik Sistemler: Mikrofluidik son yıllarda hızla gelişim gösteren ve moleküler biyoloji, kimya ve tıp alanlarında kullanımı umut vaat eden yeni bir tekniktir (27-29). Yöntemin temeli bir mikroçevre ortamında sıvıların hareketinin fizik prensiplerine dayanmaktadır.

Sıvıların mikrokanaallar içerisindeki hareketi, hareket eden sıvının viskozitesi, dansitesi ve velositesi ile kanalın geometri ve boyutlarına bağlı olarak türbülans ya da laminar hareket şeklindedir. Gerekli şartlar sağlanarak kanal

içerisindeki sıvı akışı kanal içerisinde iki ya da daha fazla sayıda sıvı katmanının tek yönlü ve tahmin edilebilir laminar akımı sağlanabilir (Şekil 1). Bu akış sırasında sıvı tabakaları arasında difüzyon kuvveti ile çeşitli molekül ya da yapıların geometrik özellikleri, hareketleri, elektrik yükleri gibi farklı özelliklerinden faydalanılarak ayrıştırılıp ayrı kaynaklarda toplanması sağlanabilir.

Günümüze kadar androloji alanında kullanılmak üzere çeşitli mikrofluidik sistemler geliştirilmiştir. Ancak, ilk defa Kricka ve ark. mikrofluidik bir sistemle motil sperm bir semen örneğinden ayrıştırılabileceğini göstermişlerdir (30). Cho ve ark. paralel-laminar akımlı mikrofluidik sistem kullanarak hareketli sperm düşük kaliteli ve hareket-sizlerden ayrıştırmayı başarmıştır (31). Takip eden yıllarda 3 kanallı mikrofluidik sistemde kimyasal gradient oluşturularak sperm kemotaksi ile ayrıştırılabilmektedir (32, 33). Aynı dönemde Segerink ve ark. elektrik empedans özelliği ile sperm hücrelerini round spermatid, lökosit ve diğer elemanlardan ayırt edebilen bir sistemi mikrofluidik kanala adapte ederek sperm konsantrasyonu ve hareketli spermelerin yüzdesinin hesaplanmasını yapabilen entegre bir sistem oluşturmuşlardır (34, 35).

Mikrofluidiklerin pek çok avantajları olmasına rağmen en büyük dezavantajı olarak semen yükleme kapasitesinin mikrolitre seviyelerinde düşük oluşu sayılabilir. Reza ve ark. 1 mililitre seviyesinde bazal semen ile çalışılmasına olanak tanıyan sistem geliştirerek kapasite sorununun çözümünde önemli bir gelişme sağlanmıştır (36).

Elektriksel yüke göre sperm seçimi

Epididimal matürasyon sırasında spermatozoanın normal morfolojisi yanı sıra kapasitasyon düzeyini de etkileyen çeşitli negatif yüklü çeşitli sekretuar proteinlerin bulunduğu bilinmektedir (1). Spermatozoanın sahip olduğu elektriksel yük aracılığı ile çeşitli sperm seçim yöntemleri geliştirilmiştir.

Zeta potansiyel: Sperm membranının elektriksel yükü -16mV 'dan -120mV 'a kadar değişmektedir ve "elektrokinetik potansiyel" veya "zeta potansiyel" olarak adlandırılır (37, 38). Membran potansiyelinden farklı olarak "zeta potansiyeli" süspansiyonda ara yüzden uzaklaşan hareketli sperm hücrelerinin düzlemdeki elektriksel potansiyelini ifade eder. Kültür medyumunu serum veya albümin içermediği zaman spermatozoa negatif yükleri dolayısıyla cam yüzeye yapışırlar. Bu yöntem ile süspansiyonda şarj edilmiş

sperm hücreleri elde edilebilir. Bu spermatozoanın normal DNA bütünlüğü, normal morfoloji ve normal kromatin yoğunluğuna sahip olduğu ve hiperaktivasyona geçme yeteneği açısından daha iyi olduğu kabul edilmektedir (38, 39). Bu yöntemin kriyoprezervasyon sonrası akrozom ve DNA yapısı sağlam sperm seçiminde kullanılabilmesi belirlenmiş ve ICSI ile fertilizasyon oranları artmıştır (40).

Düşük maliyeti nedeniyle sperm seçiminde kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, X kromozom taşıyan spermeler daha negatif yüklü oldukları için bunların seçiminde taraflı olunabilir. Ayrıca, sekreter proteinlerin hızla azalması etkileri kaybolduğu için hazırlık sonrası yöntemin vakit kaybetmeden uygulanması gereklidir (1, 38).

Elektroforez: Matür sperm hücrelerini mikro akım teknikleri kullanılarak immatür hücreler, disfonksiyonel germ hücreleri ve lökositlerden ayırmak için geliştirmiş bir yöntemdir (41). Mikrofluidik sistemlere benzeyen bu yöntemde elektriksel yük ile akışkanlık sağlanmaktadır. Bu yöntemle fonksiyonel sperm hücresi uygun çaptaki deliklerden geçebilmekte; böylece fonksiyonel, morfolojik ve genetik olarak normal spermatozoa elde edilebilmektedir (42).

Yapılan çalışmalar elektroforetik olarak seçilmiş spermelerin oksidatif stresten uzak olduğunu ve zona bağlanma kapasitelerinin normal olduğunu ortaya koymuştur (43). Ancak, bu yöntem pahalı ekipman ve deneyim gerektiren bir uygulamadır.

Moleküler bağlanma yöntemleri

Sperm yüzeyindeki moleküller epididimal matürasyon ve normal sperm fonksiyonu için önemli yapılarıdır. Ayrıca, bu yapılar oosit dölleyebilecek sperm saptanması için kullanılabilir. Bu amaçla ilişkili iki madde tanımlanmıştır: Anexin V ve Hyaluronik asit.

Kaynaklar

1. Henkel R. Sperm preparation: state-of-the-art-physiological aspects and application of advanced sperm preparation methods. *Asian J Androl.* 2012 Mar;14(2):260-9.
2. Palermo G., Joris, H., Devroey, P. and Van Steirteghem, A.C. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992; 340, 17-18.
3. Palermo G., Camus M., Joris, H. et al. Sperm characteristics and outcome of human assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.* 1993; 59, 826-835.
4. Westergaard HB., Tranberg Johansen AM., Erb K. and Nyboe Andersen A. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum. Reprod.* 1999; 14, 1896-1902.
5. Liu DY., Baker HWG. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian J Androl* 2002 Dec; 4: 281-285.

Anexin V: Canlı hücre plazma membranı iç yüzünde negatif yüklü fosfotidil serine (PS) bağlanan 35 kD ağırlığında bir proteindir. Apoptozis erken bulgusu olarak PS iç tabakadan dış tabakaya çıkar. Ayrıca, PS'in sperm dış yüzüne doğru yer değiştirmesi DNA hasarı ile de ilişkilidir (44, 45). Bu bulgular dikkate alınarak YÜT'de dış membranda Anexin V içermeyen spermatozoaların seçimi (non-apoptotik/Annexin V negatif sperm) tanımlanmıştır

Hyaluronik Asit (HA): Benzer şekilde olgun sperm hücreleri yüzeyinde HA reseptörleri vardır ve bu durum sperm motilitesi ve akrozom reaksiyonu ile ilişkilidir (46, 47). Hyaluran bağlı spermatozoa düşük DNA hasarı ve düşük kromozomal anöploidi içermektedir (48, 49). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda HA bağlı spermelerle elde edilen fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranları HA bağlı olmayanlar ile yapılanlardan farklı bulunmamıştır (50).

Gelişmekte olan yöntemler

Uygulanmakta olan tüm tekniklere rağmen halen daha uygun sperm seçimine yönelik incelemeler devam etmektedir. Bu amaçla "Raman Mikrospektrometresi" ile spermatozoa DNA yapısının değerlendirilmesi; "Konfokal+Spektroskopik Mikroskopi" ile spermatozoanın hücresel düzeyde incelenmesi ve "Polarizasyon Mikroskopi" ile spermatozoanın nükleer yapısının ortaya konulmasına yönelik araştırmalar henüz deneysel olarak devam etmektedir (51, 52, 53).

Sonuç olarak, YÜT'de sperm eldesi için geleneksel sperm hazırlama yöntemlerinde ortaya çıkan sperm kayıpları ve DNA hasarının önüne geçebilecek, ayrıca var olan sperm DNA hasarını ortaya koyarak sağlıklı ve fertilizasyon şansı yüksek sperm seçimine yönelik hızlı teknikleri geliştirmek amacıyla araştırmalar devam etmektedir.

6. Henkel RR., Schill WB. Sperm Preparation for ART. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 14, 108-129.
7. Boomsma CM., Heineman MJ., Cohlen BJ., Farquhar C. Semen Preparation Techniques for Intrauterine Insemination. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007, 4.
8. Mortimer D. Sperm preparation techniques and iatrogenic failures of in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1991; 6:173-6.
9. Donnelly ET., O'Connell M., McClure N., Lewis SE. M. Differences in Nuclear DNA Fragmentation and Mitochondrial Integrity of Semen and Prepared Human Spermatozoa. *Hum. Reprod.* 2000, 15, 1552-1561.
10. Marchetti C., Obert G., Deffosez A., Formstecher P., Marchetti P. Study of mitochondrial membrane potential, reactive oxygen species, DNA fragmentation and cell viability by flow cytometry in human sperm. *Hum. Reprod.* 2002; 17, 1257-1265.
11. Englert Y., Vandenbergh M., Rodesch C., Bertrand E., Biramane J., Legreve

- A. Comparative auto-controlled study between swim-up and percoll preparation of fresh semen samples for invitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1992; 7, 399-402.
12. Trounson, AO. and Gardner, DK. (2000) *Handbook of In Vitro Fertilization*, 2nd edn. CRC Press LLC, Boca Raton
 13. Aitken RJ., Clarkson JS. Significance of reactive oxygen species and antioxidants in defining the efficacy of sperm preparation techniques. *J. Androl.* 1988; 9, 367-376.
 14. Zini A., Finelli A., Phang D., Jarvi K. Influence of semen processing technique on human sperm dna integrity. *Urology* 2000, 56, 1081-1084.
 15. Smith S., Hosid S., Scott L. Use of postseparation sperm parameters to determine the method of choice for sperm preparation for assisted reproductive technology. *Fertil. Steril.* 1995; 63, 591-597.
 16. Ricci G., Peticarari S., Boscolo R., Montico M., Guaschino S., Presani G. Semen preparation methods and sperm apoptosis: swim-up versus gradient-density centrifugation technique. *Fertil. Steril.* 2009, 91, 632-638.
 17. Ryu HM., William W Lin, Dolores J Lamb, Weber Chuang, Larry I Lipshultz, Farideh Z Bischoff. Increased chromosome X, Y, and 18 nondisjunction in sperm from infertile patients that were identified as normal by strict morphology: implication for intracytoplasmic sperm injection., *ertility and Sterility*, 2001; Volume 76, Issue 5, Pages 879-883,
 18. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosowski A, Menezo Y, Barak Y. Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF-ICSI outcome. *J Androl.* 2002 Jan-Feb;23(1):1-8.
 19. Oliveira JB, Massaro FC, Mauri AL, Petersen CG, Nicoletti AP, Baruffi RL, Franco JG Jr. Motile sperm organelle morphology examination is stricter than Tygerberg criteria. *Reprod Biomed Online.* 2009 Mar;18(3):320-6.
 20. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosovsky A, Yagoda A, Lederman H, Artzi S, Gross M, Barak Y. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil Steril.* 2003 Dec; 80(6):1413-9.
 21. Vanderzwalmen P, Bach M, Neyer T, Stecher A, Zintz M, Zech N. Blastocyst formation after intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) according to the morphological integrity of human sperm nuclei. *RBMonline* November 2008
 22. Setti SA, Ferreira RC, Paes de Almeida Ferreira Braga D, de Cássia Sávio Figueira R, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Intracytoplasmic sperm injection outcome versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection outcome: A meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2010 Oct; 21(4):450-5.
 23. Mauri AL, Petersen CG, Oliveira JB, Massaro FC, Baruffi RL, et al. Comparison of day 2 embryo quality after conventional ICSI versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) using sibling oocytes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150:42-6.
 24. Wilding M, Coppola G, di Matteo L, Palagiano A, Fusco E, Dale B. Intracytoplasmic injection of morphologically selected spermatozoa (IMSI) improves outcome after assisted reproduction by deselecting physiologically poor quality spermatozoa. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Mar; 28(3):253-62.
 25. Setti AS, Paes de Almeida Ferreira Braga D, Iaconelli A Jr, Aoki T, Borges E Jr. Twelve years of MSOME and IMSI: a review. *Reprod Biomed Online.* 2013 Oct; 27(4):338-52.
 26. Perdrix A, Rives N. Motile sperm organelle morphology examination (MSOME) and sperm head vacuoles: state of the art in 2013. *Hum Reprod Update.* 2013 Sep-Oct; 19(5):527-41.
 27. Weigl BH., Yager P. Microfluidics: microfluidic diffusion-based separation and detection. *Science.* 1999; 283, 346-347.
 28. Takayama S., Ostuni E., LeDuc P., Naruse K., Ingber D. E., Whitesides G. M. Laminar Flows: Subcellular Positioning of Small Molecules. *Nature* 2001, 411, 1016-1016.
 29. Hao HC., Tang KT., Yang CM., Chao JS., Li CH., Ku PS., Yao DJ. A portable electronic nose based on bio-chemical surface acoustic wave (saw) array with multiplexed oscillator and readout electronics. *Sensors Actuators B Chem.* 2010; 146, 545-553.
 30. Kricka, LJ., et al., Applications of a microfabricated device for evaluating sperm function. *Clinical Chemistry*, 1993; 39(9): p. 1944-1947
 31. Cho BS., Schuster TG., Zhu XY., Chang D., Smith GD., Takayama S. Passively driven integrated microfluidic system for separation of motile sperm. *Anal. Chem.* 2003; 75, 1671-1675.
 32. Koyama S, Amarie D, Soini HA, Novotny MV, Jacobson SC. Chemotaxis assays of mouse sperm on microfluidic devices. *Anal Chem* 2006;78: 3354-9
 33. Xie L, Ma R, Han C, Su K, Zhang Q, Qiu T, Wang L, Huang G, Qiao J, Wang J, Cheng J. Integration of sperm motility and chemotaxis screening with a microchannel-based device. *Clin Chem.* 2010 Aug; 56(8):1270-8
 34. Segerink, LL., et al., On-chip determination of spermatozoa concentration using electrical impedance measurements. *Lab on a Chip*, 2010; 10: 1018-1024.
 35. Segerink, LL., et al., A Lab-on-a-chip technology for clinical diagnostics: the fertility chip. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*, 2012; 37: 61-63.
 36. Reza Nosrati, Marion Vollmer, Lise Eamer, Krista Zeidan, Maria C. San Gabriel, Armand Zini, David Sinton. Microfluidic separation of motile sperm with millilitre-scale sample capacity. *The DFD12 Meeting of The American Physical Society* 2012.
 37. Ishijima SA, Okuno M, Mohri H. Zeta potential of human X- and Y-bearing sperm. *Int J Androl.* 1991 Oct; 14(5): 340-7
 38. Chan PJ, Jacobson JD, Corselli JU, Patton WC. A simple zeta method for sperm selection based on membrane charge. *Fertil Steril.* 2006 Feb; 85(2): 481-6.
 39. Razavi SH, Nasr-Esfahani MH, Deemeh MR, Shayesteh M, Tavalae M. Evaluation of zeta and HA-binding methods for selection of spermatozoa with normal morphology, protamine content and DNA integrity. *Andrologia.* 2009; 42:13-9.
 40. Kam TL, Jacobson JD, Patton WC, Corselli JU, Chan PJ. Retention of membrane charge attributes by cryopreserved-thawed sperm and zeta selection. *J Assist Reprod Genet.* 2007 Sep; 24(9): 429-34.
 41. Ainsworth C, Nixon B, Aitken RJ. Development of a novel electrophoretic system for the isolation of human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2005 Aug; 20(8): 2261-70.
 42. Ainsworth C, Nixon B, Jansen RP, Aitken RJ. First recorded pregnancy and normal birth after ICSI using electrophoretically isolated spermatozoa. *Hum Reprod.* 2007 Jan; 22(1): 197-200.
 43. Aitken RJ, Hanson AR, Kuczera L. Electrophoretic sperm isolation: optimization of electrophoresis conditions and impact on oxidative stress. *Hum Reprod.* 2011 Aug; 26(8): 1955-64.
 44. van Heerde WL, de Groot PG, Reutelingsperger CP. The complexity of the phospholipid binding protein Annexin V. *Thromb Haemost.* 1995 Feb; 73(2): 172-9.
 45. Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H, Reutelingsperger C. A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. *J Immunol Methods.* 1995 Jul 17; 184(1): 39-51.
 46. Huszar G, Willetts M, Corrales M. Hyaluronic acid (Sperm Select) improves retention of sperm motility and velocity in normospermic and oligospermic specimens. *Fertil Steril.* 1990 Dec; 54(6): 1127-34
 47. Slotte H, Akerlöf E, Pousette A. Separation of human spermatozoa with hyaluronic acid induces, and Percoll inhibits, the acrosome reaction. *Int J Androl.* 1993 Dec; 16(6): 349-54.
 48. Jakab A, Sakkas D, Delpiano E, Cayli S, Kovanci E, Ward D, Revelli A, Huszar G. Intracytoplasmic sperm injection: a novel selection method for sperm with normal frequency of chromosomal aneuploidies. *Fertil Steril.* 2005 Dec; 84(6): 1665-73.
 49. Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Vahdati AA, Fathi F, Tavalae MEvaluation of sperm selection procedure based on hyaluronic acid binding ability on ICSI outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2008 May; 25(5): 197-203.
 50. Parmegiani L, Cognigni GE, Filicori M. Risks in injecting hyaluronic acid non-bound spermatozoa. *Reprod Biomed Online.* 2010 Mar; 20(3): 437-8
 51. Huser T, Orme CA, Hollars CW, Corzett MH, Balhorn R. Raman spectroscopy of DNA packaging in individual human sperm cells distinguishes normal from abnormal cells. *J Biophotonics.* 2009 May; 2(5): 322-32.
 52. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Crippa A, Lappi M, Capitani S, Baccetti B. Birefringence characteristics in sperm heads allow for the selection of reacted spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2010 Feb; 93(3): 807-13
 53. Baccetti B. Microscopical advances in assisted reproduction. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 2004 Jul-Oct; 36(3-4): 333-9.
 54. Suh RS., Phadke N., Ohl D.A., Takayama S., and Smith GD.: Rethinking gamete/embryo isolation and culture with microfluidics. *Human Reproduction Update*, 2003; 9(5), 451-461.

Raman spektroskopisi kullanarak sertoli-cell only modelinde spermatogenezisin saptanması

Osterberg EC, Laudano MA, Ramasamy R, et al.

J Urol 2014; 192, 607-612

Raman spektroskopisi; optik dalga veya floresan prob kullanmaksızın, spermatik hücre ve dokuların kimyasal kompozisyonunu nondestrüktif olarak analiz etme olanağı sağlayan tek yöntemdir. İlk kez 1928 de Raman tarafından keşfedilmiştir. Fotonlar kimyasal bağlar arası ilişki ile bir arada bulunmakta ve ortaya çıkarılan foton enerjisi ile etrafa dağılarak enerji değişiklikleri oluşturulmaktadır. Bu enerji değişiklikleri sonucu oluşan farklı dalga boyları, vibrasyon enerjisi yoluyla hücre ve dokuların intrinsik moleküler yapısını ortaya çıkarmaktadır.

Bu metodu kullanarak erkek üreme fizyolojisini ve patolojik durumlarda etyogenezi aydınlatmada non-in-vaziv tekniklerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalar yakın zamanda daha da artış gösterme eğilimindedir.

Bu amaçla testiküler hipotermi-iskemi tekniği kullanılarak parsiyel Sertoli-only cell modeli yaratıldı. 4 rat kullanılarak bilateral testis biyopsisi yapıldı. Raman spektra yönteminde, testiküler dokudan alınan 1 mm³ lük örneklerin prob kullanılarak incelendi. Hint mürekkebi belirteç olarak kullanıldı. Raman spektroskopisi (RS) ile normal seminifer tübüllerdeki ve sertoli-only cell olan tübül-

lerdeki gözlenen spermatogenez incelendi ve sonrasında histopatolojik sonuç ile karşılaştırıldı. Sonuçlara göre RS nin bu uygulamadaki sensitivitesi % 96, spesifitesi % 100 bulundu. Bu teknik aynı zamanda benign ve malign tümörlerin ayırıcı tanısında, cerrahi sınır durumunu belirlemede, reproduktif tıbbi ilgilendiren klinik hastalıklar için kullanılan çeşitli serum belirteçlerini saptamada, spermatozoa içindeki DNA yapısının bütünlüğünü incelemede ek katkı sağlayabilmektedir.

RS, rat modelinde ex-vivo ortamda Sertoli-cell only sendromunda seminifer tübüllerdeki spermatogenezini tanımlamada başarılıdır. Böylece mikro-TESE işlemi esnasında spermatogenezin olduğu tübülleri tanımlayarak testiküler biyopsi işlemlerinden en üst düzeyde istenen sonucun alınmasını sağlaması planlanmaktadır. Yine de gelecekte insan testiküler dokusunda yapılacak ex-vivo çalışmaların mevcut klinik bulguları doğrulaması gerekmektedir.

Çeviri

Uzm. Dr. Fatih Hızlı, Dr. İsmail Selvi

Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Sperm kriyoprezervasyonu: Kriyo-hasar ve DNA fragmantasyonu ilişkisi

Dr. Bilge Özsait^{1,2}, Ar. Gör. Tuba Özcan³, Uzm. Bio. Gözde Köksal⁴, Prof. Dr. Nihan Erginel Ünaltuna²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ÜYTE Merkezi;

²İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı;

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı;

⁴Şişli Memorial Hastanesi, Yardımcı Üreme Teknikleri ve Üreme Genetiği Merkezi

Kriyoprezervasyon (dondurularak saklanma), hücrelerin kriyojenik sıcaklıklarda canlılık kapasitesini ve işlevselliğini kaybetmeden saklanmasını amaçlayan tekniktir. İnsanlarda sperm kriyoprezervasyonu, fertilitite kliniklerinde ve yardımla üreme teknikleri merkezlerinde yaygın olarak kullanılan güncel bir uygulama olarak tedavide yerini almıştır.

Sperm kriyoprezervasyonu, infertiliteye neden olabilecek cerrahi operasyonların varlığında, radyoterapi/kemoterapi gibi sitotoksik tedavi öncesinde, testis hasarına neden olabilecek otoimmün hastalıklar veya diyabet gibi malign olmayan bazı hastalıklarda spermilerin saklanarak fertilitenin korunması amacı ile kullanılabilir (1). Diğer yandan, bu teknik erkek infertilitesinin tedavisinde, özellikle azospermik hastalarda testis biyopsisi ya da epididimal aspirasyon ile elde edilen sperm saklanması, önemli bir yer tutmaktadır (1).

Bununla birlikte, kriyoprezervasyonun sperm yapısında ve işlevinde bir takım zararlı değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (2). Bu değişimler temel olarak, motilitenin azalması, morfolojik değişimlerin olması (3), membran bütünlüğü ve akışkanlığının kaybı (4), DNA fragmantasyonu (5) ve mitokondri fonksiyon kaybı (6) şeklinde özetlenebilir.

Sperm DNA bütünlüğü sadece genetik materyalin gelecek nesillere başarılı olarak aktarılmasında değil, fertilitasyonun düzgün bir şekilde gerçekleşmesi, kaliteli embriyo gelişimi ve gebeliğin sağlanması açısından da önem taşımaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, sperm DNA hasarının fertilitasyon potansiyeli (7), gebelik oranları ve canlı doğum oranları ile ters ilişkili olduğunu göstermektedir (8). Ek olarak, sperm DNA hasarının, yenidoğan anomali riskini ve çocukluk çağı kanser riskini arttırabildiği de öne sürülmüştür (9, 10).

Bu derleme kapsamında, kriyoprezervasyon tarafın-

dan tetiklenen hücresel hasarlar ve DNA hasarlarından, DNA hasarının tespit edilmesinde kullanılan güncel yöntemlerden ve sperm DNA hasarının klinik sonuçlarından bahsedilecektir.

Spermlerde kriyo-hasar

Kriyoprezervasyon işlemi temel olarak, kriyoprotektan ile dengelenme, soğutma, dondurma ve sıvı nitrojende -196°C'de saklama basamaklarından oluşmaktadır. Bu ısıda hücreler metabolik olarak etkin değildirlir ve canlılıklarını kaybetmeden uzun zaman boyunca saklanabilirler. Dondurulan hücrelerde kriyo-hasarın en aza indirgenmesi ve sağkalım oranlarının en yüksek olarak elde edilmesi için hücre tipine özel olarak kriyoprotektanlar ve dondurma koşulları kullanılmaktadır (1). Diğer hücre tipleri ile karşılaştırıldığında, sperm sitoplazmasındaki düşük su içeriği (yaklaşık %50) ve yüksek membran akışkanlığı nedeni ile kriyoprezervasyon hasarına karşı daha dirençli olduğu gösterilmiştir (5). Ancak, en uygun dondurma-çözme protokollerinin uygulanması sonrasında bile genelde çözme sonrasında %30-50 oranında motilite kaybı gözlenmektedir (5). Kriyoprezervasyonda hücre hasarının nedenleri, buz kristalleri kaynaklı yapısal hasarlar ve oksidatif stres ile ilişkili reaktif oksijen radikallerinden kaynaklanan hasarlar şeklinde özetlenebilir. Bununla birlikte, spermlerde en sık karşılaşılan kriyo-hasarlar membran hasarı, organel hasarı ve DNA bütünlüğünün bozulması (DNA fragmantasyonu) şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Mekanik etki ve membran hasarı

Kriyoprezervasyon sürecinde en önemli sorunlardan birisi suyun buza dönüşüm aşamasını içeren soğutma basamağında gözlenmektedir. Kontrolsüz soğutma ve de uygun olmayan çözme ısılarında meydana gelen hücre içi

ve hücre dışı buz kristalleri, mekanik etki ile hücre ve organel membranlarında yapısal hasara neden olarak işlev bozukluğuna yol açmaktadır (11). Bu durum, spermin canlılık ve fertilizasyon kapasitesinin azalmasına ve hareketlilik oranında düşüşe neden olmaktadır (1, 5).

Diğer yandan, soğutma basamağı membran lipidlerinde değişime ve iyon taşınmasından sorumlu olan membran-ıçi proteinlerin işlevinin bozulmasına da neden olabilmektedir (12). Olası bir soğutma hasarının, kolesterol ve fosfolipidten oluşan plazma membran yapısı ve bütünlüğünü değiştirebileceği gösterilmiştir (13). Örneğin, sperm plazma membranının karbondihdrattan zengin glikokaliks dış tabakası membran-ıçi protein ve lipidlere bağlanma özelliğine sahiptir. Bu tabakada karbohidrat zincirlerinin yapısında bir başkalaşım olduğunda, iyon taşınması, metabolizma ve fertilizasyon süreçlerinde işlev kaybı gözlemlenmektedir (14).

Buz kristalleri, plazma membranının yanı sıra organel membranlarında da hasara neden olabilmektedir. Mitokondriyel membranda bu tip bir mekanik hasar meydana geldiğinde oksidatif fosforilasyon da olumsuz etkilenmekte ve reaktif oksijen radikallerinin (ROS) hücre içerisine salınımı gerçekleşmektedir. Ek olarak, membran bütünlüğünde azalmanın, sperm DNA fragmentasyon oranları ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir (15).

Reaktif oksijen radikalleri ve kriyo-hasar

Düşük seviyelerdeki ROS'nin sperm işlevi için gerekli olduğu belirtilirken (16) yüksek seviyelerdeki ROS'nin işlevselliği olumsuz yönde etkilediği ve düşük canlılık oranları ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (17). Artmış ROS konsantrasyonu ile uyarılan peroksidatif hasarın, membran akışkanlığında değişim, aksonemal yapıda bozulma ve sperm plazma membran hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18).

Bununla birlikte, kriyoprezervasyonun spermdeki antioksidan etkinliğinde azalmaya neden olduğu ve spermelerin ROS hasarına karşı daha eğilimli hale geldiği öne sürülmektedir (19). Bu etkiyi araştırmak için yapılan çalışmaların bazılarında, kriyoprezervasyonun "bazı" örneklerde ROS oluşumuna neden olduğu ve hali hazırda ROS içeren örneklerde ise bu oranın yükseldiği öne sürülmüştür (4). Bununla birlikte, kriyoprezervasyon sonrasında ROS içeren örnekler içermeyenlerle karşılaştırıldığında motilite ve canlılık oranlarında anlamlı derecede azalma olduğu be-

lirlenmiştir (4). Benzer şekilde, infertil erkeklerde özellikle oligoastenozoospermi varlığında kriyo-hasarın daha fazla olduğu gözlenmiştir (12, 20). Ek olarak, soğutma sırasında 4°C'nin üzerinde insan spermi ve seminal lökositleri tarafından üretilen ROS'nin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle, dondurulmakta olan ve lökosit içeren semen örneklerinin DNA fragmentasyonu oluşumuna daha eğilimli olabileceği bildirilmiştir (21).

DNA hasarının nedenleri

İnsanlarda sperm DNA'sının çok büyük bir bölümü protaminlerle sıkı paketlenmiş haldedir ve bu yapı içerisindeki DNA spermin testis dokusundan transportu sırasında potansiyel zararlardan korunmaktadır. Sperm DNA'sını hasara yatkın hale getiren mekanizmalar arasında protamin eksikliği, oksidatif stres ve DNA tamir mekanizmasındaki yetersizlikler yer almaktadır (22).

Spermilerin sayılı miktarda tamir mekanizmasına sahip olmasına rağmen (23) iyi kalitedeki oositlerin sperm DNA hasarını belli bir oranda tamir etme kapasitesinin olduğu belirtilmiştir (24). Öte yandan, DNA fragmentasyon oranı çok yüksek olduğunda oosit tamir mekanizmasının da yetersiz kaldığı belirtilmektedir (24). Ancak, hangi tip DNA hasarının yardımcı üreme tekniklerinin başarısını olumsuz olarak etkilediği henüz bilinmemektedir.

Oksidatif stres, spermde DNA fragmentasyonunu potansiyel olarak uyarabilen temel mekanizmalardan birisidir (15). Somatik hücreler ile karşılaştırıldığında sperm hücrelerinin membranının özelliğinden dolayı oksidatif stres hasarına karşı açık olduğu belirtilmektedir (15). Bununla birlikte, çeşitli germ hücre ve myoblastoid hücre soyları ile kıyaslandığında insan sperminin nükleer ve mitokondriyel DNA'sının oksidatif strese karşı daha dayanıklı olduğu da öne sürülmüştür (9).

DNA fragmentasyonunun etiyolojisinin açıklanması amacı ile üzerinde çalışılan hücresel mekanizmalardan bir diğeri ise apoptozdur. Yakın zamanda yapılan araştırmalarda kriyoprezervasyon ve takiben çözme işleminin kaspaz aktivasyonuna neden olduğu ve bu mekanizma aracılığı ile apoptozun uyarıldığı belirlenmiştir. Öte yandan, kaspaz aktivasyonun membran hasarına yol açmasına rağmen DNA bütünlüğünün bozulması ile bir ilişkisi gösterilememiştir (25). Ek olarak, DNA hasarı ve sperm işlevselliğinin kaybında kaspazlardan çok oksidatif stresin daha etkin rol oynadığı belirtilmektedir (26).

DNA fragmentasyonunun belirlenmesinde kullanılan teknikler

Günümüzde, DNA fragmentasyonunun değerlendirilmesinde en sık olarak TUNEL (The Terminal Deoxynucleotidyl Transferase-Mediated Deoxyuridine (TdT) Triphosphate (dUTP) Nick End Labeling Assay), Tek Hücre Jel Elektrofrezisi (COMET), Sperm Kromatin Yapısı Tayini (SCSA) ve Sperm Kromatin Dağılımı (SCD) gibi çeşitli tekniklerden yararlanılmaktadır. Bu analizlerde DNA hasarının ölçümü doğrudan (TUNEL, COMET) ya da DNA denatürasyonunun uyarılması ile dolaylı olarak (SCSA, SCD) yapılmaktadır.

TUNEL yönteminde, DNA içerisindeki serbest uçlara terminal deoksinükleotidil transferaz (Tdt) enziminin katalize ettiği bir reaksiyonla floresans işaretli nükleotidler eklenmektedir. Değerlendirme, mikroskopik olarak ya da akım sitometrisi ile gerçekleştirilmektedir. Çok sayıda protokol ile uygulanabilir olması tekniğin kendi dezavantajını oluşturmaktadır ve çeşitli çalışmalarda çok farklı klinik eşikdeğerler öne sürülmüştür (15).

COMET analizinde, her bir spermdeki DNA iplik kırıklarının oranı ayrı olarak belirlenmektedir. Özet olarak, spermier elektroforetik ortama yüklenirler ve DNA fragmentleri sperm başının arka tarafına doğru göç ederken DNA fragmentasyon oranına bağlı bir yoğunlukta kuyruklu yıldız görüntüsü ortaya çıkar. Teknik ismini buradan almaktadır. COMET analizine bağlı olarak belirlenen eşikdeğerde erkek infertilitesi için sınır değeri %25 olarak belirlenmiştir (27). Oligozoospermik ve testiküler doku gibi az sayıda sperm hücresi içeren örneklerin de incelenebildiği bu analizin diğer teknikler ile karşılaştırıldığında daha hassas olduğu belirtilmektedir (23).

SCSA, asit ortamda DNA'nın denatüre olma yatkınlığını ölçen bir yöntemdir. Test prensibi, floresans işaretli normal DNA içeren ve Akridin Orange ile boyanan fragmente DNA içeren hücrelerin akım sitometrisine ayrıştırılması esasına dayanmaktadır. Değerlendirme, analiz sonucunda belirlenen DNA fragmentasyon indeksi (DFI)'ne göre yapılmaktadır. Ancak, bu teknik az sayıda hücre içeren örnekler için önerilmemektedir (15).

SCD analizinde (hale testi), nükleer proteinlerin uzaklaştırılmasının ardından sperm baş çevrelerindeki hale oluşumu değerlendirilmektedir. Normal DNA bütünlüğüne sahip spermier geniş haleler oluştururken oluşan halenin

küçüklüğü ya da yokluğu yoğun DNA fragmentasyonunu işaret etmektedir. SCD, diğer teknikler ile karşılaştırıldığında uygulaması daha basit ve masrafsız bir yöntemdir. Öte yandan, bu tekniğin uygulanması ile bir çalışmanın sonucunda DNA hasarı ve gebelik oranlarında azalma ile ilişki kurulmuş (28) olsa da büyük vaka sayısına sahip çalışmalarda dahi DNA hasarı ve yardımla üreme başarısı arasında bir ilişki sağlanamamıştır.

Diğer yandan, bu yöntemlerin hepsi hasarlı DNA'ya sahip sperm yüzdesinin değerlendirilmesi sürecinde sperm yıkımını (denatürasyon, lizis, fiksasyon ve/veya boyama) içeren aşamaları gerektirmektedir (22). Bu tekniklere alternatif olarak kullanılacak yaklaşımlardan birisi Raman spektroskopisi ve konfokal mikroskopun bir birleşimi olan Raman mikrospektroskopisidir. Canlı spermier üzerinde uygulanabilen bu yöntem, hücrenin bütünlüğüne zarar vermeden oksidatif DNA hasarlı spermier belli bir seviyeye kadar belirleme yeteneğine sahiptir (29). Bununla birlikte, klinik tanıda Raman mikrospektroskopisinin diğer tekniklere üstünlüğünü gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Yakın zamanda yapılan araştırmalarda, sperm DNA fragmentasyonunun değerlendirilmesinde moleküler genetik temelli tekniklerden de yararlanılmıştır. Bu tekniklere, Ligasyon Aracılı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (LM-PCR) (30) ve kantitatif PCR analizi (9) örnek olarak gösterilebilir.

Kriyoprezervasyon kaynaklı sperm dna hasarının klinik sonuçları

İnfertil bireylerin sperm örneklerinin fertil bireylere oranla daha yüksek düzeyde DNA fragmentasyonu içerdiği bilinmektedir (31). Ek olarak, canlı doğum oranlarını temel alan bir çalışmada açıklanamayan infertilite endikasyonu olan çiftlerin %80'inde DNA fragmentasyonu neden olarak gösterilmiştir (8). Değişik DNA fragmentasyon tayin yöntemleri ile farklı klinik eşik değerler elde edilmiş olsa da genel sonuç fertil bireyler ya da donör spermierle karşılaştırıldığında, infertil erkeklerin örneklerinde DNA hasar oranının anlamlı derecede yüksek olduğu yönündedir (8, 15, 27, 28). Testis dokusu DNA fragmentasyonu açısından araştırıldığında, nonobstrüktifazoospermik ve normal spermatogenez gözlenen dokular arasında DNA fragmentasyon oranının anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, DNA fragmentasyon oranları ile fertilizasyon ve gebelik oranları arasında bir ilişki gözlenmezken, embriyo simetrisi ve blastomer sayısı açısından

anamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (28).

Bununla birlikte, normal örnekler ile karşılaştırıldığında sperm kalitesi düşük olan örneklerde kriyoprezervasyon kaynaklı DNA hasarının ve hücre ölümüne yatkınlığın arttığı gözlenmiştir (21). Bu bulgu, membran hasarı olan ve anomalili spermilerin normal yapıdaki spermiler ile karşılaştırıldığında kriyoprezervasyon ve çözme süreçlerinden kaynaklanan stresi tolere edememesi ve süreç sonunda normal spermilerin sağkalım oranlarının daha yüksek olması ile açıklanabilir. Ek olarak, infertil erkeklerde dondurma sonrası sperm DNA hasarının daha yüksek olarak bulunmasının nedenlerinden birisi düşük kaliteli örneklerde sperm kromatin kondansasyon oranının daha düşük olması ile şeklinde açıklanmıştır (32).

Fertil erkeklerin semen ve hazırlanmış sperm örneklerinin taze ve dondurulmuş çözülmüş örnekleri karşılaştırıldığında DNA bütünlüğünde bir fark olmadığı belirtilmektedir (3). Ancak, aynı karşılaştırma infertil erkeklerde yapıldığında kriyoprezervasyon sonrasında semende %24 ve hazırlanmış spermde %40 oranında daha düşük DNA bütünlüğünün olduğu tespit edilmiştir (3). Diğer yandan, teratozoospermik örneklerde, kriyoprezervasyon kaynaklı DNA hasarına yatkınlık olduğunu belirten çalışmalar var olsa da (33) bu ilişkiyi gösteremeyen araştırmalar da bulunmaktadır (5). Teratozoospermi ve DNA hasarı arasındaki ilişki, anormal örneklerde ROS oranlarının yüksek olması açıklanabilir.

Diğer yandan, seminal plazmadan ayrılmadan dondurulan örneklerde çözme sonrasında daha yüksek motilite ve daha az oranda DNA hasarının olduğu gözlenmiştir. Bu durum, seminal plazmada bulunan antioksidan enzimlerin kriyo-hasarı indirgemesi şeklinde açıklanmaktadır (34). Bununla birlikte, yardımcı üreme teknikleri çerçevesinde sperm hazırlanması sırasında kullanılan işlemlerin de (örn. uzamış santrifüj zamanı) reaktif oksijen radikallerinin oranını arttırabildiği bilinmektedir (35). Bu sonuçlar ışığında, sperm konsantrasyonu, canlılık oranı ve lökosit sayısı uygun olduğu durumlarda sperm hazırlık yapılmadan seminal plazma ile dondurulması ROS'ne bağlı membran ve DNA hasarının indirgenmesi açısından daha uygun olarak görünmektedir.

Kaynaklar

1. Özsaıt B. Yardımla Üreme Tekniklerinde Sperm Kriyoprezervasyonu in: Delilbaşı L. (Ed), Klinik Embriyoloji Uygulamaları Atlası, Büyükharf Tıp Yayınları, 2010, Ankara (ISBN No:978-9944-5125-7-2)

Ek olarak, kriyoprezervasyondan sonra ilk olarak belirlenen hasarın yanı sıra spermilerin fertilizasyon işlemine kadar ilerleyen süre içerisindeki sağkalım oranları da önem taşımaktadır. Örneğin, dondurma-çözme işleminden sonra ilk 4 saatte DNA hasarının arttığı gözlenmiş ve bu nedenle de çözülen sperm bir an önce kullanılması gerektiği öne sürülmüştür (36).

Özet olarak, kriyoprezervasyonun kesin olarak DNA hasarına neden olup olmadığı ya da hasar miktarı konusunda henüz kesin bir fikir birliğine varılmamıştır. Di Santo ve arkadaşlarının (37) da özetlediği gibi kriyoprezervasyonun DNA hasarı üzerine etkisini araştıran çalışmalar sonuçlarına göre üç farklı gruba ayrılmaktadır. Çalışmaların büyük bir kısmı kriyoprezervasyonun DNA hasarına neden olduğunu savunurken (38, 39), bir kısım araştırmacı ise bu sonuçların eşlik eden faktörlerle bağlantılı olduğunu göstermişlerdir (33, 34). Diğer bir grup araştırmacı ise kriyoprezervasyonun DNA hasarına neden olmadığını öne sürmektedir (40, 41). Bununla birlikte, DNA hasarının kriyoprezervasyon tekniği ile değil taze örnekteki DNA fragmentasyon oranı ile ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar da bulunmaktadır (2). Bu çalışmalar incelendiğinde, sonuç farklılığın olası sebepleri şu şekilde sıralanabilir:

- Çalışma gruplarındaki örnek sayılarının farklılığı
- Dondurma ve çözme prosedürlerinin farklılığı
- DNA bütünlüğünün belirlenmesinde kullanılan genetik testlerin farklılığı
- Dondurma öncesi kullanılan sperm hazırlama tekniklerinin farklılığı

Sonuç

Kriyoprezervasyon son yıllarda üzerinde en fazla çalışılan konular arasında yer almaktadır. Yapılan araştırmaların hepsinde kriyoprezervasyon ve DNA fragmentasyonu arasında kesin bir ilişki gösterilmiş olmasa da, genel olarak normal örnekler ile karşılaştırıldığında sperm kalitesi düşük olan örneklerin kriyoprezervasyon kaynaklı DNA hasarı ve hücre ölümüne yatkınlığının arttığı gözlenmiştir (5,21). Kriyoprezervasyon-çözme işleminin insan sperminde DNA hasarına yol açtığı halen tartışılmakla beraber bu teknik yardımcı üreme tekniklerinde önemini korumaktadır.

2. Thomson LK, Fleming SD, Schulke L, Barone K, Zieschang JA, Clark AM. The DNA integrity of cryopreserved spermatozoa separated for use in assisted reproductive technology is unaffected by the type of cryopro-

- tectant used but is related to the DNA integrity of the fresh separated preparation. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):991-1001.
3. Donnelly ET, Steele EK, McClure N, Lewis SE. Assessment of DNA integrity and morphology of ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men before and after cryopreservation. *Hum Reprod*. 2001;Jun;16(6):1191-9.
 4. Mazzilli F, Rossi T, Sabatini L, Pulcinelli FM, Rapone S, Dondero F, et al. Human Sperm Cryopreservation and reactive oxygen species (ROS) production. *Acta Eur Fertil*. 1995;26:145-8.
 5. Paoli D, Lombardo F, Lenzi A, Gandini L. Sperm Cryopreservation: Effects on Chromatin Structure. In *Advances in Experimental Medicine and Biology 791: Genetic Damage in Human Spermatozoa* Eds: Baldi E, Muratori M. Springer, New York, 2014
 6. O'Connell M, McClure N, Lewis SEM. The effect of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. *Human Reprod*. 2002;17:704-9.
 7. Twigg J, Fulton N, Gomez E, Irvine DS, Aitken RJ. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of the human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Human Reprod*. 1998;13:1429-36.
 8. Simon L, Proutski I, Stevenson M, Jennings D, McManus J, Lutton D, Lewis SE. Sperm DNA damage has negative association with live birth rates after IVF. *Reprod Biomed Online* 2013; 26:68-78.
 9. Sawyer DE, Mercer BG, Wiklendt AM, Aitken RJ. Quantitative of gene-specific DNA damage in human spermatozoa. *Mutation Research* 2003 May;529:21-34.
 10. Sorahan T, McKinney PA, Mann JR, Lancashire RJ, Stiller CA, Birch JM, Dodd HE, Cartwright RA. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the interregional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). *Br J Cancer* 2001;84:141-6.
 11. Nallella KP, Sharma RK, Allamaneni SS, Aziz N, Agarwal A. Cryopreservation of human spermatozoa: comparison of two cryopreservation methods and three cryoprotectants. *Fertil Steril* 2004 Oct;82(4):913-8.
 12. Oehninger S, Duru NK, Srisombut C, Morshedi M. Assessment of sperm cryodamage and strategies to improve outcome. *Mol Cell Endocrinol* 2000;27(169):3-10.
 13. Giraud MN, Motta C, Boucher D, Grizard G. Membrane fluidity predicts the outcome of cryopreservation of human spermatozoa. *Human Reprod*. 2000;15(10): 2160-64.
 14. Benoff S. Carbohydrates and fertilization: an overview. *Molecular Human Reprod*. 1997;3(7):599-637.
 15. Lewis SEM. Sperm DNA fragmentation and base oxidation. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology 791: Genetic Damage in Human Spermatozoa* Eds: Baldi E, Muratori M. Springer, New York, 2014
 16. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril*. 2003 Apr;79(4):829-43.
 17. Aitken RJ, Baker MA. Reactive oxygen species generation by human spermatozoa: a continuing enigma. *Int J Androl*. 2002 Aug;25(4):191-4.
 18. Saleh RA and Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice. *Journal of Andrology*. 2002;23(6):737-752.
 19. Lasso JL, Noiles EE, Alvarez JG, Storey BT. Mechanism of superoxide dismutase loss from human sperm cells during cryopreservation. *Journal of Andrology*. 1994; 15(3): 255-65.
 20. Donnelly ET, Steele KE, McClure N, Lewis SEM. Assessment of DNA integrity and morphology of ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men before and after cryopreservation. *Human Reprod*. 2001;16:1191-9.
 21. Said TM, Gaglani A, Agarwal A. Implication of apoptosis in sperm cryoinjury. *Reproductive BioMedicine Online*. 2010;21(4):456-462.
 22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical utility of sperm DNA integrity testing. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S35-7.
 23. Simon L, Brunborg G, Stevenson M, Lutton D, McManus J, Lewis SE. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome. *Hum Reprod* 2010;25(7):1594-1608.
 24. Meseguer M, Santiso R, Garrido N, Garcia-Herrero S, Remohí J, Fernandez JL. Effect of sperm DNA fragmentation on pregnancy outcome depends on oocyte quality. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):124-8.
 25. Duru NK, Morshedi MS, Schuffner A, Oehninger S. Cryopreservation thawing of fractionated human spermatozoa is associated with membrane phosphatidylserine externalization and not DNA fragmentation. *Journal of Andrology*. 2001;22(4):646-651.
 26. Thomson LK, Fleming SD, Aitken RJ, De Jullis GN, Zieschang JA, Clark AM. Cryopreservation-induced human sperm DNA damage is predominantly mediated by oxidative stress rather than apoptosis. *Hum Reprod*. 2009 Sep;24(9):2061-70.
 27. Simon L, Lutton D, McManus J, Lewis SE. Sperm DNA damage measured by alkaline Comet assay as an independent predictor of male infertility and in vitro fertilization success. *Fertil Steril* 2011;95:665-657.
 28. Meseguer M, Santiso R, Garrido N, Gil-Salom M, Remohí J, Fernandez JL. Sperm DNA fragmentation levels in testicular sperm samples from azoospermic males as assessed by the sperm chromatin dispersion (SCD) test. *Fertil Steril* 2009;92:1638-1645.
 29. Sánchez V, Redmann K, Wistuba J, Wübbeling F, Burger M, Oldenhof H, Wolkers WF, Kliesch S, Schlatt S, Mallidis C. Oxidative DNA damage in human sperm can be detected by Raman Microspectroscopy. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1124-9.
 30. Lim JJ, Lee JI, Kim DH, Song SH, Kim HJ, Lee WS, Lee DR. DNA fragmentation of human sperm can be detected by ligation-mediated real-time polymerase chain reaction. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1564-71.
 31. Sun JG, Jurisicova A, Casper RF. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. *Biol Reprod* 1997;56(3):602-607.
 32. Bianchi PG, Manicardi GC, Bizzaro D, Bianchi U, Sakkas D. Effect of deoxyribonucleic acid protamination on fluorochrome staining and in situ nick-translation of murine and human mature spermatozoa. *Biol Reprod* 1993;49(5):1083-1088.
 33. Kalthur G, Adiga SK, Upadhyaya D, Rao S, Kumar P. Effect of cryopreservation on sperm DNA integrity in patients with teratosperm. *Fertil Steril* 2008;89(6): 1723-1727.
 34. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil Steril*.2001;76(5):892-900.
 35. Toro E, Fernández S, Colomar A, Casanovas A, Alvarez JG, López-Teijón M, Velilla E. Processing of semen can result in increased sperm DNA fragmentation. *Fertil Steril* 2009;92:2109-2112.
 36. Gosálvez J, Cortés-Gutiérrez E, López-Fernández C, Fernández JL, Caballero P, Nuñez R. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation dynamics in fertile donors. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):170-3.
 37. Di Santo M, Tarozzi N, Nadalini M, Borini A. Human Sperm Cryopreservation: Update on Techniques, Effect on DNA Integrity, and Implications for ART. *Adv Urol*. 2012;2012:854837
 38. Spanò M, Cordelli E, Leter G, Lombardo F, Lenzi A, Gandini L. Nuclear chromatin variations in human spermatozoa undergoing swim-up and cryopreservation evaluated by the flow cytometric sperm chromatin structure assay. *Molecular Human Reprod*. 1999;5(1):29-37.
 39. de Paula TS, Bertolla RP, Spaine DM, Cunha MA, Schor N, Cedenho AP. Effect of cryopreservation on sperm apoptotic deoxyribonucleic acid fragmentation in patients with oligozoospermia. *Fertil Steril*. 2006;86(3):597-600.
 40. Isachenko E, Isachenko V, Katkov II, Rahimi G, Schöndorf T, Mallmann P, Dessole S, Nawroth F. DNA integrity and motility of human spermatozoa after standard slow freezing versus cryoprotectant-free vitrification. *Human Reprod*. 2004;19(4):932-39.
 41. Paasch U, Sharma RK, Gupta AK, Grunewald S, Mascha EJ, Thomas AJ Jr, Glander HJ, Agarwal A. Cryopreservation and thawing is associated with varying extent of activation of apoptotic machinery in subsets of ejaculated human spermatozoa. *Biology of Reprod*. 2004;71(6):1828-1837.

Sperm deoksiribonükleik asit fragmentasyonunun in vitro fertilizasyon/ intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonrası gebelik ve düşük üzerine etkisinin olup olmadığı: Sistematik bir gözden geçirme ve metaanaliz

Jing Z, Qiong Z, Yonggang W, Yanping L.
Fertility and Sterility 2014; 102(4): 998-1005

Sperm DNA hasarının yüksek olduğu durumlarda, konvansiyonel semen analizi normal semen parametrelerini gösterebildiğinden, fertilité ve sperm fonksiyonu değerlendirilmesinde rölatif olarak düşük prediktif değere sahiptir. Sperm DNA bütünlüğü, normal fertilizasyon ve embriyo gelişiminin önemli belirleyicilerinden olduğundan bir çok çalışma, spermdeki yüksek DNA hasarı ve yardımcı üreme teknolojilerinin sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Fertilité için bir biyo-belirteç olarak yüksek sperm DNA hasarının, fertilizasyonda bozulma, implantasyon öncesinde embriyo gelişmesinde bozulma, düşük ve çocukta doğum defektleri gibi çok sayıda üreme süreçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, literatürün meta analizi yoluyla sperm DNA hasarının IVF/ICSI sonrasındaki gebelik ve düşük üzerine etkisinin olup olmadığı; MEDLINE, Google akademik ve Cochrane veritabanı kullanılarak literatür araştırması şeklinde yapılmıştır. Sperm DNA hasarının, IVF/ICSI sonrası gebelik ve düşük üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar dahil edilmiştir. Gebelikle ve düşükle ilgili 14 çalışma (2756 çift, 965 gebelik) analiz edilmiştir. Yüksek DNA hasarı olan hastalarda düşük DNA hasarı olanlara kıyasla gebelik oranı düşük bulunmuştur. Meta analizin sonunda, yüksek sperm DNA hasarı olan hastalarda düşük oranlarının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Sperm DNA hasarının, IVF sonrası gebelik oranlarına etkisi değerlendirildiğinde ise, yüksek DNA hasarı olanlarda düşük DNA hasarı olanlara kıyasla gebelikte anlamlı azalma saptanmıştır. ICSI'de ise, yüksek DNA hasarı olan hastalarda düşük DNA hasarı olanlara kıyasla gebelikte anlamlı bir azalma bulunmamıştır. Sperm DNA hasarının ICSI sonrasında anlamlı olarak artmış düşük oranına işaret ettiği saptanırken, IVF sonrasında ise yüksek sperm DNA hasarının düşük üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Sperm DNA fragmentasyonunun gebelik üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, TUNEL yöntemi ile yüksek sperm DNA hasarı olanlarda anlamlı olarak düşük gebelik oranlarına işaret edilmiştir, Comet assay ve akrinin turuncusu ile test edildiğinde ise sperm DNA

fragmentasyonu ile gebelik oranı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Bir çalışmada, ICSI döngüleri ya da IVF döngülerinden sonra sperm DNA hasarının etkisi de analiz edilmiştir. IVF döngülerinden sonra yüksek DNA hasarı olduğunda gebelikte anlamlı bir azalma gözlenmiştir, oysa ICSI döngülerinden sonra gebelik üzerinde böyle bir etki görülmemiştir. Düşüğün etkisi değerlendirilirken, ICSI döngülerinden sonra yüksek DNA hasarıyla birlikte düşük anlamlı olarak artmış bulunmuştur, ancak IVF döngülerinden sonra böyle bir etki bulunmamıştır (ICSI yapılırken normal morfolojide olan sperm seçilmiştir). Bu çalışmada ayrıca, sperm DNA bütünlüğünü test eden farklı tekniklerle ölçülen sperm DNA hasarının sonuç üzerine etkisi de değerlendirilmiştir. TUNEL ile ölçülen sperm DNA fragmentasyonunun üç alt grubunda gebeliğe anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Sperm chromatin structure assay (SCSA) ve Comet ile akrinin turuncusunun kombinasyonunda ise böyle bir etkinin olmadığı gözlenmiştir. Sperm DNA fragmentasyonu ile düşük arasındaki ilişki analiz edildiğinde ise alt grupların hepsinde sperm DNA fragmentasyonunun düşük üzerinde anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Bu çelişkinin, metodolojideki farklılıklara (DNA testleri içinde ve arasında), testlerin duyarlılığına ya da her bir test ile ölçülen DNA hasarının spesifik tiplerine ve hasta gruplarına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmalarda sonuç olarak, sperm DNA hasarının IVF/ICSI sonrasında klinik sonuca (gebelik/düşük) olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. ICSI için sperm seçmeyi; hialuronik asit ya da diğer zona pellusida reseptörleri gibi matürasyon belirteçleri ile ve/veya yeni invazif olmayan tekniklerle seçmenin, DNA'sı hasar görmüş olan sperm döllenenmesini önlemeye yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür.

Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Ali Çift¹, Prof. Dr. Sefa Resim²

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,

Tıp Fakültesi Üroloji AD

Cinsel perhizin semen total antioksidan kapasitesi ve sperm membran lipid peroksidasyonu üzerine etkisi

Marshburn P, Giddings A, Causby S, Matthews M, Rebecca S. et al.
Fertility and Sterility Vol. 102, No. 3, September 2014 705-710

Erkek faktörlü infertilitesi olan çiftlerde, ovulasyon indüksiyonlu intrauterin inseminasyon (IUI), zamanlanmış cinsel ilişki ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek siklüs doğurganlığı sağlamaktadır. Vaz deferens ve epididimin kuyruğundaki sperm hücreleri, maruz kalınan zamanın süresi ile orantılı olarak sperm fonksiyonunu bozabilecek ejakülasyon öncesi veya sonrası zararlı bir seminal mikroortama maruz kalabilmektedir. Epididimal spermatozoa, DNA yoğunlaşması için disülfid köprüsü oluşturmaya yetecek düzeyde reaktif oksijen ürünlerine (ROS) ihtiyaç duymaktadır, ancak aşırı ROS, fertilizasyon potansiyelini olumsuz olarak etkilemek suretiyle spermatozoa'da oksidatif hasara yol açabilmektedir. Matür spermatozoa ROS hasarına özellikle duyarlıdır, çünkü sitozolik organellerinin kaybına sekonder olarak, transkripsiyonel aktiviteyle oksidatif soruna yanıt verememekte ve de spermin dış membranı oksidatif hasara oldukça duyarlıdır. Aşırı ROS üretimi seminal mikro-ortamdaki ölü spermatozoa ve lökositlerden oluşabilmektedir. Semen-deki ROS ve/veya yetersiz anti-oksidan savunma sistemi, sperm hasarına yol açabilmekte ve erkek faktörlü infertilitenin önemli bir sebebi olarak etki edebilmektedir. İnsan spermatozoası üzerine oksidatif stresin potansiyel zararlı etkileri; lipid peroksidasyonu (LPO) aracılığıyla sperm membranlarına hasar, serbest radikal saldırısına sperm DNA'sının hassasiyeti veya sperm protein hasarı şeklindedir. Teorik olarak, seminal sıvıdaki artmış antioksidan kapasite, süperoksid serbest radikallerini nötralize edebilmekte ve sperm hasarını hafifletebilmektedir. Dolayısıyla, Ejakülasyon sıklığını arttırmanın; zararlı reaktif oksijen ürünlerine spermatozoal maruziyeti azaltabileceği, böylelikle sperm canlılığının ve fonksiyonunun düzelebileceği vurgulanmaktadır.

Bu hipotezi test etmek için bu çalışmada, kısa cinsel perhiz süresinin semenin total antioksidan kapasitesini veya sperm membranının lipid peroksidasyonunu etkile-

yip etkilemediği araştırılmış. IUI yapılması planlanan infertil çiftlerden 40 erkekte çalışma gerçekleştirilmiş. Semen analizi, peroksidaz boyaması ve seminal total antioksidan kapasite (TAK) ve sperm membranı LPO ölçüm işlemleri yapılmış. Cinsel perhiz protokolüne uymama, hacmi 2 cc'den düşük örnek, sigara içimi, varikosel varlığı, vazektomi reversal operasyon öyküsü, destekleyici tedavi alımı öyküsü (vitamin E ya da C, koenzim Q, taurin ya da glutatyon) ya da son 6 ay içinde genital enfeksiyon öyküsü olanlar çalışma dışı bırakılmış. Bu çalışmada, cinsel perhiz süresini 4 günden 1 güne indirmenin; seminal TAK'ı arttırırken, LPO'da tespit edilebilir değişiklik yapmadığı gösterilmiş. Cinsel perhiz süresinin kısaltılması sonrası aşılama ile verilen daha düşük motil sperm sayılarına rağmen IUI sonrası gebelik oranlarının neden daha yüksek olduğu, cinsel perhiz süresinin kısaltılmasıyla ROS'un da azalmasıyla açıklanmıştır.

Epididim kaudası / vaz deferens mikroortamında zararlı ROS düzeyinin yüksek olup olmadığını belirlemek önemli olduğu, yüksek ise ejakülasyondan sonra sperm antioksidanlar ve/veya ROS temizleyiciler (scavenger) içeren aksesuar bez salgıları ile maruz kalıncaya kadar spermin korunmadığı ileri sürülmüş. Bu durumda, sperm kalitesindeki artışın, ancak ejakülasyondan sonra ve sperm seminal plazmadan ayrılıncaya kadar oksidatif stresin etkilerini yavaşlatmak ya da tersine çevirmekle mümkün olabileceği iddia edilmiş. Agarwal, erkek faktörlü infertilitenin yüksek düzeylerde ROS ile ilişkili olduğunu ve sperm DNA fragmentasyonunun, daha uzun cinsel perhiz süreleriyle arttığına ve bunun da sperm hücresinin epididimin kaudası ya da vaz deferens içinde ne kadar uzun süre kalırsa DNA'sının bozulması olasılığının da o kadar yüksek olacağını ileri sürmüştü. Başka bir çalışmada ise, sperm DNA fragmentasyonunun derecesinin 1, 3, 5 ve 8 günlük cinsel perhizin ardından değişmediği vurgulanmış. Sunulan bu çalışmada, kısa cinsel perhiz sürelerinin ROS hasarından

koruyarak daha az sayıda hareketli sperm üretilmesine yol açsa bile sperm kalitesini artırabileceği belirtilmiş. Elde edilen bulgular, IUI öncesinde optimum bir IUI periyodu tanımlamaya yardımcı olmakta ve IVF için oosit inseminasyonu öncesinde 1 ya da 2 günlük bir cinsel perhizi önermek için gerekçe sağlamakta olduğu iddia edilmektedir.

Sonuç olarak; daha yüksek IUI başarı şansının, motil sperm sayısından ziyade, kısaltılmış cinsel perhiz süresini takiben sperm kalitesindeki düzelmelerin öncülüğü ile uyumlu olduğu ileri sürülmüş. Böylelikle, yardımcı üreme

döngülerinde konsepsiyon şansının artacağı ve elde edilen yüksek seminal TAK'ın, LPO'dan bağımsız bir mekanizma ile oksidatif stres ile uyarılan sperm hasarını azaltabileceği sonucuna varılmıştır.

Çeviri

Yrd. Dr. Can Benlioğlu¹, Prof. Dr. Sefa Resim²

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD

Sigaranın insan sperminde histonun protamine anormal dönüşümüyle ilişkilendirilmesi

Bolan Yu, et al.

Fertility and Sterility, Jan 2014

Sigara kullanımı erkek infertilitesi için önemli bir risk faktörüdür. Yüksek konsantrasyonda serbest radikal içeren sigara dumanı plazma membranındaki yüksek çoklu doymamış yağ asidi konsantrasyonu nedeniyle spermatozoaya daha fazla oksidatif hasar vermektedir.

Protaminler matür spermde en fazla bulunan nükleoproteindir. İnsanlarda SP1 ve SP2 olarak iki tipi bulunur. Bu proteinler yüksek arginin ve sistein içeriğiyle insan somatik hücrelerine göre sperm DNA sının daha sıkı paketlenmesini sağlarlar. Histon transizyonu ve protamin ekspresyonu bozuklukları insanda erkek infertilite sebebi olarak gösterilmiştir. İnsan sperminde histon-protamin değişim oranı yaklaşık % 85 tamamlanmış ve SP1:SP2 oranı 1:1'dir. İnferertil erkeklerde ise histondan protamine değişim oranında artış bildirilmiştir. Ayrıca anormal SP1/SP2 oranlarının sperm konsantrasyonu, motilite ve morfolojisine olumsuz etkileri mevcuttur. Bu çalışmada ise sigaranın sperm kalitesine ve matür spermdeki histon transizyonuna etkisi araştırılmıştır.

On yıldan fazladır günde ≥ 1 paket ve ya 5 yıldan fazladır günde 2 paket sigara kullanan ve hiç sigara kullanmamış kişiler karşılaştırılmıştır. Tüm vakalara fizik muayene ve en az iki kez semen analizi yapılmıştır. Sperm kalitesini etkileyebilecek bir hastalığa sahip ya da farklı bir patolojiye ya da bilinen genetik bir bozukluğa bağlı azospermi, ciddi oligozoospermi, hematospermi, lökospermi ya da nekrozoospermi mevcut hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 147 ağır sigara kullanımı olan kişi ve 175 sigara kullanmayan kişi dahil edilmiştir. Semen örnekleri 2-7 gün cinsel perhiz sonrası mastürbasyonla elde edildi. Semen hacmi, pH, sperm konsantrasyonu, canlılık ve hareketlilik, bilgisayar destekli semen analizi Dünya Sağlık Örgütü kılavuzlarına göre analiz edildi. Histondan protamine değişim her örnekten bir parça alınarak hemen analiz edildi. Örneğin diğer kısmı ise santrifüje edilerek seminal plazma ve hücreler ayrıldı. Seminal plazma kotinin düzeyi ELISA

ile saptandı. Total RNA RNeasy Plus Universal Mini Kit (Qiagen) ile izole edildi. Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile RNA dan c DNA elde edildi ve GAPDH, SP1 ve SP2 genleri elde edildi. Histon—protamin oranı Nucleoprotein Transition Test Kit i ile ölçüldü. Anilin mavisi ile boyanma anormal histondan protamine transizyonu göstermekteydi. Serum kotinin düzeyleri ağır sigara kullanan grupta 203 ng/ml, sigara içmeyen grupta 5 ng/ml idi ($p < 0,01$). Sperm sayıları ağır sigara kullanan grupta anlamlı düşük iken ($p < 0,05$), sperm konsantrasyonu, semen hacmi, sperm motilitesi ve vitalitesinde anlamlı fark bulunmadı. Sperm nükleer histon-protamin transizyonu anilin mavisıyla boyama ile gösterildi. Ağır sigara kullanan grupta histon-protamin transizyonu anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,01$). Bunun yanında iki grupta da astenozoospermik ve oligoastenozoospermik hastalarda histon protamin transizyonu anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). Düşük sperm motilitesi ya da düşük sperm konsantrasyonu olan sigara içen grupta histon-protamin transizyonu oranı anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,01$) tüm normozoospermik hastalarda sigara içen grupta anormal histon-protamin oranı anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Histon-protamin transizyon oranı ile sperm parametreleri ve seminal kotinin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu. Pilot çalışmada TM3 hücrelerindeki antioksidan gen ekspresyonunun CSC stimülasyonundan etkilenebileceği gösterildi. (yayınlanmamış data). 10mc/ml CSC'ye maruz kalan TM3 hücrelerinde SP1 mRNA'nın SP2 mRNA ya oranı anlamlı yüksek bulundu, 0,1 mc/ml CSC'ye maruz kalanlarda anlamlı fark saptanmadı.

Ağır sigara kullanan ve sigara kullanmayan gruplar arasında histon-protamin transizyon oranı farkı sigara kullanımı ve defektif spermatogenezisin anormal histon-protamin transizyonunu ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Bu çalışma aynı zamanda normozoospermik ağır sigara kullanımı olan olgularda da histon-pro-

tamin transizyon oranlarında artış olduğunu göstermiştir. Sigaranın indüklediği protamin anomalilerinde moleküler mekanizma henüz net değildir. Çalışmamızın sonuçlarına göre sigara mRNA düzeyleri üzerinden protamin sentezini artırıyor görünmektedir. Benzer sonuçlara önceki çalışmalarda da ulaşılmıştır.

Bu çalışmada sigara kullanımının ve defektif semen ka-

litesinin histon-protamin transizyon oranı ile güçlü ilişkili olduğu ve sigaranın protamin mRNA transkripsiyonunu artırdığı ve histon transizyonunu tetiklediği gösterilmiştir.

Çeviri

Prof. Dr. Barış Altay, Dr. Mehmet Şahin

Ege Üniversitesi Hastanesi Üroloji ABD

46,xx testiküler bozukluk

Doç. Dr. Tahsin Turunç

Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği

Giriş

46,XX testiküler bozukluk, 46,XX karyotipine sahip erkeklerde görülen normal genital yapıdan ambiguus genitelyaya kadar uzanabilen genital yapı ile karakterize bir rahatsızlıktır. 46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerin çoğu puberte sonrası normal pubik kıllanma ve normal penis boyuna sahip olmalarına rağmen bu bireylerde jinekometri, küçük testisler ve azospermiye bağlı sterilite bulunur (1). Bu genetik yapıya sahip olanların daha az bir kısmı ise ambiguus genitale ile doğmaktadır (2). Bu bireyler toplumda erkek olarak yetiştirilmektedirler. Hastalar daha çok infertilite ile ilgili genetik testler yapılırken tesadüfen saptanırlar. Testiküler yetmezliğe bağlı serum testosteron düzeyi genellikle düşüktür ve hastalara testosteron replasmanı yapmak gerekmektedir (3).

Terminoloji

46,XX testiküler bozukluk, ilk olarak de la Chapelle ve arkadaşları tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır (4). Bu bozukluk, bazı çalışmalarda 'De La Chapelle Sendromu' yani 'XX Erkek Sendromu' olarak da tanımlanmıştır. 46,XX testiküler bozukluğu olan hastalar genellikle sporadik tespit edilmelerine rağmen (5) familial geçişi olan vakalarda saptanmıştır (6, 7). İnterseksüalite yönetimi konusunda Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği ve Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu himayesinde 2005 yılının ekim ayında düzenlenen uluslararası multidisipliner bir uzlaşma toplantısında "46,XX erkek sendromu"nun adı "46,XX testiküler bozukluk" olarak değiştirilmiştir (8).

Prevelans

46,XX testiküler bozukluğunun prevelansı, yaklaşık 1/20.000-25.000 erkek doğumdur (2, 9).

Etiyopatogenez

46,XX testiküler bozukluğu olan hastalarda etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Buna rağmen etiyolojide farklı mekanizmalar suçlanmaktadır. Bunlar arasında en sık kabul edilen etiyolojik mekanizma Y kromozomunun bir parçasının X kromozomuna translokasyonudur. Bu teoriye göre bu hastaların erkek fenotipinde olmalarına rağmen 46 XX kromozomlarına sahip olmalarının nedeni hücre bölünmesi esnasındaki hataya bağlıdır. Yani, bu cinsiyet kromozomlarının oluşumundan sorumlu olan mayoz bölünme esnasında X ve Y kromozomunun bazı parçaları arasında karşılıklı değişimler olmaktadır. Cinsiyeti belirleyici genin (SRY) Y kromozomunun kısa kolunun distal parçası üzerinde TDF (testis tayin eden faktör) bölgesine yerleşmiş olduğu bilinmektedir (10). Y kromozomunda TDF'yi içeren parçanın X kromozomuna geçmesiyle (translokasyon), aslında 46,XX olan fakat X kromozomlarından birinde SRY geni olan ve bu nedenle erkek fenotipinde gelişen bireyler ortaya çıkmaktadır.

Etiyolojide öne sürülen bir başka teoriye göre SRY negatif olan bireylerdeki Y mozaizmi ve tarif edilememiş genlerdeki mutasyonun da bu hastalığa yol açabileceği şeklindedir. Üçüncü teoriye göre testis farklılaşmasını sağlayan genlerdeki X bağımlı mutasyon/overekspresyon ya da otozomal genlerdeki (sertoli hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan SOX-9 geni gibi) mutasyon/overekspresyonun bu rahatsızlığa yol açtığı şeklindedir (1). Ek olarak, günümüzde testiküler farklılaşmada majör regülatör gen olarak SRY geni kabul edilse bile bu yolda çok daha fazla sayıda genin de görev aldığı unutulmamalıdır (1). Bu genlerden biri olan SOX-9 geninin SRY gibi testis farklılaşmasında görev aldığı bilinmektedir ve bu genin duplikasyonunun SRY negatif 46,XX testiküler bozukluğa yol açtığı

Tablo 1. 46,XX testiküler bozukluğunda kullanılan moleküler genetik testler

Gen Sembolü	SRY genini saptamada kullanılan test metodu	Erkek Genital sistemi	
		Normal	Ambiguus
SRY	FISH ya da PCR amplifikasyonu	%80	%20

gösterilmiştir. Ayrıca bu genin duplikasyonu ve triplikasyonu ile SOX-3 geninin duplikasyonunun da aynı şekilde SRY negatif 46,XX testiküler bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir (11, 12, 13).

Tanı

Hastalığın tanısı endokrinolojik ve sitogenetik testler ile klinik bulgulara göre konulmaktadır. Bu bozukluğun yetişkinlerdeki tanısı mevcut normal cinsiyet gelişimi nedeniyle zordur. Vakaların çoğunda tanı infertilite nedeniyle rutin genetik testler yapılırken tesadüfen konulmaktadır (9, 14, 15, 16, 17).

Endokrinolojik tanı

Endokrinolojik testlerde testiküler yetmezliğe sekonder gelişen hipergonadotropik hipogonadizm sık görülür (18). Bu bireylerin pubertedeki serum testosteron seviyeleri normal olmasına rağmen erişkin çağda testosteron sentezi bozulmaktadır. Aşağıdaki endokrinolojik sonuçlar göze çarpar;

- Serum FSH ve LH konsantrasyonları normalden daha yüksektir.
- Serum testosteron konsantrasyonu genellikle azalmıştır, erişkinlerde testosteron düzeyi genellikle 300 ng/dL'nin altındadır.
- İnsan koryonik gonadotropin (hCG) stimülasyon testi yapıldığında testosteron cevabının yetersiz olduğu görülür ya da hCG enjeksiyonundan sonra serum testosteron konsantrasyonu hiç yükselmez.
- GnRH stimülasyon testine normal FSH ve LH yanıtı gözlenir (19).

Bir çalışmada, bu hastalardaki ambiguus genitale derecesinin erken infantil dönemde gonadotropinlere testosteron cevabındaki yetersizlik ile ilgili olduğu öne sürülmüş, dolayısıyla ambiguus genitalyası olan XX erkeklerde testosteron üretim defekti olduğu bildirilmiştir (20).

Sitogenetik tanı

Rutin sitogenetik çalışmalarda 550. bant düzeyinde

46,XX karyotipi saptanır. SRY, yani Y kromozomundaki seks belirleyici alanı kodlayan gen 46,XX testiküler yetmezlikteki en önemli gen olarak bilinir. 46,XX testiküler yetmezlikli hastaların yaklaşık %80'inde FISH ya da PCR amplifikasyonu yöntemleri ile SRY'nin pozitif olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde ise SRY negatiftir (21, 22). SRY pozitif olan 46,XX testiküler bozukluk genellikle kalıtsal değildir. SRY negatif testiküler bozukluğu olan bireylerde ise kalıtsaldır. Bu bireylerin çoğunda ambiguus genitale bulunur (1, 23).

Moleküler Genetik Testler

- **FISH (fluorescence in situ hybridization):** 46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerin yaklaşık %80'inde, ticari olarak üretilmiş ve SRY'ye spesifik olan FISH probu ile X kromozomunda lokalize olan SRY geni tespit edilir (SRY pozitif 46,XX testiküler bozukluk).
- **PCR amplifikasyonu:** Eğer FISH probu SRY genini göstermede yetersiz kalırsa PCR amplifikasyonu kullanılabilir. PCR daha sıklıkla X kromozomuna transloke olan küçük Y kromozomu parçasını gösterir ve XX-SRY pozitif/XX-SRY negatif mozaik bireylerdeki Y kromozomu materyalini gösterir (19) (Tablo 1).

Prenatal tanı: Gebelikte, bebekte SRY pozitif 46,XX testiküler bozukluk olma riski varsa FISH ile konvansiyonel sitogenetik analiz yapılmalıdır. Eğer FISH ile SRY pozitifliği sağlanamıyorsa, SRY'ye yönelik PCR testi yapılabilir (19).

Histoloji: Testis biyopsisi yapıldığında seminifer tübüllerin boyut ve sayısının çok az olduğu, peritübüler fibrozis olduğu, germ hücrelerinin olmadığı ya da Leydig hücre hiperplazisi olduğu görülür (9).

Klinik

46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerin %80'inde (daha çok SRY pozitif olanlarda) eksternal genitaler yeterli virilizasyona sahiptir, puberte sonrası pubik kıllanmaları yeterli ve penis boyları normaldir (3). Fakat testisleri küçüktür (genellikle 5 ml'den küçük) ve jinekomastileri vardır, azospermiye bağlı çocuk sahibi olamazlar. Jinekomasti etki-

lenen bireylerin yaklaşık üçte birinde saptanabilir. Küçük testisler genellikle yumuşaktırlar ama yaş ilerledikçe daha sert oldukları göze çarpar. Bu bireylerin az bir kısmında ise inmemiş testis ve/veya anterior hipospadias görülebilir (24, 25). Cinsiyet rolü ve cinsiyet kimlikleri yaygın olarak erkektir, fakat bu hastaların önemli bir kısmında ayrıntılı sistematik psikoseksüel incelemeler yapılmamıştır (3).

46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerin yaklaşık %20'sinde ise (daha çok SRY negatif olanlarda) doğum esnasında ambiguus genitale görülür, tipik olarak kordili olsun ya da olmasın penoskrotal hipospadiasları vardır (2). 46,XX testiküler bozukluk öğrenme güçlüğü ya da davranışsal sorunlarla ilişkili değildir.

46,XX testiküler bozukluğu eğer tedavi edilmezse tipik testosteron eksikliği belirtileri görülür;

- Libido azlığı ve olası erektil disfonksiyon
- Sekonder seks karakterlerinde azalma, örneğin vücut kıllarında azalma, seyrek traş olma ihtiyacı, düşük kas kütlesi
- Kas gücünde azalma ve yağ kitlesinde artış
- Osteopeni riskinde artış
- Depresyon riskinde artış (19).

Sınıflama

Hastalık, genellikle fenotipik olarak SRY pozitif ve SRY negatif 46,XX testiküler bozukluk olarak iki gruba ayrılmasına rağmen bazı çalışmalarda klinik olarak sendromik XX testiküler bozukluk, XX ovotestiküler bozukluk ve izole XX testiküler bozukluk olmak üzere 3 ayrı grupta incelenmektedir (24). Günümüzde kabul gören sınıflama SRY pozitif ya da negatif testiküler bozukluk şeklinde olan sınıflamadır.

SRY-pozitif 46,XX testiküler bozukluk: FISH ya da PCR amplifikasyonu yöntemleri ile SRY geninin pozitif olduğu genetik olarak gösterilmiştir. Bu bireyler puberte sonrasında azoospermi, jinekomasti, küçük testisler ve bazen boy kısalığı nedeniyle başvururlar (26). Nadiren atipik genital yapılar görülebilir ve SRY negatif 46,XX testiküler bozukluğu olan bireylere göre jinekomasti daha nadirdir (2, 24, 27).

SRY-negatif 46,XX testiküler bozukluk: FISH ya da PCR amplifikasyonu yöntemleri ile SRY geninin olmadığı gösterilmiştir. SRY negatif 46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerde doğum esnasında ambiguus genitalya daha sık görülür ve penoskrotal hipospadias ile inmemiş testis sık görülür. Eğer tedavi edilmezlerse ergenlikte jinekomasti sık görülür (2).

Genotip-Fenotip ilişkisi

46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerde SRY pozitifliği varsa sıklıkla eksternal genitaler normaldir, SRY negatifliği varsa sıklıkla ambiguus genitale bulunur (28). Buna rağmen bireylerin genotip-fenotip doğrulaması tamamen güvenilir değildir. Çünkü SRY negatif 46,XX testiküler bozukluğu olan bireylerin az bir kısmında eksternal genitaler normal olabilir (7, 29, 30, 31, 32).

Hastalığın alt tipleri

Sendromik XX testiküler bozukluk: Sendromik XX testiküler bozukluk R-Spondin 1 (RSPO1) mutasyonu ile birlikte gösterilmiştir. Bu alt tipte deride palmopantar keratozis bulunur, ayrıca yine deride skuamöz hücreli karsinom gelişimine yatkınlık vardır (21, 33). Sendromik XX testiküler bozukluğunda eğer Xp mikrodelyasyonu içeren anormal X/Y kromozomu değişiklikleri oluyorsa hastalık ile beraber mikroftalmi ve lineer deri defektleri de görülebilir (34, 35, 36).

İzole XX testiküler bozukluk: 46,XX testiküler bozukluğunun alt tipleri arasında en yaygın görülen formudur ve ayırıcı tanısı karyotip ya da FISH testi ile yapılabilir.

46,XX ovotestiküler bozukluk: SRY negatif gruptakilerin çoğunda ovotestiküler cinsiyet gelişimi mevcuttur. 46,XX testiküler yetmezliği olan bireylerde gonad olarak sadece testisler mevcutken 46,XX ovotestiküler bozukluğu olan bireylerde her iki testis ya da over yapısı aynı anda görülebilir ve bu bireyler gerçek hermafroditlerdir. Gerçek hermafroditlerde gonad dokusunun yapısı gonad biyosisi ile kesinleştirilebilir. Bu bireylerde uterus ya da hemiuterus görülebilir, oysa 46,XX testiküler bozukluğunda mülleryan yapılar görülmez. Bu cinsiyet gelişim bozukluğunun tanısı genellikle çocukluk çağında şüpheli genitalya ve jinekomasti araştırması sırasında konmaktadır (37, 38).

Ayırıcı tanı

Klinefelter sendromu: Klinefelter sendromu (47,XXY) erkeklerde en sık görülen kromozom anomalisidir. Bu sendromda hormonal ve spermatojenik testiküler yetmezliğe bağlı infertilite, düşük testosteron düzeyi, erektil disfonksiyon ve düşük kemik mineral dansitesi görülür (39). Fizik muayenede her iki testis atrofiktir (sıklıkla 5 ml'den küçük), önkoid vücut yapısı vardır, jinekomasti bulgulara eşlik eder. Aynı belirtiler 46,XX testiküler bo-

zuklukta da görülebilir. Tanı kromozom analizi ile konulur. 46,XX testiküler bozukluklu hastaların aksine Klinefelter sendromlu hastalarda sıklıkla normal ya da daha uzun boy, geç konuşma, öğrenme bozuklukları ve davranışsal problemler görülür (40).

46,XX/46,XY: 46,XX/46,XY kimerizmi olan bireyler XX ve XY hücrelerinin göreceli oranına bağlı olarak gerçek hermafroditlerde ortaya çıkabilir. Fenotipleri ise normal erkekten normal dişiye kadar değişiklikler gösterebilir. Ek olarak, maskülinize bazı XX bireylerde (erkek veya gerçek hermafrodit) Y kromozomundan köken alan dizileri içeren bazı düşük dereceli gizli mozaizmler olduğu kanıtlarla gösterilmiştir (38).

45,X/46,XY: Etkilenen bireyler sıklıkla erkektir ve 45,X hücrelerinin yüzdesine göre boy kısalığı görülebilir. Klinik olarak, bu durum 46,XX testiküler bozukluktan ayrıt edilemeyebilirler. Kesin tanı kromozom analizi ile konulur (41). Eğer 45,X hücrelerinin yüzdesi oldukça yüksek ise fenotip genellikle klasik Turner sendromunda olduğu gibi kadın görünümündedir.

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH): Konjenital adrenal hiperplazinin en sık nedeni 21-hidroksilaz eksikliğidir. Otozomal resesif görülür, görülme sıklığı 1/16000'dir. Konjenital adrenal hiperplazide adrenal steroidogeneizde görev alan enzimlerin üretilmesinden sorumlu genlerdeki bir bozukluk nedeniyle prenatal ve postnatal dönemde aşırı androjen üretilir. 21-hidroksilaz eksikliğinde bütün 46,XX kadınlarda ve bazı tuz tüketenlerde aşırı androjen biyosentezi virilizasyon ile sonuçlanır. Virilize kadınlar ambigüus genitalyaya ve normal uterus ile overe sahiptirler. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı non-klasik ya da geç başlangıçlı KAH yenidoğanda ambigüus genitalya ile değil, genellikle yaşamın daha ileri evrelerinde androjen fazlalığı bulguları ile prezente olmaktadır (42). 46,XX bireylerdeki klasik KAH, cinsel organların maskülinizasyonu ile ilişkili olup, dış genital yapı ve değişen virilizasyonun spektrumuna göre dişi görünümlü genitalyadan bilateral skrotal gonad olmaksızın tamamen erkek görünümlü genitalyaya kadar değişebilir (43).

Genetik danışmanlık

SRY-pozitif olan 46,XX testiküler bozukluk genellikle katısal gerçekleşen bir sorun değildir, çünkü mevcut sorun Y kromozomu ile X kromozomu arasında doğumdan sonra ortaya çıkan anormal yer değiştirmeden kaynaklanır

ve daha önce Y kromozomunda bulunan SRY geni X kromozomunda yer alır ve fenotip olarak erkek olan bireyde infertiliteye yol açar. SRY geni bir başka kromozoma transloke olduğunda ya da fertilitte sağlandığında otozomal dominant kalıtım gözlenmektedir. Kalıtsal olan SRY negatif 46,XX testiküler bozuklukta ise otozomal resesif geçiş olduğu kabul edilir. SRY pozitif 46,XX testiküler yetmezliğin gebelikte prenatal olarak tanısının konulması mümkündür.

Tedavi

46,XX testiküler yetmezliği olan azoospermik hastalara testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) operasyonu yapılsa bile sperm bulunamayacağı anlatılmalıdır. Eğer hastalardan testis biyopsisi alınırsa spermatogenezin olmadığı ve biyopsi materyalinde sadece Sertoli hücreleri ile Leydig hücreleri olduğu görülecektir (5, 24, 44, 45, 46). Bu bireylerde doğum sonrasında spermatogonyum vardır ama puberte öncesi spermatogenez bozulur (23, 28). Tedavi daha çok konservatiftir. En önemli tedavi ise testosteron replasman tedavisidir (2, 3). Ek olarak hastalarda ruhsal durum bozukluğu, erektil disfonksiyon, belirgin jinekomasti gibi bulgular varsa multidisipliner yaklaşımlarla bireylerin sorunları azaltılmalıdır.

Testosteron replasman tedavisi: 46,XX testiküler bozukluğu olan hastalarda yapılan testosteron yerine koyma tedavisi diğer testosteron eksikliğine neden olan hastalıkların tedavisine benzer. Testosteron replasman tedavisine klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde pubertede başlanabilir (3). Günümüzde genellikle 14 yaşından sonra düşük doz testosteron replasman tedavisine başlanabilmektedir (19). Boy kısalığı olan bireyler eğer büyüme hormonu tedavisine uygun aday olarak kabul edilirlerse, tedavinin başlangıcında testosteron hormonu tedavisi ya ertelenebilir ya da büyüme potansiyelini arttırmak için düşük doz testosteron verilebilir.

Testosteron enantat tedavisine 100 mg ile başlanır, tedavi intramüsküler olarak her 3 ya da 4 haftada bir uygulanmalıdır, ardından ilaç dozu her 6 ayda bir 50mg arttırılarak 200-400 mg'a kadar yükseltilir. Priapizm riskinden dolayı testosteron tedavisine yüksek doz ile başlanamamalıdır (19). Testosteron enantat tedavisi yerine alternatif olarak transdermal yamalar (skrotal ve skrotal olmayan) ve transdermal jeller de verilebilir. Testosteron içeren jeller insanlar arasındaki cilt temasına bağlı bir insandan diğer bir insana aktarılabilir, bu yan etki yeni geliştirilen hidroalkolik

jellerle azaltılmıştır (47).

Jinekomasti: Testosteron replasman tedavisiyle jinekomastinin azalması beklenir. Eğer jinekomasti düzelmiyorsa bireylerde yaşanacak olan psikojenik stresin önüne geçilmesi amacıyla redüksiyon mammoplastisi uygulanabilir.

Osteopeni: Osteopeninin derecesine göre tedavi kalsiyum, egzersiz, vitamin D, biyofosfanatlar ya da kalsitonin içerebilir. Tedavi mümkünse endokrinologlar tarafından ayarlanmalıdır.

Psikolojik destek: 46,XX testiküler bozukluğu olan hastalara, hastalığın genetik nedenleri ve bununla ilişkili çocuk sahibi olamayacakları bilgisi verildiği zaman hastaların yaşayabilecekleri psikolojik sorunlara karşı dikkatli olunmalı ve gerekirse bireylere psikolojik destek verilebilir.

Takip

Testosteron replasman tedavisi esnasında şu izlemler yapılmalıdır:

- Ruh hali, libido, erektil fonksiyon, akne ve memede hassasiyet değerlendirilmelidir.
- Serum testosteron düzeyleri 3 aylık periyodlarla değerlendirilmelidir. Eğer testosteron düzeyleri 200 ng/

dL'den düşük ya da 500 ng/dL'den yüksek ise tedavi dozları ya da doz aralıkları yeniden gözden geçirilmelidir.

- Erişkinlerde prostat kanseri riskine karşı tedavinin başlangıcında ve tedaviye başladıktan 3, 6 ve 12 ay sonra dijital rektal muayene yapılmalı ve serum PSA düzeyleri takip edilmelidir. Daha sonra takipler yıllık olarak tekrarlanmalıdır.
- Lipid profili ve karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak takip edilmelidir.
- Eğer osteopeni gelişmişse kemik mineral dansitesi ölçümü (DEXA) yılda bir kez yapılmalıdır (19).

46,XX testiküler yetmezliği olan bireyler toplumda sık görülmemelerine rağmen tedavileri multidisipliner olarak yapılmalıdır. Bu rahatsızlığın doğal seyri ile ilgili bir genetik uzmanının bireylere bilgi vermesinde fayda olabilir. Sosyal ve seksüel problemlerinin azaltılması için bir psikiyatristin kontrolünde olmaları gerekir. Ayrıca, testosteron düşüklüğü ve replasman tedavisinin düzenli olarak bir ürolog ya da endokrinolog tarafından yapılması gerekir. Eğer jinekomasti ve/veya eksternal genital organlarda anomali belirlenirse olası bir düzeltme operasyonu için bir plastik cerrah tarafından da takiplerinin yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Zenteno-Ruiz JC, Kofman-Alfaro S, Méndez JP. 46,XX sex reversal.; *Arch Med Res.* 2001 Nov-Dec;32(6):559-66.
2. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, McElreavey K, New MI. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature.; *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:739-48.
3. Anik A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. 46,XX male disorder of sexual development: a case report.; *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(4):258-60.
4. de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wennström J. XX chromosomes in a human male. First case.; *Acta Med Scand.* 1964;175(Suppl 412):25-38.
5. Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, Stetten G, Goodfellow PN, Migeon CJ, Smith KD, Berkovitz GD, Amrhein JA, Bard PA, Lee PA, Reid CR, Tsalikian E, Urban MD. The role of the sex determining region Y gene in the etiology of 46,XX maleness.; *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:690-5.
6. Ramos ES, Moreira-Filho CA, Vicente YA, Llorach-Velludo MA, Tucci S, Duarte MH, Araújo AG, Martelli L. SRY-negative true hermaphrodites and an XX male in two generations of the same family.; *Hum Genet.* 1996;97:596-8.
7. Zenteno JC, López M, Vera C, Méndez JP, Kofman-Alfaro S. Two SRY-negative XX male brothers without genital ambiguity.; *Hum Genet.* 1997;100:606-10.
8. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group 2006. Consensus statement on management of intersex disorders.; *Arch Dis Child.* 2006;91:554-63.
9. de la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men.; *Hum Genet* 1981;58:105-16.
10. Jager RJ, Harley VR, Pleiffer RA. A familial mutation in the testis-determining gene SRY shared by both sexes.; *Hum Genet.* 1992; 92: 350-5.
11. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46,XX developmental testicular disorder.; *N Engl J Med.* 2011;364:91-93.
12. Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropoulos DJ, Wherrett D, Bagli DJ, Thomas P, Chitayat D. XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication.; *Am J Med Genet A.* 2012; 158A:1759-1764.
13. Vetro A, Ciccone R, Giorda R, Patricelli MG, Della ME, Forlino A, Zuffardi O. XX males SRY negative: a confirmed cause of infertility.; *J Med Genet.* 2011;48:710-712.
14. Pepene CE, Coman I, Miha D, Militaru M, Duncea I. Infertility in a new 46,XX male with positive SRY confirmed by fluorescence in situ hybridization: a case report.; *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008;35:299-300.
15. Rizvi AA. 46,XX man with SRY gene translocation: cytogenetic characteristics, clinical features and management.; *Am J Med Sci.* 2008;335:307-309.
16. Tomomasa H, Adachi Y, Iwabuchi M, Tohyama Y, Yotsukura M, Oshio S, Yazaki T, Umeda T, Takano T, Yamanouchi Y, Nakahori Y. XX-male syndrome bearing the sex-determining region Y.; *Arch Androl.* 1999;42:89-96.
17. Yencilek F, Baykal C. 46 XX male syndrome: a case report.; *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32:263-264.
18. Pérez-Palacios G, Medina M, Ullao-Aguirre A, Chávez BA, Villareal G, Dutrem MT, Cahill LT, Wachtel S. Gonadotropin dynamics in XX males.; *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:254-7.
19. Vilain EJ. 46,XX Testicular Disorder of Sex Development.; *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2009:1993-2014.
20. Méndez JP, Ulloa-Aguirre A, Kofman-Alfaro S, Canto P, Reyes E, Díaz-Cueto L, Pérez-Palacios G. Phenotypical expression in XX males correlates with testicular response to exogenous choriogonadotropin in early infancy: does a variable degree of testicular failure determine the degree of genital ambiguity? *Arch Androl.* 1996;37:19.
21. Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier MC, Dellambra E, Valentini S, Guerra L, Schedi A, Camerino G. R-spondin1 is essential in sex determination,

- skin differentiation and malignancy.; *Nat Genet.* 2006;38:1304–9.
22. Ryan N, Akbar S. A case report of an incidental finding of a 46,XX, SRY-negative male with masculine phenotype during standard fertility work-up with review of the literature and proposed immediate and long-term management guidance.; *Fertil Steril.* 2013;pii:S0015-0282(12)02452-1.
 23. Kusz K, Kotecki M, Wojda A, Szarras-Czapnik M, Latos-Bielenska A, War-enik-Szymankiewicz A, Ruszczynska-Wolska A, Jaruzelska J. Incomplete masculinisation of XX subjects carrying the SRY gene on an inactive X chromosome.; *J Med Genet.* 1999;36:452–6.
 24. Boucekkine C, Toublanc JE, Abbas N, Chaabouni S, Ouahid S, Semrouni M, Jaubert F, Toublanc M, McElreavey K, Vilain E. et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences.; *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40:733–42.
 25. Lopez M, Torres L, Mendez JP, Cervantes A, Perez-Palacios G, Erickson RP. Clinical traits and molecular findings in 46,XX males.; *Clin Genet.* 1995; 48: 29–34.
 26. de la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes.; *Am J Hum Genet.* 1972;24:71–105.
 27. Ferguson-Smith MA, Cooke A, Affara NA, Boyd E, Tolmie JL. Genotype-phenotype correlations in XX males and their bearing on current theories of sex determination.; *Hum Genet.* 1990;84:198–202.
 28. Grigorescu-Sido A, Heinrich U, Grigorescu-Sido P, Jauch A, Hager HD, Vogt PH, Duncea I, Bettendorf M. Three new 46,XX male patients: a clinical, cytogenetic and molecular analysis.; *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:197–203.
 29. Vilain E, Le Fiblec B, Morichon-Delvallez N, Brauner R, Dommergues M, Dumez Y, Jaubert F, Boucekkine C, McElreavey K, Vekemans M, Fellous M. SRY-negative XX fetus with complete male phenotype.; *Lancet.* 1994;343:240–1.
 30. Kolon TF, Ferrer FA, McKenna PH. Clinical and molecular analysis of XX sex reversed patients.; *J Urol.* 1998;160:1169–72.
 31. Vernole P, Terrinoni A, Didona B, De Laurenzi V, Rossi P, Melino G, Grimaldi P. An SRY-negative XX male with Hurler syndrome.; *Clin Genet.* 2000;57:61–6.
 32. Abusheikha N, Lass A, Brinsden P. XX males without SRY gene and with infertility.; *Hum Reprod.* 2001;16:717–8.
 33. Tomaselli S, Megiorni F, De Bernardo C, Felici A, Marrocco G, Maggiulli G, Grammatico B, Remotti D, Saccucci P, Valentini F, Mazzilli MC, Majore S, Grammatico P. Syndromic true hermaphroditism due to an R-spondin1 (RSPO1) homozygous mutation.; *Hum Mutat.* 2008;29:220–6.
 34. Kobayashi M, Kiyosawa M, Toyoura T, Tokoro T. An XX male with microphthalmos and sclerocornea.; *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998;35:122–4.
 35. Kono T, Migita T, Koyama S, Seki I. Another observation of microphthalmia in an XX male: microphthalmia with linear skin defects syndrome without linear skin lesions.; *J Hum Genet.* 1999;44:63–8.
 36. Anguiano A, Yang X, Felix JK, Hoo JJ. Twin brothers with MIDAS syndrome and XX karyotype.; *Am J Med Genet A.* 2003;119A:47–9.
 37. Parada-Bustamante A, Rios R, Ebensperger M. 46,XX/SRY-negative true hermaphrodite.; *Fertil Steril.* 2010;94:2330.e13–6.
 38. Queipo G, Zenteno JC, Peña R, Nieto K, Radillo A, Dorantes LM, Eraña L, Lieberman E, Söderlund D, Jiménez AL, Ramón G, Kofman-Alfaro S. Molecular analysis in true hermaphroditism: demonstration of low-level hidden mosaicism for Y-derived sequences in 46,XX cases.; *Hum Genet.* 2002;111:278–83.
 39. Aksglaede L, Link K, Giwercman A. 47,XXY Klinefelter syndrome: Clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management.; *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163:55–63.
 40. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schuring AN, Nieschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3458–65.
 41. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor.; *Nature.* 1990;348:448–50.
 42. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.; *Endocr Rev.* 2000; 21:245–91.
 43. Lee P, Houk C.P. Review of Outcome Information in 46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Assigned/Reared Male:What Does It Say about Gender Assignment? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:982025.
 44. Abdelmoula NB, Portnoi MF, Keskes L, Recan D, Bahloul A, Boudawara T, Saad A, Rebai T. Skewed X-chromosome inactivation pattern in SRY positive XX maleness: a case report and review of literature.; *Ann Genet.* 2003;46:11–8.
 45. Margarit E, Soler A, Carrio A, Oliva R, Costa D, Vendrell, Rosell J, Ballesta F. Molecular, cytogenetic, and clinical characterization of six XX males including one prenatal diagnosis.; *J Med Genet.* 1998;35:727–30.
 46. Pastor Guzmán JM, Pastor Navarro H, Quintanilla Mata ML, Carrión López P, Martínez Ruíz J, Martínez Sanchiz C, Perán Teruel M, Virseda Rodríguez JA. 46,XX T testicular disorder of sex development. Case report.; *Arch Esp Urol.* 2011 Jun;64(5):468–73.
 47. Kuhnert B, Byrne M, Simoni M, Kopcke W, Gerss J, Lemnitz G, Nieschlag E. Testosterone substitution with a new transdermal, hydroalcoholic gel applied to scrotal or non-scrotal skin: a multicentre trial.; *Eur J Endocrinol.* 2005;153:317–26.

Androjen reseptör bozuklukları ve erkek infertilitesi

Yrd. Doç. Dr. Tefik Ziypak, Yrd. Doç. Dr. Şenol Adanur
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Androjen reseptörü ve androjen reseptör geni

Androjenler etkilerini bir hücre içi reseptörü olan ve androjen reseptör geni (ARG) tarafından eksprese edilen androjen reseptörleri (AR) aracılığı ile gösterirler. AR nükleer reseptör ailesinden NR3C4 (nükleer reseptör: 3, grup: C, üye:4) olarak da bilinen ve androjenler ile aktive olduktan sonra sitoplazmadan nükleusa geçen reseptörlerdir (1). Progesteron reseptörü (NR3C3) ile de yakın ilişki içerisindedirler ve yüksek doz progesteron ile bloke olabilirler (2). Testesteronun ve daha potent olan 5α -redükte formu 5α -dihidrotestesteronun (DHT) etkilerini geçekleştirebilmeleri AR'nin varlığına ve doğru çalışmasına bağlıdır. Embriyonik hayatta cinsiyet farklılaşmasında, puberte dönemi virilizasyonda ve spermatogenezde AR temel bir fonksiyona sahiptir (3). ARG X kromozomunun uzun kolu 11-12. bölge üzerinde lokalize, (Xq11-12) 8 ekzonu olan yaklaşık 90 kb uzunluğunda bir genidir. Şekil 1. AR, ARG'nin X kromozomu üzerinde yerleştiği bölgeyi şematik olarak göstermektedir.

Sitoplazmadaki androjen reseptörüne birkaç adet ısı şok proteini (İŞP) bağlıdır. Androjenler reseptörle etkileşince İŞP'ler serbest bırakılır ve reseptör aktive olur. Aktive olan reseptör nükleusa geçerek DNA ile etkileşir ve androjenlerle regüle olan proteinlerin ekspresyonu mRNA sentezi ile başlamış olur (4). Şekil 2. Androjen, reseptör ve DNA etkileşimini göstermektedir.

AR bozuklukları fenotipik cinsiyetin tamamen dişi yönünde farklılaşması ile sonuçlanan testiküler feminizasyondan (TF) sadece spermatogenezin olumsuz etkilendiği subfertilite veya infertiliteye kadar değişik skalada klinik tablolar ile ortaya çıkabilir.

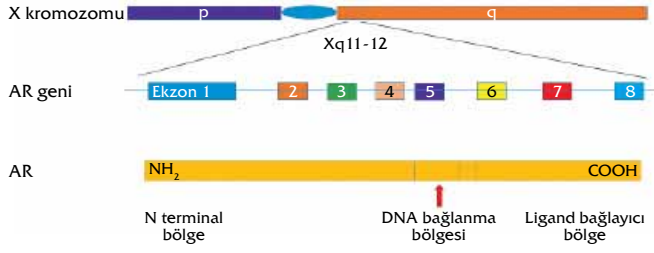
AR embriyonik hayatta androjenik aktivitenin başlamasından önce 8. haftada eksprese edilir. Erkek embriyoda testisten androjen sekresyonu 9. haftadan itibaren gerçekleşir. Testosteron gestasyonun 11. ve 18. haftaları arasında

pik yapar ve henüz 5α redüktaz enziminin bulunmadığı dönemde, Wolf kanallarından epididim, vaz deferens ve veziküloseminalisin gelişimini stümüle eder (5). Ürogenital sinüsten prostatın gelişimi ve eksternal genital organların, skrotumun gelişimi ise daha potent bir androjen olan DHT varlığını gerektirir. Androjenler seksüel farklılaşma ve sekonder seksüel karakterlerin gelişimi açısından hayati öneme sahiptir ancak bunun yanında erkek ve dişide pek çok başka fonksiyonları da vardır. Dişide folikülogenezis ve meme gelişimi ile ilişkilidirler (6, 7). Kasların gelişimini kontrol ederler, saldırı, savunma gibi bazı insan davranışlarını kontrol ederler ve libidodan sorumludurlar (8, 9). Spinal bulbar musküler atrofi (SBMA) olarak da bilinen Kennedy hastalığı da androjen reseptörleri ile ilişkili kas iskelet sistemi hastalığıdır.

Bir toplumda %1'den daha yüksek sıklıkta bulunan genetik çeşitliliğe polimorfizm denir. ARG'de ekzon 1 de 5 ucuna doğru ortalama 21 ± 2 (13-30) kez tekrarlayan CAG tekrar bölgesi vardır. CAG bölgesi polimorfizimlerinin infertilite ile ilişkili bulunduğu çalışmalar vardır. ARG'de değişik klinik sonuçlarla ortaya çıkan çok sayıda mutasyonlar tespit edilmiştir. ARG mutasyonları bir veri tabanında toplanmaktadır ve aylık olarak güncellenmektedir. Mayıs 2014 itibarıyla sayıları 1111'e ulaşmıştır (<http://androgendb.mcgill.ca/>). ARG'de; prostat kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, Alzheimer hastalığı ve otizm ile ilgili mutasyonlar gösterilmiştir (10).

Androjen reseptör bozukluklarının cinsiyet farklılaşması üzerine etkileri

ARG mutasyonları X'e bağlı resesif kalıtım gösterir ve tipik olarak maternal geçişlidir (11). Gösterilen mutasyonların %70'i kalıtımla geçmiş %30'u ise de novodur (12). 46,XY karyotip erkek bireyde tek X kromozomu bulunduğundan genin tek kopyası vardır. ARG mutasyonu varlığında 46,XY bireyde mutant gen eksprese edilir. 46,XX

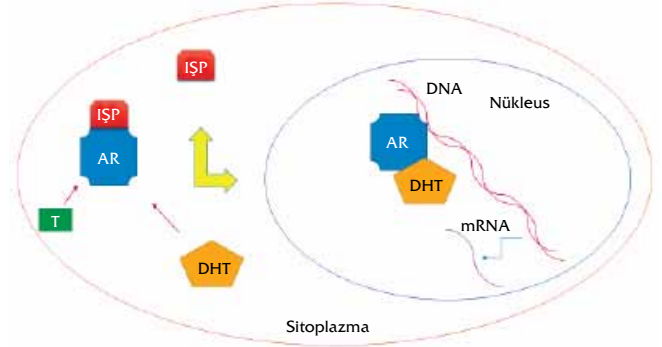


Şekil 1. X kromozomu üzerindeki androjen reseptör (AR) geni ve androjen reseptörü (AR).

genotipik dişi bireyler taşıyıcı olabilir. Taşıyıcı dişi bireylerin pubik ve aksiller kıllanmaları hafifçe azalmıştır. Gecikmiş puberta görülebilir ve fertilité olumsuz etkilenmiştir (13). Teorik olarak 46,XX homozigot hasta dişi olması mümkündür. Ancak X kromozomunun biri babadan geldiğinden ve ARG mutasyonlu erkeklerin büyük çoğunluğu infertil olduğundan bu ihtimal çok düşüktür ve bu güne kadar bildirilmiş vaka yoktur.

TF ilk kez 1953 yılında John Morris tarafından tanımlanmıştır (14). ARG mutasyonlarının fenotipik olarak ortaya çıkış şekilleri birbirinden farklı olduğundan, mutasyonun bilinmediği zamanlarda çok farklı sendromlar tanımlanmıştır. Reifenstein sendromu (15), Goldberg-Maxwell sendromu (16), Morris sendromu (14), Gilbert-Dreyfus sendromu (17), Lub's sendromu (18), Rosewater sendromu (19) ve Aiman's sendromu (20) bu bozukluğa tarihsel süreç içerisinde verilen değişik isimlerdir. Lyon ve Hawkes 1970 yılında farelerde TF'nin X'e bağlı geçiş gösterdiğini bulmuşlardır (21). ARG'nin lokalizasyonun tam olarak gösterilmesi ve androjen insensivite sendromlarının (AIS) ARG'deki mutasyonlarla ilişkili olduğunun gösterilmesi ise 1989 yılında Brown ve arkadaşlarının çalışmaları ile olmuştur (4, 22). AIS'nin klinik fenotipik yansımaları çok değişiklik arz eder ve geniş bir skala oluşturur. Ancak genel olarak komplet (CAIS), parsiyel (PAIS) ve hafif (MAIS) olmak üzere 3 gruba ayrılır. AIS erkek pseudohermafroditizminin en sık sebebidir (23).

CAIS yaklaşık 1:20000-64000 46,XY doğumunda görülür. Eksternal genital yapılar normal dişi görünümündedir ancak dişi internal genital organlar yoktur. Kısa, kör sonlanan vajen mevcuttur. Kural olarak prostat, epididim, seminal vezikül gibi Wolf kanalından gelişen yapılar yoktur. Ancak Wolf kanal artığı bulunan veya tek taraflı fallopiyan tüpü bulunduran yeni mutasyonlar da bildirilmiştir (24, 25). Genellikle puberta döneminde primer amenore, inguinal kitle, pubik veya aksiller kıllanma olmayışı ile fark



Şekil 2. Androjen reseptörü ve androjenik aktivite ile DNA ekspresyonu. İSP: Isı şok proteini; AR: androjen reseptörü; T: testosteron; DHT: dihidrotestosteron.

edilir (13). İnguinal herni bulgulara eşlik edebilir ve inguinal hernisi olan fenotipik kız çocuklarda CAIS insidansı %1-2 olarak bildirilmiştir (26). Meme gelişimi ve kadın tipi yağlanma normaldir. Cinsel kimlik dişi yönünde gelişir. Nadiren kliteromegali veya posterior labial füzyon görülebilir.

PAIS, CAIS ve MAIS'e göre daha geniş bir fenotipik spektrum oluşturur. Kliteromegalisi, posterior labial füzyonu olan maskülinize dişi eksternal genital fenotipten predominant olarak erkek eksternal genital yapıya sahip mikropenis, perineal hipospadias, kriptorşidizmi (Reinfestein sendromu) içeren fenotipe doğru uzanır. Hafif derecede pubik kıllanma vardır, yüz, vücut ve aksiller kıllanma azalmıştır. Pubertede artmış LH, testosteron ve östradiol seviyeleri ile karakterizedir. Testiste germ hücreleri azalmıştır, azospermiktirler ve puberte sonrasında testis kanseri riski artmıştır (27).

MAIS virilizasyonu azalmış, erkek eksternal genital organlar ile karakterizedir. Koronal hipospadias veya belirgin skrotal rafe görülebilir. Pubertede jinekomasti, yüz ve vücut kıllanmasında azalma, küçük penis ile ortaya çıkabilir. İmpotans başvuru şikâyetleri olabilir. Spermatogenez normal ya da etkilenmiş olabilir. Bazı vakalarda tek bulgu infertilitedir. AIS'nin fenotipik farklılıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Androjen reseptör bozuklukları ve spermatogenez

Diğer hormonlar da görev almasına rağmen spermatogenezin ana hormonu testosterondur. Spermatogenez seminifer tubüllerde meydana gelir ve temelde 3 hücre tipi rol alır: peritubuler myoid (PM) hücre, sertoli hücresi ve germ hücresi (28). PM hücreler seminifer tubulusları çeviren ve AR bulunduran hücrelerdir. Bu hücreler semi-

Tablo 1. Androjen insensivite sendromlarının sınıflandırılması

AIS	Fenotipik Cinsiyet/Eş Anlamlısı	Bulgular
CAIS	Dişi Testiküler feminizasyon Morris Sendromu Predominant dişi	Kriptorşidizm Kısa kör vajina Pubik/aksiller kıllanma az veya yok İnguinal ya da labial testis Klitteromegali ve labial füzyon
PAIS	Ambigüus Reinfestein sendromu Predominant erkek	Mikrofallus(< 1 cm), klitorise benzeyen glans, Labium majora benzeyen skrotum İnmemiş testis Perineoskrotal hipospadias Pubertada jinekomasti Proksimal ya da distal hipospadias, penis büyüklüğü normal Proksimal hipospadias, mikropenis, bifid skrotum, inmemiş testis Pubertada jinekomasti
MAIS	Erkek	Bozulmuş spermatogenez ve/veya azalmış virilizasyon Pubertada jinekomasti İnfertilite

AIS: Androjen insensivite sendromu; CAIS: Komplet androjen insensivite sendromu; PAIS: Parsiyel androjen insensivite sendromu; MAIS: Hafif androjen insensivite sendromu.

nifer tubulusların kontraksiyonu ve spermatozoanın transportunda görevlidir. Ayrıca Sertoli hücrelerinin spermatogenezdeki fonksiyonunun devamı üzerine etkileri vardır (29). Sertoli hücreleri spermatogenez için destek görevi üstlenmektedirler. Germ hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiasyonu için gerekli faktörleri sağlamaktadırlar. Sertoli hücrelerinin sitoplazmaları bazal membrandan tubul lümenine doğru uzanmakta ve gelişmekte olan germ hücrelerini çevrelemektedir. Sertoli hücreleri germ hücreleri için özgün luminal mikro çevre oluşturmanın yanı sıra aralarındaki sıkı bağlantılarla bazal membranla birlikte spermatogenez için immünolojik etkilerden koruyan kan testis bariyerini oluştururlar. Ayrıca germ hücrelerine büyüme faktörleri ve besin sağlarlar. İnhibin Sertoli hücrelerinde üretilir ve negatif feedbackle FSH salınımını düzenler (30).

Gen nakavtı; ilgili genin etkisizleştirilerek fonksiyonunun araştırılmasında kullanılan ve 2007 yılında araştırmacılarına Nobel Tıp ödülünü kazandıran bir yöntemdir. AIS'nin farklı klinik formlara sahip olması nakavt fareleri üzerinde yapılan çalışmalarla aydınlatılmıştır. ARG'yi glo-

bal olarak nakavt edilen (global ARKO) genotipik erkek fareler tipik TF bulguları sergilemiştir (31). Genotipik dişi farelerde ise fertilité korunmuş ancak azalmıştır (32). Fenotipik farklılıkları ise hücre spesifik ARG nakavt çalışmaları aydınlatmıştır. Sertoli hücrelerinde ARG nakavt edilen farelerde, (S-AR-ly) eksternal genital yapılar normal erkek görünümünde, testisler inmiş ancak normalden küçüktür (33). Histolojik çalışmalar, seminifer tubulusların çaplarının azaldığını, Leydig hücre sayılarının azaldığını, germ hücre sayılarının azaldığını ve farklılaşmanın zayıfladığını göstermiştir (34). Leydig hücrelerinde ARG nakavt edilen farelerde, (L-AR-ly) fenotip tamamen erkek yönündedir ancak testis ve epididim hacimleri küçülmüş, serum testosteron seviyesi azalmış ve serum LH seviyesi artmış olarak bulunmuştur (35).

Erşkin L-AR-ly farelerin testislerinde yapılan histolojik çalışmalarda; seminifer tubulus çaplarının azaldığı, germ hücre gelişiminin yuvarlak spermatid seviyesinde durakladığı saptanmıştır. Uzamış spermatid veya spermatozoa gibi daha diferansiye germ hücrelerine rastlanmamıştır.

Tablo 2. MAIS'li hastalarda fertilitite ile ilgili androjen reseptör gen mutasyonları

Fenotip	Kodon	Mutasyon	Aminoasit değişikliği	Fertilitite	Referans
MAIS	233	C→A	Asn→Lys	Azoospermi	(42)
MAIS	242	T→C	Ser→Pro	Azoospermi	(3)
MAIS	390	C→T	Pro→Ser	Oligozoospermi	(43)
MAIS	727	C→G	Asn→Lys	Oligozoospermi	(44)
MAIS	871	A→G	Ala→Gly	Oligozoospermi	(45)
MAIS	57		Dup→Leu	İnfertil	(46)
MAIS	58	A→T	Gln→Leu	İnfertil	(47)
MAIS	867	G→A	Val→Met	İnfertil	(46)
MAIS	822	G→C	Leu→Val	İnfertil	(46)
MAIS	887	A→G	Met→Val	Oligozoospermi	(48)
MAIS	871	C→G	Ala→Gly	Normal fertilitite Jinekomasti	(49)
MAIS	825	C→A	Gly→Lys	Normal fertilitite Jinekomasti	(50)

Erişkin L-AR-ly farelerin epididimlerinde sperm bulunmamıştır dolayısıyla infertildirler. Steroidojenik fonksiyon etkilenmiş, serum testosteron seviyesi azalmış, LH seviyesi artmıştır (36). PM hücre ARG nakavtlı (PM-AR-ly) erişkin farelerde testis boyutları ve epididimal sperm sayıları azalmıştır. Erişkin PM-AR-ly farelerde fertilitenin korunduğunu (37) ve bu sonucun aksine bu farelerin azospermik, infertil olduğunu (38) bildiren farklı çalışmalar vardır. Germ hücrelerinde AR varlığı tartışmalıdır (39). Germ hücre ARG nakavtlı (G-AR-ly) erişkin farelerde yapılan çalışmalar ise testis gelişiminin ve sperm maturasyonunun olumsuz etkilenmediği göstermiştir. Bu farelerde testis boyutları ve spermatogenez normaldir (35).

Androjen reseptör geni ve infertilite

Azoospermik erkekler genel popülasyona göre artmış genetik anomali riskine sahiptirler. Azoospermik erkeklerin %15'inde karyotip anomalisi, Y kromozom mikrodelsiyonları ve değişik gen mutasyonları gibi genetik anomaliler mevcuttur (40). MAIS'li hastalarda infertilite ortaya çıkan tek bulgu olabilir. ARG'de binin üzerinde mutasyon tespit edilmesine rağmen (<http://androgendb.mcgill.ca/map.gif>) infertilite ile ilişkili mutasyon sayısı azdır (41).

Kaynaklar

1. Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, et al. International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacological reviews*. 2006;58(4):782-97.
2. Bardin CW, Brown T, Isomaa VV, Janne OA. Progesterins can mimic, inhibit and potentiate the actions of androgens. *Pharmacology & therapeutics*. 1983;23(3):443-59.
3. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reproductive biomedicine online*. 2005;10(1):42-8.
4. Brown TR, Lubahn DB, Wilson EM, Joseph DR, French FS, Migeon CJ. Deletion of the steroid-binding domain of the human androgen receptor gene in one family with complete androgen insensitivity syndrome: evidence for further genetic heterogeneity in this syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

- 1988;85(21):8151-5.
5. Tong SY, Hutson JM, Watts LM. Does testosterone diffuse down the wolffian duct during sexual differentiation? *The Journal of urology*. 1996;155(6):2057-9.
 6. Donath J, Michna H, Nishino Y. The antiovarian effect of the anti-progestin onapristone could be related to down-regulation of intraovarian progesterone (receptors). *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1997;62(1):107-18.
 7. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2002;80(2):175-89.
 8. Giammanco M, Tabacchi G, Giammanco S, Di Majo D, La Guardia M. Testosterone and aggressiveness. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2005;11(4):Ra136-45.
 9. Sinha-Hikim I, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Zheng W, Bhasin S. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(10):5245-55.
 10. Yong EL, Loy CJ, Sim KS. Androgen receptor gene and male infertility. *Human reproduction update*. 2003;9(1):1-7.
 11. Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA. Variable expressivity and mutation databases: The androgen receptor gene mutations database. *Hum Mutat*. 2001;17(5):382-8.
 12. Hiort O, Sinnecker GH, Holterhus PM, Nitsche EM, Kruse K. Inherited and de novo androgen receptor gene mutations: investigation of single-case families. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(6):939-43.
 13. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrine reviews*. 1995;16(3):271-321.
 14. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1953;65(6):1192-211.
 15. Reifenstein EC, Jr. Hereditary familial hypogonadism. *Proceedings American Federation for Clinical Research*. 1947;3:86.
 16. Goldberg MB, Maxwell AF. Male pseudohermaphroditism proved by surgical exploration and microscopic examination; a case report with speculations concerning pathogenesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1948;8(5):367-79.
 17. Gilbert D, Savoie, Sebaoun, Alexandre C, Belaisch J. [Case of familial androgynism with severe hypospadias, gynecomastia and excessive estrogen production]. *Annales d'endocrinologie*. 1957;18(1):93-101.
 18. Lubs HA, Jr., Vilar O, Bergenstal DM. Familial male pseudohermaphroditism with labial testes and partial feminization: endocrine studies and genetic aspects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1959;19:1110-20.
 19. Rosewater S, Gwinup G, Hamwi GJ. FAMILIAL GYNECOMASTIA. *Annals of internal medicine*. 1965;63:377-85.
 20. Aiman J, Griffin JE, Gazak JM, Wilson JD, MacDonald PC. Androgen insensitivity as a cause of infertility in otherwise normal men. *The New England journal of medicine*. 1979;300(5):223-7.
 21. Lyon MF, Hawkes SG. X-linked gene for testicular feminization in the mouse. *Nature*. 1970;227(5264):1217-9.
 22. Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *American journal of human genetics*. 1989;44(2):264-9.
 23. Ahmed SF, Hughes IA. The genetics of male undermasculinization. *Clinical endocrinology*. 2002;56(1):1-18.
 24. Bale PM, Howard NJ, Wright JE. Male pseudohermaphroditism in XY children with female phenotype. *Pediatric pathology / affiliated with the International Paediatric Pathology Association*. 1992;12(1):29-49.
 25. Galani A, Sofocleous C, Karahaliou F, Papathanasiou A, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A. Sex-reversed phenotype in association with two novel mutations c.2494delA and c.T3004C in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):2008.e1-4.
 26. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 1991. p. 853-951.
 27. Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, Costa EM, Inacio M, Silva FA, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(7):3241-50.
 28. Alves M, Rato L, Carvalho R, Moreira P, Socorro S, Oliveira P. Hormonal control of Sertoli cell metabolism regulates spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(5):777-93.
 29. Romano F, Tripiciano A, Muciaccia B, De Cesaris P, Ziparo E, Palombi F, et al. The contractile phenotype of peritubular smooth muscle cells is locally controlled: possible implications in male fertility. *Contraception*. 2005;72(4):294-7.
 30. Mruk DD, Cheng CY. Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocrine reviews*. 2004;25(5):747-806.
 31. Matsumoto T, Takeyama K, Sato T, Kato S. Androgen receptor functions from reverse genetic models. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2003;85(2-5):95-9.
 32. Walters KA, Allan CM, Jimenez M, Lim PR, Davey RA, Zajac JD, et al. Female mice haploinsufficient for an inactivated androgen receptor (AR) exhibit age-dependent defects that resemble the AR null phenotype of dysfunctional late follicle development, ovulation, and fertility. *Endocrinology*. 2007;148(8):3674-84.
 33. De Gendt K, Swinnen JV, Saunders PT, Schoonjans L, Dewerchin M, Devos A, et al. A Sertoli cell-selective knockout of the androgen receptor causes spermatogenic arrest in meiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(5):1327-32.
 34. Chang C, Chen YT, Yeh SD, Xu Q, Wang RS, Guillou F, et al. Infertility with defective spermatogenesis and hypotestosteronemia in male mice lacking the androgen receptor in Sertoli cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(18):6876-81.
 35. Tsai MY, Yeh SD, Wang RS, Yeh S, Zhang C, Lin HY, et al. Differential effects of spermatogenesis and fertility in mice lacking androgen receptor in individual testis cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(50):18975-80.
 36. Xu Q, Lin HY, Yeh SD, Yu IC, Wang RS, Chen YT, et al. Infertility with defective spermatogenesis and steroidogenesis in male mice lacking androgen receptor in Leydig cells. *Endocrine*. 2007;32(1):96-106.
 37. Zhang C, Yeh S, Chen YT, Wu CC, Chuang KH, Lin HY, et al. Oligozoospermia with normal fertility in male mice lacking the androgen receptor in testis peritubular myoid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(47):17718-23.
 38. Welsh M, Saunders PT, Atanassova N, Sharpe RM, Smith LB. Androgen action via testicular peritubular myoid cells is essential for male fertility. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2009;23(12):4218-30.
 39. Suarez-Quian CA, Martinez-Garcia F, Nistal M, Regadera J. Androgen receptor distribution in adult human testis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(1):350-8.
 40. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2001;16(1):82-90.
 41. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian journal of andrology*. 2007;9(2):147-79.
 42. Giwercman YL, Nikoshkov A, Bystrom B, Pousette A, Arver S, Wedell A. A novel mutation (N233K) in the transactivating domain and the N756S mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor gene are associated with male infertility. *Clinical endocrinology*. 2001;54(6):827-34.
 43. Hiort O, Holterhus PM. Androgen insensitivity and male infertility. *International journal of andrology*. 2003;26(1):16-20.
 44. Yong EL, Chua KL, Yang M, Roy A, Ratnam S. Complete androgen insensitivity due to a splice-site mutation in the androgen receptor gene and genetic screening with single-stranded conformation polymorphism. *Fertility and sterility*. 1994;61(5):856-62.
 45. Shkolny DL, Beitel LK, Ginsberg J, Pekeles G, Arbour L, Pinsky L, et al. Discordant measures of androgen-binding kinetics in two mutant androgen receptors causing mild or partial androgen insensitivity, respectively. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(2):805-10.
 46. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, Selice R, Zuccarello D, Cazzadore C, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features

- and identification of seven novel mutations. *Clinical endocrinology*. 2006;65(5):606-10.
47. Lund A, Juvonen V, Lahdetie J, Aittomaki K, Tapanainen JS, Savontaus ML. A novel sequence variation in the transactivation regulating domain of the androgen receptor in two infertile Finnish men. *Fertility and sterility*. 2003;79 Suppl 3:1647-8.
48. Ghadessy FJ, Lim J, Abdullah AA, Panet-Raymond V, Choo CK, Lumbroso R, et al. Oligospermic infertility associated with an androgen receptor mutation that disrupts interdomain and coactivator (TIF2) interactions. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(11):1517-25.
49. Zenteno JC, Chavez B, Vilchis F, Kofman-Alfaro S. Phenotypic heterogeneity associated with identical mutations in residue 870 of the androgen receptor. *Hormone research*. 2002;57(3-4):90-3.
50. Giwercman A, Kledal T, Schwartz M, Giwercman YL, Leffers H, Zazzi H, et al. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(6):2253-9.
51. Tufan AC, Satioglu-Tufan NL, Aydinuraz B, Satioglu MH, Aydos K, Bagci H. No association of the CAG repeat length in exon 1 of the androgen receptor gene with idiopathic infertility in Turkish men: implications and literature review. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2005;206(2):105-15.
52. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European urology*. 2012;62(2):324-32.

Fertilite ve bitkiler

Öğr. Gör. Meltem Aydın Beşen¹, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji²

¹Mersin Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu;

²İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

Geleneksel tıp (Traditional Medicine), tamamlayıcı ve alternatif tıp (Complementary and Alternative Medicine) gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılmakla birlikte gelişmiş ülkelerde de kullanımı hızla artmaktadır. Tamamlayıcı ve alternatif tıp hızla artan kullanımına bağlı olarak Amerikan Hükümeti Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından (NIH - The US Government National Institutes for Health) 1998 yılında, araştırmalar yapmak ve rehberlik etmek için "Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi (NCCAM -The US National Institutes of Health Center for Complementary and Alternative Medicine)" kurulmuştur (1). Dünyanın birçok ülkesinde de politikacılar ve sağlık profesyonelleri, tamamlayıcı ve alternatif tıbbın yeterliliği, kalitesi, güvenliği ve yeni gelişmeleri ile ilgili sorulara cevap aramaktadır. Geleneksel tıp; Geleneksel Çin Tıbbı, Hindistan Ayurveda Tıbbı, Arabistan Unani Tıbbı, Japonya Kampo Tıbbı gibi birçok yerli formu ilgilendiren kapsamlı bir terimdir. Afrika, Asya ve Latin Amerika'da %80, Çin'de %40 oranında kullanılmaktadır ve sağlık sistemlerini ve ekonomisini etkilemektedir. Yapılan araştırmalarda; Avusturalya halkının %48'i, Kanada'nın %70'i, Amerika'nın %42'si, Belçika'nın %32'si ve Fransa'nın %45'i en az bir kez geleneksel tıba başvurduğunu belirtmiştir (2, 3). Geleneksel uygulamalar arasında ise en yaygın olarak bitkisel karışımların kullanıldığı gösterilmiştir (4, 5, 6).

Bitkilerin tedavide kullanımları insanlık tarihiyle birlikte başlamıştır. Modern tıpta kullanılan pek çok ilaç da bitkilerden elde edilmektedir. Geleneksel bitkisel terapi farklı yaklaşımlara rağmen hemen her kültürün bir ögesidir. Batı herbalizminde bitkiler sıklıkla tek kullanılırken, Çin Tıbbı'nda karışımlar ağırlıktadır (7).

Bitkiler Çin Tıbbı, Ayurveda, Unani, Kampo, Nöropati ve Homeopati'de sıklıkla kullanılmakta, Osteopatide de zaman zaman kullanılmaktadır. Hindistan, Çin, Kore, Endonezya, Kanada, Nijerya gibi ülkeler ulusal politikalarında ve sağlık sistemleri içinde geleneksel tıbbı tanımlamışlar,

bitkisel terapiler için ulusal düzenlemeler getirmişlerdir. Japonya, Birleşik Arap Emirlikleri, Amerika, Almanya, Avusturalya gibi ülkelerde ise bu düzenlemeler yoktur (2, 3).

Bitkisel terapiler daha düşük maliyet, daha kolay ulaşım, kimyasal ilaçların yan etkilerine duyulan endişe ve invaziv girişimin olmaması nedeniyle infertilitede yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanıcıların genel profili ise eğitim düzeyi düşük, az gelirliler ve genç çiftlerdir. Zını ve ark.'nın bildirdiğine göre infertil erkeklerin %31'i tamamlayıcı terapi kullanmıştır ve bunların %64'ü multivitamin kapsülleri, %20'si ise bitkisel ürünlerdir (8). yine başka bir çalışmada da infertil kadınların %27'si tamamlayıcı terapiye başvurmuştur ve bunların %68'i bitkisel karışımlardır. Kullanım nedenlerini ise "umut" ve "ilaçların yan etkileri" olarak açıklamışlardır (4).

Simon ve Ray'ın meta-analiz çalışması, kadın fertilitesinde Geleneksel Çin Tıbbı'ndaki bitkisel terapilerin modern batı tedavilerine (ilaçlar, cerrahi vb.) göre anlamlı etkinliği olduğunu bildirmektedir. Kanıt düzeyi 2 olarak belirtilmektedir (9). Ried ve Stuart'ın yaptığı meta-analiz sonucunda ise, Çin Bitkisel Terapisi alan infertil kadınların, standart tedavi ve IVF uygulanan kadınlara göre 3 kat daha fazla gebe kalabildiği belirlenmiştir. Bitkisel terapi ile ilk dört ayda gebe kalma oranı %60 iken ilaç tedavisi ile %30'dur. IVF uygulamasında ise 12 aydan önce gebe kalan olmamıştır (10). Diğer bir çalışmada IVF ile birlikte eşzamanlı olarak akupunktur ve Çin Bitkisel Terapi uygulanan kadınların kontrol grubuna göre gebe kalma oranı ve gebeliğin sürdürülebilirliği daha yüksek bulunmuştur (11).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada oniki hafta bitkisel karışım alan erektil disfonksiyonlu erkeklerin kontrol grubuna göre daha fazla erektil olabildikleri ve cinsel birleşmeden daha fazla doyum aldıkları saptanmıştır (12). Ayrıca Japonya Kapon Tıbbı'nda kullanılan bitkilerin, özellikle erkek fertilitesinde hipogonadizm ve erektil disfonksiyonda %71'e kadar sağaltım sağladığı bildi-

Tablo 1. Fertilizasyonun desteklenmesinde kullanılan bitkiler ve etkileri

Fertilizasyona etkisi	Bitki
Overyan bozuklukların sağaltımı	Chandraprabha vati, Guggulu, Ashokarishta, Dashmoolarishta, Aloe vera bitkisi (Aloes), Hirabol, Üzerlik otu (Harmal), Latakaranj, Hayıt tohumu ve meyvesi (Chasteberry), Varun, Kanchnaar, Shatavari, Guduchi, Jeevanti
Reprodüktif hormonların regülasyonu	Rehmannia kökü, Comus meyvesi, Dischorea kökü ve sapı, Alisma kökü ve sapı, Hoelen, Moutan ağacı kabuğu, Cinnamon ve Aconite kökü, Geven kökü (Astragalus Membranaceous), Kızıl yonca (Trifolium Pratense), Hayıt tohumu ve meyvesi (Chasteberry), Aslanpençesi (Alchemilla Vulgaris), Shatavari (Asparagus Racemosus)
Pelvis içi inflamasyon, adezyon, tubal blokaj sağaltımı Üterus ve serviks immatürasyonu	Kaishor Guggulu, Triphala Guggulu, Guduchi, Kutki, Punarnava Shatavari, Ashwagandha, Vidarikand, Ksheeridari, Bala, Samudrashok, Nagbala, Shrungatak, Yashtimadhuk
Servikal mukus patolojileri	Vata, Ashwatha, Udumbara çiçeği, Plaksha, Shirisha, Haridra, Yashtimadhuk, Saariva, Manjishtha
Abortus	Guduchi, Kantakari, Brihati, Gokshur, Bhrungraj, Yashtimadhuk, Pippali, Bharangi, Padmakashtha, Rasna, Manjishtha

Tablo 2. Hindistan Ayurveda Tıbbi'nda kullanılan bitkiler ve fertilizasyona etkileri

Bitki	Fertilizasyona etkisi
Hint ginsengi (Withania somnifera)	Eretil disfonksiyon sağaltımı ve sperm sayısını arttırmak için kullanılır.
Hint kuşkonmazı (Asparagus recemosus)	Enerji kaynağıdır ve hormon dengesini sağlar.
Kantakari (Solanum surratense)	İdiopatik infertilitenin sağaltımında kullanılır.
Demirdikeni (Tribalus terrestris)	Spermatogenezis ve libidoyu stimüle eder.
Tarçın sarmaşığı (Dioscorea bulbifera)	Eretil disfonksiyon sağaltımında kullanılır.
Baladur ağacı (Semecarpus anacardium)	Spermetozoanın matürasyonunda olumlu etkisi vardır.
Kakule (Elettaria cardamomum)	Genital sistem sekresyonunda rol oynar.
Leadwort (Plumbago zeylanica)	Germ hücrelerinin stimülasyonunu ve prostatik ve seminal sekresyonların regülasyonunu sağlar.
Ahududu (C. raspberry)	Spermatogenezisin arttırılmasında etkisi vardır.
Ashwagandha (Withania somnifera)	Sperm sayı ve motilitesini arttırır.
Black musli (Curculigo orchioides)	Spermatogenezis etkileyerek sperm sayı ve motilitesini arttırır.

rilmektedir (3). Devi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise idiopatik oligospermili hastalar iki gruba ayrılmıştır ve onüç hafta boyunca birinci grup Testosterone undecanoate gibi alopantik ürünler, ikinci grup ise bitkisel ürünler kullanmıştır. Üçüncü ayın sonunda her iki grubunda sperm sayı ve motilitesinde artma görülmüştür ancak bitkisel terapi uygulanan grupta bu artış anlamlı olarak daha fazladır (13).

Fertilizasyonun desteklenmesinde kullanılan bitkiler kayıt altına alınmaya çalışılmaktadır. Ayrıca bilimsel yayınlarla etkileri araştırılmakta ve tartışılmaktadır. Yaygın olarak bilinen bitkiler ve etkileri ise Tablo 1'de verilmiştir (14, 15).

Ayrıca ginkgo'nun ekinezyayla birlikte kullanıldığında ovuma penetrasyonu artırdığını gösteren hayvan deneyleri mevcuttur (16). Telefo ve ark.'nın Kameron'da yaptığı

çalışmada ise kadın infertilitesinde kullanılan 46 farklı bitki kayıt altına alınmıştır. Bunlardan en yaygın kullanılanı senecio biafrae (sexüel organların matürasyonunu sağlar) ve eremomastax speciosadır (siklus düzenleyicidir) (17, 18).

Karayılan otu (black cohosh), blue cohosh, melek otu (dong quai), çuha çiçeği yağı (evening promise oil), crampbark, ısırgan otu (nettle leaves), false unicorn kökü, watergrass, sarı kantron (st. john's wort), çin yüksük otu (rehmannia) ve ligusticum chuanxiong kadınlar arasında fertilitite ile ilgili konularda kullanıldığı bildirilmektedir (11, 16, 19).

Hindistan Ayurveda Tıbbi'nda da infertilitenin tedavisinde yüzyıllardır kullanılan bitkilerin en çok bilinenleri Tablo 2'de verilmiştir (13, 15, 16, 20).

Yapılan bir çalışmada iki ay boyunca günlük atkestanesi

Tablo 3. Doğurganlığı önleyici bitkiler ve fertilizasyona etkisi

Bitki	Fertilizasyona etkisi
Yalancı karabiber (<i>Embelia ribes</i>)	Erkeklerde sperm enerji metabolizmasının ve enzimlerinin aktivasyonunu azaltır.
Azadirachta indica Abrus precatorius, Bacopa monnieri	Spermatogenezis aşamasında engelleyici etki gösterir. Spermatogenezisi etkileyerek sperm dejenerasyonuna ve sperm sayısında azalmaya neden olur.
Solanum xanthocarpum Eşek hıyarı (<i>ecballium ellaterum</i>) Pervane çiçeği, Cezayir menekşesi (<i>Vinca rosea</i>)	Akrozomal membranda değişiklik yaparak sperm motilitesini azaltır. Antispermatojenik etkisi azalmış sperm sayı ve motilitesi ile ilgilidir. Seminal vezikül ve prostat salgılarının regresyonuna neden olarak sperm aktivitesini azaltır.
Kavun ağacı (<i>Carica papaya</i>) Pamuk tohumunda bulunan pigment (<i>Gossypol</i>), <i>Terminalia bellirica</i>	Germ hücreleri üzerinde dejenerasyona neden olur. Uzun süre alınması durumunda erkeklerde sperm kalitesinde azalmaya neden olur.
Thunder god sarmaşığı, Lei gong teng (<i>Tripterygium</i>), <i>Andrographis paniculata</i>	Sperm motilite ve konsantrasyonunun azalmasına, hormon ve over fonksiyon yetersizliğine neden olur.

preparatı alan varikoselli erkeklerin sperm kalitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (21). Ayrıca B 12 vitamini eksikliği erkekte impotans ve oligospermiye neden olmaktadır. DNA sentezinde de rol aldığından bozulmuş DNA'lı hücrelerin fertilizasyonu ve implantasyonu etkilenerek infertilite sebebi olabilmektedir. Buna bağlı olarak nutrisyonel tedavi ile vitamin desteğinin sağlanması fertilizasyonu olumlu etkileyecektir (16, 22).

Bazı bitkilerin doğurganlığı önleyici etkisi ise kontraseptif olarak kullanılmasını sağlamıştır (Tablo 3) (23, 24, 25).

Bitkiler ve bitkisel ürünler tamamen risksiz değildir. Çoğu bitkinin etkisi yeni keşfedilmiştir ve bu alanda eskiden beri kullanımı yoktur. Endüstriyel hatalar ve bitkilerin doğallığının korunamamasından dolayı, bileşimlerdeki biyolojik yapının güvenli olup olmadığını saptamak da

zorlaşabilmektedir. Tüm bunlar bitkisel terapinin etkinliği, güvenliği, kalitesi, yeterliliği konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle yeni formüle edilmiş bitkisel ürünlerden ve kullanılabilirliği hakkında yeterli kanıt olmayan bitkilerden kaçınılmalıdır. Ayrıca küçük dozları toksik etki göstermeyen birçok bitki uzun süreli ve doz aşımı kullanımında zararlı olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada bitkisel ürünlerin birçoğunun yüksek oranda ağır metal ve diğer toksik madde içerdiği belirtilmektedir (26). Ancak yeterli sayıda plasebo kontrollü kliniksel çalışmalar yapılmadan patent alabilen birçok ürün bulunmaktadır ve bu önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüm bunların ışığında bitkilerin yeterliliği ve güvenliği hakkında bilimsel araştırmaların yapılabilmesi için devlet, özel ve diğer alternatif kaynaklara ve denetime ihtiyaç vardır (27).

Kaynaklar

1. Corless IB, Abrams D, Nicholas PK, McGibbon CA. The use of complementary and alternative therapies.; *AACN Clin Issues*. 2000 Feb;11(1): 4-6.
2. WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005
3. Komiya A, Watanabe A, Fuse H. Herbal medicine in Japan.; *JMH* 2011;8(1):15-18.
4. Ayaz S, Yaman ES. Traditional practices used by infertile women in Turkey.; *International Nursing Review* 2010;57: 383-387.
5. Bardawel SK, Shehadeh M, Suaifan GA, Kilani MV. Complementary and alternative medicine utilization by a sample of infertile couples in Jordan for infertility treatment: clinics-based survey.; *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2013;13: 35.
6. Boivin J, Schmidt L. Use of complementary and alternative medicines associated with a 30% lower ongoing pregnancy/live birth rate during 12 months of fertility treatment.; *Human Reproduction* 2009;24 (7): 1626-1631.
7. Altun R, Özden A. Tamamlayıcı ve alternatif tıp.; *Güncel Gastroenteroloji* 2004;8(3): 231-235.
8. Zini A, Fischer MA, Nam RK, Jarvi K. Use of alternative and hormonal therapies in male infertility.; *Urology* 2004;63 (1): 141-143.
9. Simon RG, Ray IB. Traditional chinese herbal medicine may be more effective than western medicine for female infertility.; *Complement Ther Med*. 2011;19(6): 319-331.
10. Ried K, Stuart K. Efficacy of traditional chinese herbal medicine in the management of female infertility: a systematic review.; *Complementary Therapies in Medicine* 2011;19: 319-331.
11. Sela K, Lehavi O, Buchan A, Shalem K, Yavetz H, Levari S. Acupuncture and chinese herbal treatment for women undergoing intrauterine insemination.; *European Journal of Integrative Medicine* 2011;3: 77- 81.
12. Shah GR, Chaudhari MV, Patankar SB, Pensalwar SV, Sabale VP, Sonawane NA. Evaluation of a multi-herb supplement for erectile dysfunction: a randomized double-blind, placebo-controlled study.; *Complementary and Alternative Medicine* 2012;12: 155.

13. Devi PR, Laxmi V, Charulata C, Rajyalakshmi A. "Alternative medicine"-a right choice for male infertility management.; *International Congress Series* 2004;1271: 67- 70.
14. Gaware VM, Parjane SK, Abhijit NM, Pattan SR, Dighe NS, Kuchekar BS, Rahul KG. Female infertility and its treatment by alternative medicine: a review.; *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2009;1(1): 148-162.
15. Veal L. Complementary therapy and infertility: an Icelandic perspective.; *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery* 1998;4: 3-6.
16. Avcıbay B, Beji NK. İnfertilite tedavisinde tamamlayıcı/alternatif tıp uygulamaları.; *Androloji Bülteni* 2013;52: 71-74.
17. Telefo PB, Lienou LL, Yemele MD, Lemfack MC, Mouokeu C, Goka CS, Tagne SR, Moundipa FP. Ethnopharmacological survey of plants used for the treatment of female infertility in Baham, Cameroon.; *Journal of Ethnopharmacology* 2011;136: 178-187.
18. Lienou LL, Telefo BP, Bale B, Yemele D, Tagne RS, Goka SC, Lemfack CM, Mouokeu C, Moundipa PF. Effect of the aqueous extract of *Senecio biferiae* (Oliv. & Hiern) J. Moore on sexual maturation of immature female rat.; *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2012;12: 36.
19. Edirne T, Arica SG, Gucuk S, Yildizhan R, Kulusarı A, Adalı E, Can M. Use of complementary and alternative medicines by a sample of Turkish women for infertility enhancement: a descriptive study.; *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2010;10: 11.
20. Mishra RK, Verma HP, Singh N, Singh SK. Male infertility: lifestyle and oriental remedies.; *Journal of Scientific Research Banaras Hindu University* 2012;56: 93-101.
21. Fang Y, Zhao L, Yan F, Xia X, Xu D, Cui X. Escin improves sperm quality in male patients with varicocele-associated infertility.; *Phytomedicine* 2010;17(3-4): 192-196.
22. Avcıbay B, Taş EE, Akçay GY. B-12 vitamini ve infertilite.; *Ankara Medical Journal* 2013;13(2):82-84.
23. Kamal R, Gupta RS, Lohiya NK. Plants for male fertility regulation.; *Phytother. Res.* 2003;17: 579-590.
24. Agarwal A, Allan JJ. Antifertility effects of herbs: Need for responsible reporting.; *J Ayurveda Integr Med.* 2010 Apr-Jun;1(2): 129-131.
25. Edmonds SF, Montgomery JC. Reversible ovarian failure induced by a Chinese herbal medicine: lei gong teng.; *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110: 77-78.
26. Nkeiruka IZ, Ebere OO, Atuboyedia WO. Nigerian herbal remedies and heavy metals: violation of standard recommended guidelines.; *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2012;1423-1430.
27. Berman AF, Kronenberg F. Complementary and alternative medicine (CAM) in reproductive-age women: a review of randomized controlled trials.; *Reproductive Toxicology* 2003;17: 137-152.

Testis tümörlü olgularda fertilitenin korunması

Prof. Dr. Barış Altay, Dr. Emir Akıncıoğlu
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji AD

Testis tümörü 15-35 yaş arası erkeklerden en sık rastlanan "solid" organ tümörüdür. Onkolojide tedavi edilebilir kanser modeli oluşturmuştur. Metastatik hastalık da dahil olmak üzere %85-95 hasta hastalıktan tam anlamıyla kurtulabilir. Testis tümörlerinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, izlem gibi çeşitli tedavi şekilleri bulunmaktadır. Tedavide sağkalım dışında "en az toksisite" ve "en yüksek hayat kalitesi" de hedeflenmelidir.

Testis tümörünün genç yaşlarda görülebilmesi ve kür şansının yüksek olması göz önüne alındığında, tedavi ve sonrası dönemdeki en önemli problemlerden biri olan infertilitenin de iyi yönetilmesinin gerekliliği açıkça ortaya çıkmaktadır. Testis kanseri sonrası 15 yıllık süreçte, baba olma isteği yapılan çalışmalarda %70 oranında gösterilmektedir (1). Bu sebeple infertilite aşılması gereken önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Testis tümörüne bağlı sperm parametreleri neden bozulur?

Tedavi öncesi infertiliteyi kolaylaştıran etmenler nelerdir?

Testis tümörü saptanan erkeklerde spermioqramda bozukluklar gözlenmektedir. Patogeneze bakıldığında birçok faktörün bu duruma neden olabileceği görülebilir. Testis kanserli olgularda hem doğumsal anomaliler (inmemiş testis gibi anormal testis gelişimi) hem de anne karındaki dönemde maruz kalınan hormonal ajanlar sperm parametrelerini bozabilir (2). Kanser hücresinden salınan interlökin ve TNF gibi sitokin ve mediatörlerin sistemik etkisi sebebiyle de hastaların sperm kalitesinde düşüş meydana gelebilir. Testis tümörü nedeniyle orşiektomi yapılan olgularda yapılan bir çalışmada germ hücreli tümöre komşu alanlarda spermatogenezin bozulmuş olduğu görülmüş, malign kitleden salgılanan başta "survivin" olmak üzere apoptozis inhibitörleri bu durumdan sorumlu tutulmuştur (3). Ayrıca kanser hücrelerinin sistemik etkile-

ri dışında lokal olarak kan-testis bariyerinin bozulması da sebepler arasında yer alır. Bunun sonucu hastanın kendi spermilerine karşı oto-antikör oluştur ve infertilitenin görülmesi kolaylaşır (4). Tümöre bağlı salınan AFP, hCG gibi hormonlar diğer nedenler arasındadır (5). Testiküler disgenезi üzerinde durulması gereken bir diğer durumdur. İn-utero dönemde hormonal değişikliklere bağlı testiküler embriyolojik gelişimde ortaya çıkan farklılıklar, normal primordial germ hücre yapısında farklılıklara yol açmaktadır. Buna bağlı olarak testis kanseri ile birlikte sperm parametrelerinde bozukluklar ortaya çıkmaktadır (6).

Genel olarak testis tümörlü hastalarda sperm parametreleri incelendiğinde tanı anında hastaların %10'unun azospermik olduğu görülür. Azospermi olmayan hastalarda ise radikal orşiektomi sonrası ilk bir kaç ayda sperm miktarı yüzde 50 azalır. Aynı şekilde KT sonrasında ilk 3 ayda, RT sonrasında ise ilk 6 ayda sperm sayılarında belirgin düşüş gözlenmektedir (7). Testis tümörlü erkeklerde semen kalitesinin neden bozulabileceğini anlayabilmek için spermatogenezin nükleer ve sitoplazmik komponentleri de araştırma konusu olmuştur. Testis tümörü tanılı 28, infertil oligospermili 20 ve normozoospermi saptanan 20 olmak üzere toplam 68 erkek bulunduran bir çalışmada semen kalitesi ve fertilité potansiyeli üzerine etkilerini bilinen hyarülonik asit bağlanma kapasitesi, anöploid ve persistant histonlar incelenmiştir (8). Spermin hyarülonik asit bağlanma testi ve anilin mavi testi ile matürasyonunun değerlendirildiği bu çalışmada, testis tümörlü olgularda sperm sayısı ve hyalüronik asit bağlanma testi düşük iken, anilin mavi ile boyanma daha fazla (immatür hücrelerden dolayı) bulunmuştur. Ancak seks kromozom dizomi, total diploid ve sayısal kromozomal aberasyonlar açısından fark gözlenmemiştir. Sperm konsantrasyonu testis tümörlü erkeklerde daha düşük görülürken bunun intratestiküler sebepli olabileceği gibi çevresel etmen kökenli (stres vb.) de olabileceği düşünülmüştür. Ancak sperm konsantras-

yonu ile hyalüronik asit bağlanma kapasitesi arasında ilişki bulunmamış olması sperm konsantrasyonunun fertilitite potansiyelini etkilemeyebileceğini düşündürmüştür. Başta mRNA olmak üzere çeşitli moleküler komponentlerin ölçülmesi ileride reproduktif hasarın ortaya konmasında yardımcı olabilir.

Kemoterapi-radyoterapi ve infertilite ilişkisi

Erkek germ hücreleri kemoterapötik ajanlara oldukça hassastır. Pek çok kemoterapötik ajan kan-testis bariyerini geçerek germ hücrelerde kalıcı hasara yol açabilir (intersitisiyel dokularda hyalinizasyon ve fibrozis ile). Meydana gelen hasar doz ve süre ile de yakından ilişkilidir. Ayrıca her kemoterapötik ajanın da zarar verebileceği maksimum eşik dozlar da farklıdır. Kanser kemoterapisinde sık kullanılan bir ajan olan sisplatin için kritik olarak gözüken kümülatif doz aralığı <400 mg/m² ile >600 mg/m² olarak bildirilmiştir. Tedavide <400 mg/m² dozunda ajanın kullanımı sonrası 2. yılda spermatogenezin başladığı rapor edilirken, >600 mg/m² doz alanlarda 8.yılın sonunda bile %50 oranında azosperminin devam ettiği bildirilmiştir (9). Düşük doz sisplatinin sadece spermatogoniumları, yüksek doz sisplatinin ise spermatogenezin tüm basamaklarını etkilediği gösterilmiştir (10). Alkile edici ajanlar (siklofosamid), özellikle germinal epitele zararlıdır ve geç spermatogenez evresindeki DNA tamir mekanizmasını bozarak etkili olur (11). Siklofosamid içeren kemoterapotik ajanlarla tedavi edilen lenfomalı hastaların %35-100'ünde uzun süreli azospermi görülebilir. Spermatogenezin normale dönmesi yine yaklaşık 2 yıl sürmektedir.

Kromozomal olarak defektif yapıda spermler, kemoterapi ile birlikte artmaktadır. Ancak uzun dönemde tartışmalı olmakla beraber, %8 oranında seks kromozonlarında yapısal bozukluk bildirilmektedir. Dolayısıyla kemoterapi öncesi dondurulacak semen örneği ile bu hasarlar minimize edilebilir veya kemoterapi sonrası 12-24 ay sonra hamilelik planlanmalıdır. Kemoterapiye bağlı testisteki hasarı önlemeye yönelik uygulanan deneysel modellerde GnRh agonistleri ile non-steroid androjenler veya testosteron ile estradiol kullanılmış, ancak insanda yapılan benzer uygulamaların klinik yararı gözlenmemiştir. Çünkü verilen hormonoterapi spermatogenezisi baskımlarken, gelişen hücrelerin kinetiğine ait etkisi yoktur (12). Dolayısıyla, günümüzde kemoterapiye bağlı yan etkileri azaltmak için kullanılan herhangi bir protokol kabul görmemiştir.

Radyoterapi sonrası spermatogenez 0.1-1.2Gy dozları arasında etkilenir. Eğer doz 4Gy'den yüksek ise kalıcı hasar oluşur. Leydig hücreler ise doz>30Gy olduğu durumlarda bile canlılığını korur. Yeni radyoterapi teknikleri ile 1Gy<doz ile spermatogenez 9-18 ay arası, doz 2-3Gy ise 30 ay içinde düzelmeye başlar. Sperm DNA hasarı özellikle ilk 6 ayda belirgindir (13). Özellikle doz değerlendirmesi yaparken, fraksiyone dozlarla yapılan radoterapiye bağlı hasar daha fazla olmaktadır. Total gonadal doz>2.5 Gy (fraksiyone) ile Doz>6 Gy (tek doz) uygulamayı göre kalıcı azospermi gelişim riski daha fazladır (14).

Günümüzde testis kanseri tedavisi sonrasında fertilitte açısından güvenilir olabilecek belirteç arayışları sürmektedir. Bu anlamda İnhibin B diğer belirteçlere göre öne çıkmaktadır. İsveç'te yapılan 119 hastalık çalışmada, orşiektomi sonrası ejakülatta sperm varlığı saptanan olgularda, serum inhibin düzeyleri farklı zamanlarda (6-12 ve 36. aylarda) ölçülerek, adjuvan tedaviler sonrası sperm üretimi değerlendirilmiştir. Takipte 12. ay sonunda serum inhibin B>56ng/L değeri saptanan erkeklerin tamamında 3. yıl sonunda ejakülatta sperm varlığı gösterilmiştir (15).

Fertiliteye yönelik seçenekler-kriyoprezervasyon

Testis tümöründe fertilitenin korunması/sağlanması için bazı seçenekler mevcuttur. Bunlardan başlıcaları kriyoprezervasyon ve Onko-TESE'dir. Ayrıca RT ve KT'de alternatif modeller ve/veya spermatogenezin korunmasına yönelik önlemler değerlendirilmelidir.

Kriyoprezervasyon gonadotoksik tedavi öncesi tercih edilen metodlardan biridir. Sperm örnekleri IVF, IUI veya ICSI için kullanılabilir. Tüm erişkin ve post-pubertal erkeklerle tedavi öncesinde önerilebilir. Bununla beraber klinik uygulamada bazı zorluklar yaşanabilir. Yeterince hasta bilgilendirilmesinin yapılmaması, tanı ve gerekli tedaviye başlama süresinin kısıtlı olması nedeniyle yaşanan aksamlar, anksiyeteye bağlı ereksiyon ve ejakülasyon güçlüğü yaşanabilecek problemlerdir. Kriyoprezervasyon için dimetil sülfoksid kullanımı, spermatogonia, Sertoli hücre ve stromal içeriğin korunmasında etkili bulunmuştur. Gliserol, buz kristal oluşumunu önlemek için kriyoprotektan olarak kullanılabilir, ancak spermatozoaya zarar verebileceği için, çözülme sırasında ortamdan hızlıca alınmalıdır (16).

Kriyoprezervasyon pre-pubertal dönemde uygulanacaksa bazı zorluklar yaşanabilir. Semen dışında testiküler dokunun özellikle prepubertal dönemde dondurulması

aşamasında hücreler arası ve tübül yapılarında bozulmalar gözlemlenmektedir. Bu dönemde post-mayotik germ hücrelerin dokuda bulunmaması başlıca klinik zorluktur. Yapılan çalışmalarda germ hücrelerinin, dondurulmuş doku süspansiyonlarına transplantasyonu sonrası yeniden gonadotoksik tedavi sonrası testise infüze edilmesi; spermatozoanın spermatogonial kök hücrelerden in-vitro diferansiasyon sonrası elde edilmesi; immatür dondurulmuş testiküler dokunun başka bir canlıya transferi sonrası, diferansiasyon tamamlanınca taşıyıcı dokudan yeniden alınması denetlenmektedir. Kriyoprezervasyon işleminin kendisine ait risklere bakıldığında ise kanser hücreleri ile kontaminasyon riski (kök hücreler seçilirken yaşanan zorluğa bağlı), enfeksiyon riski (hayvan-insan modellerinde) ve etik sorunlar (prepubertal dönemde testisten örneklemeye) öne çıkmaktadır (17). Ayrıca uygulanan tedavilere bağlı spermatogonial kök hücreler zarar görür ise, fertilité şansı belirgin şekilde azalmaktadır. Çünkü spermatogonial kök hücreler postnatal dönemde kendini yenileyebilen hücre özelliğindedir.

Prepubertal erkek hastaların ileride karşılabilecekleri olası infertilité sorunundan korumak için alınacak taze testis dokusundan greftleme sonrası spermatogenez eldesi fikri gündeme gelmiştir. Bu sebeple otolog ektoptik greftleme hayvan modellerinde denenmiştir. Prepubertal dönemde orşiektomi ve radyoterapi uygulanan 5 maymundan alınan testiküler doku örnekleri, skrotum, omuz ve kol bölgelerine subkutanöz olarak fragmanlar halinde yerleştirilmiştir. Beş ay sonra otolog ektoptik greftleme sonrası alınan örneklerde, genel olarak pakiten spermatozoid evresini geçmediği gözlenmiştir. Farklı greft alanlarından alınan doku örneklerinin yaklaşık %5'inde aktif testiküler dokuya rastlanılmış ve spermatozoa düzeyinde hücre elde edilmiştir (18). Bu sonuca göre testis dokusundan kriyoprezervasyon ile alınan örnekten tam anlamıyla işlev gören spermatozoid elde etmek mümkün olabilir.

Fertilitéye yönelik seçenekler - OnkoTESE

Semen analizi yapılma imkanı olan ve azospermi saptanan hastada orşiektomi anında kontralateral testisten, biyopsi alınması ve dokunun kriyoprezervasyonu önerilen yaklaşımlardan birisidir. Onko-TESE olarak anılmaktadır (19). Fertilité açısından olumlu sonuçlar bildirilmiştir (20). Özellikle tedavi öncesinde azospermi saptanan hastalarda fertilité açısından şans olabilmektedir (21). Hastanın

ejekülasyon ile sperm veremediği diğer tüm durumlarda da TESE/TESA gibi cerrahi yöntemler kullanılabilir. Ayrıca kemoterapi tedavisi sonrasında da TESE ile fertilitasyon elde etme yüzdeleri azımsanmayacak düzeydedir. Yapılan çalışmalarda %22 ile %53 oranında canlı doğum oranları bildirilmiştir (22). Hangi hastaların TESE için daha uygun olduğunu ortaya koymak üzere, tümör özellikleri ve TESE başarısı arasında ilişki retrospektif olarak irdelenmiş; 83 testis tümörü tanılı (41 seminom, 36 non-seminomatöz, 6 benign) hastada yapılan değerlendirmede, %62 oranında spermatogenezin olduğu görülmüştür. Pür seminom ve non-seminöz ile mikst germ hücreli tümörler karşılaştırıldığında spermatogenez arasında fark görülmemiştir. AFP- HCG değerleri ile spermatogenez açısından ilişki gösterilememiştir. Bu sonuca göre hastalara Onko-TESE önerilirken tümörün histopatolojik özellikleri veya markerların serum seviyelerini dikkate almaya gerek olmadığı yorumu yapılabilir. Çalışmada elde edilen veriden çıkarılan bir diğer sonuca göreyse, küçük tümör çapı ile başarı daha yüksektir, büyük tm çapı (>4cm) saptananlarda sperm bulma şansı devam etmekte olsa da tümör çapı büyüdükçe spermatogenezin azaldığı bildirilmiştir (23).

Fertilitéye yönelik seçenekler – Organ koruyucu cerrahi

Mikro cerrahi yöntemle organ koruyucu tümör rezeksiyonu özellikle soliter testisli olgularda, organ korumaya yönelik, USG rehberliğinde, testisin 12-15 derece arasında soğutulduğu, mikroskop yardımıyla yapılan bir yöntemdir. Bu uygulamanın yapılmasının önerildiği durumlar: Tümörün 20mm'den küçük olması, rete testis infiltrasyonu olmaması, tümör yatağından multipl biyopsi yapılabilmesi, adjuvan lokal radyoterapi ile CIS riskinin azaltılabileceği olgular bunlardan bazılarıdır. Her ne kadar yapılan çalışmalar, karşı sağlam testis varlığında organ koruyucu cerrahi desteklemese de, benign patoloji düşünülen, ultrason ve tümör markerları ile desteklenen infertil olgularda uygulanabilmektedir (24).

Testis tümöründe fertilité açısından genel önlemler ve dikkat edilecekler

Testis tümürlü olgularda kanser tedavisinden sonra en erken 12. aydan itibaren, çocuk sahibi olma planları başlatılmalıdır. Günümüzdeki koşullar ve güncel literatür değerlendirildiğinde kanser tedavisi öncesi semen kriyoprezervasyonu onkoloji pratiğinde ilk planda tercih edilme-

lidir. Tedavi sonrası dönemde, sperme ait kromozomal ve DNA hasarı açısından laboratuvar değerlendirme ve genetik bilgilendirme çok önemlidir. Çiftler bu değerlendirme sonrası çocuk planlaması yapmalıdır. Kemoterapi sonrası kullanılan ajanların semende saptanabildiği görüşü ile vajinal mukazadan emilimini azaltmak için kondom kullanımı

önerilmelidir (25).

Sonuç olarak testis tümürlü olgularda fertilitenin korunması ve sağlanması mümkün olabilmektedir ancak mutlaka multi-disipliner yaklaşım ile hastaların ele alınması, tedavi süreci boyunca hasta ile iletişimin iyi kurulması ve tedavi seçeneğinin doğru seçilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Nov 2;97(21):1580-8.
2. Thorup J, Cortes D, Petersen BL. The incidence of bilateral cryptorchidism is increased and the fertility potential is reduced in sons born to mothers who have smoked during pregnancy. *J Urol.* 2006 Aug;176(2):734-7.
3. Ho GT, Gardner H, DeWolf WC, Loughlin KR, Morgentaler A. Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J Urol.* 1992 Sep;148(3):821-5.
4. Hobarth K, Klingler HC, Maier U, et al. Incidence of antisperm antibodies in patients with carcinoma of the testis and in subfertile men with normogonadotropic oligoasthenoteratozoospermia. *Urol Int* 1994; 52(3): 162-165
5. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rørth M, et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol.* 1999 Mar;161(3):822-6.
6. *J Urol.* 1999 Mar;161(3):822-6. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. Petersen PM1, Skakkebaek NE, Rørth M, Giwercman A.
7. *Hum Reprod.* 2006 Nov;21(11):2882-9. Epub 2006 Sep 22. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, Tsamatropoulos P, Lenzi A.
8. *Hum Reprod.* 2014 Sep;29(9):1866-74. doi: 10.1093/humrep/deu179. Epub 2014 Jul 21. Sperm concentration, hyaluronic acid-binding capacity, aneuploidy and persistent histones in testicular cancer. Molnar Z, Mokanszki A, Kassai Bazsane Z, Bhattoa HP, Benyo M, Olah E, Jakab A.
9. *Onkologie.* 2001 Aug;24(4):326-30. Impact of chemotherapy on male fertility. Schrader M, Heicappell R, Müller M, Straub B, Miller K.
10. Boekelheide K. Mechanisms of toxic damage to spermatogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):6-8.
11. Carmignani L, Gadda F, Gazzano G, Nerva F, Mancini M, Ferruti M, Bulfamante G, Bosari S, Coggi G, Rocco F, Colpi GM. High incidence of benign testicular neoplasms diagnosed by ultrasound. *J Urol.* 2003 Nov;170(5):1783-6.
12. Meistrich ML, Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction.* 2008 Dec;136(6):691-701. doi: 10.1530/REP-08-0096. Epub 2008 May 30.
13. Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, Hennebicq S, Saias J, Brugnol F, Auger J, Berthaut I, Szerman E, Daudin M, Rives N. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):673-80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.018. Epub 2013 Jun 10.
14. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1180-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.010. Epub 2013 Sep 4.
15. Isaksson S, Eberhard J, Ståhl O, Cavallin-Ståhl E, Cohn-Cedermark G, Arver S, Lundberg Giwercman Y, Giwercman A. Inhibin B concentration is predictive for long-term azoospermia in men treated for testicular cancer. *Andrology.* 2014 Mar;2(2):252-8. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00182.x. Epub 2014 Feb 12.
16. Holloch P, Wald M. Current options for preservation of fertility in the male. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):286-90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.028. Epub 2011 Jun 25.
17. Wyns C, Curaba M, Vanabelle B, Van Langendonck A, Donnez J. Options for fertility preservation in prepubertal boys. *Hum Reprod Update.* 2010 May-Jun;16(3):312-28.
18. Jahnukainen K, Ehmcke J, Nurmio M, Schlatt S. Cancer Res. Autologous ectopic grafting of cryopreserved testicular tissue preserves the fertility of prepubescent monkeys that receive sterilizing cytotoxic therapy. 2012 Oct 15;72(20):5174-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1317. Epub 2012 Aug 17.
19. Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Miller K. "Onco-teste": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology.* 2003 Feb;61(2):421-5.
20. Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Miller K. Testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients prior to treatment--a new guideline? *Hum Reprod.* 2002 Apr;17(4):1127-8.
21. Roque M, Sampaio M, de Oliveira Salles PG, Geber S. Onco-testicular sperm extraction: birth of a healthy baby after fertility preservation in synchronous bilateral testicular cancer and azoospermia. *Andrologia.* 2014 May 20. doi: 10.1111/and.12292.
22. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 20;29(12):1607-11. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7808. Epub 2011 Mar 14.
23. Choy JT, Wiser HJ, Bell SW, Cashy J, Brannigan RE, Köhler TS. Predictors of spermatogenesis in orchiectomy specimens. *Urology.* 2013 Feb;81(2):288-92. doi: 10.1016/j.urology.2012.10.038.
24. Hallak J, Cocuzza M, Sarkis AS, Athayde KS, Cerri GG, Srougi M. Organ-sparing microsurgical resection of incidental testicular tumors plus microdissection for sperm extraction and cryopreservation in azoospermic patients: surgical aspects and technical refinements. *Urology.* 2009 Apr;73(4):887-91; discussion 891-2. doi: 10.1016/j.urology.2008.08.510. Epub 2009 Feb 8.
25. Choy JT, Brannigan RE. The determination of reproductive safety in men during and after cancer treatment. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1187-91. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1974. Epub 2013 Aug 28.

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu tanı ve izleminde görüntüleme yöntemleri

Uzm. Dr. Işıl Başara¹, Yrd. Doç. Dr. Yiğit Akın², Prof. Dr. Ercan Yeni²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı;

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Kadında cinsel fonksiyon bozukluğu (KCFB), kadınlarda cinsel yanıt döngüsünü belirleyen sürecin bozulması ve/veya ağırlı cinsel ilişki olarak tanımlanabilir (1). Günümüzde giderek artan sayıda yapılan ayrıntılı klinik ve deneysel çalışmaların klinikle koordine edilmesi ile sanıldığından daha da yaygın olduğu ortaya konulmuştur. KCFB'nin 18 yaşından büyük, cinsel olarak aktif dönemdeki kadınların %18-63'ünde görüldüğü bildirilmiştir (2). Tüm bunların yanında KCFB birçok bilinmezi de bünyesinde barındırmaktadır. Tanısı için klinikte kullanılabilecek bir sınıflama son yayımlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabında da (DSM-V) sunulmuştur (3). Buna göre KCFB; arzu, uyarılma, orgazm ve cinsel ağrı bozuklukları gibi alt gruplara ayrılabilir. KCFB etiyojisi, erkekteki bir takım organik kaynaklı cinsel işlev bozukluklarının patofizyolojilerinin aydınlatıldığı gibi net olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde de KCFB için kliniklerde kullanılan ve/veya kullanılması önerilen tanımlanmış radyolojik tanı yöntemleri halen deneysel aşamalarda. Diğer taraftan KCFB düşünülen ve buna neden olan klinik durumlarda tanıyı desteklemek amaçlı radyolojik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. KCFB ile ilişkili klinik durumlar;

Endokrin ve ilişkili problemler: Hipotalamik-hipofizer aks bozuklukları, cerrahi/medikal kastrasyon, menopoz, kronik oral kontraseptif kullanımı

Müsküler nedenler: Hiper ya da hipotonik pelvik taban

Vasküler problemler: Aterosleroz, travma

Nörolojik problemler: Santral ve/veya periferik sinir sistemi ile ilişkili problemler

Psikojenik problemler: İlişki problemleri, vücut imaj bozuklukları, duygulanım bozuklukları, psikopatoloji ve ilişkili tedaviler olarak sınıflanabilir.

Bu derlemede, psikojenik durumlar dışında, etiyojide yer alan patolojiler esas alınarak KCFB'nin tanı ve izleminde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanımı güncel literatür ışığında gözden geçirildi.

Endokrin ve ilişkili problemler

Hipofiz tümörleri

Hipofiz adenomlarına ait klinik bulgular hormonal dengeye (mikro ve makroadenomlar) veya komşu yapılarla uzanan kitle etkisine (makroadenomlar) bağlı olabilir. Adenomların yarısı sekretuardır. Libidoda azalma, galaktore görülebilir. Adenomların yaklaşık %65'i sekretuardır ve en sık prolaktin salgılayan tümör bulunur (yaklaşık %48) (4). Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemede 5-10 mm boyutlu lezyonlar saptanabilse de daha küçük nodüllerin ayrımı BT ile güçtür (4). Uygun sekanslar ve tekniklerle yapılan kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) inceleme %90 duyarlıdır. T1 ağırlıklı görüntülerde normal beze göre izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde değişken ancak genelde hiperintensdir. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde lezyonda geç kontrastlanma mevcuttur (4). İnför petrozal sinüs örnekleme normal olarak yorumlanan MRG incelemede, hipofiz adenomunun varlığına ait şüphelenilen durumlarda yapılır (5).

Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS) yaygın olarak tartışılan endokrin bir bozukluktur. Kronik anovulasyon ve hiperandrojenizmi içerir (6). PKOS'lu hastaların %26'sında amenore, %87'sinde oligomenore ve %92'sinde hirsutizm bulunur. PKOS ile overlerin görünümü, menstrüel siklus ve hirsutizm, kistik akne, sebore, saç dökülmesi ve obezite gibi androjen artışına bağlı bulgular arasında ilişkim vardır (7). Obezite, hayat kalitesini derinden etkileyen bir durumdur ve diğer klinik semptomlardan bağımsız olarak depresyonu tetikler (8). Ayrıca aşırı kilo ve obezite seksüel disfonksiyon için risk faktörüdür (9).

Kadın seksüel uyarılma sırasında oluşan en erken değişiklikler, vulvar, klitoral ve vajinal kan akımında artıştır. Hipogastrik pleksus ve S2-S3 sinir köklerinin otonomik lifleri dış genital kan akımına aracılık eder. Genital alandaki klito-

ral ve vulvo-vajinal engorjmana yol açan sinir sonlanmaları arteriyel vazodilatasyon ve venöz vazokonstrüksiyona yol açar (10). Ek olarak, nörojenik ve endotelial nitrik oksit salınımı da doku engorjmanı ve vazodilatasyonda artışa yol açar (11). Klitoral kan akımındaki değişiklikleri objektif olarak ölçmede renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) çalışmaları literatürde bildirilmiştir (12-16). PKOS ve özellikle PKOS ilişkili obezite durumlarında, bu kan akımının azalması neticesinde KCFB gündeme gelebilir.

Hormon aktif over tümörleri

Seks kord-stromal tümörler, granüloza hücreli, teka hücreli, Sertoli-Leydig hücreli tümörleri içerir (17, 18). Granüloza hücreli tümörler (GHT) tüm overyal tümörlerin %3'ünü, seks kord stromal tümörlerin %70'ini oluştururlar (19). Stroma komponentinden salgılanan östrojen nedeniyle hormon aktif tümörlerdir ve hiperöstrojenizm bulgularıyla klinikte kendini belli eder. Yaklaşık %70'i hormon aktiftir, semptomları ve hormonal etkiler hastanın yaşına göre değişiklikler gösterir. Premenopozal kadınlarda oligomenore ve menorajiyeye sekonder amenore gibi menstruel düzensizlikler izlenir. Post menopozal kadınlarda en sık izlenen bulgu hiperöstrojenizme bağlı oluşan endometrial proliferasyon sonucu anormal vajinal kanamadır. Ek olarak meme ve vajinal dokuda östrojenin stimülasyonuna bağlı hassasiyet ve anormal vajinal akıntıdır. Nadiren hastalar akne, hirsutizm, seste kalınlaşma ve klitoral büyüme gibi testosteron ve/veya androstenedion gibi hormon üretimine bağlı olan virilizan bulgular izlenebilir (20).

US'de GHT'ler solid ve kistik lezyonlardır. Solid kitleler süngerimsi görünüme sahip olabileceği gibi tamamen solid kitleler şeklinde olabilir. Hiperöstrojenizme bağlı endometrial kalınlaşma mevcut olabilir (21). BT'de genellikle büyük, iyi sınırlı, düşük dansiteli tümörlerdir. Amorf şekilli ve Epitelial tümörlerden farklı olarak daha amorf şekillidir ve daha az kalsifiye görünümündedir. MRG'de tümörler multistik alanlar içeren solid yapıda, iyi sınırlı lezyonlardır. Kistik alanlar içerisinde kanama bulunabilir ancak epitelial tümörlerden farklı olarak papiller uzanım yoktur. Solid alanlar içerisinde çoğunlukla fibrotik bileşenler yer alır. Bu özellikleri nedeniyle MRG sinyali değişkendir ancak çoğunlukla tanınabilir (22).

Tekomalar seks kord stromal tümör orijinli benign over tümörlerindedir. Tüm over tümörlerinin %0.5-1'ini oluştururlar. Östrojen salgılayan tümörlerdir. US incelemede bulgular non-spesifiktir. Kitle distal akustik güçlenmesi

olan ekojenik kitle, iyi sınırlı hipoekoik kitle veya anekoik lezyon şeklinde olabilir. Hiperöstrojenizme bağlı endometrial kalınlaşma mevcut olabilir (23). BT incelemede tek taraflı solid kitleler şeklindedir. MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens (ödem veya kistik dejenerasyona bağlı) görünümündedir. Yağ içeriğine bağlı kimyasal kayma görüntülenebilir. Kontrastlı incelemede bulgular kitle içeriğine bağlıdır. Fibröz komponent az kanlanırken teka hücrelerinde yüksek vaskülarizasyon bulunur (24).

Sertoli-Leydig hücreli tümörler nadirdir ve tüm over tümörlerinin yaklaşık %0.5'ini oluşturur. Hastaların %40-50'sinde semptomlar androjenik aktiviteye bağlıdır. Pek çok hastada virilizan bulgular vardır. Çok küçük bir alt grubunda da hiperöstrojenizm bulunur (25). Tümör genellikle tek taraflıdır. US incelemede tümörlerde genellikle solid görünüm hakimdir. Ek olarak zengin bir RDUS incelemede vaskülarizasyona sahiptir. Periferik alanlarda nekroza bağlı hipoekoik-kistik görünümler içerebilir (26). BT incelemede, iyi sınırlı, hipodens lezyonlar bulunur. İnter-mural kistler de görülebilir. MRG'de T2 sinyal intensitesi fibröz komponent içeriğine bağlıdır ve genellikle yüksek sinyalli saçılmış alanlar içeren düşük sinyal izlenir (27).

Adrenal tümörler

Adrenal kitleler, hormon salgılayan ve salgılamayan olarak iki fizyolojik kategoride incelenebilirler. Hiperfonksiyonel adrenal kortikal kitleler, kimyasal dengesizliğe yol açan hormonları salgılar. Feokromasitoma, aldestronoma ve kortizol-androjen üreten tümörleri içerir. Fonksiyonel olmayan adrenal kitleler, adrenal bezde boyut artışına yol açar ancak hormon artışına ait bulgular izlenmez. Adrenal adenomlar ve metastazlar en sık görülen nonfonksiyonel adrenal kitlelerdir (28). Adrenal tümörler, hormonlarda aşırıya sekonder; halsizlik, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, kan basıncı yüksekliği, potasyum kaybı başta olmak üzere sıvı mineral dengesizlikleri, kilo değişiklikleri, aydede yüzü görünümü, abdominal obezite (karın bölgesinde şişmanlık), ciltte çatlaklar ve renk değişiklikleri, karın ağrısı, kadınlarda vücutta kıllanma artışı (hirsutizm), erkeksi vücut şekli ve adet düzensizlikleri, emosyonel labilite (duygusal dalgalanma) ve depresyon başta olmak üzere duygu durum bozukluklarına yol açabilir. Ayrıca kemiklerde zayıflama ve kan şekeri yükselmesi beraberinde diyabet gelişebilir. US incelemede genellikle suprarenal yerleşimli kitleler görülür. Küçük lezyonlar homojen, büyük lezyonlar nekroza veya hemorajiyeye bağlı heterojen ekodadır. BT genellikle

ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Adrenal karsinomlar büyük boyutlu, düzensiz konturlu olma eğilimindedir (>6 cm). Santralinde nekroz ve hemoraji alanları içerir bu bulgu da değişik kontrastlanma bulgularına yol açar. Kalsifikasyon olguların %30'unda görülür. Kitle küçük boyutlarda yakalanırsa adenomdan ayırmak güçtür ve agresif bulgular genellikle yoktur (29). Renal ven, inferior vena kava ve karaciğere fokal uzanım göreceli olarak sıktır. Çevre lenf nodları ve akciğere metastaz görülebilir (29). MRG'de T2 ağırlıklı sekanslarda genellikle yüksek sinyallidir. Hemoraji alanlarında değişken sinyaller izlenir. Kontrast madde uygulanması sonucu heterojen kontrastlanma izlenir. MRG, BT'nin ayırt edemediği hepatik invazyonu saptayabilir (30, 31). Arteriografi, süperselektif kateterizasyonla orijini net olarak saptanamayan büyük kitlelerin saptanmasında, renal adrenal kaynaklı kitlelerin ayırımında faydalıdır (32).

Hipotiroidizm-hipertroidizm

Hipotiroidizm hipoaktif seksüel istekle ilişkili olabilir (33). Klinik ve subklinik hipotiroidizmde de KCFB bulunabilir. Radyolojik bulgular her iki durum için de spesifik değildir (34). Ancak hastanın kliniğini, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

Musküler nedenler

Hiper ya da hipotonik pelvik taban patolojileri üriner inkontinansın (Üİ), KCFB'na sebep olduğu ve Üİ olan kadın grubunda seksüel disfonksiyon sıklığının %26 ile %43 arasında değiştiği bildirilmiştir. Kadının ilişki sırasında idrar kaçırmayı öncelikle kadının özgüven ve özsaygısını olumsuz etkilemekte, hastaların cinsel yönden isteklerinde, ilişki sırasında ve sonrasında tatmin duygusu yaşamalarında problemlere yol açmaktadır (35). Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin pelvik taban hastalıklarının tanısındaki rolü giderek önem kazanmaktadır.

Ürojinekolojide MRG yüksek maliyete, yaklaşım zorluğu, dinamik değerlendirmelerin sınırlı olarak yapılabilmesi nedeniyle öncelikle tercih edilmeyen görüntüleme yöntemidir. Bu limitasyonlar pelvik taban ultrasonografik değerlendirmelerinde görülmemektedir. Transperineal yaklaşımla yüksek rezolüsyonlu problemlerin kullanımı ile yapılan değerlendirmede, üretra — mesane — vajen — anorektum — levator kası arasında doku ayrımı ayrıntılı olarak görülebilmektedir. Translabial veya transperineal US rezidüel idrar miktarını, detrusor duvar kalınlığını, mesane boynu mobilitesini, uretra yapısını, anterior — santral — posterior kom-

partman prolapsuslarını ve levator anatomi/fonksiyonunu görüntüleyebilen inceleme yöntemidir. Uretral divertikül, rektal intusepsiyon, mesh lokalizasyonu ve puborektal kas avulsiyonu bu yöntemle görülebilir. Pelvik organ prolapsusunun en önemli etiyolojik faktörü olan postpartum levator travması özellikle 3 boyutlu — 4 boyutlu yaklaşımlarla ortaya konabilir (36).

Vasküler problemler

KCFB'da kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri ile yakın ilişki içindedir. "Klitoral ve Vajinal Vasküler Yetmezlik Sendromu" olarak adlandırılan iliohipogastrik/pudendal arteriyel yatağın aterosklerozisine sekonder genital kan akımının azalması vasküler nedenler içerisinde önemlidir. Aortoiliak veya aterosklerozise sekonder azalmış pelvik kan akımı vajinal duvar ve klitoral düz kaslarda fibrozise yol açabilir. Bunun sonucu vajinal kuruluk ve dispareni görülebilir. Ateroskleroz oluşturulan hayvanların histomorfometrik incelemesinde klitoral kavernoöz arter duvarında kalınlaşma, korporeal düz kaslarda kayıp, kollajen içeriğinde artma tespit edilmiştir. İliohipogastrik/pudendal arteriyel yatağın travmatik zedelenmesine neden olan pelvis kırıkları, künt travmalar, cerrahi yaralanma ve kronik olarak perineal basının artmasına neden olan bisiklete binmede KCFB'na neden olabilir. Özellikle vasküler patolojilerin saptanmasında genital kan akımının değerlendirilmesi çok önemlidir. Doppler ultrasonografi ile klitoral, labial, üretral ve vajinal pik sistolik ve diastol sonu akım hızları ölçülür. Vajinal fotoplektizmografi seksüel uyarının fizyolojik ölçüm yollarından biri olup vajinal kapillerlerde oluşan vazokonjesyonu gösteren vajinal pulse amplitüd kayıdır (37).

Pelvik konjesyon sendromu

Pelvik konjesyon sendromu (PKS) ve pelvik ağrı sık rastlanan ve rahatsız edici klinik bir durumdur. Reprodüktif dönemde kadınlarda sıktır ve jinekoloji polikliniğine yapılan başvuruların %10-15'ini oluşturur (38). Hastanın hayat kalitesini ve kişisel ilişkilerini olumsuz yönde etkiler. Hastalarda kronik anksiyete, depresyon ve fiziksel endişelere yol açar (39). Pelvik US ve/veya BT genellikle ilk görüntüleme modalitelerindedir. Renkli doppler ultrasonografi (RDUS), venöz kan akımıyla ilgili dinamik bilgi sağlayabilir (40-42). RDUS'de tanı kriterleri, 4 mm'den geniş dilate overyen venlerin görüntülenmesi, myometriyumda bilateral pelvik variköz venlerle ilişkili dilate, tortiyoz arkuat venlerin saptanması, 3 cm/sn'den daha düşük kan akımı ve

sol overyenden ters dönmüş kaudal veya retrograde venöz akımın izlenmesidir. İlginç olarak PKS tanısı konulan olguların %50'sinden fazlasında kistik overler saptanır (41). MRG ve Magnetik Rezonans venografi incelemeleri de altta yatan olası patolojilerin saptanmasında kullanılır (43, 44). MRG'de izlenen tipik bulgular, uterus ve overlerin komşuluğunda, broad ligaman ve pelvik yan duvarlara uzanan dilate, tortiyoz, kontrastlanan tübüler yapıların varlığıdır. Varisler, T1 ağırlıklı görüntülerde, varisler sinyalsiz, T2 ağırlıklı görüntülerde ise düşük sinyallidir. Kontrastlı görüntülerde varisler yüksek sinyalli izlenir. Kontrastlı inceleme hasta valsalva manevrası yaparken gerçekleştirilmesi tanıda faydalı olabilir. MR venografi pelvik venöz anatomisinin anlaşılması ve patolojinin uzanımının değerlendirilmesinde de tanıya büyük katkılar sağlar (43, 44).

Yukarıda bahsedilen, KCFB neden olabilecek ve/veya hali hazırda olan KCFB'yi devam ettirebilen durumlarda kullanılan radyolojik inceleme modalitelerinden bahsedildi (45-47). Tüm bunların yanında yayınlanmış literatürde giderek artan sayıda fakat halen deneysel bir inceleme yöntemi olarak kabul edilen fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yöntemleri de KCFB tanısında kullanılmaktadır. Bu uygulama özellikle KCFB'nun en sık görülen alt tiplerinden olan ve DSM-V'te de ayrıntılı incelenen hipoaktif seksüel istek bozukluğunda (HSDD) kullanılmaktadır.

Nörolojik problemler

Nörojenik nedenler içerisinde serebrovasküler olaylar, tümörler, dejeneratif hastalıklar, multiple skleroz ve benzeri pek çok patoloji merkezi sinir sistemini etkileyerek KCFB'na neden olabilir. İatrojenik (özellikle jinekolojik ve pelvik cerrahiler) ve travmatik sinir yaralanmaları ile periferik nöropati yapan başta diyabetes mellitus gibi patolojiler de periferik sinir sistemini etkileyerek KCFB'na yol açabilir. Diyabette KCFB periferik nöropati yanısıra hormonal, vasküler ve psikolojik faktörlere de bağlı olmaktadır. Erol ve ark.ları Tip II diyabetik genç kadınların (ortalama yaş 38,8 yıl) kadın seksüel fonksiyon indeksi skorlarının kontrollere göre anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır (48). (Diyabetikler: 29.3 ± 6.4 , Kontroller: 37.7 ± 3.5 , $p < 0.05$). Bu çalışmada diyabetik kadınlarda saptanan KCFB'lerin sırasıyla libidoda azalma (%77), klitoral duyarlılıkta azalma (%62.5), orgazm bozukluğu (%49), vajinal rahatsızlık hissi (%41.6), vajinal kuruluk (%37.5) olduğu belirtilmiştir (37). Nörolojik

hastalıklar veya çeşitli nedenlerle (diyabet, travma, cerrahi girişim gibisidir) zedelenmeleri sonucunda beyinden cinsel organlara giden mesaj engellenir. Omurilik yaralanmaları, epilepsi, multipl skleroz (MS), serebrovasküler (beyin damarlarına ait) hastalıklar, Alzheimer ve Parkinson hastalığı, sinir sistemine ait enfeksiyonlar nedeniyle cinsel işlev bozukluğu oluşabilir. Histerektomi üreme organlarına ait cerrahi girişimler ile mesane ve bağırsağa yönelik operasyonlar sırasında oluşabilen sinir zedelenmeleri de cinsel işlev bozukluğuna yol açabilmektedir.

Özellikle nörolojik değerlendirmede MRG önemli bir tanı yöntemidir. Özellikle MS, serebrovasküler hastalıklar ve spinal nöral aks değerlendirilmesinde MRG sinyal özellikleri, post-kontrast incelemelerde izlenen değişikliklerin tanıda katkısı büyüktür.

Kadın cinsel disfonksiyonunda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

Kadın seksüel fonksiyonu ve disfonksiyonunda yeni gelişen, heyecan verici araştırma alanı fonksiyonel nörolojik görüntülemedir (49). fMRG kognitif/mental süreçler tarafından uyarılan ve nöral aktivite ile korele oksijen metabolizması ve beyin kan akımını ölçen nörolojik görüntüleme tekniğidir (50-53). Kadın seksüel cevapta ve KCFB'da fMRG'nin rolü yeni yeni anlaşılmıştır ve elde edilen bulgularla ileride kadın seksüel fonksiyonun anlaşılmasında büyük katkılar sağlayacağı umulmaktadır (54).

Önceden yapılan nörolojik görüntülemelere ait çalışmalarda kadınların seksüel açıdan uyarıcı görüntüleri izlediğinde aktif olan beyin alanları saptanmıştır (55-58). Bu çalışmaların sonucunda cinsel aktivite yapan heteroseksüel çiftlere ait videoları izleyen normal seksüel fonksiyonlu kadınlarda beyinin limbik (bilateral insula, sol hipokampus ve sol parahipokampal girus), sensorimotor, görsel ve birleşim kortekslerinde aktivite olduğu gösterilmiştir. Cinsel uyanılarda, spesifik olarak oksipitotemporal, anterior singulat, medial prefrontal, orbitofrontal, presentral, insular korteks, hipotalamus, talamus ve amigdala alanlarında aktivite olduğu tanımlanmıştır (59).

Erotik uyarılma sonrası, cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan kadınlara kıyasla disfonksiyonu olan kadınlarda subjektif uyarılma ve beyin aktivasyonlarında belirgin fark olduğu saptanmıştır. Normal seksüel fonksiyonu olan kadınlarda, seksüel videoların izlenmesi, klitoris elektrik stimülasyonu ve orgazm sırasında insulanın aktivasyonu,

otonom sinir sistemin seksüel uyarılma sırasında verdiği cevabın düzenleyici rolüne veya genellikle viserosensörial bilgi entegrasyonu rolüne bağlıdır (60-65). Hipokampusun aktivasyonu öğrenme ve hafızada kritik bir rol oynar ve bunun önemi duyuşsal uyarıyla hafıza arasında bağlantı sağlamasıdır (66, 67). Eski tecrübelerle ait olumlu ve olumsuz hatıralar seksüel cevabı etkileyebilir (68). Normal hastalara oranla geçmişte seksüel taciz öyküsü ve travma sonrası stres hastalığı olan kadınlarda daha küçük hipokampusunun olması ve bu alanda hafıza görevleri sırasında aktivasyon olmaması ilginçtir (69). Serebellum, primer olarak hareket koordinasyonu ve motor öğrenmeden sorumlu olsa da bilişsel, emosyonel ve motivasyonel süreçler açısından da önemli olabilir (70, 71). Hastalar erotik filmlerden alıntılar gibi emosyonel yükü yüksek uyarıya maruz kaldığında serebellumlarında aktivasyon olduğu saptanmıştır (72-74).

Kaynaklar

1. Traish A.M, Kim N.N, Munarriz R, Goldstein I. Female sexual genital arousal: biochemical mediators and potential mechanisms of dysfunction. *Drug Discovery Today* 2004 Vol.1, No.1: 91-7.
2. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol.* 2008;11 2(5):970-8.
3. Atbaşoğlu EC, Gülöksüz S. Science, Psychiatry, and the DSM. *Türk Psikiyatri Derg.* 2013 Fall;24(3):202-12.
4. Peck WW, Dillon WP, Norman D et-al. High-resolution MR imaging of pituitary microadenomas at 1.5 T: experience with Cushing disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;152 (1): 145-51.
5. Sano T, Rayhan N, Yamada S. [Pathology of pituitary incidentaloma]. *Nippon Rinsho.* 2004;62 (5): 940-5.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
7. Hahn S, Bering van Halteren W, Kimmig R, Mann K, Gartner R, Janssen OE. Diagnostic procedures in polycystic ovary syndrome. *J Lab Med* 2003;27:53-9.
8. Stunkard AJ, Faiths MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry* 2003;54:330-7.
9. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Bisogni C, Schisano B, Autorino R, Cobellis L, De Sio M, Colacurci N, Giugliano D. Association of body weight with sexual function in women. *Int J Impot Res* 2007;19:353-7.
10. Styles SJ, MacLean AB, Reid WMN, Sultana SR. Laser Doppler perfusion imaging: A method for measuring female sexual response. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:599-601.
11. Gragasin FS, Michelakis ED, Hogan A, Mougdil R, Hashimoto K,Wu X, Bonnett S, Archer SL. The neurovascular mechanism of clitoral erection: Nitric oxide and cGMPstimulated activation of BKCa channels. *FASEB J* 2004;18:1382-91.
12. Kukkonen TM, Paterson L, Binik YM, Amsel R, Bouvier F, Khalife S. Convergent and discriminant validity of clitoral color Doppler ultrasonography as a measure of female sexual arousal. *J Sex Marital Ther* 2006;32:281-7.
13. Battaglia C, Nappi RE, Mancini F, Cianciosi A, Persico N, Busacchi P, Facchinetti F, de Aloysio D. Menstrual cyclereleted morphometric and vascular modifications of the clitoris. *J Sex Med* 2008;5:2853-61.
14. Battaglia C, Battaglia B, Mancini F, Persico N, Nappi RE, Paradisi R, Venturoli S. Cigarette smoking decreases the genital vascularization in young healthy, eumenorrheic women. *J Sex Med* 2011;8:1717-25.
15. Battaglia C, Battaglia B, Mancini F, Nappi RE, Paradisi R, Venturoli S. Moderate alcohol intake, genital vascularization, and sexuality in young,

Cinsel disfonksiyon bozukluğu olan hastalarda değişik beyin aktivasyon paternleri ortaya çıkmaktadır. Önemli aktivasyonlar bilateral medial frontal girus, sol anterior singulat girus, sol amigdala ve talamusu içeren limbik yapılarda önemli aktivasyonlar görülür (75, 76).

Sonuç

KCFB tanısında henüz aydınlığa kavuşmamış pek çok yön mevcuttur. Yukarıda anlatılan görüntüleme yöntemleri tanı ve klinik takiplerde yardımcıdır. Henüz KCFB tanısında kullanılan radyolojik bir yöntem geliştirilememiştir. fMRG yeni ve KCFB tanısında umut vaat eden tanı yöntemidir. Ayrıca, KCFB yaratabilecek birincil nedenlerin yanında ikincil nedenler de göz önünde bulundurulmalı ve radyolojik tanı araçlarından bu durumlarda da faydalanılmalıdır.

- healthy, eumenorrheic women. A pilot study. *J Sex Med* 2011;8:2334-43.
16. Battaglia C, Battaglia B, Mancini F, Busacchi P, Paganotto MC, Morotti E, Venturoli S. Sexual behavior and oral contraception. A pilot study. *J Sex Med* 2012;9:550-7.
17. Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ, McCluggage WG, and Konishi. Sex cord-stromal tumors. In: *Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs.* Lyon, France: IARC Press; 2003.
18. Mircea R, Anton E, Anton C, Tarniceriu C, Nedelcu AH, Pricop FZ. Specific features of the stromal ovarian tumors. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* Oct-Dec 2012;116(4):1123-30.
19. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2944-51.
20. Kottarathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent Advances in Granulosa Cell Tumor Ovary: A Review. *Indian J Surg Oncol.* Mar 2013;4(1):37-47
21. High-Resolution Sonographic Findings of Ovarian Granulosa Cell Tumors Correlation With Pathologic Findings Jeong-Ah Kim, MD, Yi Kyeong Chun, MD, Min Hoan Moon, MD, Young Ho Lee, MD, Hyeun Cha Cho, MD, Myung Sook Lee, MD, Mi Jin Song, MD
22. Kim SH, Kim SH. Granulosa cell tumor of the ovary: common findings and unusual appearances on CT and MR. *J Comput Assist Tomogr.* 26 (5): 756-61
23. Athey PA, Malone RS. Sonography of ovarian fibromas/thecomas. *J Ultrasound Med.* 1987;6 (8): 431-6.
24. Tanaka YO, Tsunoda H, Kitagawa Y et-al. Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging. *Radiographics.* 2004;24 Suppl 1 : S147-66.
25. Jung SE, Rha SE, Lee JM et-al. CT and MRI findings of sex cord-stromal tumor of the ovary. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185 (1): 207-15.
26. Fleckenstein G, Sattler B, Hinney B, Wuttke W, Osmers R, Emons G. Androblastoma of the ovary: clinical, diagnostic and histopathologic features. *Onkologie* 2001; 24:286-291.
27. Jung SE, Lee JM, Rha SE et-al. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics.* 22 (6): 1305-25.
28. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics.* 2001;21:995-1012.
29. Blake MA, Boland GW. Adrenal Imaging. *Humana Pr Inc.* (2009) ISBN:193411586X.
30. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR et-al. Adrenal masses: mr imaging features with pathologic correlation. *Radiographics.* 2004;24 Suppl 1 (suppl 1): S73-86.
31. Lee JK. Computed body tomography with MRI correlation. *Lippincott*

- Williams & Wilkins. (2006) ISBN:0781745268.
32. Dunnick NR, Sandler CM, Newhouse JH et-al. Textbook of uro radiology. Lippincott Williams & Wilkins. (2008) ISBN:0781767504.
 33. Carani C, Isiodori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472-9.
 34. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Caskurlu T, Erbil Ergenekon E. Sexual Dysfunction in Women with Clinical Hypothyroidism and Subclinical Hypothyroidism *J Sex Med* 2010;7:2583-90.
 35. Akhan SE. Pelvik Taban Patolojileri ve Kadın Cinselliğine Etkisi-The Effects of Pelvic Floor Dysfunction on Female Sexuality. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2009;2(2):77-85.
 36. Kapran H. Ürojenekolojide Usg - 2D - 3D ve 4D. Pelvik Taban Bozukluklarında Görüntülemenin Tanıya Katkısı, 5. Ulusal Ürojenekoloji Kongresi, 19-21 Ekim, 2011, İstanbul.
 37. Berman JR, Goldstein I: Female sexual dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2001 28(2):404-416.
 38. Robinson JC. Chronic pelvic pain. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:740-743
 39. Walling MK, Reiter RC, O'Hara MW, et al. Abuse history and chronic pain in women: revalences of sexual abuse and physical abuse. *Obstet Gynecol* 1994;84:193-199
 40. Park SJ, Lim JW, Ko YT, et al. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:683-688
 41. Beard RW, Highman JH, Pearce S, et al. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *Lancet* 1984;2:946-949
 42. Umeoka S, Koyama T, Togashi K, Kobayashi H, Akuta K. Vascular dilatation in the pelvis: identification with CT and MR imaging. *Radiographics* 2004;24:193-208
 43. Kuligowska E, Deeds L, Kang L. Pelvic pain: overlooked and underdiagnosed gynecologic conditions. *Radiographics* 2005;25:3-20
 44. Coakley FV, Varghese SL, Hricak H. CT and MRI of pelvic varices in women. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:429-434.
 45. Kadioğlu A, Usta MF, Cangüven O, Semerci B, Aşçı R, Yaman Ö,Orhan I, Çayan S. Seksüel tıp (erkek ve kadınlarda seksüel fonksiyon bozukluklar, (Eds.) Lue TF ve ark., Türk androloji derneği, İstanbul medikal yayıncılık, 2006.
 46. American Psychiatric Association. *Diagnostic criteria from DSM-IV-TR.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
 47. Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, Fairley CK. What is the "true" prevalence of female sexual dysfunctions and does the way we assess these conditions have an impact? *J Sex Med* 2008;5:777-87.
 48. Erol B, Tefekli A, Ozbey I, Salman F, Dincag N, Kadioğlu A, Tellaloglu S. Sexual dysfunction in type II diyabetic females: a comparative study, *J Sex Marital Ther.* 2002; 28 (1):55-62.
 49. Ferris CF, Snowdon CT. et al. Functional imaging of brain activity in conscious monkey responding to sexually arousing cues *Neuroreport* 2001;12:2231- 2236.
 50. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990;14:68-78.
 51. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89: 5675-9.
 52. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1140-4.
 53. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:5951-5.
 54. Woodard TL, Diamond MP. Contribution of imaging to our understanding of sexual function and dysfunction. *Adv Psychosom Med* 2008;29:150-68.
 55. Arnow BA, Millheiser L, Garrett A, Lake Polan M, Glover GH, Hill KR, et al. Women with hypoactive sexual desire disorder compared to normal females: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 2009;158:484-502.
 56. Gizewski ER, Krause E, Karama S, Baars A, Senf W, Forsting M. There are differences in cerebral activation between females in distinct menstrual phases during viewing of erotic stimuli: a fMRI study. *Exp Brain Res* 2006;174:101-8.
 57. Jeong GW, Park K, Youn G, Kang HK, Kim HJ, Seo JJ, et al. Assessment of cerebrocortical regions associated with sexual arousal in premenopausal and menopausal women by using BOLD-based functional MRI. *J Sex Med* 2005;2:645-51.
 58. Karama S, Lecoux AR, Leroux JM, Bourgouin P, Beaudoin G, Joubert S, et al. Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Mapp* 2002;16:1-13.
 59. Park KJ. The role of functional MRI in neural assessment of female sexual dysfunction. *Current Sexual Health Reports* 2007;4:33-40.
 60. Redoute J, Stoleru S, Gregoire MC, Costes N, Cinotti L, Lavenne F, et al. Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Hum Brain Mapp* 2000; 11:162-77.
 61. Stoleru S, Gregoire MC, Gerard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, et al. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav* 1999;28:1-21.
 62. Michels L, Mehnert U, Boy S, Schurch B, Kollias S. The somatosensory representation of the human clitoris: an fMRI study. *Neuroimage* 2010;49:177-84.
 63. Komisaruk BR, Whipple B. Functional MRI of the brain during orgasm in women. *Annu Rev Sex Res* 2005;16:62-86.
 64. Komisaruk BR, Whipple B, Crawford A, Liu W-C, Kalnin A, Mosier K. Brain activation during vaginocervical self-stimulation and orgasm in women with complete spinal cord injury: fMRI evidence of mediation by the vagus nerves. *Brain Res* 2004;1024:77-88.
 65. Critchley HD, Rotshtein P, Nagai Y, O'Doherty J, Mathias CJ, Dolan RJ. Activity in the human brain predicting differential heart rate responses to emotional facial expressions. *Neuroimage* 2005;24:751-62.
 66. Zola-Morgan S, Squire LR. The neuropsychology of memory: parallel findings in humans and nonhuman primates. *Ann NY Acad Sci* 1990;608: 434-50.
 67. LeDoux JE. Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res* 1993; 58:69-79.
 68. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ* 2005;172:1327-33.
 69. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, et al. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:924-32.
 70. Schmahmann JD, Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain* 2006;129:290-292.
 71. Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev* 2010;20:236-60.
 72. Turner BM, Paradiso S, Marvel CL, Pierson R, Boles Ponto LL, Hichwa RD, et al. The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia* 2007; 45:1331-41.
 73. Beauregard M, Levesque J, Bourgouin P. Neural correlates of conscious selfregulation of emotion. *J Neurosci* 2001;21:RC165.
 74. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, et al. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 2000;157:1789-98.
 75. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4259-64.
 76. Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS, Pipe JG, Heiserman JE, Prigatano GP. Neural correlates of self-reflection. *Brain* 2002;125:1808-14.

Kadınlarda anorgazmi

Dr. Özcan Arabacı, Yrd. Doç. Dr. Kaan Özdedeli
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Kadınlarda orgazm, pelvik vajinal çizgili kas grubunda istemsiz ritmik kasılmalara konkomitant olarak uterus ve anal kasılmaların eşlik edebildiği, cinsel birleşme ile çözülebilen myotoninin bulunduğu, kişiye göre değişen yoğun zevk ve doruk hissi oluşturan bilişsel bir durumdur (1). Orgazmik kapasite hayatında hiç orgazm yaşamamış bir kadın ile multiorgazmik veya genital dışı uyarılar ile orgazm olabilen kadınlar arasında geniş bir dağılım gösterir. Amerika'da orgazmik disfonksiyon %24 sıklıkta görülmektedir (1). Cinsel birleşmede orgazma ulaşamama ise %20-30 arasında değişmektedir (2). Bu kadar yaygın bir bozukluğun hayat kalitesine olumsuz etkileri (kişisel stres, gerginlik ve arkadaşlık ilişkileri) nedeniyle etiyoloji ve potansiyel tedavilerin araştırılması gereklidir. Bu derlemenin amacı kadın anorgazmine yönelik mevcut literatürü gözden geçirmek ve tedavi yöntemlerinin başarısını değerlendirmektir.

Etiyoloji

Kadınlarda orgazm hastalıkları çok sayıda faktörden etkilenir. Genel sağlık durumu, kardiyolojik hastalıklar, renal hastalıklar (tümör, kalkül), nörolojik hastalıklar, depresyon gibi psikolojik hastalıklar kadında anorgazmi nedeni olabilir. Najafabady ve ark'nın 2011 yılında İran'da yaptıkları bir çalışmada 1200 müslüman kadının seksüel fonksiyonları FSFI ve Enrich seksüel soru formları ile değerlendirilmiştir (3). Çalışmaya en az 1 yıldır evli olan ve eşiyle birlikte yaşayan kadınlar dahil edilirken, herhangi bir hastalık nedeniyle ilaç kullanan veya genital operasyon geçiren kadınlar dışlanmıştır. Anorgazmi prevalansı %26.3 olarak bulunmuştur. Anorgazmi grubunda yaş ortalaması normal grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek (sırası ile 30.9 ve 29.5) bulunmuştur. Anorgazmi grubunda kadınların daha erken evlendikleri ve daha uzun süre evli kaldıkları bulunmuştur. Normal grupta hem eğitim seviyesi (%32.8) hem de puberte döneminde

öğrenilen seksüel eğitim (%30) anorgazmik grubun eğitim seviyesi (%26.3) ve seksüel eğitimi (%18) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Bir ay süresince cinsel ilişki sıklığı ile anorgazmi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Anorgazmik grupta anksiyete, suçluluk duygusu, antimaskülen duygular ve utanma duyguları istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur.

Amidu ve ark'nın 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada 200 evli çift, sosyodemografik değişkenlerle seksüel disfonksiyon ilişkisi GRİSS soru skalası ile değerlendirilmiştir (15). Toplam 179 çift GRİSS soru skalasını tamamlamıştır. Çalışmaya katılan çiftlerde erkeklerin yaş ortalaması kadınlardan daha yüksektir (37.1 ile 32.5). Çalışmada 13-18 yıl evlilik süresi 1-6 yıl evlilik süresi ile karşılaştırıldığında seksüel disfonksiyon gelişme riski 10 kat yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada vajinismus %69.3 anorgazmi %74.0 olarak bulunmuştur. Evlilikte seksüel disfonksiyon, cinsel ilişki sıklığı ile ters orantılı bulunmuştur. 2011'de Christensen ve ark'nın yaptığı bir çalışmaya 2573 erkek ve 2979 kadın hasta dahil edilmiş ve bu hastaların cinsel fonksiyon bozukluğu üzerine mental ve fiziksel hastalık durumunun etkileri sorgulanmıştır (4). Bu çalışmada kadınlarında daha sık olarak psikolojik hastalık nedeniyle seksüel disfonksiyon geliştiği, erkeklerde ise fiziksel sağlık problemleri nedeniyle seksüel disfonksiyon geliştiği bulunmuştur. Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan 43 hastada anorgazmi %80.7 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %80' i depresif duygu durum bozukluğunda bulunmuştur (5). Multipl sklerozlu hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada anorgazmi sıklığı %37.1 bulunmuştur (6). Renal transplantasyon sonrası anorgazmi en sık problemlerden birisidir (7). Ateroskleroz ve ateroskleroza yatkınlık oluşturan durumlar (sigara içimi, diyabet, hipertansiyon, periferik vasküler hastalık) genital kan akımını azalttığı için anorgazmi için kritik öneme sahiptir (8). Pelvik taban zayıflığı yaratan durumlarda, sinir hasarında, spinal kord zedelen-

mesinde pelvise kan akışı yavaşlar ve anorgazmi oluşabilir. Amarenco ve ark'nın yaptığı bir çalışmada stres üriner inkontinansı olan 35 hastada anorgazmi sıklığı %60 olarak bulunmuştur (9). Ayrıca fibromyaljide de anorgazmi bulunabileceği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada 1299 kadına histerektomi yapılan kadınların 495'inde pelvik taban bozukluğu olduğu bulunmuştur. Pelvik taban bozukluğu olan hastalarda seksüel şikayetler (%53.2), diğer hastalara göre (%40.4) anlamlı olarak daha yaygın bulunmuştur ($p < 0.01$) (10). Kalichman'ın çalışmasında da fibromyalji ile anorgazmi arasında ilişki olduğu bulunmuştur (11). Psikotropik ajanların (antidepresan, antipsikotik) bulunduğu hastalarda da anorgazmi saptanmıştır. SSRI kullananların en az üç hastadan birinde anorgazmi bulunduğu bildirilmiştir. Hipotiroidi ve menopozda hormonal değişiklikler azalmış seksüel yanıt, azalmış genital hassasiyet ile anorgazmiye neden olabilir (12). Yaşla birlikte kadında testesteron seviyesinin azalmasının cinsel uyarılmada azalma ve anorgazmi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca yaşla beraber azalan östrojen, progesteron ve testesteron seviyeleri seksüel istekte ve yanıtta etkili olmakta seksüel birliktelik sonrası tatmini azaltmaktadır. Aynı zamanda seksüel uyarılara yanıtın azalması ve vajinal lubrikasyonun azalmasında etkilidir (13). Alkol ve uyuşturucu kullanımının da seksüel aktiviteyi etkilediği bulunmuştur. Az miktarda alkol alınmasının seksüel aktiviteyi arttırabileceği belirtilirken fazla miktarda tüketimi anorgazmi gibi seksüel disfonksiyona yol açabildiği belirtilmiştir (14). Nicholas ve ark'nın 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada orgazmın kadındaki psikolojik etkisi ve bunun görülmesine yönelik 16 kadın izlenmiştir (15). Kadınların yarısı anorgazmik iken yarısı vajinal orgazm olabilmektedir. Çalışmadaki kadınların yürümleri hipotezden habersiz olarak video olarak kaydedilmiştir. Sonrasında seksoloji profesörü tarafından değerlendirilmiştir. Vajinal olarak orgazm yaşayan kadınlar yürüme paternlerinden %81.25 oranıyla tahmin edilmiştir. Vajinal orgazm yaşayan kadınların yürüme paternlerinin anorgazmik kadınlarla kıyaslandığında daha akıcı, enerjik, serbest olduğu belirtilmiştir. Perlis ve ark'nın yaptıkları çalışmada glutamaterjik tek nükleotid polimorfizminin azalmış libido (GRIA3, GRIK2) ve orgazm olmanın gecikmesi (GRIA1) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (16). Kadının kendi genital yapısını şekilsel olarak beğenmemesi, utanma suçluluk gerginlik gibi durumlarda anorgazmi oluşabileceği belirtilmiştir (17, 18, 19). Cinsel partneri ile iletişim bozukluğu bulunan

ve cinselliği paylaşamayan kadınlarda anorgazminin daha yüksek oranlarda bulunduğu bulunmuştur (20, 21, 22). Geçmişte cinsel istismara maruz kalan kadınlarda seksüel disfonksiyon artmış olarak (%55) bulunmuştur (23).

Tedavi yaklaşımları

Kadın anorgazmik bozukluğu tedavisinde farmakolojik tedavi ve psikoterapiyi de içeren multimodal tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. Davranış terapisi özellikle seksüel aktivite ile utanç duyma çekinme, bu duygular nedeniyle anksiyete yaşayan kadınların tedavisinde önem kazanmaktadır. Yine çiftlerin terapiye birlikte katılmaları başarıyı arttırmaktadır. Altta yatan patofizyolojik bozukluk mümkünse tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir. Örneğin menopozda hormonal değişimler gözönünde bulundurularak bir miktar androjen replasmanı yapılabilir ve seksüel yanıt arttırılabilir (24). Üzerinde en çok çalışılan androjenler testesteron ve metiltestesterondur. Selektif doku östrojenik aktivitesi olan östrojenik, progesteronik ve androjenik özellikleri bulunan Tibolone'in postmenopozal kadınlarda orgazmi sağlayabildiği çoğu çalışmada doğrulanmıştır (25-27). Postmenopozal kadınlarda östrojen replasmanı ve progesteronun postmenopozal semptomları gidermede başarılı etkileri bulunmasına karşılık orgazmi arttırmada başarılı çelişkili sonuçlar vermektedir (28-31). Anorgazmi yapan SSRI gibi ilaçların kesilmesi ile orgazmik fonksiyon geri dönebilmektedir (32). Yohimbine, Buspirone, Amantadin kullanılmasının etkileri tartışmalıdır (33, 34). Bupropion, nonserotonerjik bir antidepresandır ve norepinefrin ve dopamin sinyallerinde modülasyon ile etki göstermektedir. SSRI grubuna göre seksüel aktiviteye daha az etki eder. Çelişkili sonuçlar olması ile birlikte bazı çalışmalarda SSRI ile oluşan anorgazmide kullanılabilen çelişkili ve farklı sonuçlar bulunmuştur (39). Sildenafil sitrat'ın kadınlarda anorgazmide kullanılmasına ilişkin çalışmalarda çelişkili ve farklı sonuçlar bulunmuştur (39). Sildenafil sitrat'ın premenopozal kadınlarda seksüel uyarılmayı arttırabileceği Caruso ve ark. (40)'nın yaptıkları çalışmada bulunmuştur. Safarinejad ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada nasal oksitosin spreyi kullanılmasının FSFI skorlarında 4.3 ten 5.3'e artış göstermesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (41). Ancak mide bulantısı, flushing ve uyku hali gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Ito ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada 77 kadına ArginMax (L-arginine, ginseng, ginkgo, damiana, multivitamins, minerals) karışımı verilmiş ve %73.5

oranında seksüel aktivitenin kalitesini arttırdığı (plasebo grubunda %37.2) bulunmuştur (42). Orgazmik aktiviteyi arttırmaya yönelik medikal cihazların geliştirilmesi de araştırılmaktadır. Medikal cihazlardan Eros-klitoral terapi cihazı FDA onayı alan tek cihazdır. Klitorise vakum yapılarak kan akışı arttırılmakta ve orgazmik aktivitede artış izlenmektedir (43). Leff ve ark'nın 117 kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada seksüel aktivite öncesi mastürbasyon yapanlarda orgazmik aktivitenin artmış olduğu bulunmuştur (44). Hurlbert ve ark'nın yaptıkları çalışmada koitus esnasında misyoner pozisyonunun klitoral stimülasyonu arttırdığını ve bu tekniği kullanan çiftlerde koital orgazmın arttığını, simultane orgazmın arttığını, tam ve tatminkar orgazm oranlarının arttığını belirtmişlerdir (45). Weiss ve ark'nın yaptığı çalışmada seksüel aktivitenin süresinin orgazmda ön planda olmadığını belirtmişlerdir (46). Kegel'in yaptığı bir çalışmada Kegel egzersizlerinin pelvik taban kaslarını

özellikle de pubokoksigeal kası güçlendirerek hem postpartum inkontinansı engellemeye yardımcı olduğu hem de orgazmik fonksiyonu arttırdığını tanımlamıştır (47). Graber ve ark'nın yaptığı bir çalışmada ise orgazmik ve anorgazmik fonksiyonu olan kadınların pubokoksigeal kas aktiviteleri incelenmiş ve orgazmik kadınlarda aktivitenin arttığı bulunmuştur (48). Bununla beraber çelişkili sonuçlar veren çalışmalar da vardır.

Sonuç

Kadınlarda orgazm; biyolojik, entelektüel, psikososyal durumlardan etkilenebilmektedir. Kadın anorgazmik bozukluk tedavisi için bazı tedavi modaliteleri tanımlanmış olsa da bu çalışmaların çoğu ya az örnek içermektedir ya da farklı merkezlerde yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili çıkmaktadır. Bu nedenle çok merkezli çalışmalar ile mevcut sonuçların doğrulanması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Meston CM, Hull E, Levin RJ, Sipski M. Disorders of orgasm in women. *J Sex Med* 2004;1:66-8.
- Harris JM, Cherkas LF, Kato BS, Heiman JR, Spector TD. Normal variations in personality are associated with coital orgasmic infrequency in heterosexual women: A populationbased study. *J Sex Med* 2008;5:1177-83.
- Najafabady MT, Salmani Z, Abedi P. Prevalence and related factors for anorgasmia among reproductive aged women in Hesarak, Iran. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(1):83-6.
- Christensen BS, Grønbaek M, Osler M, Pedersen BV, Graugaard C, Frisch M. Associations between physical and mental health problems and sexual dysfunctions in sexually active Danes. *J Sex Med*. 2011 Jul;8(7):1890-902.
- Low-Starowicz M, Gellert R. The sexuality and quality of life of hemodialyzed patients—ASED multicenter study. *J Sex Med* 2009;6:1062-71
- Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, Morassi P, Iona LG, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler* 1999;5:418-27
- Diemont WL, Vrugink PA, Meuleman EJ, Doesburg WH, Lemmens WA, Berden JH. Sexual dysfunction after renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2000;35:845-51.
- American Psychiatric Association. Proposed changes and draft diagnostic criteria for DSM-5. 2010. Available at: <http://www.dsm5.org> (accessed April 15, 2010).
- Amarenco G, Le Cocquen A, Bosc S. Stress urinary incontinence and genito-sexual conditions. Study of 35 cases. *Prog Urol* 1996;6:913-9
- Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, Siddique SA, Kjerulff KH. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:751-6.
- Kalichman L. Association between fibromyalgia and sexual dysfunction in women. *Clin Rheumatol* 2009;28:365-9
- Berman JR, Berman L, Goldstein I. Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluation, and treatment options. *Urology* 1999;54:385-91.
- Basson R. Women's sexuality and sexual dysfunction. In: Gibbs RS, et al. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 10th ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:742
- Galanter M. Alcoholism and women. New York: Plenum Press; 1995
- Nicholas A, Brody S, de Sutter P, de Carufel F. A woman's history of vaginal orgasm is discernible from her walk. *J Sex Med*. 2008 Sep;5(9):2119-24. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00942.x. Epub 2008 Jul 15.
- Perlis RH, Laje G, Smoller JW, Fava M, Rush AJ, McMahon FJ. Genetic and clinical predictors of sexual dysfunction in citalopram-treated depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1819-28
- Ackard DM, Kearney-Cooke A, Peterson CB. Effect of body image and self-image on women's sexual behaviors. *Int J Eat Disord* 2000;28:422-9.
- Berman L, Berman J, Miles M, Pollets D, Powell JA. Genital self-image as a component of sexual health: Relationship between genital self-image, female sexual function, and quality of life measures. *J Sex Marital Ther* 2003;29(1 suppl):11-21.
- Witting K, Santtila P, Rijdsdijk F, et al. Correlated genetic and non-shared environmental influences account for the co-morbidity between female sexual dysfunctions. *Psychol Med* 2009;39:115-27.
- Meston CM, Gorzalka BB. Differential effects of sympathetic activation on sexual arousal in sexually dysfunctional and functional women. *J Abnorm Psychol* 1996;105:582-91.
- Kelly MP, Strassberg DS, Kircher JR. Attitudinal and experiential correlates of anorgasmia. *Arch Sex Behav* 1990;19:165-77.
- Komisaruk BR, Whipple B, Crawford A, Liu WC, Kalnin A, Mosier K. Brain activation during aginocervical selfstimulation and orgasm in women with complete spinal cord, injury: fMRI evidence of mediation by the vagus nerves. *Brain Res* 2004;1024:77-88
- Bartoi AG, Kinder BN. Effects of child and adult sexual abuse on adult sexuality. *J Sex Marital Ther* 1998;24:75-90
- Basson R. Androgen replacement for women. *Can Fam Physician* 1999;45:2100-7.
- Kamenov ZA, Todorova MK, Christov VG. Effect of tibolone on sexual function in late postmenopausal women. *Folia Med (Plovdiv)* 2007;49:41-8.
- Uygur D, Yesiladaglar N, Erkaya S. Effect on sexual life—A comparison between tibolone and continuous combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:209-12.
- Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric* 2001;4:314-9.
- Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, Di Mari L, Cianci A. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 microg ethinylestradiol/60 microg gestodene. *Contraception* 2004;69:237-40.
- Cayan F, Dilek U, Pata O, Dilek S. Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol+drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. *J Sex Med* 2008;5:132-8.

30. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Wu CH, Wang CL, Tsai EM. A, randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:737-43.
31. Schmidt PJ, Steinberg EM, Negro PP, Haq N, Gibson C, Rubinow DR. Pharmacologically induced hypogonadism and sexual function in healthy young women and men. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:565-76.
32. Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: Fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997;23:176-94.
33. Rothschild AJ. New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Clin Ther* 2000; 22(A suppl):A42-57; discussion A58-61.
34. Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim Y, Tepner R. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: A randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am J Psychiatry* 2000;157:239-43.
35. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2004;65:62-7.
36. Masand PS, Ashton AK, Gupta S, Frank B. Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: A randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. *Am J Psychiatry* 2001;158:805-7.
37. Modell JG, May RS, Katholi CR. Effect of bupropion-SR on orgasmic dysfunction in nondepressed subjects: A pilot study. *J Sex Marital Ther* 2000;26:231-40.
38. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:339-42.
39. Basson R, Brotto LA. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: A randomised controlled trial. *BJOG* 2003;110:1014-24.
40. Caruso S, Intelisano G, Lupo L, Agnello C. Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: A double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *BJOG* 2001;108:623-8.
41. Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of bremelanotide, a melanocortin receptor agonist, in female subjects with arousal disorder: A double-blind placebocontrolled, fixed dose, randomized study. *J Sex Med* 2008;5:887-97.
42. Ito TY, Polan ML, Whipple B, Trant AS. The enhancement of female sexual function with ArginMax, a nutritional supplement, among women differing in menopausal status. *J Sex Marital Ther* 2006;32:369-78.
43. DeUgarte CM, Berman L, Berman J. Female sexual dysfunction—From diagnosis to treatment. *Sex Reproduction Menopause* 2004;2:139-45.
44. Leff JJ, Israel M. The relationship between mode of female masturbation and achievement of orgasm in coitus. *Arch Sex Behav* 1983;12:227-36.
45. Hurlbert DF, Apt C. The coital alignment technique and directed masturbation: A comparative study on female orgasm. *J Sex Marital Ther* 1995;21:21-9.
46. Weiss P, Brody S. Women's partnered orgasm consistency is associated with greater duration of penile-vaginal intercourse but not of foreplay. *J Sex Med* 2009;6:135-41.
47. Kegel AH. Sexual functions of the pubococcygeus muscle. *West J Surg Obstet Gynecol* 1952;60:521-4.
48. Graber B, Kline-Graber G. Female orgasm: Role of pubococcygeus muscle. *J Clin Psychiatry* 1979;40:348-51.

Aseksüalite ve hiperseksüelitate: Temel kavramlar

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

¹Mersin Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu;

²İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

Cinselliğe atfedilen önem, yıllar boyunca insanların seks yapma nedenlerinin tartışılmasına, kategorize edilme ve önceliklendirme çabalarına yol açmıştır. Cinsel haz, rahatlama isteği ve üreme cinselliğin yaşanmasında neden olarak kabul görmektedir (1). Cinselliğe bakış cinsiyetlere göre farklılık göstermektedir. Leigh, erkeklerin cinselliğe daha çok yalnızca cinsel haz, zafer ve rahatlama olarak anlam yüklediğini, kadınların ise duygusal yakınlığın ifade biçimi olarak gördüğünü saptamıştır. Ayrıca kadınların cinsellikten kaçınma nedenlerinin sekse karşı ilginin olmaması, seksten hoşlanmama ve gebe kalma korkusu olduğu, erkeklerin kaçınma nedeninin ise HIV bulaşma korkusu olduğu belirlenmiştir (2). Meston ve Buss seks yapma nedenlerini fiziksel haz, aşkın ifadesi, partnerin cinsel isteği, partnere duyulan saf cinsel istek, merak, kutlama, fırsat, ilişkinin derinliğini arttırmak ve kontrol edilemeyen durumlar olarak dokuz kategoride incelemiştir (1).

Cinselliğin geniş demografik yapısını araştıran çalışmalar; cinsel arzu, cinsel kimlik ve cinsel davranışın farklı anlayışlar ile sunumunu sağlamaktadır. Bu bağlamda cinselliğe atfedilen değerler kişiden kişiye değiştiği görülmektedir. Bu derlemede cinsel arzu/davranış bozukluklarının iki ayrı kutbu olan aseksüalite ve hiperseksüelitenin tartışılması amaçlanmıştır.

Aseksüalite

Aseksüalite; kişinin her iki cinsle karşı da hiçbir cinsel istek ya da cazibe duymamasıdır. Son on yılda bilimsel ve popüler literatürde giderek daha fazla ele alınması dikkat çekmektedir (3, 4). En yaygın sosyal varsayımlardan biri tüm insanların cinsel arzuya sahip olduğudur. Ancak cinsellik ve cinsel kimliğin sosyal yapıları tartışılırken, cinsellik arzusu/davranışı olmayan bireylerin literatürde yeterli tanımlanmadığı görülmektedir (5).

Tarihsel süreçte; kadın ve erkek seksüel davranışlarının araştırıldığı çalışmalarda, homoseksüel veya heteroseksü-

el davranışların dışında yeni bir kategori olduğu belirtilmiş ve 1948'de bu kategori (kategori X) "bireyin hiçbir sosyoseksüel temas veya tepkisinin olmaması" olarak tanımlanmıştır. Kinsey ve ark.'nın yaptığı çalışmada evli olmayan erkeklerin %3-4'ünün kategori X'de yer aldığı, evlilerin ise bu davranışı göstermediği bildirilmiştir (6). Aynı çalışmanın 1953'te 20-35 yaş arası kadınlarla yaptığı çalışmada ise, evli olmayan kadınların %14-19'unun, evli olanların da %1-3'ünün aseksüel özellik gösterdiği saptanmıştır (6).

Konu 1970'lerde dikkat çekmesine rağmen, araştırmacılar tarafından derinlemesine ele alınmamıştır. İlk kez "aseksüalite" terimi, aseksüel kadınların mektuplarından oluşan bir magazin dergisinin editörü Johnson tarafından kullanılmıştır ve "otoerotik kadın" ile arasındaki farka dikkat çekilmiştir. Aseksüel kadın hiçbir seksüel arzuya sahip değilken, otoerotik kadın bu hisleri tanımakta, ancak onları yalnız yaşamayı tercih etmektedir (3, 6, 7).

Akademik literatürde ilk tanımlayanlardan biri olan Stroms 1979'da, Kinsey ve ark.'nın tanımladığı heteroseksüalite ve homoseksüalite kavramlarına, biseksüaliteyi ve aseksüaliteyi eklemiştir. Geliştirdiği modele göre; heteroseksüel bireyler çoğunlukla karşı cinsle, homoseksüeller kendi cinsine, biseksüeller her iki cinsle cinsel ilgi duymakta, aseksüeller ise hiçbir cinsle karşı cinsel istek duymamaktadır (3, 6-8). Ayrıca aseksüel birey bu durumdan rahatsızlık hissetmemektedir (4, 6).

Bir cinsel kimlik olarak bildirilen aseksüalite olguları (3), günümüz kliniğinde ise cinsel işlev bozuklukları kapsamında incelenmektedir. DSMV'te, "Kadında cinsel ilgi/uyarıma bozukluğu (KCİUB)" ve "Erkeklerde düşük cinsel istek bozukluğu (EDCİB)" olarak ayrı ayrı ele alınmıştır. KCİUB; cinsel ilgi/uyarımanın yokluğu ya da az olması, EDCİB; cinsel içerikli düşüncelerin ya da düşlemlerin ve cinsel etkinlik için isteğin, sürekli ya da yineleyici olarak az olması ya da olmaması olarak tanımlanmış ve her birinin tanı ölçütleri belirtilmiştir (Tablo 1, Tablo 2) (9).

Tablo 1. Kadında cinsel ilgi/uyarıma bozukluğu- DSM V (9)

- A. Aşağıdakilerden en az üçü ile kendini gösteren, cinsel ilgi/uyarılanın yokluğu ya da belirgin olarak az olması:
 - A.1. Cinsel etkinliğe karşı ilgisizlik ya da çok az ilgi gösterme
 - A.2. Cinsel içerikli düşüncelerin ya da düşlemlerin olmaması ya da çok az olması
 - A.3. Cinsel etkinliği başlatmama ya da çok az başlatma, eşinin başlatma girişimine karşılık vermeme
 - A.4. Her iki cinsel karşılaşmada ya da neredeyse her cinsel karşılaşmada, cinsel etkinlik sırasında, cinsel coşku/hoşlanma olmaması ya da çok az olması
 - A.5. İçten ya da dıştan gelen hiç bir cinsel imgeye karşı cinsel ilgi/uyarılanın olmaması ya da çok az olması
 - A.6. Her cinsel karşılaşmada ya da neredeyse her cinsel karşılaşmada, cinsel etkinlik sırasında, cinsel organlarda ya da cinsel organların dışında bir duyum olmaması ya da çok az olması
- B. A tanı ölçütündeki belirtiler, en az, yaklaşık altı aydır sürmektedir
- C. A tanı ölçütündeki belirtiler, kişide, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya neden olur
- D. Bu cinsel işlev bozukluğu, cinsel kökenli olmayan bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz ya da ağır bir ilişki bozukluğundan ya da gerginlik yaratıcı önemli başka etkenlerden kaynaklanmamaktadır ve bir maddeye/ilaca ya da başka bir sağlık durumuna bağlanamaz.

Tablo 2. Erkeklerde düşük cinsel istek bozukluğu - DSM V (9)

- A. Cinsel içerikli düşüncelerin ya da düşlemlerin ve cinsel etkinlik için isteğin, sürekli ya da yineleyici olarak az olması ya da olmaması. Klinisyen, kişinin yaşı ve yaşamındaki genel ve toplumsal-kültürel durum gibi cinsel işlevselliğini etkileyebilecek etkenleri göz önünde bulundurarak böyle bir yargıya varır.
- B. A tanı ölçütündeki belirtiler, en az yaklaşık aydır sürmektedir.
- C. A tanı ölçütündeki belirtiler, kişide, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya neden olur.
- D. Bu cinsel işlev bozukluğu, cinsel kökenli olmayan bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz ya da ağır bir ilişki bozukluğundan ya da gerginlik yaratıcı önemli başka etkenlerden kaynaklanmaktadır ve bir maddeye/ilaca ya da bir sağlık durumuna bağlanamaz.

Aseksüalitenin tanımlanması ile birlikte sorulan en önemli soru “prevalansı nedir?” olmuştur. Kişinin aseksüel olması beklenebilir ancak yaşam boyu aseksüalite çok nadir rastlanmaktadır. Bogaert'in geniş ölçekli çalışmasında (n: 18450) aseksüalitenin prevalansı %1,05 olarak belirtilmiş ve bu bireylerin genel profili sorgulanmıştır. Aseksüel bireylerin seksüel bireylere göre, daha ileri yaşta, çoğunlukla kadın, daha düşük eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyde ve kısa süren ilişkilerinin olduğu bildirilmektedir (3). Ayrıca ilk cinsel deneyim yaşı, partner sayısı ve seksüel sıklık açısından değerlendirildiğinde, aseksüel bireylerin ilk deneyim yaşının daha yüksek, partnerlerinin daha az sayıda olduğu ve cinsel ilişkiye daha seyrek girdikleri saptanmıştır (3, 10). Poston ve Baumle (11) ise yaptıkları çalışmada; yaşamları boyunca hiç cinsel ilişkide bulunmayanların oranını kadınlarda %6, erkeklerde %5 ve kendi cin-

sel çekimlerinden emin olmayanların oranını ise %1 olarak bildirmektedir.

Brotto ve ark., (12) seksüel bozukluğa sahip kişilerle yaptığı çalışmada psikopatolojiyi belirlemeyi amaçlamıştır. Erkek katılımcıların %80'i, kadın katılımcıların ise %73'ü aseksüel olduklarını belirtmiş ve %85'i bu durumdan rahatsızlık duymadığını bildirmiştir. Yaşam boyunca en uzun süren ilişki süresini; erkekler bir yıldan az, kadınlar 1-5 yıl arasında olduğunu ifade etmişlerdir. Erkeklerin %7'si, kadınların %43'ü asla mastürbasyon yapmadıklarını ve hiçbir zaman cinsel fantezi kurmadıklarını (erkekler: %32, kadınlar: %64) belirtmiştir. Ayrıca aseksüel bireyler kendi ifadelerinde; “aylık hormonal ve menstrüal siklusun düzenli devam ettiğini, zaman zaman tahrik olma hissinin olduğunu, ancak bunun herhangi birine karşı olmadığını”, “herhangi bir ilişkide birlikte güzel vakit geçirmenin ve ona dokun-

Tablo 3. Hiperseksüel bozukluk tanı ölçütleri - DSM V (17,19)

A.1.	Cinsel fantezi ve dürtüler ve cinsel davranışları planlama ve uygulamaya yönelik aşırı zaman harcamak
A.2.	Hoşa gitmeyen duyu durumlarına (örn. kaygı, depresyon, sıkıntı, irritabilite) tepki olarak tekrarlayan biçimde cinsel fantezi, dürtü ve davranışlara yönelmek.
A.3.	Strese yol açan gelişmelere tepki olarak tekrarlı bir biçimde cinsel fantezi, dürtü ve davranışlara yönelmek.
A.4.	Bu cinsel fantezi, dürtü ve davranışları kontrol etmek veya kayda değer biçimde azaltmaya yönelik tekrarlayan başarısız çaba ve girişimler.
A.5.	Kendisinin veya başkalarının fiziksel veya duygusal zarar görme riskini göz ardı eden biçimde tekrarlayıcı cinsel davranışlara yönelmek.
B.	Sosyal, mesleki veya diğer önemli işlev alanlarında, bu cinsel fantezi, dürtü ve davranışların sıklık ve yoğunluğuyla ilintili, klinik anlamda kayda değer kişisel sıkıntı veya bozukluk söz konusudur.
C.	Bu cinsel fantezi, dürtü ve davranışlar herhangi bir maddenin (örn. uyuşturucu veya ilaç) veya manik nöbetlerin direkt psikolojik etkilerinden kaynaklanmaz.
D.	Kişi en az 18 yaşındadır.
Belirtiniz:	
•	Mastürbasyon
•	Pornografi
•	Yetişkinlerle Cinsel ilişki
•	Siber Seks
•	Telefon Seksi
•	Striptiz Kulüpleri
•	Diğer...

manın tadını çıkartmak istediğini, ancak bunun asla cinsel amaçlı olmadığını” belirtmişlerdir. Prause ve Graham’ın (13) kalitatif çalışmasında da benzer ifadeler yer almış ve aoseksüel bireyler kendilerinde cinsel arzu veya davranışın olmadığını ya da çok nadir geliştiğini belirtmişlerdir.

Bogaert (14), birçok çalışma sonucunu dikkate alarak; aoseksüel bireylerin cinsel fantezilerinde ve cinsel uyarılmalarında, bilinmeyen kişilerin veya hayali karakterlerin yer aldığını, her iki durumda da gerçek yaşam kimliklerinin dışında kaldıklarını bildirmektedir. Bu bağlamda; klinik literatürde parafiliye benzer vakaların olduğunu ve bazı aoseksüel bireylerin parafili kapsamında değerlendirilebileceğini, ancak daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğunu belirtmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde bir üniversite öğrencisi olan David Jay, 2001 yılında Aoseksüel Görüş ve Eğitim Ağı’nı (Asexual Visibility and Education Network-AVEN) kurarak, aoseksüellerin uluslararası boyutta birleşmesinde öncü olmuştur. Önceleri sadece üniversitede popülerliği olan AVEN, kısa zamanda hızla üye toplamış, yerel toplantılar düzenlemiş ve medyayı bu konuda bilgilendirme görevi üstlenmiştir (4, 10).

Aoseksüel topluluk, bu kavramın cinsel işlev bozuklukları kapsamında değerlendirilmesinin yanlış olduğunu

bildirmektedir. Aoseksüalitenin, KÇİUB/EDCİB ile benzerliklerinin olduğu kabul görmekle birlikte, farklılıkların da olduğuna dikkat çekilmektedir. Cinsel işlev bozukluğu klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ve kişiler arası zorluğa neden olmasından dolayı kişi bundan rahatsızken, aoseksüel birey bu durumundan şikayetçi değildir ve bunun bir yönelim olduğunu düşünmektedir. Aoseksüel bireyin hayat boyu cinsel arzu/davranışı yoktur ya da çok azdır. Ancak buna karşılık KÇİUB/EDCİB’a sahip hastalar yaşamlarının belli döneminde bu sorunu yaşamakta ve bundan kurtulmak için çözüm arayışına gitmektedir (15, 16).

Storm ve Bogaert aoseksüaliteyi cinsel istek üstünden tartışırken, diğer araştırmacılar cinsel davranış olarak da tartışmıştır. Davranışsal tanıma odaklanan araştırmacılara göre aoseksüalite; az ya da hiç cinsel davranışın olmayışı ile ilgilidir. Paralel olarak AVEN, önceki yapılan tanımları genişletmiş, cinsel çekimin olmamasının yanı sıra, ‘her aoseksüel kişi cazibe ve uyarılma yaşayabilir’ demiştir. Aoseksüalitenin kavram kargaşası devam etmekle birlikte, son yıllarda cinsel arzunun azalması ya da olmamasına değil, cinsel davranışa odaklanılmaktadır (7, 12). Ayrıca aoseksüalite klinikte cinsel işlev bozukluğu kapsamında ele alınırken, literatürde KÇİUB/EDCİB ile aoseksüalite arasında kavramsal köken farklılıklarının olduğu da tartışılmaktadır (15, 16).

Hiperseksüelite

Geçmişte genellikle ağır tıbbi bozukluklar ya da kafa travması, nörolojik hastalıklar, beyin tümörleri gibi patolojilerin sonucu olarak incelenen aşırı seksüel davranışa ilişkin ilk yazılı bilgiler, 1700'lü yılların ikinci yarısında Benjamin Rush'a aittir (17, 18). Ancak son 10-20 yılda hızla gelişen teknoloji, yaygınlaşan internet ve medya uygulamaları, artan refah düzeyi nedeniyle kişilerin hazza ve doyuma odaklı aktivitelere daha çok zaman ayırabilmeleri, telekomünikasyon ve bilgi çağının getirdiği yeni yaşam tarzları, ilişki kurma ve cinsel davranış biçimleri, yeni sorunlar ortaya çıkarmış ya da geçmişte de var olan sorunlar konusunda farkındalık yaratmıştır (19).

Hiperseksüelite olguları ilk kez DSM-IV'de "başka tür-lü adlandırılmayan cinsel işlev bozuklukları" kapsamında ele alınmıştır ve bu bozukluğa özgü tanı ölçütleri tanımlanmamıştır (20). DSMV'te ise "hiperseksüel bozukluk" olarak adlandırılarak cinsel disfonksiyonlara eklenmiş olup, tanı ölçütleri ve alt belirleyeni ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (Tablo 3). Bu ölçütlerden en az 4'ü veya daha fazlasıyla ilintili, en az 6 aylık bir süre boyunca, tekrar eden ve yoğun cinsel fanteziler, cinsel dürtüler ve cinsel davranışlar olarak tanımlanmıştır (17-19). Rory ve ark.'nın hiperseksüel bozukluğu olan hastalarla yaptığı çalışmada, DSM-V'in önerdiği tanı ölçütleri ve alt belirleyeni güvenirlilik ve geçerliliği yüksek bulunmuştur (21).

Olası kriterlerin çeşitliliği nedeniyle, hiperseksüel bozukluğun prevalansını saptamak güçleşmektedir. Hiperseksüelite kriterlerinin toplanarak yapıldığı çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, oran tüm popülasyonda %3-6 olarak bildirilmekle birlikte, herhangi bir ulusal veya büyük veri tabanlı çalışma yoktur (18, 22).

Hiperseksüelite etiyolojisi, psikolojik ve fizyolojik faktörleri içeren karmaşık bir mekanizmadır. Frontal lob işlev bozukluğu cinsel davranış bozukluklarına dolayısıyla hiperseksüeliteye neden olabilir. Temporal lob patolojileri de hiperseksüelite, fetişizm, parafili, pedofili gibi davranış bozuklukları ile ilişkili bulunmaktadır. Kafa travmaları, beyin operasyonları, frontal ve temporal lob lezyonları, frontal lobotomi, demans, inme, Klüver Bucy sendromu, Huntington's hastalığı, Tourette's hastalığı, Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan dopaminerjik ajanlar gibi birçok fizyolojik nedenler de etiyolojide rol oynar (18, 22-24). Nörotransmitter çalışmalar ise serotonin, dopamin,

norepinefrin gibi monoaminlerin seksüel davranışları etkileyebileceğini belirtmektedir. Ayrıca hiperseksüel hastaların öyküsünde amfetamin ve kokain gibi madde kullanımı söz konusudur (18, 22). Hiperseksüel bozukluğu olan hastaların kişilik özelliklerinin araştırıldığı çalışmada her iki cinste de dürtüsellik, stresle baş etmede güçlükler, duygusal düzensizlikler ve özdisiplin eksikliği ilk sırada yer almıştır. Kadın hastalar erkeklere göre daha fazla özgüven eksikliği, başkalarına güven duymama, başkaldırı, başarı için çabalamama ve heyecan arama özelliği taşımaktadır (24).

Çocuk ve adolesanlarda görülen hiperseksüelite bipolar bozukluğun, cinsel travmanın ya da posttravmatik stres bozukluğunun bir sonucu olarak görülebilmektedir. Ayrıca çocukların ebeveyn ya da diğer yetişkinlerden gördüğü veya duyduğu cinsel davranışları taklit ettiği, ailedeki stresten, şiddetten veya aşırı cinsel uyarıcılardan (örn. birlikte banyo yapmak, çıplak dolaşmak vb.) dolayı çocukta cinsel davranış bozukluğu gelişebileceği bildirilmektedir (26). Bazı teorisyenlere göre hiperseksüelite, yeme bozuklukları gibi hastalıklara yol açan duygudurum bozukluklarının bir sonucudur. Bazılarına göre ise dürtü kontrol bozukluğu olarak kavramsallaştırmak en iyisidir (18).

Hiperseksüelitenin kompleks bir hastalık olduğu açıktır. Altta yatan bir hastalığa bağlı durumlarda, etyolojinin belirlenmesi ve buna yönelik tedavi uygun yaklaşımdır. Ayrıca sağaltımda nüks önleme tedavisi, psikodinamik psikoterapi ve psikofarmakolojik tedavi dahil olmak üzere bir çok tedavi yaklaşımları yer almalıdır (18). Farmakolojik ajanların kullanımında birincil amaç dürtüsellik azaltılmasıdır. Antiandrojenler, östrojen, gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogları ve serotonerjik vb. birçok farmakolojik ajan hiperseksüelite tedavisi için incelenmiştir. Erkek hastaların tedavisinde kullanılan antiandrojenler, testosteron seviyesini azaltarak cinsel işlevselliği bozmakta ve hiperseksüel davranışları ortadan kaldırmaktadır (18, 23, 27). Ayrıca östrojenler, hiperseksüel davranışların tedavisinde sık kullanılmamakla birlikte çözüm olabilmektedir. Kadınlarda ise GnRH analogları, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizing hormon (LH)'u uyarak östrojeni yükseltmekte ve testosteronu düşürmektedir. Ayrıca gonadotropin salıgılatıcı hormon-GRH (löprolid asetat)'un hiperseksüel davranış ve parafili tedavisinde etkin olduğu bildirilmektedir (18, 23). Farmakolojik olmayan tedavide ise özellikle bilişsel-davranışsal terapi, kabul ve kararlılık terapisi, 12-adım programı, çift terapisi ve nörofeedback etkin olmaktadır (28).

Hiperseksüel bozukluk, korunmasız cinsel ilişki, güvenli olmayan cinsel davranışlar, paralı seks gibi birçok riskli davranışı beraberinde getirebilmektedir. Hiperseksüel bireylerin çoğunluğunda, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, kumar, madde ve ilaç bağımlılığı gibi diğer riskli davranışlar da bulunduğunu bildirilmektedir (17, 18). Ayrıca hastaların, HIV başta olmak üzere cinsel yolla bulaşan hastalıklar yönünden de yüksek risk taşıdığı bilinmektedir (18).

Kaynaklar

- Meston CM, Buss DM. Why humans have sex. *Arch Sex Behav* 2007; 36: 477-507.
- Leigh BC. Reasons for having and avoiding sex: gender, sexual orientation, and relationship to sexual behavior. *The Journal of Sex Research* 1989; 26(2): 199-209.
- Bogaert AF. Asexuality: Prevalence and associated factors in a national probability sample. *The Journal of Sex Research* 2004; 41(3):279-287.
- Yule MA, Brotto LA, Gorzalka BB. Biological markers of asexuality: handedness, birth order, and finger length ratios in self-identified asexual men and women. *Arch Sex Behav* 2013; 42(8): 1615-25.
- Scherrer KS. Coming to an asexual identity: negotiating identity, negotiating desire. *Sexualities* 2008; 11(5): 621-641.
- Houdenrove EV, Gijls L, T'Sjoen G, Enzlin P. Asexuality: few facts, many questions. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2014; 1: 1-18.
- Chasin CJD. Theoretical issues in the study of asexuality. *Arch Sex Behav* 2011; 40: 713-723.
- Storms MD. Theories of sexual orientation. *Journal of Personality and Psychology* 1980; 38(5):783-792.
- Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Beşinci Baskı, (DSM-V-TR). Köroğlu E (Çeviren), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013: 208-211.
- Carrigan M. There's more to life than sex? Difference and commonality within the asexual community. *Sexualities* 2011; 14(4): 462-478.
- Poston DL, Baumle AK. Patterns of asexuality in the United States. *Demographic Research* 2010; 23(18): 509-530.
- Brotto LA, Knudson G, Inskip J, Rhodes K, Erskine Y. Asexuality: a mixed-methods approach. *Arch Sex Behav* 2010; 39: 599-618.
- Prause N, Graham CA. Asexuality: classification and characterization. *Arch Sex Behav* 2007; 36: 341-356.
- Bogaert AF. Asexuality and autochorissexualism (identity-less sexuality). *Arch Sex Behav* 2012; 41:1513-1514.
- Hinderliter A. How is asexuality different from hypoactive sexual desire disorder?. *Psychology & Sexuality* 2013; 4(2): 167-178.
- Brotto LA. The DSM diagnostic criteria for hypoactive sexual desire disorder in women. *Arch Sex Behav* 2010;39(2):221-39
- Kafka MP. Hypersexual disorder: a proposed diagnosis for DSM-V. *Arch Sex Behav* 2010; 39:377-400.
- Kaplan MS, Krueger RB. Diagnosis, assessment, and treatment of hypersexuality. *Journal of Sex Research* 2010; 47(2-3): 181-198.
- İncesu C. DSM-5 ve cinsel işlev bozuklukları. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011; 48 Özel Sayı 1: 1-6.
- 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.
- Reid R, Carpenter BN, Hook JN, Garos S, Manning JC, Gilliland R. at all. Report of findings in a DSM-5 field trial for hypersexual disorder. *J Sex Med* 2012; 9: 2868-2877.
- Fong TW. Understanding and managing compulsive sexual behaviors. *Psychiatry* 2006; 1: 51-58.
- Chughtai B, Sciallo D, Khan S, Rehman H, Mohan E, Rehman J. Etiology, diagnosis & management of hypersexuality: a review. *The Internet Journal of Urology* 2010; 6(2): 25-30.
- Atagün İ, Mutlu A, Özer F, Atmaca B, Çetin S. Parkinson hastalığında dopaminerjik tedavi ile seksüel davranış ilişkisi. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 2010; 13(2): 29-35.
- Reid RC, Dhuffar Mk, Parhami I, Fong TW. Exploring facets of personality in a patient sample of hypersexual women compared with hypersexual men. *Journal of Psychiatric Practice* 2012; 18: 262-268.
- Adelson S. Psychodynamics of hypersexuality in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of The American Academy of Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry* 2010; 38(1): 27-46.
- Cordoba OA, Chapel JL. Medroxyprogesterone acetate antiandrogen treatment of hypersexuality in a pedophilic sex offender. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1036-1039.
- Reid RC, Davtian M, Lenartowicz A, Torrevillas RM, Fong TW. Perspectives on the assessment and treatment of adult ADHD in hypersexual men. *Neuropsychiatry* 2013; 3(3): 295-308.

Spor ve kadın cinselliği

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

Giriş

Düzenli yapılan egzersizlerin fizyolojik olduğu kadar psikolojik etkileri olduğu gösterilmiştir (1, 2). Ayrıca inme, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi kronik kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkisi bilinmektedir (2). Günlük egzersizler obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların önlenmesinde ve mental sağlığın korunmasında da önemlidir. Kadın cinsel disfonksiyonu (KCD); bileşenleri halen tam olarak ortaya konulamamış fakat vasküler, nörojenik, hormonal ve psikolojik faktörlerin etkilediği karmaşık bir yapıyı içermektedir (3). KCD'nin tüm dünyadaki kadınların yaklaşık %40-45'ini etkilediği ortaya konulmuştur (4). Cinsel arzu, libido, uyanılma, disparoni, orgazm bozuklukları gibi bileşenleri içeren KCD'nin, obezite ile etkilendiğini (4) veya etkilenmediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (5). Literatürdeki veriler ışığında, bu derlemede düzenli egzersizlerin KCD üzerine etkilerinin tartışılması planlandı.

Düzenli egzersizlerin kadın cinsel fonksiyonlarına etkisi

Frauman yüksek lisans öğrencilerinin katıldığı çalışmada, fiziksel aktivite için harcanan zaman ile seksüel davranış ve cinsel aktivite sıklığının ilişkisini göstermiştir (5). Fiziksel dayanıklılık, kas tonusu ve vücut şeklinin de KCD'ye etki eden faktörler arasında olduğu belirtilmektedir (6). Stanten ve Yeager, düzenli egzersizlerin sempatik sinir sistemini pozitif yönde etkileyip, genital bölgede de kan akımını arttırdığını, ayrıca düşük düzeylerde egzersizin bile pozitif yönde motivasyon sağladığını bildirmişlerdir (7). Ayrıca, bu çalışmada günlük 20dk'lık orta ağır egzersizlerin KCD'yi azalttığı ortaya konulmuştur (7). Her ne kadar hafif günlük egzersizlerin erkeklerde serum testosteron seviyelerini arttığı bilinse de (günlük yaklaşık 3.2 km tempolu yürüyüş ile 200 kalori harcanmasına sebep

olur), kadınlarda yapılan çalışmalarda kantitatif veriler elde edilememiştir. Stanten ve Yeager bu verilerin peşi sıra aşırı egzersizin erkeklerde testosteron seviyelerinin düşmesine yol açtığını da belirtmişlerdir (7). Bacon ve ark. 31742 sağlık çalışanı erkeğin dahil olduğu çalışmada, fiziksel aktivitenin %30 oranında erektil fonksiyonların iyileşmesine katkıda bulunduğunu ortaya koymuşlardır (8). Kırklı ve 60'lı yaşlardaki erkek ve kadın yüzücülerin dahil edildiği başka bir çalışmada, 60'lı yaşlardaki yüzücülerdeki KCD'nin 40'lı yaşlardakilerle kıyaslanabilir düzeyde olduğu belirtilmiştir (6).

Bortz ve Wallace, formda olma derecesi ile KCD'nin negatif orantısını göstermişlerdir ve bu durumun hayat kalitesini arttığını bildirmişlerdir (9). Penhollow ve Young, 290 kadın ve 118 erkek üniversite öğrencisi ile yaptıkları çalışmada, düzenli egzersizin cinsel istek ve performansı arttığını bildirmişlerdir (10). Bu çalışmada özellikle haftanın 2 veya 3 günü düzenli egzersiz yapan kadınların ortalamanın üzerinde cinsel istekleri olduğu ortaya konulmuştur (10). Haftanın 4 veya 5 günü düzenli egzersizin ise kadınlarda istatistiksel anlamlı seksüel performansı arttığını bildirilmişlerdir (10).

Obezite, Kadın cinsel disfonksiyonu ve düzenli egzersizler

Diğer taraftan düzenli egzersiz güncel bir sağlık sorunu olan obezitenin önlenmesine de faydalıdır. Obezitenin KCD'yi iyileştirdiğini bildiren çalışmalar (11) olsa da etkilenmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (3). Obezite ve metabolik sendrom birlikteliği sıktır (12). Bu birliktelik temelinde artmış insülin rezistansı mevcuttur (13). İnsülin rezistansı mikroskobik düzeyde endotel disfonksiyonuna yol açarak kronik damar hastalıklarına zemin hazırlamaktadır. İlerleyen dönemlerde düzenli egzersiz insülin rezistansının önlenmesine dolayısıyla da kronik endotel disfonksiyonu ve son organ hasarının önlenmesine yardımcı

olup KCD'nin önlenmesi ön görülebilir. Esposito ve ark. obez kadınların seksüel fonksiyon indekslerinin anlamlı düşük olduğunu göstermişlerdir (14). Bu ilişkinin moleküler düzede açıklamanın zor olduğuna kanaat getirmişlerdir (14). Yamaoka ve Tango hayat tarzı değişikliklerinin ve düzenli egzersizin metabolik sendromun tedavisindeki önemini bildirmişlerdir (15).

Düzenli egzersizlerin diğer etkileri

Düzenli günlük egzersizler sayesinde zinde görünme ve düzgün vücut şekline sahip olmanın kadınlardaki psikolojik etkileri de mevcuttur (16). Toplumlarda genellikle narin görünmek güzellik ve çekicilik ibareleri olarak algılanmaktadır. Ek olarak genç, ince, sağlam ve kaslı görünüm kendinden emin olmayı ve irade gücünü sembolize ederken, yaşlılık ve aşırı kilo ise istenmemektedir (17). Wiedeman ve ark. bu bağlamda Amerika'daki Üniversite öğrencileri arasında yaptıkları çalışmada, vücut kitle indeksi ile seks deneyiminin negatif korele olduğunu göstermişlerdir (18). Bunların yanında Nagelkerke ve ark. obezitenin depresyonla ilişkisini göstermişlerdir (19). Toplumsal algı bu duruma yol açmış olabilir ve indirek olarak KCD'ye yol açmış olabilir.

Ülkemizden yapılan çalışmalarda Oksuz ve Malhan, diyetin KCD'ye etkili olabileceğini ortaya koymuşlardır (20). Karataş ve ark. düzenli spor yapan kadınların sedanter yaşam stiline sahip kadınlara göre doppler ultrason sonuçlarında klitoral kan akımlarının daha iyi olduğunu rapor ettiler

(21). Kadioğlu ve ark. ise metabolik sendrom ve obeitenin KCD üzerine etkili görünmediğini fakat metabolik sendromun en çok lubrikasyonla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (3). Çayan ve ark. ise KCD ve kronik hastalıklar arasında anlamlı ilişkiyi ortaya koymuşlardır (22). Bu bağlamda obezite ve metabolik sendromun kronik hastalıklar olduğu ön görüldüğünde, KCD ile indirek ilişkilerinden bahsedilebilir.

Sonuç

Literatürde düzenli egzersizin KCD'ye etkisi hakkında iki elin parmaklarının sayısını geçmeyecek sayıda bilimsel çalışma mevcut olsa da, düzenli egzersizin direk ve indirekt olarak KCD'yi etkilediği görünmektedir. Ayrıca çalışmalar göstermektedir ki, günlük egzersiz sıklığı fiziksel olarak zinde olmayı sağlamak ve bu sayede insanlar kendilerini daha iyi hissetmekte, kendilerine olan öz güvenleri artmaktadır. Bunların bir yansıması olarak ise cinsel istek algısında artma görülebilir. Bu durum daha iyi bir cinsel performansı sağlayabilir.

Gençlikten yaşlılık dönemlerine kadar seksüel aktivite insan hayatının köşe taşlarından biridir. Düzenli fiziksel aktivite seksüel hayata pozitif etki ederek iyi yönde modifiye edebilir. Klinisyenler, hastalarının durumlarını göz önünde bulundurarak yaşlarına, ek hastalıklarına sosyal ve ekonomik durumlarına göre düzenli egzersiz önermelidirler.

Tüm bunların katıtafif veriler ışığında düzenlenerek bilimin hizmetine sunulabilmesi için iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Wilmore JH. Aerobic exercise and endurance: improving fitness for health benefits. *Phys Sportsmed*. 2003 May;31(5):45-51.
2. Ohta M, Okufuji T, Matsushima Y, Ikeda M. The effect of lifestyle modification on physical fitness and work ability in different workstyles. *UOEH*. 2004 Dec 1;26(4):411-21
3. Kadioğlu P, Yetkin DO, Sanlı O, Yalın AS, Onem K, Kadioğlu A. Obesity might not be a risk factor for female sexual dysfunction. *BJU Int*. 2010; 106(9): 1357-61.
4. 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; 11(4): 1042-6.
5. Frauman DC. The relationship between physical exercise, sexual activity, and desire for sexually activity. *The Journal of Sex Research*. 1982; 18: 41-6.
6. Krucoff, C, Krucoff M. Peak performance. *American Fitness*. 2000; 19: 32-6.
7. Stanten, N, Yeager S. Four workouts to improve your love life. *Prevention*. 2003; 55: 76-78.
8. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: Results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 161-8.
9. Bortz WM 2nd, Wallace DH. Physical fitness, aging, and sexuality. *West J Med*. 1999; 170(3): 167-9.
10. Penhollow TM, Young M. Sexual Desirability and Sexual Performance: Does Exercise and Fitness Really Matter? *Electronic Journal of Human Sexuality*. 7 (5).
11. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Greco EA, Violi F, Lenzi A, Donini LM. Weight loss by multidisciplinary intervention improves endothelial and sexual function in obese fertile women. *J Sex Med*. 2013;10(4):1024-1033.
12. Akin Y, Gulmez H, Bozkurt A, Nuhoglu B, Usta MF. Usage of neck circumference as novel indicator of erectile dysfunction: a pilot study in Turkish population. *Andrologia*. 2013 Oct 23.
13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
14. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Bisogni C, Schisano B, Autorino R, Cobellis L, De Sio M, Colacurci N, Giugliano D. Association of body weight with sexual function in women. *Int J Impot Res*. 2007 Jul-Aug;19(4):353-357.
15. Yamaoka K, Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2012; 10: 138.
16. Bordo S. Unbearable weight. *Feminism, western culture and the body*

- CA.; University of California Press. 1993; 165-184.
17. Haavio-Mannila E, Purhonen S. Slimness and self-rated sexual attractiveness: Comparisons of men and women in two cultures. *The Journal of Sex Research*. 2001; 38: 102-110.
 18. Wiederman MW, Hurst SR. Body size, physical attractiveness, and body image among young adult women: Relationships to sexual experience and sexual esteem. *The Journal of Sex Research*. 1998; 35: 272-281.
 19. Nagelkerke NJ, Bernsen RM, Sgaier SK, Jha P. Body mass index, sexual behaviour, and sexually transmitted infections: an analysis using the NHANES. 1999-2000 data. *BMC Public Health*. 2006 Aug 2; 6: 199.
 20. Oksuz E, Malhan S. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):654-658.
 21. Karatas OF, Baltaci G, Ilerisoy Z, Bayrak O, Cimentepe E, Irmak R, Unal D. The evaluation of clitoral blood flow and sexual function in elite female athletes. *J Sex Med*. 2010 Mar;7(3):1185-1189
 22. Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Canpolat B, Acar D, Ulusoy E. The prevalence of female sexual dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women. *Urol Int*. 2004;72(1):52-57.

Multipl sklerozun kadın cinselliği üzerine etkileri: Kontrollü çalışma

Gumus H, Akpınar Z, Yılmaz H.

The Journal of Sexual Medicine 11(2) 2014 p:481-485

Multipl skleroz (MS) sıklıkla kadınlarda görülen, rekürren, otoimmün, inflamatuvar, demiyelizan ve/veya nörodejeneratif kronik bir hastalıktır. Spastisite, tremor, kas güçsüzlüğü, duyu bozukluklar, depresyon, kognitif problemler, mesane barsak disfonksiyonu ve cinsel disfonksiyon MS hastalarında siktir ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Cinsel disfonksiyona neden olan faktör arasında santral ve periferik sinir sistemi bozuklukları, vaskülojenik, hormonal ve psikojenik nedenler sayılabilir. MS'de görülen cinsel disfonksiyon 3 şekilde sınıflandırılabilir. Primer seksüel disfonksiyon demiyelizan lezyonların omurilik veya beyindeki etkilerine bağlıdır. Sekonder disfonksiyon MS'e bağlı fiziksel bozukluklar ve ilaçların yan etkilerine bağlıdır. Dolaylı yoldan cinsel yanıtı etkiler. Yorgunluk, dikkat ve konsantrasyon kaybı, hareket ile ilgili güçlükler, koordinasyon bozuklukları, kas tutukluğu, mesane ve barsak disfonksiyonu, kas güçsüzlüğü, alt ekstremitte zayıflığı, tremor, ağrı ve ilaç yan etkileri bu yan etkilere örnek olarak sayılabilir. Tersiyer cinsel bozukluk ise MS'in kültürel, sosyal ve psikolojik etkileridir.

Bu çalışmada MS'in kadın cinselliği üzerine olan etkileri ve sağlıklı kadınlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya MS tanısı olan 70 hasta ve 72 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Kronik hastalığı, antidepresan, antikonvülan ve anksiyolitik ilaç kullanım öyküsü, majör psikiyatrik bozukluğu, ankilozan spondilit veya romatoid artrit gibi inflamatuvar bir hastalığı, gaita inkontinansı olanlar histerektomi ya da vajinal cerrahi geçirenler, östrojen tedavisi alanlar, el, diz ve kalçasını sınırlı derecede kullanabilen, alkol kullanımı olan ve Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS) skoru 5.5'ten fazla olan ve son 6 ayda atak geçirenler çalışmaya dahil edilmemiştir. Katılımcılara, Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (FSFI) doldurtulmuştur. Cinsel yaşam önem skoru Görsel Analog Ölçek (VAS) ile değerlendirilmiştir. Depresyon derecesi Beck Depresyon Envanteri

(BDI) ile değerlendirilirken, MS hastalarının kısıtlılık ve ağrı durumları EDSS ve VAS ile değerlendirilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı 34.34 ± 8.34 , kontrol grubunun ortalama yaşı 35.61 ± 8.87 bulunmuştur. BDI skoru MS grubunda 17.93 ± 10.25 , kontrol grubunda 7.34 ± 4.58 olarak hesaplanmıştır ($p < 0.001$). Cinsel yaşam önem skoru MS grubunda 5.06 ± 2.41 , kontrol grubunda 7.40 ± 2.62 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Bunların dışındaki karakteristik özellikler bakımından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Depresyonun göstergesi olan BDI > 17 skoru MS grubunda %51.4, kontrol grubunda %5.4 oranında bulunmuştur. FSFI skorları MS grubunda (21.05 ± 8.73) kontrol grubuna (28.88 ± 5.73) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. MS grubunda BDI skoru > 17 olan hastalar ile BDI skoru < 17 olanlar karşılaştırıldığında da BDI skoru yüksek olan grupta FSFI skorlarının anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca MS'li kadınlarda FSFI skorları ve BDI, EDSS, yaş, VAS, çocuk sayısı ve şikayetlerin süresi ile negatif korelasyon bulunmuştur. Bunun yanında FSFI ile eğitim seviyesinin pozitif yönde korele olduğu saptanırken, gelir düzeyi ile ilgili bir korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre MS hastalarında bulunan ortalama FSFI skoru (21.05 ± 8.73), 1009 Türk kadını ile yapılan çalışmadan elde edilen ortalama FSFI skoru olan 24.3 ± 9.5 'ten düşük bulunmuştur. Ayrıca bu değer cinsel disfonksiyon için eşik değer olarak kabul edilen 26.55'ten de düşüktür.

Sonuç olarak çalışmada MS grubunda saptanan yüksek depresyon oranının cinsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu ayrıca engellilik durumunun ve ağrının da neden olan faktörlerden olduğu değerlendirilmiştir.

Çeviri

Dr. Burhan Coşkun, Prof. Dr. Hakan Kılıçarslan
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

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 15.09.2014-30.11.2014 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların Türk Androloji Derneği sekreterliğine yayını künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Ahmad E, Naseer Z, Aksoy M, Küçük N, Uçan U, Serin I, Ceylan A. Trehalose enhances osmotic tolerance and suppresses lysophosphatidylcholine-induced acrosome reaction in ram spermatozoon. *Andrologia*. 2014 Oct 1. doi: 10.1111/and.12329. [Epub ahead of print]
2. Akdemir S, Gurocak S, Konac E, Ure I, Onen HI, Gonul II, Sozen S, Menevse A. Different surgical techniques and L-carnitine supplementation in an experimental varicocele model. *Andrologia*. 2014;46(8):910-6.
3. Akin Y, Gulmez H, Bozkurt A, Nuhoglu B, Usta MF. Usage of neck circumference as novel indicator of erectile dysfunction: a pilot study in Turkish population. *Andrologia*. 2014 Nov;46(9):963-70.
4. Altay B, Erkurt B, Kiremit MC, Guzelburc V, Boz MY, Albayrak S. 180-W XPS GreenLight laser vaporization for benign prostate hyperplasia: 12-month safety and efficacy results for glands larger than 80 mL. *Lasers Med Sci*. 2014 Oct 2. [Epub ahead of print]
5. Aslan A, Tan S, Yıldırım H, Dönmez U, Cam A, Gezer MC, Teber MA, Arslan H. Scrotal calculi in clinical practice and their role in scrotal pain: A prospective study. *J Clin Ultrasound*. 2014 Oct 18. doi: 10.1002/jcu.22247. [Epub ahead of print]
6. Attaallah W, Ertekin C, Tinay I, Yegen C. High rate of sexual dysfunction following surgery for rectal cancer. *Ann Coloproctol*. 2014;30(5):210-5.
7. Aydılek N, Varisli O, Kocyigit A, Taskin A, Kaya MS. Effect of dietary restriction on sperm characteristic and oxidative status on testicular tissue in young rats exposed to long-term heat stress. *Andrologia*. 2014 Nov 23. doi: 10.1111/and.12377. [Epub ahead of print]
8. Cil AS, Bozkurt M, Kara Bozkurt D, Gok M. Investigating the relationship between persistent reflux flow on the first postoperative day and recurrent varicocele in varicocele patients. *J Clin Med Res*. 2015;7(1):29-32.
9. Donmez YB, Kizilay G, Topcu-Tarlacalisir Y. MAPK immunoreactivity in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Acta Cir Bras*. 2014;29(10):644-50.
10. Ejder Apay S, Ozorhan EY, Arslan S, Ozkan H, Koc E, Ozbey I. The Sexual Beliefs of Turkish Men: Comparing the Beliefs of Men With and Without Erectile Dysfunction. *J Sex Marital Ther*. 2014 Sep 25:1-11. [Epub ahead of print]
11. Emer O, Karacalioglu AO, Gursoy E, Ince S. Evaluation of variability of phase indices of the left ventricle in the course of time. *Ann Nucl Med*. 2014;28(9):903-10.
12. Erdemir F, Firat F, Markoc F, Atilgan D, Parlaktas BS, Kuyucu YE, Gencten Y. The effect of pentoxifylline on penile cavernosal tissues in ischemic priapism-induced rat model. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(10):1961-7.
13. Gudeloglu A, Brahmbhatt JV, Parekattil SJ. Robot-Assisted Microsurgery in Male Infertility and Andrology. *Urol Clin North Am*. 2014;41(4):559-566.
14. Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol*. 2014;3(4):277-81.
15. Gur S, Sikka SC, Kadowitz PJ, Silberstein J, Hellstrom WJ. 2014 Update Of Erectile Dysfunction Management Following Radical Prostatectomy: From Basic Research To Clinical Management. *Curr Pharm Des*. 2014 Oct 29. [Epub ahead of print]
16. Gur S, Yurdaarmagan B, Bayatli N, Sikka SC. Effect of short- and long-term sildenafil treatment on erectile dysfunction in rats with partial bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn*. 2014 Oct 18. doi: 10.1002/nau.22681. [Epub ahead of print]
17. Gurkan H, Tozkır H, Göncü E, Ulusal S, Yazar M. The relationship between methylenetetrahydrofolate reductase c.677TT genotype and oligozoospermia in infertile male patients living in the Trakya region of Turkey. *Andrologia*. 2014 Nov 26. doi: 10.1111/and.12380. [Epub ahead of print]
18. Hafez G, Gonulalan U, Kosan M, Arioglu E, Ozturk B, Cetinkaya M, Gur S. Acetylsalicylic acid protects erectile function in diabetic rats. *Andrologia*. 2014;46(9):997-1003.
19. Karabulut A, Ozkan S, Koçak N, Alan T. Evaluation of confounding factors interfering with sexual function in women with minimal pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;127(1):73-6.
20. Kayali M, Balci M, Aslan Y, Bilgin O, Guzel O, Tuncel A, Atan A. The Relationship Between Prostate Cancer and Presence of Metabolic Syndrome and Late-onset Hypogonadism. *Urology*. 2014 Dec;84(6):1448-52.
21. Oskay U, Can G, Camcı G. Effect of myocardial infarction on female sexual function in women. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Nov 11. [Epub ahead of print]
22. Otunctemur A, Ozbek E, Kirecci SL, Ozcan L, Dursun M, Cekmen M, Ozdogan HK. Relevance of serum nitric oxide levels and the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors treatment on premature ejaculation: decreased nitric oxide is associated with premature ejaculation. *Andrologia*. 2014;46(9):951-5.
23. Ozcan S, Odabasi D, Kurt T, Gür AK, Kunt A, Balaharoglu Y, Kunt AS. Impact of elevated serum estradiol/free testosterone ratio on male varicose veins in a prospective study. *Wien Klin Wochenschr*. 2014 Nov 20. [Epub ahead of print]
24. Ozcan T, Benli E, Demir EY, Ozer F, Kaya Y, Haytan CE. The relation of sexual dysfunction to depression and anxiety in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2014 Nov 11:1-5. [Epub ahead of print]
25. Sati L, Bennett D, Janes M, Huszar G. Next day determination of ejaculatory sperm motility after overnight shipment of semen to remote locations. *J Assist Reprod Genet*. 2014 Nov 9. [Epub ahead of print]
26. 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;46(10):1889-93.
27. Sönmez M, Türk Ç, Çeribaşı S, Çiftçi M, Yüce A, Güvenç M, Özer Kaya S, Çay M, Aksakal M. Quercetin attenuates carbon tetrachloride-induced testicular damage in rats. *Andrologia*. 2014;46(8):848-58.
28. Turan S, Yıldırım A, Aksoy-Poyraz C, Bolayırlı M, Savrun M. Effects of electroconvulsive therapy on plasma levels of neuroactive steroids in

- inpatients with major depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014;18(4):261-4.
29. Turan V, Kopuz A, Ozcan A, Kocakaya B, Sahin C, Solmaz U. Sexual dysfunction in infertile Turkish females: prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Sep 18;182C:128-131. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.013. [Epub ahead of print]
30. Uyeturk U, Uyeturk U, Firat T, Cetinkaya A, Kin Tekce B, Cakir S. Protective Effects of Rosmarinic Acid on Doxorubicin-Induced Testicular Damage. *Chemotherapy.* 2014;60(1):7-12.
31. Yurdakok B, Tekin K, Daskin A, Filazi A. Effects of Polychlorinated Biphenyls 28, 30 and 118 on Bovine Spermatozoa In Vitro. *Reprod Domest Anim.* 2014 Nov 15. doi: 10.1111/rda.12447. [Epub ahead of print]

1-5 Aralık 2014 Hurghada, Mısır	The 49th National Congress of the Egyptian Association of Urology	www.uroweb.org
5-9 Aralık 2014 Kish Island, İran	Asian Congress of Urology (ACU)	www.uroweb.org
12-13 Aralık 2014 Aurassi, Cezayir	10th Congress of Urology Algerian	www.uroweb.org
7-9 Ocak 2015 Birmingham, İngiltere	Fertility 2015	http://www.fertility2015.org/
5-7 Şubat 2015 Kopenhag, Danimarka	17 th Congress of the European Society of Sexual Medicine	http://www.essm-congress.org/
7-10 Şubat 2015 Davos, İsviçre	European Urology Forum 2015 – Challenge the experts	www.uroweb.org
19-22 Şubat 2015 Austin, ABD	ISSWSH 2015 Annual Meeting	www.isswsh.org
5-7 Mart 2015 New York, ABD	Best of ESHRE & ASRM	http://www.asrm.org/ Best_of_ESHRE_and_ASRM_2015/
14-15 Mart 2015 Panama City, Panama	Integrating Pharmacotherapy, Sexual Therapy and Surgery	Web: www.panama2015.org
20-24 Mart 2015 Madrid, İspanya	30 th Anniversary EAU Congress	www.uroweb.org
10-12 Nisan 2015 Washington, ABD	ISSWSH Spring Course 2015	http://www.isswsh.org
15-19 Mayıs 2015 New Orleans, ABD	AUA Annual Meeting 2015	http://www.aua2015.org/
29-30 Mayıs 2015 Riga, Letonya	2nd EAU Baltic meeting	www.uroweb.org
14-17 Haziran 2015 Lizbon, Portekiz	31st Annual Meeting	http://www.eshre2015.eu/
19-21 Haziran 2015 Madrid, İspanya	4 th International Consultation On Sexual Medicine	www.icsm2015.org
25-28 Temmuz 2015 Singapur, Singapur	22nd WAS World Congress for Sexual Health	http://www.worldsexology.org/ news/events/