ANDROLOJİ BÜLTENİ

Türk Androloji Derneği Yayın Organı Üç Ayda Bir Yayınlanır **Haziran 2001** **Sayı 7**

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ

(İSTANBUL 1992)

Erektil disfonksiyonda ilk ve tek orijinal oral tedavi...[1]

VIAGRA®
(sildenafil sitrat)

Referanslar: 1. Padma-Nathan H. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: A double blind, placebo-controlled study of 329 patients. Int J Clin Pract. Sept 1998 Vol:52 No:6
2. VIAGRA® ürün prospektüsü

PROSPEKTÜS ÖZETİ: Formül: Her VIAGRA® tablette oral uygulama için 25 veya 50 mg sildenafile eşdeğer sildenafil sitrat vardır. **Endikasyonları:** VIAGRA®, erektil disfonksiyonun semptomatik tedavisinde endikedir. VIAGRA®'nın etkili olabilmesi için seksüel stimulasyon gereklidir. **Kontrendikasyonları:** İlacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir. Nitrik oksit açığa çıkaran veya nitratların herhangi bir formu ile verilmesi kontrendikedir. Ciddi karaciğer yetmezliği, hipotansiyonu, geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve retinitis pigmentosası olanlarda yeterli bilgi olmadığı için kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Seksüel aktiviteye eşlik eden belli derecede kardiak risk söz konusudur. Bu nedenle, seksüel aktivite tavsiye edilmeyen erkeklerde erektil disfonksiyon ajanları kullanılmamalıdır. Erektil disfonksiyonda kullanılan ajanlar penisin anatomik deformasyonuna veya priapizme sebep olabilecek predispose durumlarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Kanama bozukluğu veya aktif peptik ülseri olan hastalarda VIAGRA® kullanımına ilişkin emniyet bilgisi mevcut değildir. Bu sebeple bu tür hastalarda VIAGRA® fayda/zarar oranı göz önüne alınarak dikkatle uygulanmalıdır. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Başağrısı, yüzde kızarıklık, sersemlik hali, dispepsi, nazal konjesyon, anormal görüş (Hafif ve geçici, özellikle görmede renklerin soluklaşması, bunun yanında ışığı algılamada artış ve bulanık görme). Sildenafil, tavsiye edilen doz rejiminden daha sık uygulandığında kas ağrıları rapor edilmiştir. Pazarlama sonrası güvenlik değerlendirmelerinde priapizm bildirilmiştir. Yan etkiler geçici ve hafif derecededir fakat doz arttıkça ciddiyeti ve sıklığı artmıştır. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Ketokonazol, eritromisin, saquinavirin, simetidin gibi CYP3A4 inhibitörleri ve ritonavirin ile beraber uygulanan sildenafilin klirensinde azalma olmuştur. Bu ilaçlarla birlikte kullanımda 25 mg'lık başlangıç dozu tavsiye edilir. VIAGRA®'nın akut ve kronik uygulanan nitratların hipotansif etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir (Bkz. Kontrendikasyonları). VIAGRA®'nın asetilsalisilik asit, alkol, antihipertansifler, tolbutamid ve varfarin ile etkileşimi bulunmamıştır. **Araç ve Makine Kullanmaya Etkisi:** Baş dönmesi ve görme bozukluğu bildirildiği için dikkatli olunmalıdır. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinlerde Kullanım: Tavsiye edilen doz seksüel aktiviteden yaklaşık 1 saat önce 50 mg'dır. Etkinlik ve hastanın tolerasyonuna bağlı olarak doz 100 mg'a yükseltilebilir veya 25 mg'a düşürülebilir. Tavsiye edilen en yüksek doz 100 mg'dır ve günde bir kereden fazla alınması tavsiye edilmez. **65 yaşın üzerinde olan kişilerde, böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanım:** Tavsiye edilen doz 25 mg'dır. Etkinlik ve toleransa bağlı olarak doz 50 mg veya 100 mg'a çıkartılabilir. **Çocuklarda, hamile ve kadınlarda:** VIAGRA®, 18 yaşın altındakilerde ve kadınlarda kullanılmaz. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası:** Beheri 25 mg ve 50 mg sildenafile eşdeğer sildenafil sitrat içeren 4 tabletlik blister ambalajlarda sunulmuştur. **KDV Dahil Fiyatı:** 25 mg'lık formu 23.880.700 TL, 50 mg'lık formu 38.208.400 TL'dır (Nisan 2001). **Yasal Kategorisi:** Endokrinolog / Dahiliyeci, Psikiyatrist, Nörolog, Ürolog ve Kardiyolog tarafından hazırlanan reçete ile satılır. **Ruhsat No:** 190/25 **Ruhsat Tarihi:** 22.2.1999. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. PFIZER İLAÇLARI A.Ş. Muallim Naci Cad. Bostan Çıkmazı No: 3 80840 Ortaköy/İSTANBUL Tel: (0212) 260 22 10 (8 Hat) - 258 30 10 (10 Hat) Faks: (0212) 258 06 24 http://www.pfizer.com.tr

VIA 0108

Başlangıç dozu 50 mg'dır.[2]

Nitrat alan hastalarda kontrendikedir.[2]

EDİTÖRYAL

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

Androloji Derneği'nde geçtiğimiz aylarda önemli gelişmeler yaşandı.

Haziran ayında dernek merkezi olarak Gayrettepe-İSTANBUL'da bir gayrimenkul satın alınmasının mutluluğunu yaşadık. Bu merkezden üyelerle iletişiminin çok daha etkili ve sağlıklı olacağını düşünüyoruz...

Öte yandan Kasım 2001 Ulusal Androloji Kongresi'nin hazırlıkları tüm hızıyla sürmekte ve nihai akademik program oluşturulmaktadır.

Bültendeki değişiklik ise artık bir kapak sayfasının olması. Bu içerik olarak zaten zengin olan bültenin dış görünüşünü de güzelleştirdi.

Yaz dönemi rehavetine kapılmadan sizlere ekim ayında kaliteli bir bültenle tekrar ulaşmak dileğiyle...

DERLEME

Mikroskopik testiküler sperm elde edilmesi

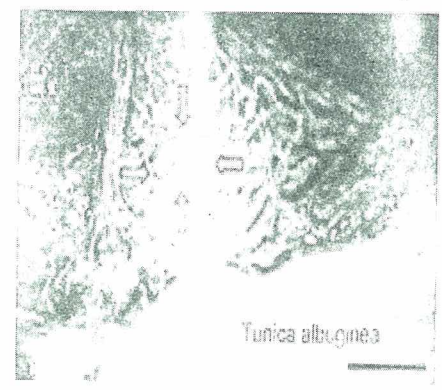
Yrd. Doç. Dr. İsa Özbey, Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Aksoy, Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Erkek infertilitesinde tedavisi en zor grup azoospermik olanlar olup, insidansı genel popülasyonda % 2 ve infertilite nedeniyle başvuran erkeklerde % 10-20 dir. Azospermi, obstrüktif ve non-obstrüktif olmak üzere iki grupta incelenir, ayırıcı tanısı testis biyopsisi ile konulur ve bu amaçla yapılan testis biyopsilerinin yaklaşık % 40-60'ında non-obstrüktif azospermi saptanır. İlk kez 1993 te obstrüktif azospermi testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ile gebelikler bildirildikten kısa süre sonra, bu teknik non-obstrüktif azospermik hastalarda da uygulanmaya başlanmıştır. Ancak testiküler sperm ekstraksiyonuna geçmeden önce, daha önce yapılan sperm analizlerinde sperm bulunmayan olguların % 12-35'inde santrifüj sonrası titiz değerlendirme ile sperm bulunduğu bildirildiği için mutlaka pellet testi yapılmalıdır.

Non-obsttüktif azospermik hastalarda ICSI tedavisinin başarıyla uygulanabileceği kanıtlandıktan sonra, tartışmalar, en az morbidite ve maliyetle en fazla spermin hangi yöntemle elde edilebileceği konusunda yoğunlaşmıştır. Testislerden sperm elde edilmesi amacıyla bu güne kadar birkaç yöntem uygulanmış her birinin avantaj ve dezavantajları tartışılmıştır. Perkütan ve ince iğne aspirasyon (FNA) yöntemleri daha çok tanısal amaçlı kullanılmıştır. Son zamanlara kadar ICSI de kullanılmak üzere testiküler sperm elde edilmesi, daha çok standart biyopsi yöntemi kullanılarak yapılan testiküler sperm ekstraksiyonu işlemi ile olmuştur. Ancak kör bir yöntem olduğu için, bu yöntemle sperm üreten mikro-alanların önceden saptanması olası değildir, fazla sayıda ve miktarda testis dokusu gerektirdiği için, özellikle 10 ml'den küçük testislerde testosteron düzeyinin azalmasına neden olabilmektedir. Bu yöntemin dezavantajlarından dolayı, ilk kez 1999 yılında Schlegel tarafından Mikrodiseksiyon

Tablo. Standart açık biyopsi ile mikrodiseksiyon TESE özelliklerinin karşılaştırılması.

	Standart TESE	Mikrodiseksiyon TESE
Alınan doku miktarı	250-750 (720) mg	2-10 (9.4) mg
Sperm elde etme oranı	% 45	% 63
Sperm sayısı/biyopsi	64.000±52.000	160.000±270.000
Fertilizasyon oranı	% 52	% 65
Dezavantaj	testis atrofisi ve testesteron eksikliği	dilate tübül bulunamaması



Resim. Okların çevrelediği alanın ortasında sperm içeren normal tübüller, dışında ise sklerotik tübüller görülmektedir.

Devamı bir sonraki sayfada

Editör: *Halim Hattat,* ***Yardımcı Editörler:*** *Ateş Kadıoğlu, Muammer Kendirci, Memduh Aydın, Kaan Aydos, Bülent Alıcı, Haluk Kulaksızoğlu*

Fax: 0212-211 13 45 ***e-mail:*** androlojibulteni@visto.com.

Mikroskopik testiküler.... devamı

TESE yöntemi tanımlanmış ve daha başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Bu yöntemde, önce x6-8 büyütme ile tunika albuginea gözlemlenerek avasküler alan bulunur, testisin damarsal beslenmesine zarar vermeden derin parankimal bir insizyon yapılır, daha sonra x20-25 büyütmeli operasyon mikroskopu kullanılarak testis dokusu incelenir. Sperm bulunduran tubuluslar, diğerlerinden daha dolgun, geniş ve opak olduklarından (Resim) bu yöntemle kolaylıkla ayırtedilir ve yalnızca bu bölge mikrodiseksiyonla alınır. Alınan tubulustan yine mikrodiseksiyon yöntemi ile spermler ayıklanır ve ICSI de kullanılır. Eğer bu özelliklere sahip tübül veya tübüller bulunamazsa, diğer tübüllerden çap olarak farklı bölge eksize edilmeli, bütün tübül görünümleri aynı ise mikrodiseksiyondan vazgeçip, standart biyopsi yapılmalıdır.

Standart biyopsi TESE ile mikrodiseksiyon TESE'nin karşılaştırmalı özellikleri Tabloda özetlenmiştir. Mikrodiseksiyon yönteminde yaklaşık olarak 70 kat daha az doku alınmasına rağmen, daha çok sperm elde edilebilmektedir. Bu da testis atrofisi ve dolayısıyla oluşabilecek testosteron eksikliği riskini azaltmaktadır. Daha önce standart biyopsi ile sperm elde edilemeyen non-obstrüktif azospermik erkeklerin % 35'inde mikrodiseksiyonla sperm elde edilmesine rağmen, mikrodiseksiyonla sperm bulunamayanların yalnızca % 6'sında sperm bulunabilmektedir.

Sonuç olarak, non-obstrüktif azospermili olgularda, TESE+ICSI düşünülüyorsa ilk seçenek mikrodiseksiyon yötemi ile TESE olmalıdır ve ancak bu yöntemle belirgin tübül saptanamıyorsa standart biyopsi yapılmalıdır

Kaynaklar

1. Schlegel PN. Testicular sperm extraction:microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Human Reproduction, 14:131-135, 1999.

2. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M. Testicular sperm extraction with intracytoplasmik sperm injection for non-obstructive azoospermia. Urology, 49:435-440, 1997.

3. Armağan A, Köksal İT, Erol H, Tefekli AH, Usta M, Kadıoğlu A. Azoospermik hastalarda pellet analizinin önemi. Türk Üroloji Dergisi, 26(3):305-309, 2000.

4.Manning M, Junemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentration after testicular sperm extraction for ICSI in azoospermik men. Lancet, 4:352(9121):37, 1998.

DERLEME

Erkekte seksüel döngü

Irwin Goldstein ve Erektil Disfonksiyonda Merkezi Mekanizmalar Çalışma Grubu

"Male Sexual Circuitry"
Scientific American 08/2000

Beş yüz yıl önce Leonardo Da Vinci bugün bile pek çok erkek ve partneri açısından doğru gibi görünen bir gözlemde bulundu. Penis sertleşmesi bilmecesini çözmeye çalışan uzun bir araştırmacılar dizininde yer alan bu rönesans bilim adamı, mucidi ve sanatkâr, bu kaprisli görünen organın kendine özgü bir iradesi olduğunu gözledi. *"Penis gönlüne göre kendisini gevşeten ve sertleştiren, ustasının emrine uymayıp aksine ustası uyurken özgür iradesiyle sertleşen bir organdır. Hayallerimizi zorlarsak penisin özgür iradesi olduğunu söyleyebiliriz"* demiştir.

Asılarak infaz edilen erkek kadavralarının penislerini disseke eden Da Vinci, ereksiyon sırasında penisin kanla dolduğunu kavrayan ilk bilim adamıdır. Ancak bu birden fazla yeteneğe sahip bilim adamı, penisin özgür iradesiyle hareket ettiği algılamasında, yanılmıştı.

Kendi aklına sahip olmaktan öte penisin şimdilerde merkezi sinir sisteminin beyin ve spinal kordun tam bir kontrolu altında olduğu bilinmektedir. Virginia Üniversitesi Üroloji Ana Bilim Dalı Başkanı William D. Steers'in kaydettiği gibi merkezi sinir sistemiyle penisi ilişkilendiren sinir yollarındaki herhangi bir bozukluk erektil disfonksiyona yol açabilir.

Son birkaç onyılda ereksiyon tekrar tanımlanmıştır. Moleküler biyolojideki ilerlemeler sayesinde şimdilerde ereksiyon ve detümesansa, penisin flask duruma dönmesine yol açan penis içi süreçleri daha iyi anlamaktayız. Bu halen bakir bir alan olmasına rağmen bu çabaların cinsel disfonksiyondan rahatsız olan milyonlarca erkek için yeni tedavilerin keşfine yol açacağı konusunda iyimseriz ve bu bulguların bir bölümünün kadınların tedavisine ilişkin bilgiler sağlayacağını ummaktayız. Kadınlardaki çalışmaların düzeyi erkeklerdeki çalışmaların çok gerisinde kalmış olmasına rağmen cinsel disfonksiyon açısından cinsiyetler arasındaki çarpıcı benzerlikler ve farklılıkları artık açımlamaya başlıyoruz.

Ereksiyon merkezi sinir sisteminin orkestra şefi rolü üstlendiği dikkatle harmonize edilen bir dizi olaydan ibarettir. Penis dinlencede olsa bile merkezi sinir sistemi çalışmaktadır. Erkek cinsel açıdan uyarılmadığında sempatik sinir sisteminin bazı bölümleri penise gelen kan akımını etkinlikle kısıtlayarak onu gevşek durumda tutar. Sempatik sinir sistemi, kan basıncı ve kalp hızı gibi *"otomatik"* içsel yanıtları geniş ölçüde kontrol altında tutan merkezi sinir sisteminin bir bölümü olan otonom sinir sisteminin iki dalından birini oluşturur.

Dinamik Denge

Erkeğin cinsel uyarılara verdiği yanıt penis ve merkezi sinir sistemini etkileyen heyecanlandırıcı ve engelleyici güçler arasındaki dinamik dengeyi yansıtır. Sempatik sinir sistemi, ereksiyonları inhibe ederken, otonom sistemin diğer bir dalı olan parasempatik sistem eksitasyonları iletir. Heyecanlanma sırasında beyinde, olasılıkla, çekici partnerin kokusu, görüntüsü, düşüncesi veya jenitallerin fiziksel uyarısıyla tetiklenen eksitatuvar sinyaller doğabilir.

Sinyallerin geliş yerine bakmaksızın penis içindeki eksitatuvar sinirler, nitrik oksit ve asetilkolin dahil olmak üzere proerektil nörotransmitterler denilen maddeleri serbestleştirirler. Bu kimyasal haberciler penil arterlere penis kaslarını gevşetmelerini bildirerek organa daha fazla kan akışına neden olur. Penis içindeki süngersi kompartımanlar kanla dolar. Bu kompartımanlar genişlerken

normalde penisteki kanı boşaltan venleri sıkıştırır. Bu basınç venleri hemen hemen tamamen kapanana kadar sıkıştırarak kanı kompartımanlar içinde hapseder ve ereksiyon oluşturur (Viagra-sildenafil- kasları gevşek pozisyonda tutarak kanın penis içinde hapsolmasını sağlayan kimyasallerden birinin parçalanmasını yavaşlatma yoluyla etki eder).

Ereksiyon sırasında penis yalnızca sinirlerden sinyaller almakla kalmaz aynı zamanda bu sinyalleri spinal kord ve beyne de gönderir. Penis, olağandışı yüksek yoğunlukta özelleşmiş dokunma reseptörlerini içerir. Bu reseptörler uyarıldıklarında spinal korda ve beyne sinyaller göndererek bu yüksek merkezlerden çıkan sinir yollarını etkilerler. Bu nedenle kendi başına *"düşünmemesine rağmen"* penis, beyin ve spinal kordun kendi düşüncelerini iyice gündemde tutmasını sağlar. Erkek doruğa ulaştıktan veya heyecanı dindikten sonra penil reaksiyon hemen söner. Sempatik sinir sistemi tekrar penis içine giden kan akımını sınırlar ve penis yumuşak durumuna geri döner.

Sempatik sinir sisteminin aktivitesini arttıran stres, soğuğa maruz kalma gibi koşullar penisin geçici olarak daha fazla yumuşayıp küçülmesine neden olabilir. Aksine sempatik sinir sistemi aktivitesinin sona ermesi ereksiyonları güçlendirir. Noktürnal ereksiyonlar bu fenomenin iyi bir örneğidir. Noktürnal ereksiyonlar aslolarak genellikle düşlerin görüldüğü hızlı göz hareketlerinin saptandığı REM uykusu sırasında oluşur. REM uykusu sırasında beyni spinal korda bağlayan beyin sapında lokalize locus coeruleus'daki sempatik nöronlar devre dışı bırakılır. Bir varsayıma göre bu sempatik beyin merkezi dinlencedeyken, proerektil yollar tabloya hakim olup noktürnal ereksiyonların oluşmasına olanak tanır. Kan akımını arttırıp organa tekrar enerji vermek için içeri taze oksijen taşıdıklarından biz bu ereksiyonlardan sıklıkla *"bataryayı tekrar doldurma mekanizmaları"* olarak söz ederiz (Kadınlarda da gece heyecanlanmaları oluşur. Başka bir deyişle her bir REM epizodu sırasında kadınların labia, vajina ve klitorisleri büyür).

Refleksif ereksiyonlar denilen bazı ereksiyon tipleri bütünüyle spinal kord sinirleriyle iletilen uyarılarla oluşurlar. Sıcak bir ocağa parmakla dokununca hızla elin çekilmesi tetiklendiği gibi penisin fiziksel yolla uyarılması bazı koşullarda spinal ereksiyon refleksini başlatabilir. Türümüzün sürmesi için üreme kritik önem taşımaktadır. Erkek omurgası kuyruk sokumu yakınındaki sinir devrelerinin ereksiyon oluşturma kapasitesine sahip olduğu anlaşılmaktadır.

İnsanlarda bu bulguya ilişkin kanıtların çoğu özellikle II: Dünya Savaşı sırasında spinal kord travmalı askerlerden elde edilen gözlemlerden sağlanmıştır. O zamana kadar spinal kord travmalı erkeklerin kalıcı olarak ve tamamiyle iktidarsız ve kısır olduğu gibi genel bir inanış mevcuttu. Şimdilerde bu görüşün yanıltıcı olduğunu bilmemize rağmen o zamanlar böyle bir inanış anlaşılabilir bir olguydu. Spinal kord, sinir sisteminin çok üst düzeyde bir oluşumu olup sinirsel uyarıları beyne ve vücudun geri kalan bölümündeki periferik sinirlere getirip götürür. Spinal kord zedelenmişse bu sinirsel uyarıların akışı, travmanın lokalizasyonu ve yaygınlık derecesine göre pek çok yolla kesintiye uğratılabilir.

Ancak Dr. Herbert Talbot 1949 tarihli klasik çalışmasında bildirdiği gibi ciddi veya komplet spinal kord travmalı erkekler sıklıkla ereksiyonlarını idame ettirirler. Paraplejili 200 erkeğin incelemesinde erkeklerin üçte ikisi ereksiyonlarını ve bir bölümü intravajinal teması ve orgazmı başarabilmişlerdir. Tahripkâr savaş yaralanmaları bu erkekleri paralize etmiş olmasına ve bir çok temel bedensel fonksiyonlarını kontrol edememelerine rağmen ereksiyon sağlama yetenekleri sıklıkla korunur.

Beyin en önemli cinsel organdır. Erkek cinselliğindeki rollerinden biri de penisi kontrol altında tutmaktır.

Bu gözlemler ve 1890'lara dayanan laboratuvar hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler spinal kordun sakral segmentlerinde, S3-T12 omurları arasında omurga koksiksinin hemen üstünde lokalize bir *"ereksiyon merkezinin"* keşfine yol açtı. Penisin fiziksel stimülasyonu pudendal sinir yoluyla bu ereksiyon merkezine duysal sinyaller gönderir. Gelen sinyaller daha sonra yakındaki parasempatik nöronları uyaran bağlantıyı sağlayan sinir hücrelerini yani internöronları aktive eder. Bu nöronlar sakral spinal korddan penisin kan damarlarına ereksiyonu endükte eden sinyaller gönderir. Bu refleks kavsi sağlam kaldıkça ereksiyon olasıdır.

Beynin Frenleri

Spinal kord travmalı erkeklerin ve laboratuvar hayvanlarının gözlemi başka bir karmaşık bulguyu açımlamıştır. Beyinleri spinal korddaki ereksiyon oluşturan merkezden diseke edilip ayrılan hayvanlarda, travma öncesiyle karşılaştırıldığında tipik olarak daha büyük bir sıklıkla ve daha düşük taktil stimülasyonla ereksiyonlar oluştu. Örneğin Connecticut Üniversitesinde deneysel psikolog olan Benjamin D. Sachs 1979' da sıçanlarda spinal transvers kesilerin ereksiyonların sayısında % 1.000'i aşkın bir artışa ve hayvanların ereksiyon olmalarına kadar geçen sürede % 94 oranında azalmaya neden olduğunu bildirmiştir.

Beynin bedenden ayrılması sonucu ereksiyonların inhibitör kontrolu sanki bir ölçüde kalkmıştır. Northwestern Üniversitesinden Kevin E, McKenna ve Lesley Marson adındaki fizyologlar 1990'da spinal yolun aracılık ettiği ereksiyonları frenleyen beyin merkezlerini keşfetti. Arkabeyindeki (kan basıncı ve kalp hızı gibi temel işlevleri kontrol eden beynin embriyolojik açıdan erken gelişen bölgesi) bir spesifik nöron kümesinin bu merkezi inhibisyondan sorumlu olduğunu bulmuşlardır. McKenna ve Marson erkek sıçan beynindeki PGN (dev hücreli nukleus) denilen bu nöron grubunu tahrip ettiklerinde merkezi inhibisyon kaybolarak daha sık ve yoğun ereksiyonlara neden olmuşlardır.

Bu araştırmacılar daha sonra beynin ereksiyonları baskılamadaki rolüne ilişkin başka bir önemli keşifte daha bulundular. PGN nöronları aksonlarının çoğu aşağıya doğru spinal kord alt segmentindeki ereksiyon oluşturan nöronlara doğru seyreder. Burada PGN sinir uçları, proerektil nörotransmitterlerin etkilerine karşı koyan bir kimyasal haberci olan serotonin nörotransmitterlerini serbestleştirir

Bu keşif, depresyon ve diğer sağlık sorunlarının tedavisi için serotonini arttırıcı ilaçlar alan milyonlarca erkek ve kadın açısından önemli sonuçlar doğurabilir. Selektif serotonin geri tutulum inhibitörleri (SSRI'ler) denilen ve geniş ölçüde kullanılan Prozac ve Paxil gibi ilaçlar kısmen beyin serotonin düzeylerini yükselterek etki ederler. Bu ilaçlar sıklıkla istenmeyen yan etki olarak cinsel disfonksiyona, erkeklerde en büyük sıklıkla ejakülasyonun gecikmesi veya blokajı ve kadınlarda cinsel arzuda azalma ve orgazma ulaşmada zorluğa neden olurlar.

McKenna ve ark.'nın çalışmaları bu yan etkinin olası oluş mekanizmasına bir açıklama sunmaktadır. SSRI'ler beyiniçi ereksiyon, ejakülasyon ve bazı insanlarda diğer cinsel fonksiyon frenlerini sıkılaştırabilir.

Ancak tıpta sıklıkla olduğu gibi bir ilacın yan etkisi başka bir hastalığın tedavisi olabilir. SSRI'lerin inhibitör özellikleri orgazma çok çabuk, tipik olarak vajinal penetrasyondan hemen önce veya birkaç saniye sonra ulaşan prematür ejakülasyonlu erkeklerde yararlı olabilir. Daha fazla araştırmaya gerek olmasına karşın SSRI'ler çocuklara karşı cinsel ilgi duyma, pedofili gibi parafililer, uygunsuz ve aşırı cinsel dürtülerin tedavisinde de ümit vadetmektedir.

Cinselliğin dünyayı "döndürdüğü" en azından bizim bu uydunun üstünde kalıcılığımızı sağladığı düşünülürse, bu inhibitör kontrollerin neden evrimleştiği açık değildir. Hiç kimse emin olmamasına rağmen bazı kafa karıştırıcı varsayımlar ileri sürülmüştür. Indiana Üniversitesinden John Bancroft erkeklerin çoğu için bu merkezi inhibisyonun bir adaptör mekanizmayı oluşturduğu, aşırı veya riskli cinsel zevkler kovalamanın getirebileceği sıkıntılardan insanları alıkoyduğuna inanmaktadır. Bu içsel frenler ayrıca cinsel temaslar sırasında erkeği, sperm deposunu tüketen ve fertiliteyi düşüren tekrarlayan ejakülasyonlardan koruyabilir.

Ayrıca yaşamda zevk alınan pek çok fenomende olduğu gibi ereksiyon çok fazla sürerse artık iyi bir şey olmaktan çıkar. Bazı ilaçları kullanan veya orak hücre anemisi olan erkeklerde olduğu gibi dört saatten uzun süren bir ereksiyonun tıbbi bir acil olduğu kabul edilir. Priyapizm denilen bu rahatsızlıkta kan ereksiyondaki penis içinde hapsolarak hemen tedavi edilmediğinde kalıcı hasara yol açar. Taze oksijenlenmiş kan sağlanamazsa doku yıkımı oluşabilir.

Erkeklerin çoğu için merkezi inhibisyon yarar sağlamasına rağmen Bancroft çok güçlü veya çok zayıf inhibisyonun sorunlara neden olabileceğine inanmaktadır. Erkekte çok fazla merkezi inhibitör kontrol varlığında, örneğin beyin serotonin düzeyleri çok yüksekse, cinsel disfonksiyon gelişebilir Aksine merkezi inhibisyonu çok düşükse cinsel tatmini ararken cinsel yolla bulaşan hastalık tehdidini dikkatsizce gözardı ederek yüksek riskli cinsel davranışlara daha çok yatkın olabilir.

Beynin içinde

Temel bedensel fonksiyonları düzenleyen arkabeyinden, göreceli daha yüksek düzeyde düşünce ve zekanın kaynağı serebral kortekse kadar beyin içindeki bir çok bölge erkeğin cinsel yanıtına katkıda bulunur. Şimdiye kadar tanımladığımız beyin bölgelerinin birbirleriyle pekçok yolla bağlantılı olduğu anlaşılmaktadır. Şimdilerde beynin cinsel fonksiyonunun ara bölgeler zincirinden ziyade birleşik bir ağ şeklinde çalıştığını düşünmekteyiz. Başka bir deyişle ereksiyon kontrolü sıkıca bağlantılı emir merkezleri şeklinde düzenlenmekten ziyade beynin ve spinal kordun değişik bölgelerine dağılmış merkezlerle sağlanmaktadır. Bu nedenle travma veya hastalık bu bölgelerden bir veya birden fazlasını harabettiğinde ereksiyon kapasitesi sıklıkla sağlam kalır.

Cinsel davranışı düzenleyen önemli merkezlerden biri de hipotalamustur. Bu küçük bölge sinirsel ve endokrin yani hormonal sistemlerin çalışmasında yaşamsal bir rol oynar Agresif davranışları düzenler. Hipotalamus içinde mediyal preoptik alan veya MPOA denilen hipotalamik nöronlar kümesinin cinsel fonksiyonda kritik bir role sahip olduğu anlaşıldığından halen yoğun biçimde incelenmektedir.

Son zamanlarda Paris-Sud Üniversitesi Tıp Fakültesinden araştırmacı François Giuliano ve ark. MPOA'nın elektriksel ve kimyasal yolla uyarılmasının sıçanlarda ereksiyonlara neden olduğunu göstermiştir. MPOA'nın beynin pek çok bölgesinden gelen uyarıları bütünleştirerek karmaşık cinsel davranış kalıplarının yönlendirilmesi ve organizasyonuna yardımcı olduğu anlaşılmaktadır. Bazı bilim adamları MPOA'nın seksüel partnerin farkedilmesinde de rol aynayabileceğine ilişkin spekülasyonlarda bulunmaktadır.

Hipotalamus ayrıca erkek cinsel fonksiyonunda önemli bir role sahip başka bir nöron grubu olan paraventriküler çekirdeği de içerir. MPOA gibi bu çekirdek de beyin ve spinal kordun farklı bölümlerine mesaj gönderip alan bir bilgi işlem merkezidir. Cinsel uyarı sırasında paraventriküler çekirdek oksitosin salgılar. Uzun zamandan beri bu hormonun emziren annelerde süt salgılamasını ve doğum sırasında uterus kasılmalarını uyardığı bilinmektedir. Pek çok hayvan türünde oksitosin sevdiğine bağlanma ve sosyal ilişkiyi teşvik eden kimyasal "aşk" elçisidir. Ancak yine erkeklerde güçlü proerektil etkiye sahip bir beyin nörotransmitterinin varlığı kanıtlanmıştır. Diğer nörotransmitterler gibi oksitosin hedef nöronlara bağlanır ve sinir uyarılarının iletisini düzenler. Bu halde oksitosin spinal ereksiyon oluşturma merkezinden penise giden uyarıcı sinir yollarını aktive eder.

Erkek cinsel yanıtına daha yüksek beyin merkezleri de katılır. Ancak bunlar hakkında daha az bilgiye sahibiz. Herşeye rağmen şimdiye kadar yapılan çalışmalar bazı kafa karıştırıcı sonuçlar vermiştir. Paris'te Inserm'den araştırmacı Serge Stoleru yakın zamanlarda pozitron emisyonlu tomografi (PET) kullanarak serebral korteksin hangi bölümlerinin erkekler uyarıldıklarında aktive olduklarını açığa çıkardı. Cinsel açıdan belirgin, hümoral ve duygusal açıdan nötral (Amazonlarda belgelendiği gibi) olmak üzere üç görüntü modeli gösteren üç erkek grubundan elde edilen PET taramalarını karşılaştırdı. Stoleru, erkekler cinsel yolla uyarıldıklarında duygusal deneyimler ve otonomik sinir sisteminin kontroluyle ilişkili bölgeler dahil olmak üzere serebral korteksin spesifik bölgelerinin aktive olduğunu saptadı.

Ayrıca bilim adamları bellek ve öğrenme gibi beynin daha yüksek fonksiyonlarının ereksiyonların kontrolündeki rollerini araştırmaktadır. New Brunswick, N.J'da Robert Wood Johnson Tıp Okulundan psikolog Raymond Rosen sağlıklı erkeklere akıl yoluyla düşleme veya cinsel uyarı oluşturmayan ipuçlarıyla ereksiyonlarını isteğe bağlı olarak başarma yönteminin öğretilebilineceğini göstermiştir. Bir çalışmada erkeklere maddi ödül karşılığı zihinlerini kullanarak kendilerini uyarmaları direktifi verilmiştir. Bir ışık gösterisi yaparak performanslarına ilişkin destek verildiğinde doğrudan fiziksel uyarı yokluğunda bile hayal ve fanteziler kurarak ereksiyonlarını hemen güçlendirmeyi öğrenmiştir. Motivasyonlarını yüksek tutmak için erkekler başardıkları ereksiyonlarının derecesi ve sayısına bağlı olarak ödüllendirilmişlerdir.

Yukarıdaki örnekler öğrenme ve belleğin ereksiyonları kuvvetle etkilediğini gösteren pek çok deneyden biridir. Gerçekten beynin, cinsel uyarı ve orgazmı ipuçlarıyla ilişkilendirme yeteneğine sahip olması nasıl olup da şaşırtıcı sayıda fetişistik nesnenin örneğin yüksek tabanlı ayakkabılar, meşin kırbaçlar ve çamaşırlar cinsel uyarıyı sıklıkla arttırabildiğini açıklamaktadır.

İşler Kötüye Gittiğinde

Ereksiyon ve diğer cinsel işlevlerin kontrolünde merkezi sinir sisteminin rolünün anlaşılmasıyla yeni tedavilerin ortaya atılacağını umuyoruz. Cinsel performans için tatminkâr bir ereksiyonu başarma veya sürdürmede sürekli yetersizlik durumu şeklinde tanımla-

nan erektil disfonksiyon giderek artan ve sıklıkla görülen bir sağlık sorunudur. Boston bölgesinde birkaç yıl önce yürütülen bir çalışmada 40 yaş üstü erkeklerin yaklaşık % 40'ının ve 70 yaşındakilerin ise % 70'e varan bölümünün az çok erektil disfonksiyondan etkilendiğini hesaplanmıştır. Global popülasyon yaşlandıkça sonraki 25 yıl içinde bu rahatsızlığı olanların sayısının iki kattan fazla artacağını ve dünya çapında eninde sonunda 330 milyon erkeği etkileyeceğini tahmin etmekteyiz.

Herhangi bir nedenle sinirsel uyarı penise ulaşamazsa ereksiyon sorunu kaçınılmazdır. Penil sinirler zedelenebileceğinden prostat kanserini tedavi etmek için uygulanan radikal prostatektominin talihsiz bir komplikasyonu sonucu böyle bir disfonksiyon oluşabilir Diyabette penis kan damarları ve sinirlerinin harabiyetine yol açabilir. Spinal kord travması, Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve inme gibi pek çok nörolojik hastalık sorunlara neden olabilir. İnsanın mizacı ve zihinsel durumu da sinirsel mesajların penise akışını etkilediğinden stres, depresyon, ankziyete veya öfkenin sıklıkla ereksiyon zorluklarının temelinde yatan neden olması şaşırtıcı değildir. Sildenafilin penisteki etkisinin aksine doğrudan doğruya beyni etkileyen yeni kuşak tedavilerinin ilki büyük bir olasılıkla apomorfin olacaktır. Apomorfin, dopamin nörotransmitterini taklit ederek proerektil yolları etkiler ve paraventriküler çekirdek ve MPOA'daki sinir hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanıp, ereksiyonları güçlendirir.

Apomorfin tıpta diğer hastalıklar arasında Parkinson hastalığının tedavisinde bir yüzyıldan uzun süreden beri kullanılmış olmasına rağmen, Case Western Reserve Üniversitesinden psikiyatrist R. Taylor Seagraves ve Ontario'daki Queen's Üniversitesinden ürolog Jeremy P.W. Heaton gibi araştırmacılar ancak 1980'lerin ortalarına doğru erektil disfonksiyonun tedavisinde apomorfin kullanımını araştırmaya başladılar. O zamandan beri klinik çalışmalar 3.000'den fazla erkekte apomorfinle değerlendirildi ve bu ilacın pek çok farklı erektil disfonksiyon tipini başarıyla tedavi edebildiği saptandı.

İlaçların tümü gibi apomorfin de istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Erektil disfonksiyonun tedavisinde olasılıkla en geniş ölçüde kullanılan sildenafil baş ağrılarına, burun tıkanıklığına ve yüzde kızarmaya yol açabilir. Apomorfin başlangıçta bulantıyı endükte edebilir. Gelecekte apomorfini doğrudan penis üzerine etkili tedavilerle kombine ederek erektil disfonksiyonlu erkeklerin bir bölümünü daha etkin biçimde tedavi edebiliriz.

Cinsiyet ve Cinsiyetler

Son zamanlara kadar cinsel fonksiyonlara ilişkin çalışmaların çoğu geniş ölçüde erkeklere ve penil ereksiyonun kontrolüne odaklanmıştı. Cinsel disfonksiyonun her iki cinste çok sık görülen ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğunun giderek daha iyi anlaşılmasıyla bu yaklaşımın değişmekte olması sevindirici bir olgudur. Gerçekten 3.000 'den fazla Amerikalıda yakın zamanda yapılan bir gözetim çalışmasında erkeklere göre daha fazla sayıda kadın cinsel sorunlardan yakınmaktadır (% 31'e karşın % 43).

Pek çok araştırmacı kadınlardaki cinsel fonksiyonu kontrol eden mekanizmaları incelemekte ve kadınların cinsel sorunlarının tedavi yöntemlerini test etmektedir. Böyle sorunları olan kadınlarda apomorfinin cinsel uyarıyı güçlendirip güçlendiremediğini belirlemek amacıyla klinik bir deneme yürütmektedir. Biz ayrıca FDA onaylı vakumla klitorisi nazikçe emerek irileşmesini sağlamak amacıyla kullanılan EROS Klitoral Tedavi Aygıtını test etmekteyiz. Cinsel disfonksiyonu olan kadınlarda bu aygıtın cinsel duyumsamayı, lubrikasyonu, orgazmı ve cinsel tatmini güvenle iyileştirdiği gösterilmiştir.

Bu araştırma bizim, merkezi sinir sisteminin uyarılma, orgazm ve çeşitli cinsel fonksiyonları kontrolü açısından cinsiyetlar arasındaki bazı benzerliklerin farkına varmamızı sağladı. Öncel kanıtlar erkek ve kadınlarda cinsel fonksiyonun merkezi kontrolünün hatırısayılır derecede benzer olduğunu düşündürmektedir. Örneğin daha önce belirtildiği gibi her iki cins de noktürnal uyarılma şeklinde yanıtlar gösterir ve her ikisi de SSRI'nin endükte ettiği cinsel disfonksiyona karşı hassastır.

Erkeklerle kadınlar arasında örneğin orgazmdan sonra tekrar uyarılanabilene kadar geçen zaman, başka bir deyişle postorgazmik refrakter dönem açısından dramatik farklılıkların varlığı olağandır. Kadınlar bir çok kez orgazm olabilirler ve bu nedenle kadınlarda refrakter dönem hemen hemen mevcut değildir. Ancak erkeklerin çoğu birkaç dakikadan birkaç saate kadar değişen refrakter bir dönem geçirirler.

Penisin ereksiyon sırasında hava veya ruhsal özlerle değil aksine Vinci'nin kanla dolduğunu keşfinden beri uzun bir süre geçti. Son on yıl yalnızca ereksiyon araştırması değil aynı zamanda cinsel sağlığa karşı sosyal bakış açımızda da devrim yarattı. Birkaç yıl önceye kadar erektil disfonksiyon genellikle tedavi edilemezdi.

Bugün bu hastalık ve diğer cinsel sorunlar daha açıkça kabul edilip tartışılmaktadır. Cinsel sağlığın öneminin giderek daha iyi anlaşılması ve elde daha etkin ve kullanışlı tedavilerin varolması sayesinde milyonlarca erkeğin ereksiyon sorunları tedavi edilmektedir. Yakın bir gelecekte erkek ve kadınlar için daha geniş tedavi listesinin oluşmasını beklemekteyiz. Beynin cinselliğimizin kontrolündeki rolünü giderek daha iyi kavradıkça cinsel sağlığa ilişkin daha bütünleştirici her iki cinsin özgün gereksinmelerine yanıt veren ve akılla bedeni birleştiren bir bakış açısına doğru yöneliyoruz.

Derleyen:
Prof. Dr. Fikret Vatandaşlar*
Doç. Dr. Gürkan Kazancı†
** PTT Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Şefi*
† PTT Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Klinik Şef Yardımcısı

WEB

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

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

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

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

International Society of Andrology
http://Andrology.org

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

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

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

ESIR
http://www.esir.com

Sperm motilitesini etkileyen ekstrensek faktörler İmmünolojik faktörler, enfeksiyon ve serbest oksijen radikalleri

Doç. Dr. Kaan Aydos
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi
kaydos@superonline.com

Sperm motilitesi yeterli miktarda ATP, fonksiyonel aksonemal dynein ATPas'ları ve aksonemlerin içinde yüzdükleri normal bir iyon ortamı gibi hücre içi faktörlerin karşılıklı etkileşimi neticesi normal olarak ortaya çıkar. Motilitenin başlatılması ve devam ettirilmesinde bu faktörler temel gereksinimdir. Örneğin, deterjanlarla spermin membranı soyulursa, ortama ATP ve iyonların eklenmesi motiliteyi başlatabilmektedir.

İşte, bu temel gereksinimleri etkileyen her türlü dış faktör de sperm hareketlerinin durmasına neden olacaktır. Sperm aglütine edici antikorlar hücre yüzeyinde etkili olurlar ve spermlerin birbirine bağlanmasına neden olarak fiziksel bir ağ yapısı oluştururlar. Antisperm antikorlar değişik mekanizmalarla ortaya çıkarak sperm motilitesini bozmaktadırlar.

Enfeksiyon, bakteri ve bakteri ürünleri

Erkekte genital bezlerde enfeksiyon bulunduğunun en önemli göstergeleri 1) ürogenital enfeksiyon hikayesi bulunması ve/veya anormal rektal tuşe bulgusu, 2) prostat sekresyonunda ya da masaj sonrası alınan prostat sıvısı örneğinde veya idrar örneğinde lökosit ya da bakteri bulunması, 3) iki kat dilüe edilmiş seminal plazmada 1000/ml'nin üzerinde patojenik veya 10000/ml'nin üzerinde non-patojenik bakteri üremiş olması, 4) semende 1 milyonun üzerinde lökosit bulunması, 5) aksesuar glandların sekresyonlarında bozulmadır. Bu kriterlerden en az ikisinin bulunması genital bezlere asit bir enfeksiyon tanısı koydurabilir. Ama erkeğin asemptomatik olmasına rağmen semenlerinde bakteri ve lökosit bulunması, genital enfeksiyon tanısı koydurmada bazı karışıklıklar yaratabilmektedir.

Enfeksiyon kadında en önemli infertilite nedenleri arasında olmasına ve erkekteki ile benzer zararlara sebebiyet vermesine karşın, etken genital kanallarda tam tıkanıklık yapıp azoospermi ortaya çıkmadıkça erkekte enfeksiyonu bir etyolojik faktör olarak kanıtlamak sıklıkla tartışma yaratmaktadır.

E. coli'nin sperm motilitesini bozduğu in vitro çok sayıda çalışmada ispatlanmıştır (Diemer T, Int J Androl 1996; 19: 271). Sperm/bakteri oranının 1 olması, motil sperm yüzdesi ve ileri hareketliliğini anlamlı derecede bozmaktadır. Burada salgıladığı ürünlerinden çok bakterinin kendisinin bu zararlı etkilere yol açtığı ileri sürülmektedir. E. coli'nin sperme bağlanması mannoz bağlayıcı reseptörler ile gerçekleşmekte olup, bu da neticede, membran hasarı doğurabilecek bir mekanizmayı başlatmaktadır.

Sitokinler

İmmün sistem sitokinler ve sitokin inhibitörleri gibi çeşitli faktörler tarafından idare edilmektedir. Sitokinler, polipeptid yapısında hormonlardır. Yabancı antijenler gibi değişik uyarılar karşısında, immün sistem hücreleri tarafından yapılarak ortama salınırlar. Erkek ve kadın genital sistemi immünolojik olarak dinamik yapılar olup gerek lokal, gerekse sistemik immün yanıtlara ait humoral ve hücresel immünite ürünleri içerirler. Dolayısıyla, spermatozoa da ejakülasyondan önce erkek genital sisteminde, ejakülasyon olduktan sonra ise kadın genital sisteminde, bu immün maddelerden etkilenebilmektedir.

Spermatozoanın transforming büyüme faktörü β (TGF-β), interlökin 1 ve 2 (IL-1, IL-2), granülosit makrofaj koloni-stimule edici faktör (GM-CSF) ve B hücresi büyüme faktörü (BCGF) ile bir araya konulması ancak çok yüksek konsantrasyonlarda bulundukları zaman sperm motilitesini, fonksiyonlarını ve fertilizasyonu bozabilmektedir, aksi takdirde zararlı olmazlar.

Diğer yandan, interferon α ve γ (INF-α, INF-γ) ve tümör nekroze edici faktör α (TNF-α)'nın daha az yüksek konsantrasyonlarda bulunması durumlarında bile sperm motilitesi ve oositi penetrasyonunda olumsuz etkileri vardır.

Bir çalışmada, fertil ve OAT'lı infertil erkeklerin seminal plazmalarında IL-1 bulunduğu gösterilmiştir. Burada spermler yıkanarak ayrıştırılmış olduklarından normal motilitede hücreler olması beklenilir. Bunların da sitoplazmik ribozomlar içermemeleri gerekir. Çünkü matür spermatozoalar IL-1 sentezlemezler. Demek ki bu IL-1'in kaynağı ortama karışmış lökosit ya da immatür germ hücreleri olacaktır (Huleihel M. Am J Reprod Immunol 1997; 37: 304).

Erkek genital bezlerinin enfeksiyonunun tanısında IL-6'da en önemli spesifik markırlardan biridir. Semende IL-6 ve serbest oksijen radikalleri (ROS) konsantrasyonları arasında korelasyon bulunmaktadır. Buradaki ROS oluşumundan, sitokinlerin spermatozoanın membranındaki lipitlerin peroksidasyonunu uyarıcı etkileri sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte, IL-6 aynı zamanda sperm kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonunu da artırarak fertilizasyonunu sağlamaktadır.

Başka çalışmalarda da IL-1, IL-6 ve TNF-α'nın sperm motilitesini azalttığı ve fertilizasyonu bozduğu ortaya konulmuştur.

Semende bulunan ve normal motil spermleri bozan hücreler

Semende ROS yaparak normal motil spermatozoayı bozabilecek iki tip hücre bulunmaktadır: lökositler ve anormal spermatozoa.

Anormal spermatozoa

İnfertilitesi bulunan erkeklerin % 25'inin semenlerinde ROS yapılmaktadır. Semende yapılan ROS miktarı motil sperm yüzdesi, semen volümü, oosit penetrasyonu ve fertilizasyon ile ters orantılıdır. Morfolojisi bozuk spermlerin yaptığı ROS miktarı, normal spermlerin yaptığından daha fazladır. Morfolojisi bozuk spermlerde yüksek oranda sitoplazmik fazlalık bulunmaktadır. Bu da içerisinde ROS yapımına neden olan bol miktarda madde içerir. Zaten ROS düzeyi yüksek olan semenlerde glikoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitesi de artmıştır. Bu enzim sitoplazmik artığın fazla olduğu semen örneklerinde yükselmektedir (Aitken JR. Mol Reprod Dev 39: 268, 1994).

Semende henüz olgunlaşmamış immatür germ hücrelerinin bulunması ROS üretimini artıracaktır, bu da neticede normal motilitede spermatozoalar için bir tehdit oluşturacaktır. Erken evre spermatositler, round ve elongated spermatidler hepsi aynı düzeyde ROS yaparlar. Ama epididim başında bulunan ve henüz tam maturasyonunu tamamlamamış spermatozoalar bunlardan daha fazla ROS üretmektedirler. Aslında normal spermatozoalar da ROS yaparlar ama seviyesi çok

düşüktür. Spermatozoa tekrar tekrar santrifüj-ayrıştırma işlemlerine tabi tutuldukça, ya da formol, nerve growth factor, kompleman 5a, kalsiyum iyonofor veya kapasite edici şartlar içine konulduğunda ROS üretimi de artmaktadır.

Hasar görmüş spermatozoalar tarafından üretilen ROS'un normal spermatozoa fonksiyonları üzerine her zaman zararlı olmadığı da çalışmalarda gösterilmiştir. Ama çok düşük düzeyde bile salgılanmış olsa ROS ile inkübasyon süresi uzadıkça bu hasar da artmaktadır.

Günümüzde spermatozoa tarafından salgılana ROS'un kaynağı henüz anlaşılmış değildir. Sperm membranı üzerindeki NADPH oksidaz ve mitokondriyal NADPH-bağımlı oksiredüktaz diaforaz olası kaynaklar olarak görülmektedir (Gavella M. Arch Androl 28: 135, 1992).

Lökositler

Lökospermi semende 1 milyon/ml veya daha fazla beyaz küre bulunması olarak tanımlanmaktadır. Erkek genital sisteminde sürmekte olan enfeksiyon için bir gösterge olarak kabul edilir. Bütün infertil erkeklerin %10-20'sinde bulunur. Semendeki lökositlerin kaynağı epididim ve prostattır. Lökospermi ile birlikte görülen sperm sayısında azalma, motilite bozulması, fertilizasyon oranlarında düşme gibi olumsuz etkilerin ROS, proteazlar ve sitokinler gibi lökositlerden başka faktörlerin aracılığına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.

Lökositler hem normal hem de infertil erkeklerin semenlerinde bulunabilir. % 60-70'ini polimorf nukleuslu nötrofiller oluşturur. Mikroorganizmalara karşı mücadele verirken ortama süperoksid anyonu (O_2^{o-}) salarlar ki bu da diğer ROS ve iyonlarla reaksiyona girerek ya da dismutasyon ile hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali(-OH) ve/veya hipoklorid gibi diğer toksik maddelerin oluşmasına neden olur (Halliwell B. Oxford: Clarendon press, 1989). Lökositlerden NADPH oksidaz enzimi salgısı ortamda kompleman 5a, kemotaktik interlökinler veya bazı bakteriyel protein parçaları varsa, toksik düzeyde ROS salgılattıracak kadar, yani 20-100 kat artırılabilir. Ortamda bulunan bu maddelerin ise erkekte genital sistem enfeksiyonu varlığında açığa çıktıkları sanılmaktadır.

Uyarılan lökositler Percoll ile yıkanmış spermatozoaların motilitesinde konsantrasyon ve zamana bağlı bir düşme yapmaktadırlar. Semenin mililitresinde 600.000 lökosit (PMN) bulunsa bile 5 saatlik teması neticesi sperm motilitesinde % 35 azalmaya neden olabilmektedir.

Uyarılmış lökositler (PMN) ile inkübe edildiklerinde ROS koruyucularının ve seminal plazmanın spermatozoa motilitesi üzerine etkisi

Süperoksid dismutaz (SOD) enzimi, süperoksid anyonuna karşı koruyucu etkiye sahiptir. Ancak SOD'ın, PMN ile muamele edilmiş spermatozoalarda görülen motilite azalması üzerine bir etkisi bulunmamaktadır. Oysa katalazın (hidrojen perokside karşı koruyucu etkisi vardır) ve dimetil sülfoksit'in (DMSO: hidroksil radikallerine karşı koruyucudur) ROS'a ait toksik etkiye karşı tek tek %50 koruyucu tesirleri bulunmaktadır. Katalaz ve DMSO birlikte bulunduklarında ise sperm motilitesindeki bozulmayı tamamen önlemektedirler. Bütün bunlarda göstermektedir ki, uyarılmış PMN lökositlerin sperm motilitesi üzerine olan tüm etkileri ROS tarafından yapılmaktadır. Hidrojen peroksit ve hidroksil radikali bundan sorumlu esas ROS'lardır.

DMSO ve katalaza ek olarak, seminal plazmanın da uyarılmış PMN lökositler tarafından salınan ROS'ların yol açtığı bazı hasarlara karşı koruyucu etkisi bulunur. Bu etki seminal plazmadaki bireysel farklılıklara bağlı olarak % 10 ile % 100 arasında değişmektedir (Kovalski NN. Fertil Steril 58: 809, 1992).

Bu sonuçlar bazı şahısların enfeksiyonun ya da artmış PMN lökositlerin neden olduğu motilite bozulmalarına daha fazla hassas olduklarını göstermektedir. Genital sistemde epididim ve testis enfeksiyonunun ya da inflamasyonunun spermatozoalar üzerine etkileri en fazladır. Seminal plazmada bulunan koruyucu moleküller 10 kDa'un altındaki küçük veya 12 kDa'un üzerindeki büyük moleküllerden oluşur. Süperoksid anyonu ve hidrojen perokside karşı koruyucu kapasitededirler. Semende bulunan albümin, taurin, hipotaurin, glutatyon, pirüvat, vitamin E ve C ile benzer maddelerin aktive olmuş PMN lökositlerin yaydığı ROS'a karşı koruyucu potansiyelleri bulunmaktadır.

Sperm motilitesi üzerine ROS'un etki mekanizması

Semende yüksek düzeyde bulunduğu zaman ROS'un, hücre sitoplazmasındaki organelleri ortadan kaldıran ve hücrenin ölümüne neden olan lipid peroksidasyonu ve hücre membranına hasar verici etkileri uzun zamandır bilinmesine rağmen, düşük düzeyde oldukları zaman spermatozoa üzerine etkileri farklıdır. ROS etkisi, konsantrasyonuna bağımlıdır. Eğer ortamda düşük konsantrasyonda bulunuyorsa, önce sperm motilitesinde tamamen kayıp ortaya çıkar ama koruyucu maddelerin ortama eklenmesi ile birkaç saat içerisinde tekrar düzelir. Oysa yüksek konsantrasyonda bulunan ROS'un yaptığı motilite bozuklukları kalıcı olup, hücrenin canlılığını da bozmaktadır. Çünkü bu düzey hücrenin koruma mekanizmalarını aşmaktadırlar.

Spermatozoada ROS' un etkisinin ilk göstergesi, flagellar salınım sıklığında progressif bir azalma olmasıdır. Bu etki birinci saatte başlamakta olup hücre içi ATP konsantrasyonunun düşmesine bağlıdır. ATP'deki bu düşüş ise aksonem proteinlerinin cAMP-protein kinaz A-bağımlı yolla fosforilizasyonunda bozulmaya yol açan bir takım olaylar zinciri tarafından tetiklenir. ATP ve sperm protein fosforilizasyonunda düşme, ROS'un spermatozoa üzerine olan ilk etkilerindendir.

Sonuç

Özet olarak, erkek üreme sisteminin enfeksiyonu ile ilgili faktörler ve hücreler fertiliteyi bozucu etkiye sahip olabilirler. Spermatozoaya bağlanmaları ile, E. Coli gibi bakteriler membran hasarını ve neticede motilite bozukluğunu başlatmaktadırlar. Yüksek konsantrasyonda bulundukları zaman interferon-α ve γ, tümör nekroze edici faktör, IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin sperm motilitesini ve penetrasyon oranlarını düşürücü etkileri vardır. Erkekte genital bezlerin enfeksiyonunun en spesifik markırı olan IL-6, sperm membranının peroksidasyonuna neden olmaktadır. Aynı zamanda IL-6 kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunu da artırmaktadır. Semende bulunan ROS esasen PMN lökositlerden ve anormal spermatozoalardan kaynaklanır. ROS düzeyleri motil spermatozoa yüzdesi ve fertilizasyon oranları ile ters orantılıdır. ROS, - ki bunlar arasında hidrojen peroksit, sperm motilitesinin kaybına neden olmaktadır - hücre içi ATP' yi ve neticede aksonem proteinlerinin cAMP-bağımlı fosforilizasyonunu düşürerek etki gösterir.

ROS'ların sperm motilitesi üzerine olan etkileri çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunlar arasında ROS'un tipi, ROS ile karşılaşma lokalizasyonu ve süresi ve ROS'a karşı koruyucu maddelerin tipleri sayılabilir. ROS'un etkilerinin incelendiği zaman da son derece önemlidir, çünkü ROS biyolojik bir mekanizmalar dizisini tetikleyerek etkisini başlatır. Yüksek konsantrasyonlarda zarar verici olmaktadır ve spermin canlılığını bozabilir. Oysa düşük konsantrasyonlardayken spermin hiperaktivasyonu, kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonu gibi biyolojik olaylara katılmaktadır.

Gagnon C, De Lamirande E. Male sterility and motility disorders. Springer-Verlag New York, 1999'dan derlenmiştir.

Anokavernozal erektil disfonksiyon sendromu (Anal Fissür ve E.D.)

A. Shafik ve O El-Sibai
International Journal of Impotence Research (2000) 12, 279-283

Bulbokavernöz kas (BCM), eksternal anal sifinkterin (EAS) bir parçasıdır (Shafik, Arc Androl.,1999). BCM kasılması ile penil bulbus ve dorsal penil ven baskılanır ve ejakülasyon sırasında emme- basma (suction-ejection) pompası gibi çalışır. EAS patolojilerin de bir parçası olması nedeni ile BCM da etkilenir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada sfinkteroplasti yapılarak anal fistülü tedavi edilmiş fekal inkontinanslı 16 hastada anal fissürle beraber ED ve ejekülasyon disfonksiyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmada akut anal fissürlü 32 hasta (ortalama yaş = 36.7±8.2 SD yıl), kronik anal fissürlü 21 hasta (ortalama yaş = 38.8±10.3 SD yıl) ve 10 sağlıklı gönüllü (ortalama yaş = 35.2±7.3 SD yıl) incelenmiştir. Akut fissürlü bütün hastalarda ED oluşmuştur. Kronik fissürlülerin tamamında fissür oluşmadan önce ereksiyonlar normaldi. Gönüllü kontrollerde ED yoktu. Anal fistüllü hastalarda anal ağrı, penise yayılıyordu ve ereksiyon veya penisin zorlanması sırasında artıyordu. Erektil disfonksiyonu değerlendirme testleri normal bulundu. Eksternal ve internal anal sfinkterlerin (IAS) ve BCM'nin EMG aktiviteleri kaydedildi ve penis bulbus ve kavernozal basınçlar ölçüldü. Akut fissürler konservatif olarak ve kronikler ise internal anal sfinkterotomi ile tedavi edildi. Hastalar ortalama 17.3±3.6 ay takip edildi. EAS ve BCM EMG aktiviteleri gibi bulbokavernöz refleksler de normaldi. IAS EMG aktiviteleri ise artış göstermekteydi. Akut ve kronik anal fissürlü hastalarda, bulber ve kavernozal basınçlarda önemli değişme kaydedilemezken anal basınç artmıştı. Anal fissürlü 32 akut hastanın 30'unda ve 21 kronik hastanın 19'unda fissür tedavisi ile ED'da da kür sağlandı. Fissürü iyileşmeyen 4 hastada ise ED devam etti.

Sonuç olarak anal fissür ile ED arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Anal fissür varlığında ED oluşmakta ve anal fissürün tedavi edilmesi ile ED'de düzelmektedir. Anal fissürle birlikte ortaya çıkan ED etyolojisinde anal ağrı ve BCM'ın rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca anal fisürle birlikte ortaya çıkan kimyasallar da ED patogenezinde rol almaktadır.

METODLAR

EMG çalışmaları: 25 X 0.65 mm boyutunda konsantrik bir EMG elektrotu EAS'e, ikincisi IAS'e ve üçüncüsü BCM'a yerleştirildi.

Manometrik çalışmalar: 2 mm'lik iki yan kanalı olan, kapalı uçlu 10 F'lik bir kateterden serum fizyolojik perfüzyonu yapılarak anal basınçlar ölçüldü. Kateter anal orifisten 1.5-2 cm içeri yerleştirildi ve 37 derece serum, dakikada 2 ml hızla perfüze edildi. Penis, bulbus ve corpus kavernozum basınçları, 23 G içlerine sokularak anal basınçlar gibi, Statham strain gauge pressure transduserlerine bağlantılandırıldı.

Erektil disfonksiyon değerlendirilmesi: Çalışmaya alınanlara rutin endokrin değerlendirme, noktürnal penil tümesans (NPT), penobrakial basınç indexi (PBI), penil doppler ve kavernozometriler yapıldı.

Anal fissür tedavisi: Akut anal fissürler oturma banyoları, laksatifler ve yüksek lifli gıda diyeti ile konservatif olarak, kronik anal fissürler ise lateral internal sfinkterotomi ile tedavi edildi.

Takip: Her ay sorgulama formu ile cinsel ilişki sırasında ağrı, rijit ereksiyonlar ve vaginal penetrasyon kaydedildi. Sonuçlar student-t testi ile analiz edildi.

BULGULAR

Akut ve kronik fissürlü hastaların tamamında da bulbokavernöz refleksler normaldi.

EMG bulguları: ESA ve BCM'ların EMG aktiviteleri istirahatte ve 1ms süreli uyarılar sırasında normal olarak kaydedildi. IAS'lerde ise, istirahat aktivitesi normallere göre yüksekti; akut fistüllü hastalarda aktivite kroniklilerden daha yüksek olarak kaydedildi.

Manometrik bulgular: Akut ve kronik fissürlü hastalarda rektal basınçlar, normal kontrollerden bariz yüksekti (sırası ile $p<0.01$, $p<0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmayla akut anal fissürlü hastaların tamamında, kroniklerin ise % 76.1'inde ED oluştuğu gösterilmiştir. Hatta, kronik fistüllülerin tamamında, akut dönemde ED oluştuğu görülmüştür. Her iki gruptaki hastaların da hastalık öncesi ED problemi yoktu. Hastalık döneminde de yapılan erektil fonksiyon testleri normaldi. NPT normalliği, olası uyku sırasında ağrı duyulmamasına bağlandı. Fissürlerde kür sağlandıktan sonra akutların % 93.8'inde, kroniklerin % 90.5'inde normal ereksiyonlar tekrar kazanıldı. Fissürün persiste ettiği hastalarda ise ED düzelmedi. Anal fissürlerle birlikte görülen ve bu çalışmayla gösterilen IAS spasmı ve rektal basınç artışı, IAS'i innerve eden otonomik pelvik pleksustaki sinir uçlarında irritasyon olduğunu, bunun da kavernöz siniri aktive ettiği düşünülmüştür. Bu da istirahatte ve ereksiyon sırasındaki penil ağrıdan sorumludur. Anal fissürün, iki kavernöz kasa (ischiocavernouz ve BCM'lara) olumsuz etkileri, ED'un diğer nedenidir. Bu hastalarda tümesans oluşmasına rağmen rijit ereksiyon oluşturmada bu iki kavernöz adeledeki etkilenme nedeniyle yetersizlik oluşur. Çünkü fissürlü hastalarda anal kanalda oluşan ağrı, EAS kontraksiyonunu, dolayısı ile BCM kontraksiyonunu, önler ve böylelikle rijit ereksiyon oluşamaz. Ayrıca anal ve penil ağrının iskiokavernöz kas kontraksiyonunu önlemesi de bu sürece katkıda bulunur. Ağrının epinefrin sekrete ettirmesi gibi kimyasal etkiler de patogenezde düşünülür. Ortaya çıkan epinefrin ve norepinefrin, ED oluşturabilir. Sitokinler, proteolitik enzimler v.b kimyasallar da katkıda bulunabilir. Ejekülasyon fissürlü hastalarda ağrılı olabilmesine rağmen, normaldir. Ejekülasyon sırasında oluşan penil ve anal ağrı, BCM ve EAS'in birlikte kasılması nedeniyledir. Fissür tedavisinden sonra bu iki ağrının da kaybolması, olası ilişkinin diğer bir göstergesidir.

Çeviren: Dr. Turhan Çaşkurlu
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Üroloji Kliniği

İnfertil erkekler ve onların intrasitoplazmik sperm injeksiyonu ile elde edilen oğullarında Y kromozom analizi: Delesyonların vertikal geçişi ve de novo mutasyonların seyrekliği

David S Cram, Kun Pa, Shalender Bhasin, Jose Arias, Marintan Pandjaitan, Brendan Chu, Pam Audrins, Doug Daunders, Frank Quinn, David deKretser, Robert McLachlan
Fertility and Sterility Vol 74, No.5, November 2000

Bu çalışma ICSI ile 86 erkekten elde edilen 99 erkek çocuğun, Yq mikrodelesyon prevalansı ve tipini belirlemek ve bu çocuklardaki vertikal geçiş ve de novo delesyonları belirlemek amacı ile üniversite IVF ünitesi ile bağlantılı genetik laboratuarında gerçekleştirilen prospektif klinik gözlem çalışmasıdır.

Y kromozom mikrodelesyonları infertil erkeklerdeki defektif spermatogenezisin en sık patogenetik sebebidir. Normal spermatogenezde rolü olduğu düşünülen DAZ (deleted in azoospermia) ve RBM (RNA binding motif) gen aileleri, Yq'nun AZF olarak adlandırılan bölgesinde yer almaktadır. Ayrıca işlevleri henüz bilinmeyen BPY1, BPY2, XKRY, PRY, CDY, TTY1, TTY2 gibi testis-spesifik genler klonlanmış ve Yq üzerinde haritalanmıştır. Binlerce hastayı içeren çok sayıda çalışmada azoospermik ve şiddetli oligozoospermik erkekte % 1-20 oranında Yq delesyonları tespit edilmiştir. Prevalanstaki bu farklılıklar, PCR sonuçlarının Southern blotting ile doğrulanmaması ve multipl faktörlere bağlı olarak normalden fazla tahmin edilmesine bağlı olarak düşünülmektedir.

Şiddetli oligozoospermi ve azoospermide en sık delesyonlar AZFc bölgesinde olmaktadır. AZFb bölgesindeki delesyonlar AZFa bölgesine de uzanabilmekte ve sıklıkla germ hücre aplazisi veya Sertoli cell-only sendromu fenotipi göstermektedir. Tüm bu hastalar klinikte azoospermik olarak değerlendirilmektedir. Öte yandan AZFd bölgesindeki delesyonlar, hafif oligozoospermi veya anormal morfoloji ile birlikteki normal sperm sayıları ile ilişkili görülmektedir.

Delesyon mekanizmalarının hangilerinin Yq delesyonlarında rolü olduğu bilinmemektedir, ancak AZFc içindeki yüksek oranda tekrarlayan DNA dizilerinin rekombinasyon için hassas noktalar olduğu düşünülmektedir. Yq, X kromozomu ile fertilizasyon sırasında eşleşmeye gitmemektedir ve infertil erkeklerdeki tek hücre çalışmalarında Yq mozaismine ait bir bildiri yoktur. Olasılıkla fertilizasyondan sonra erken zigot döneminde ve/veya mayoz sırasında de novo delesyonlar oluşmaktadır. İnfertil erkeklerde sebebi bilinmeyen, tek STS marker kaybı kadar küçük Yq delesyonları tespit edilmiştir. Öte yandan, diğer küçük delesyonlar hem fertil hem de infertillerde bulunabilmektedir. Bunların doğal gelişen polimorfizmi gösterdiği düşünülmektedir.

Daha önce AZFd ve AZFc'i içeren Yq delesyonlarının vertikal geçişi doğal kontrasepsiyon ile 2 oligospermik erkekte rapor edilmiştir. Ancak benzer Yq delesyonu olan çoğu erkek, yardımcı üreme teknikleri yardımı olmaksızın çocuk sahibi olamamaktadır. Sonuç olarak ICSI ile Yq delesyonunun geçişi erkek çocukta fertilitesinin bozulması olasılığını getirmektedir. Bugüne kadar 1 AZFd delesyonu ve DAZ bölgesini de içeren 5 AZFc delesyonunun ICSI ile babadan oğula geçişi rapor edilmiştir. Ayrıca babadan oğula geçişte AZFc delesyonunun DAZ'ın distaline kadar genişlemesi de gösterilmiştir. Bu durum Yq delesyonlarının potansiyel instabilitesini göstermektedir. Literatürde ICSI ile 36 erkek çocukta 2 de novo mutasyon rapor edilmiştir, ancak bu sonuç Southern blotting ile doğrulanmamıştır. Bu iki çocuktaki delesyonlar AZFd'e ait küçük bir delesyon ve AZFb/d/c'i içeren daha geniş bir delesyondur.

Bu çalışmada Monash IVF programında yer alan hastalardan kan örneği alınmış ve çocuklardan kordosentez için aileden onay belgesi istenmiştir. Daha önce IVF başarısızlığı veya kötü fertilizasyon olması, donör oosit prosedürlerinde fertilizasyonun optimizasyonu için ICSI yöntemi kullanılmıştır. Hastaların spermiogram analizleri ve periferik kandan kromozom analizleri yapılmıştır.

Periferik kan hücrelerinden elde edilen DNA'nın PCR incelenmesinde, Yq delesyon karakterizasyonu ve ayırım yapılması için STS/gen marker seti için anlaşma sağlanmış bir dizi yoktur. Yayınlanmış Y spefisik STS'ler ve tanımlanmış marker panelleri problemlidir. Bazıları harita lokalizasyonları için farklılıklar göstermekte, diğerleri multipl lokus göstermekte ve çoğu doğal oluşan polimorfizmi göstermektedir. Bu çalışmada en sık kullanılan markerlar kullanılmıştır. 22 Y marker paneli (17 STS ve 5 geni kapsamaktadır) seçilmiştir. 99 baba-oğul çiftinin 97'sinde tüm 22 marker açısından %100 uyum bulunmuştur. Ancak çok ağır oligozoospermi ve ağır oligozoospermi bulunan 2 babada RBM1 proksimali ve sY159 distalinde marker amplifiye olmamıştır. Bu bölgeler AZFd ve AZFc sekans bölgelerinde kayıp anlamına gelmektedir. Aynı delesyonlar sırası ile oğullarında da tespit edilmiştir. Ayrıca delesyonlar Southern blotting ile de doğrulanmıştır.

Seminifer tübül yetmezliği ve ciddi oligospermideki Yq delesyon insidensi % 7 bulunmuştur. AZFc bölgesindeki veya yakınındaki Yq mikrodelesyonu olasılıkla premayotik veya postmayotik de novo rekombinasyon

olayları sonucu oluşmaktadır. En sık delesyon AZFd'deki sY153 STS markerına uzanmaktadır.

22 Y spesifik marker ile Y delesyonu olmayan 97 erkek ICSI bebeğinde, de novo mutasyon saptanmamıştır. Bu ICSI sonrası de novo mutasyonların nadir olduğunu göstermektedir. Ayrıca seminifer tübül yetmezliği olan erkeklerde DNA fragmantasyon oranında artış ve reaktif oksijen ürünleri etkisi ile de novo mutasyonlara yatkınlığı doğrulamamaktadır. Oosit sitoplazması da insan sperm DNA'sını onarma kapasitesindedir. Bu nedenle paternal DNA kırıkları oositteki DNA onarım enzimleri ile düzeltilebilmektedir.

ICSI ile oluşan de novo mutasyon bilgisi şu ana kadar sadece Kent-First (Mol Hum Reprod, 1996) tarafından verilmiştir. Çalışmada 36 erkek çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada ise, 99 ICSI ile doğan erkek çocuk değerlendirilmiştir. Y mikrodelesyonlarının sık olarak tespit edildiği 5 milyon/ml altı sperm sayıları olan 27 hastanın oğullarında da de novo mutasyon saptanmamıştır.

Literatürde, oğulda Yq delesyonunun gösterildiği 8 vak'a bulunmaktadır. Ayrıca babada olmasına rağmen, oğulda olmayan delesyon yoktur.

Bu çalışmadan iki sonuç çıkartılmaktadır; 1-Seminifer tübül yetmezliği olanların Yq delesyonlarında mozaism yoktur, yani periferik kan ve germ serisi aynı bilgiyi içermektedir, 2-ICSI ile oğullarına Yq delesyonlarının geçeceği konusunda ailelere mutlaka genetik danışmanlık verilmelidir.

Çeviri:
Yrd. Doç. Dr. M. Murat Şamlı
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Ateroskleroza bağlı kronik arteryel yetmezlik, tavşanda klitoral kavernozal fibrozise neden oluyor

K. Park, T. Tarcan, I. Goldstein, MB Siroky, Robert J Krane ve K.M. Azadzoi
Boston Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ve Boston VA Tıp Merkezi Üroloji Kliniği, USA
International Journal of Impotence Research 2000, 12:111-116

Kronik iskeminin penil kavernozal dokuda fibrozise neden olarak erektil disfonksiyona yol açtığını literatürde ilk kez gösteren Boston grubu bu çalışmada da literatürde yine ilk kez kronik iskeminin klitoral kavernozal dokuda neden olduğu histopatolojik değişiklikleri araştırdı. Aynı grup bir diğer çalışmasında kadınlarda yaşlanma ile birlikte klitoral kavernozal dokuda fibrozisinin gerçekleştiğini ve fibrozis derecesinin kardiyovasküler hastalık prevalansı ile korelasyon gösterdiğini bulmuştu. Yazarlar, bu bulgudan yola çıkarak yaşlanma ile birlikte görülen kadın cinsel uyarılma bozukluklarında, aterosklerotik damar hastalığı ve buna bağlı klitoral iskeminin rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdi.

Bu hipotezden yola çıkarak, kolesterolden yüksek diyet ve endotelyal balon hasarı ile pelvik iskemi oluşturulan tavşanlarda kronik iskeminin klitoral kavernozal düz kas/bağ dokusu oranına etkisi araştırıldı. Yeni Zelanda beyaz dişi tavşanları klitoral kavernozal iskemi (n=5), ve kontrol (n=5) gruplarına ayrıldılar. İskemi grubu iliak arterlerde balon endotelyal hasara uğratıldıktan sonra 16 hafta boyunca %0.5 kolesterol diyeti ile beslenirken kontrol grubu ise normal diyet ile beslendi. 16 hafta sonra hayvanlar feda edildiklerinde arteriografi yapıldı. İliak arterler ve tüm klitoris çıkarıldı. İliak arterler ve klitoristen histolojik değerlendirme için doku kesitleri hazırlandı. Masson Trikromla boyanan klitoral kavernozal doku kesitlerindeki düz kas ve bağ dokusu yüzdesi bilgisayar yardımlı histomorfometri ile ölçülmüş.

Arteriografik ve histolojik çalışmalar sonucunda, kronik iskemi grubunda ana iliak, internal iliak ve pudendal arterlerde yaygın aterosklerotik okklüzif hastalık saptanırken kontrol grubunda aterosklerotik hastalığa rastlanmadı. Histolojik çalışmalar, balon hasar bölgesinden klitoral kavernozal arterlere kadar olan daha küçük dallarda arteryel okklüzif hastalığın yayıldığını gösterdi. Kronik iskemi grubundaki klitoral doku kesitlerinde yaygın fibrozis gözlendi. İskemik tavşanlarda klitoral kavernozal düz kas yüzdesinin (% 53 + % 0.9) kontrol grubuna oranla (% 62+ % 0.8) önemli ölçüde azalmış olduğu saptandı.

Özet olarak bu çalışmada, literatürde ilk kez kronik klitoral kavernozal iskeminin, klitoral kavernosal dokuda düz kas kaybı ve fibrozise yol açtığı gösterildi. Bu bulgu kronik klitoral kavernozal arteriyel yetmezliğin kadındaki seksüel uyarılım bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir.

Doç. Dr. Tufan Tarcan
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Pediatrik Üroloji Diagloglarında Şüpheli interseksin tedavisi

Volume 23(5) Part-I (1-7) Aaronson IA, Peters CA

Öncelikle, Martin Kafer'in misafir editör olarak yaptığı girişte interseks olgusunun halen pediatrik ürologlar için oldukça önemli zor noktalardan birisi olduğu vurgulanmakta ve özellikle dialog bölümlerinde intersex olgularının değerlendirmelerindeki algoritmin tartışılacağı ifade edilmektedir. Diğer yandan misafir editör, özellikle interseks alanının, pediatrik ürolojide başka hiçbir alanda olmadığı kadar ileriye yönelik moleküler biyolojik araştırmalara açık olduğunu da özellikle yinelemektedir. Editör özellikle de 45X/46XY mozaizminde gonadal histolojinin ve eksternal genital fenotipinin çok farklı şekilde görülebileceğini vurgulayıp, esas olarak interseks olgularında, özellikle mozaizm gösteren olgularda, seksüel fenotipik ayrımının değerlendirilmesinde halen tartışmaların varolduğunu bağlayarak sözü Ian Aaronson'a bırakmakta.

Değerlendirme için kriterler: Genital anomalili yenidoğanla karşılaşan klinisyenin ilk planda yüzyüze kaldığı önemli çelişkilerden birisi, bu olgunun interseksüalite yönünden daha detaylı değerlendirilmeye alınıp alınmayacağına yönelik karar vermesidir. Sadece ufak bir interseks infant grubunda eksternal genital yapı tipik "ambiguous genitalia" şeklinde olduğundan, intersekse yönelik daha ileri değerlendirmelerin gerekliliğini bize gösterecek klinik kriterlerin tanımlanması şarttır. Bu noktada klinisyenin, bir derecede olsa rahat hareket etmesinin de gerekliliği göz ardı edilemez. Zira hafif derecedeki bir hipospadiyaz olgusu, inkomplet maskülinizasyonun bir formu olabilir. Ancak şu da bilinmelidir ki, ağır dereceli hipospadiyaz ya da bir veya iki gonadın inkomplet indiği olgularda interseksüalite formlarının insidansı daha da artar. Birçok hastada genital yapının görünüşünün oldukça aldatıcı olabileceği bilinmelidir.

Fenotipik görünüşe göre interseksüalite yönünden araştırma, Tablo'da yorumlandığı şekilde yapılabilir. Burada erkek yada kadın fenotipinde farklılaşan gruplarda fenotip seçimi kavramında bir sorun olmayabilir, ancak diğer belirsiz genital yapıdaki olgularda seks karakterinin hazırlıksız ve acele tercih edilmemesi gerekir. Ayrıca bu kriterlere rağmen ufak bir gruptaki olgular amenore, virilizasyon, jinekomasti ve siklik hematüri belirtileriyle ancak adolesan dönemde gün ışığına çıkmaktadır.

Tablo.

Kadın	Belirsiz	Erkek
Klitoral hipertrofi Cilt ile birleşmiş labia Palpabl gonad	Ambigous genitalia	İnpalpabl testis Ağır hipospadiyaz Hipospadiyaz ve UDT

Hikaye ve fizik muayene: Öncelikle detaylı aile anamnezinin alınması şarttır. Birçok interseks nedeni ressesif geçişe sahiptir.

Fizik muayenede ilk dikkati çeken noktalar anormal yüz görünümleri yada diğer dismorfik özellikler olabilir: Kısa ve geniş boyun (Turner sendromu-45XO), anormal cilt pigmentasyonları (konjenital adrenal hiperplazi-KAH-). Penis boyu mutlaka değerlendirmelidir. Zira bu olgularda, genellikle "chordee" mevcuttur. Skrotal değerlendirme, gonadların lokalizayonu ve özellikleri önemli ipuçlarını verecektir. Ancak unutulmamalıdır ki, tüm bu hastalarda, aynı nedene bağlı olgularda dahi, eksternal genital görünüm özellikleri birbirinden çok farklı şekilde olabilir. Bu nedenle sadece fizik muayene özellikleriyle bir olguya kesin tanının konulması makul bir yaklaşım değildir.

Sitogenetik aratanı yöntemleri: Zamanımızda interseks hastalıklarının sitogenetik teşhise yönelik uygulanabilecek birçok metod sözkonusudur: bukkal smear, floresan in-situ hibridizasyon (FISH), karyotip tayini, genetik sekans analizleri... Özellikle son vurgulanan, kısa ve tek DNA zincir sekanslarının polimeraz zincir reaksiyonu ile amplifikasyonlarının değerlendirilediği genetik çalışmalarla, kişideki spesifik gendeki delesyonlar ya da mutasyonların ayrımı ile kesin tanısal yaklaşım mümkündür.

Radyolojik değerlendirmeler: Ultrasonografi. Özellikle 15 mHz probla, tüm interseks şüphesi olan olgularında uterusun belirlenmesine yönelik pelvik ultrasonografi yapılmalıdır. Kadın psödohermafroditizm olan olgularda bunun belirlenmesi oldukça kolaydır. İdrar ile distansiyona ugramış vajinanın belirlendiği olgularda, pelvik taban üzerinde ürogenital sinüse yüksek insersiyonun olduğundan şüphe edilmelidir. Ancak bilinmelidir ki, birçok interseks olgusunda uterus genellikle rudimenter yapıda olup, belirlenmesi zor olabilir. İntraabdominal gonadların ultrasound ile tespit edilmesi oldukça zordur. Ultrasound ile değerlendirilmesi gereken diğer bir organ adrenal gland olmakla beraber, boyutlarının belirlenmesiyle KAH'nin birçok formunun tanınabileceğinin iddia edilmesine rağmen bu gerçekçi değildir. Ultrasonografi ile başlangıç değerlendirilmesinin yapılamasının yanısıra uzun süreli takiplerde de kullanılması önemlidir (disgenetik retansiyone gonadın ya da gonadların tümör gelişim riskinin takbinde olduğu gibi). Tüm bunların yanında özellikle 20 haftadan sonra uygulanacak antenatal ultrasonogrfinin de "ambiguous genitalia"nın fark edilmesinde önemi burada vurgulanmalıdır.

Genitografi. İnterseksüalitesi olan tüm olgularda genitografik değerlendirme yapılmalıdır. Ancak bu değerlendirme diğer araştırmaların sonucu elde edilinceye kadar ertelenebilir. Örenağin KAH olgularında bu değerlendirmenin yegâne amacı pelvik taban noktasına göre vajinanın hangi seviyeden ürogenital sinüse açıldığının belirlenmesidir. Bu bilgi ileriye yönelik planlanacak vajinoplasti için önemli bilgi verecektir. Burada birçok

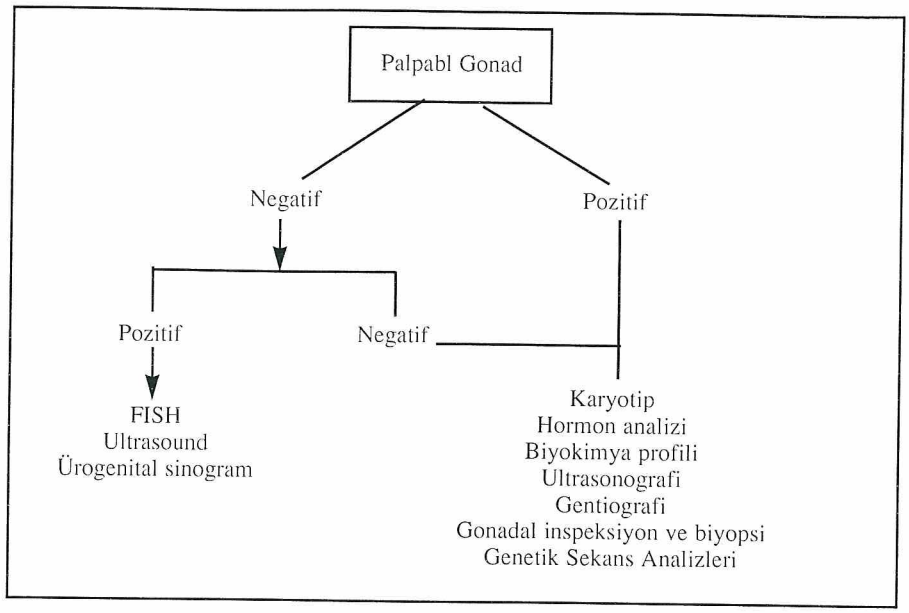
olguda vajinanın gösterilebileceğinin bilinmesine rağmen, altta yatan interseks nedeni hastalıklara göre vajinanın boyut ve şekli çok farklılıklar göterebilir.

Diğer görüntüleme yöntemleri. MRI'da pelvik taban hakkında T1, gonad hakkında ise T2 ağırlıktaki görüntülemelerle oldukça detaylı bilgi edinilebilir. Ancak 3 mm.lik kesitlerin birçok planda alınmasının gerekliliği, çocukların daha uzun süre anestezi alması ya da daha derin sedasyonuna yol açmaktadır. Bilgisayarlı tomografide de bunların yanında kontrast materyal uygulanması ve radyoaktiviteye maruz kalma diğer önemli handikaplardır.

Endokrin değerlendirme: Biokimyasal değerlendirme özellikle virilzan kızlarda KAH ve plasental aromataz yetersizliğinin belirlenmesinde öncelikli anlam taşımaktadır. Erkeklerde ise bu değerlendirme testosteron biosentez defektlerinin ve 5-alfa redüktaz yetersizliğinin ve androjen insenstivitesinin olduğu olgularda yardımcı olabilir.

Hormonal değerlendirmeler fonsiyone testiküler dokunun varlığının ortaya konulmasında önemli veriler sunabilir. Burada iki noktada bazal testoteron düzeyinin değerlendirilmesinin önemi olacaktır. Bunlardan birincisi, doğumun hemen ardından normal erkeklerde basal testosteron düzeyi genellikle 100 ng/ml'e ulaşır. Bu seviye özellikle ilk haftada progressif olarak 50 ng/ml'nin altına inecektir. İkincisi ise, yaklaşık 4. haftada testosteron düzeyinde, postnatal LH yükselmesine bağlı, yeniden bir artış söz konusudur. Bu artış yaklaşık yaşamın 2. ayında maksimum seviyesine ulaşıp, daha sonra progressif olarak düşerek, yaşamın 6. ayından itibaren artık zorlukla belirlenebilir seviyeye iner. Bu iki dönem dışında normal erkek infantlarda ve çocukluk döneminde fonksiyonel dokudan salgılanan testosteronun belirlenebilmesi için HCG stimülasyonuna gerek olacaktır. Genellikle kabul edilen 5 gün 1500 IU verilmesinin ardından son dozun 48 saat sonrası serum testosteron konsantrasyonun değerlendirilmesidir.

Fonksiyonel testiküler doku varlığını ortaya koymada diğer önemli bir değerlendirme Müllerian inhibitör faktör düzeyinin belirlenmesidir. Testosteron ile ters korelasyona sahiptir. Yaşamın ilk aylarında düşük olup, maksimal testosteron düzeyi düşünce MIF düzeyi artar ve puberteye kadar 50 ng/ml seviyelerinde kalır. Kesin düzeyi çocuktan çocuğa değişkenlik gösterbilmekte ve bu düzey 10 ile 500 ng/ml arasında değişebilmektedir. Sadece Sertoli hücrelerinden salgılanıyor olması testise spesifik olma özelliğini kazandırmaktadır.



Gonadal histoloji: Biokimyasal değerlendirme ile kesin tanıya varıldığı noktada gonadal biopsinin yeri yoktur. Ancak diğer durumlarda ise gerekliliği vurgulanmalıdır. Palpabl gonadlarda inguinal insizyon ile gonadı ortaya koymak ve aynı zamanda varolacak herninin tamiri aynı seansta yapılabilir. Gonadların inpalpabl olduğu durumlarda ise laparoskopik yaklaşım ya da minilaparotomi gerekli olacaktır. Gonad tamaen ortaya konulmalı ve detaylı bir şekilde incelendikten sonra eksizyonel biopsi alınarak 6/0 absorbabl sutür ile reparasyon uygulanmalıdır.

Değerlendirme Düzeni

İnterseksüalitenin tüm dünyadaki en sık nedeni konjenital adrenal hiperplazi olduğundan dolayı, inpalpabl gonad belirlenen infantlarda, buna uygun endokrin değerlendirmelerin yapılması doğru olacaktır (Şekil). Bu olgularda 21-hidroksilaz ya da 11-beta-hidroksilaz yetersizliğinin kesin bir şekilde ortaya konması diğer tetkiklerin uygulanmasını engeller. Tabii ki burada vajinal yapının değerlendirilmesine yönelik genitografi ve ebeveynlerin X kromozomunun ve uterusun varlığına yönelik tatmin edilmesi açısından FISH ve ultrasonografik değerlendirme uygulanabilir.

Gonadları palpe edilebilen yada KAH olmadığı ortaya konulan olguların daha ileri tetkikleri gereklidir. Minimum 30 hücre üzerinden (mozaizmin ortaya konulabilmesi için) tam bir karyotip tayini yapılamalıdır. Ayrıca yukarıda sözü geçen değerledirmeler ultrasonografi, biokimyasal analiz, hormon düzeylerinin değerlendirilmesi, genitogram, detaylı aile anamnezi ve fizik muayene uygulanmalıdır. Zaman zaman bu değerlendirmeler de kesin bir tanıya ulaşılmasını sağlayamayabilirler. Laparoskopi de, bunu sağlamada sınırlı olsa da, oldukça değerli bilgiler verebilmesi açısından önemlidir. Gonadal biopsinin gerekliliğini ortaya koymada ve biopsinin uygulanmasında önemli avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca olguların tanısında internal gonadların, Müllerian ya da Wolffian yapıların ortaya konulması gerektiği zamanlarda laparoskopi en uygun tanı yönetemlerinden birisidir. Diğer nedenlerden dolayı uygulanan laparoskopi ekipmanının dışında, interseks olguları için kullanılan laparoskopik cerrahi farklı bir ekipman gerektirmemektedir.

Çeviren:
Yard. Doç. Dr. Tibet Erdoğdu
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

İntrauterin inseminasyondan sonra on dakika yatak istirahatinin fertilizasyon üzerine etkisi randomize bir çalışma

Ahmed Saleh, Seang Lin Tan, Marinko M. Biljan and Togas Tulandi
Fertility and Sterility 74:509-511, 2000

Rubenstein ve ark. 1951 yılında intraservikal inseminasyondan sonra 30 dakika içinde fallop tüplerinde motil spermatozoaların varlığını göstermişlerdir. Gerçekte, spermatozoa arka fornikse döküldükten 5 dakika sonra, tüplerde gösterilmiştir. İntrauterin inseminasyon (IUI) serviksin by-pass edilerek çok sayıda spermatozoanın direkt olarak uterus kavitesi içerisine bırakıldığı bir işlemdir. Yaygın uygulanan bir işlem olmasına rağmen, şu ana kadar IUI sonrası hastaların hemen mobilize edilip edilmemeleri veya ne kadar bir süre için supin pozisyonunda bekletilmelerinin gerektiği konusunda hala bir konsensus yoktur. Bu iki yaklaşım arasında gebelik oranları bakımından bir fark olup olmadığını saptamak için bu çalışma planlanmış ve IUI sonrası 10 dakikalık yatak istirahati uygulanmıştır.

Çalışmaya açıklanamayan infertilitesi olan 116 çift alınmış ve tümü tam bir infertilite araştırmasından geçirilmiştir. Tubal açıklığın saptanması için histerosalpingogram ve/veya laparaskopi yapılmış, midlüteal progesteron ile ovulasyon takip edilmiştir. Tüm erkek partnerlerin spermiogramları WHO'e göre normal sınırlarda bulunmuş, herhangi bir siklusta sperm hazırlanmasından sonra 5x106 motil spermatozoanın altındaki olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar IUI sonrası hemen mobilize edilen (grup I) ve 10 dakika supin pozisyonunda bekletilen (grup II) olmak üzere iki gruba randomize edilmişlerdir. Tüm kadınlar menstrüel siklusun 5-9. günlerinde 100 mg. oral klomifen sitrat almışlar. Başlangıç transvaginal ultrasonografi (TVU), siklusun 3. gününde, 2. TVU ise folikül büyümesini monitorize etmek için siklusun 12. gününde yapılmıştır. Takipler dominant folikül çapına (18 mm<) ulaşıncaya kadar bir iki günlük intervallerle yapılmış, daha sonra hastalara ovulasyonu tetiklemek için 10.000 IU hCG (Profasi) verilmiştir. Sperm hazırlanması Percoll metodu kullanılarak yapılmıştır. İki inseminasyon hCG verilmesinden 24 ve 48 saat sonra yapılmış. Gebelik tanısı, fetal kalp sesi varlığının sonografik olarak saptanmasını takiben β- hCG titrasyonunun artışıyla konulmuştur.

Çalışmadan çeşitli nedenlerle 21 çift çıkartılarak 95 hastaya toplam 210 inseminasyon uygulanmış. Kırk çift (90 siklus) içeren grup I'de 4 gebelik, 55 çift (120 siklus) içeren grup II'de ise bir tubal gebelik ve bir ikiz çifti içeren 16 gebelik saptanmıştır. Grup II'de siklus başına gebelik oranı (% 95 CI, 1.1-1.9) ve her bir çift başına gebelik oranı (% 95 CI, 1.1-2.1) önemli derecede grup I'den yüksek bulunmuştur. Life-table analizi kullanmakla, gebelik olasılığı grup II'de grup I'den önemli derecede yüksek bulunmuştur (p=0.009).

Açıklanamayan infertilitenin tedavi seçeneklerinden birisi klomifen sitrat ve IUI'lu superovulasyondur. Bazı merkezler IUI sonrası yatak istirahatinin, tedavi süresini uzattığı, iş gücü kaybına yol açtığı, psikolojik strese yol açtığı ve gelir kaybına yol açtığını ileri sürerek IUI sonrası hemen mobilizasyonu savunmaktadırlar. Diğerleri ise bunun aksine IUI sonrası bir süre hastalara supin pozisyonunda kalmalarını önermektedirler. Bu çalışma IUI sonrası yatak istirahatinin gebelik oranlarını önemli derecede artırdığını gösteren ilk çalışmadır. Mekanizması tam olarak belli olmamasına rağmen, uterin kavitenin spermler için bir rezervuar görevi yaparak onları fertilizasyon bölgesi olan fallop tüpleri içerisine tedricen salıvermesinin fertilizasyon şansını artırdığına inanılmaktadır. Diğer taraftan IUI sonrası hemen ayakta durma ve mobilizasyonun, spermatozoaların çoğunun uterus ve vajenden atılmasına ve sonuçta spermatozoaların daha az sayıda servikal mukus içerisinde depolanmasına yol açtığı gösterilmiştir. Genel olarak serviksin spermatozoalar için 72 saate kadar bir rezervuar olarak görev yaptığına inanılır. Servikal kriptalardaki mukus içerisindeki spermatozoalar, uterus kontraksiyonlarının yardımı ve spermatozoa hareketi ile fallop tüplerine doğru atılırlar. Bir hasta için IUI sonrası supin pozisyonunda kalmanın optimal süresi bilinmemesine rağmen, 10 dakikalık sürenin yeterli olduğu bu çalışmayla gösterilmiştir. Bu çalışmadaki döllenme oranı % 13 ile bildirilen en yüksek döllenme oranları arasındadır. Muhtemelen seksüel birleşmeden sonra bile kısa bir süre yatak istirahatinde kalmak konsepsiyon şansı için yeterli olabilir.

Birkaç araştırıcı embriyo transferinden (ET) sonra yatak istirahatinde kalmanın herhangi bir yararını gösterememişlerdir. IUI'dan farklı olarak ET'nde uterus kavitesine embriyo daha az bir sıvı içerisinde transfer edilmekte ve daha büyük bir varlık olduğu için hastanın pozisyonundaki değişiklikler tarafından yerinden atılması daha küçük bir olasılık taşımaktadır.

Bütün bu bilgi ve bulguların ışığında araştırmacılar, IUI sonrası 10 dakika yatak istirahatinde kalmanın gebelik oranlarında pozitif bir etkiye yol açtığını ve bu sebepten dolayı uygulamanın standart IUI prosedürüne dahil edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar.

Yrd. Doç. Dr. İsa Özbey
Yrd. Doç. Dr.Yılmaz Aksoy
Doç. Dr. Özkan Polat
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Obstruktif azoospermili hastalarda IVF ve ICSI için dondurulmuş epididimal spermin elektif kullanımı

Janzen N., Goldstein M., Schlegel P.N., Palermo G.D., Rozenwask Z.
The Cornell Institute for Reproductive Medicine New York, New York

Obsruktif azoosperminin infertil erkeklerde % 7.5'a varan oranlarda olduğu ve rekonstrüksiyonla düzeltilemeyen olgularda ART programı ile senkronize MESA uygulamasının kaçınılmazlığı bilinmektedir. Epididimal spermin dondurulması yöntemi ise halen birçok merkez tarafından uygulanan ve sonraki muhtemel gerekli siklusların maliyet ve morbiditesini en aza indirmeyi amaçlayan akılcı bir yaklaşımdır.

Makalenin yayınlandığı merkez ve araştırmacıların bu konudaki öncü kimlikleri gözönüne alındığında dikkatle incelenmesi gereken bu makalenin amacı; seçilmiş obstruktif azoospermili erkeklerde dondurulan epididimal spermin etkinliğini ortaya koymaktır. Retrospektif ve nonrandomize yapılan bu çalışmada ilk kez IVF/ ICSI proğramı uygulanacak 141 hastaya fresh ve dondurulmuş epididim spermleri mikrocerrahi yöntemle elde edilerek kullanılmış ve klinik gebelik oranları dikkate alınarak başarı karşılaştırması yapılmıştır.

1994-1998 yılları arasında serum FSH seviyeleri normal ve daha önce MESA yapılmamış olgular içerisinden seçilen erkeklerden, spermin çözülmesi sonrası motil spermatozoa tespit edilemeyenler çalışma dışı bırakılmıştır. Bu şekildeki 3 erkekten MESA ya da TESE yöntemiyle tekrar sperm elde edilmiştir. Dondurulmuş sperm çalışma gurubundaki 33 hastanın etyolojik sınıflandırması yapıldığında, 16 (% 49) hasta bilateral vas agenezisi, 8 (% 24) hasta yetersiz rekonstrüksiyon, 2 hasta (% 6) tek taraflı vaz agenezisi ve karşı taraf ingüinal cerrahi öyküsü, 2 hasta rekonstrükte edilemeyecek ölçüde ve sebebi bilinemeyen hasar 1 hasta geçirilmiş epididimoorşit ve 4 hasta bilinmeyen etiyolojili olarak sıralanmaktadır.

İlk kez IVF/ICSI uygulanan ve dondurulmuş sperm kullanılan 33 hastanın 9'undan spermler vazovazostomi ya da vazoepididimostomi işlemi esnasında, 24'ünden ise MESA işlemi ile elde edilmiştir. 108 çifte ise fresh epididimal sperm kullanılarak işlem yapılmıştır. MESA 15-24 X büyütme ile yapılırken, oosit stimülasyonu, toplanması ve hazırlanması için standart teknikler kullanılmıştır.

Spermin çözülmesi işlemi sıvı nitrojenden çıkarılan örneğin 10 dakika oda ısısında bekletilip sonrasında 1 ml HTF mediumu eklenmesiyle 5 dakika 300 g de santrifüje edilmesi ve pelletin 50 ml HTF mediumuyla işlemi ile sonuçlandırılmış ve motil spermatozoa ICSI yapılmaya hazır hale getirilmiştir.

Fresh ve dondurulmuş sperm kullanılan hastaların sonuçları karşılaştırıldığında; konsantrasyon, motilite ve sperm kalitesi açısından istatistiki fark göstermeyen iki gurupta da elde edilen klinik gebelik oranları açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Fresh sperm kullanılan 108 hastada 72 (% 67), dondurulmuş sperm gurubundaki 33 hastada 20 (% 61) gebelik rapor edilmiştir. Erkek yaş ortalaması açısından 33 hastalık gurubun daha yüksek oranlara sahip olduğu gözlenen iki guruptaki canlı bebek oranları ise fresh sperm gurubunda % 57, dondurulmuş sperm gurubunda % 51'dir ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Başka merkezler tarafından da benzer çalışmalar yapılmasına rağmen bu gurup tarafından sadece motil spermlerin kullanılması gebelik oranlarının yüksek bulunmasının en önemli sebebidir. Dondurulmuş spermin çözülmesi esnasındaki teknik hatalar motil sperm bulunmasını zorlaştıran sebeplerin başında gelirken, henüz bu konuda yayınlanmış bir bilgi olmasa da yazarlar dondurma öncesi yüksek kalitede olan epididimal spermin çözülme sonrası da benzer özellikler göstereceğini ifade etmektedirler.

Daha noninvazif olması ve yüksek gebelik oranları bildirilmesi nedeniyle PESA'nun sperm elde etme yöntemleri arasında önemli bir yeri olduğunun altı çizilirken, kan hücreleri ile kontaminasyonun daha fazla olabilmesi nedeniyle hazırlama işleminin uzun sürmesi ve travmatik olma şansının MESA ya oranla daha fazla olmasının dezavantaj oluşturacağı da belirtilmektedir. Testisin damarsal yapısına verilebilecek hasar ve motil sperm elde etme şansının düşük olması itibarıyla TESE için de sadece gerekli durumlarda kullanılması şerhinin konulduğu bu çalışma, ülkemizde de sayıları giderek çoğalan bu tür merkezlerde görev alan ürolog meslektaşlarımıza rekonstüksiyon operasyonları esnasında dondurulmak üzere sperm alınmasının gerekliliğini hatırlatmakta, ovum ve spermin senkronize elde edilmesi nedeniyle yaşanan zaman kullanma kargaşasına bir alternatif sunmakta ve tüm merkezlere hukuki sınırlar içerisinde kalmak kaydıyla sperm dondurma işleminin yapılabilmesi için cesaret vermektedir.

Doç. Dr. Bedreddin Seçkin
GATA Üroloji Anabilim Dalı

AKADEMİK

HAZİRAN 24-28, 2001, Paris, FRANCE
15th WORLD CONGRESS OF SEXOLOGY WITH THE ISIR SPONSORHIP AND COORGANIZATION OF 6 SYMPOSIA
CONTACT: PARISEXO 2001 17, rue de Seine 91 100 Boulogne, France
TEL: +33 (0) 1 49 10 09 10
FAX: +33 (0) 1 49 10 00 56
Email: parisexo@regimeda.fr
Web: www.parisexo-2001.com

EYLÜL 30-EKİM 3, 2001, Rome, ITALY
4th CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF IMPOTENCE RESEARCH (ESIR)

Tropikal bölgelerdeki infertil kadınların erkek partnerlerinin semen kalitelerindeki aylık varyasyonlar

Sin-Eng Chia, Soon-Tiong Alvin Lim, Lee-Mee Ho, Sun-Kuie Tay
Human Reproduction Vol. 16, No. 2 pp.277-281, 2001

Kuzey yarıkürede insan semen kalitesinin mevsimlere göre değiştiğine dair pekçok veri bulunmaktadır. Levine (1999), sperm parametrelerindeki mevsimsel varyasyonlarla ilgili 11 çalışmayı gözden geçirmiş ve yaz aylarında (Temmuz, Ağustos, Eylül) sperm konsantrasyonunun en düşük düzeyde olduğu sonucuna ulaşmıştır. Mevsimsel ısı ve fotoperiyod (gün ışığı süresi) farklılıklarının önemli olduğu savunulmaktadır (Levine 1998, Politoff 1989, Snyder 1990). Tropikallerde yıl boyu sıcaklık ve fotoperiyodun hemen hemen sabit olması nedeniyle buradaki erkeklerden elde edilecek veriler önemlidir.

Singapur General Hospital, Obstetrik ve Jinekoloji Departmanında, Fertilite Kliniğinde 1991 ve 1995 yılları arasında ilk taramaları yapılan çiftlerin erkek partnerlerinden elde edilen toplam 7628 semen analizinden azospermik bulunan 75'i çıkarılıp, kalan 7553'ünün verileri incelendi. Erkeklerden üç günlük cinsel perhizden sonra sabah evde masturbasyon yaparak geniş ağızlı, steril, plastik bir kapta semen örneklerini getirmeleri istenmişti. Bir saat içinde laboratuvara getirilen semen örnekleri WHO (1992) kriterlerine göre incelenmişti. Bu çalışmada sadece sperm yoğunluğu ve semen hacmi parametreleri kullanıldı.

Çalışmaya alınan erkelerin yaşları 20 ile 50 arasında değişmekteydi ve ortalama sperm yoğunluğu 26.9x109/ml olarak bulundu. Beş yıl boyunca ortalama semen hacimleri arasında önemli farklılık bulunmadı. Ortalama yıllık farklılık 0.1 ml dolayındaydı. Sperm yoğunluğunda yıllar arasında farklılıklar olmasına rağmen aylara göre düzenlenmiş sperm yoğunluğu ölçümlerinde önemli farklılık bulunamadı.

Bu çalışma gebelik elde edilemeyen çiftlerin ilk taramasındaki erkek grubundan oluşmaktadır. Genelde olguların % 30'unda sadece erkekde önemli bir bozukluk bulunmaktadır (Howard, 1995). Bu çalışmadaki veriler infertilite kliniğinden alınmasına rağmen veriler infertil erkeklerin sperm parametrelerini yansıtmamaktadır.

Bu çalışmayla ilgili bazı handikaplar da mevcuttur. Bireylerin klinik durumları bilinmiyordu ve çalışmada bilinmeyen pek çok hastalığın sperm parametrelerini etkilemesi mümkündü. Semen örnekleri 5 yıllık bir zaman dilimini kapsadığından tüm analizlerin tek bir teknisyen tarafından yapılması mümkün olmamıştı. Çalışmada sperm yoğunluğunda yıllar arasında görülen farklılıklar teknisyen değişikliklerinden kaynaklanmış olabilir. Bu tür olası sapmaları minimale indirmek amacıyla veriler aylık sperm parametreleriyle düzenlenmiştir.

Semen hacmi ve yoğunluğunda aylık farklılıklar bulunmadı. Bu çalışmanın sonuçları Texas'da kış aylarında sperm yoğunluğu ve morfolojisinin yaz aylarındakinden daha yüksek olduğunu bildiren Levine'ın prospektif çalışmasındakilerden farklıdır. Ilıman şehirlerde yapılan diğer retrospektif çalışmalarda da yaz aylarında sperm yoğunluğunun azaldığı bildirilmiştir (Mortimer 1983, Politoff 1989, Campaniello 1990, Fisch 1997).

Ilıman iklim bölgelerinde semen kalitesinde mevsimsel değişikliklerin olduğu gözlenirken tropikal bölgelerde görülmemesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ilıman iklimlerdeki mevsimsel değişikliklerin nedeni yaz aylarında sıcaklığın artması ve gündüzlerin uzaması olabilir. Bu hipotez doğru ise, tropikallerde yaz ve kış ayları arasında, sıcaklık ve gün ışığı süreleri açısından, pek farklılık olmadığından semen kalitesinde de aylık farklılıklar görülmeyecektir.

Gündüz süresi semen kalitesini etkileyebilir. Laboratuvar koşullarında rhesus maymunlarının testis hacmi kısa gün ışığında (8 saat ışık, 16 saat karanlık) artmakta ve uzun gün ışığında (16 saat ışık, 8 saat karanlık) azalmaktadır. Buna paralel olarak plazma testosteron düzeylerinde de artma ve azalma görülmektedir (Chick, 1992). Levine, spermatogenezde ılıman ülkelerde görülen yaz supresyonunun endojen yıllık ritmi etkileyen günışığına maruz kalmaya kısmen bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.

Işıkla regüle edilen ve mevsime bağlı üreyen memelilerde, gonadotropin salınımını günışığına bağlayan nöro-endokrin yolun anahtar komponentleri pineal bez ve melatonindir (Bronson, 1995). İnsanlarda melatonin sekresyonunun ışığa duyarlı olduğuna dair şüphe yoktur. Ancak, farklı mevsimlerde insan melatonin sekresyonu üzerine yapılan çalışmalardan sonuç alınamamıştır (Lewy, 1980). İnsan spermatogenezinin fotoregülasyonu ve altta yatan olası nöro-endokrin yollarla ilgili daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Özet olarak; tropikal iklimde yaşayan erkeklerin farklı aylarda semen hacmi ve sperm yoğunlukları arasında önemli farklılıklar yoktur. Bunun nedeni tropikallerde yıl içindeki sıcaklık ve gün ışığı süresi değişkenliklerinin minimum olması olabilir.

Doç. Dr. Şaban Sarıkaya
Dr. Bekir Genişer
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

T A K V İ M

CONTACT: Studio Congressi Via F. Ferrara, 40 00191 Rome, Italy
TEL: +39 06 32 90 259
FAX: +39 06 36 30 68 97
Email: sc.congressi@agora.stm.it

EKİM 23-26, 2001 Phuket, THAILAND
8th ASIA-PACIFIC SOCIETY FOR IMPOTENCE RESEARCH MEETING (APSIR)
CONTACT: Dr. Sathit Ruangdilokrat Dept Pharmongkutklao Hospital Rajvithi Road, Bangkok 10400, Thailand
TEL/FAK: +662 25 48 155
Email: satitrdl@pmk.ac.th

Türk çocukları ve adolesanlarda varikosel ve varikosele bağlı testis atrofisi prevalansı

Erdem Akbay, Selahattin Çayan, Erdal Doruk, Meltem N. Duce, Murat Bozlu
BJU International, 2000; 86:490-493

Çalışmanın amacı çocukluk döneminden püberte sonrasına kadar erkek populasyonda varikosel ve varikosele bağlı testis atrofisi prevalansını belirlemektir. Çalışma; kreş, ilköğretim ve lise dengi okulları kapsayan yaşları 2-19 arasında 4052 çocuk ve adolesandan oluştu. Olgular 2-6 yaş, 7-10 yaş, 11-14 yaş ve 15-19 yaş olmak üzere 4 gruba ayrılarak fizik muayene bulguları, Prader orkidometre ile testis volümleri ve testis kıvamları kaydedildi. Testis volümleri arasındaki %10'luk fark veya 2 ml üzerindeki fark ve/veya testis kıvamında yumuşama testis atrofisi olarak kabul edildi.

Çalışma grubunu oluşturan 4052 çocuktan 293'ünde (% 7.2) fizik muayene ile varikosel saptandı. Olguların 263'ünde (% 89.7) sol varikosel, birinde (% 0.38) sağ varikosel ve 30'unda (% 10.8) bilateral varikosel saptandı. Varikosele bağlı testis atrofisi 2-10 yaş arası çocukluk grubunda görülmezken, bu oran 11-19 yaş arasında % 8.6'dir. Yaş gruplarına göre ayrıntılı varikosel sıklığı, lokalizasyonu ve testis atrofisi sıklığı tabloda özetlenmektedir:

Çalışmamızda varikosel prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Bu artış, 13 yaşından sonra, çocukluk yaş grubuna göre daha hız kazanmaktadır. Adolesanlarda sol varikosel sıklığı önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Buna ek olarak, çocukluk ve adolesan yaş gruplarında unilateral veya bilateral oluşuna göre varikoselin tarafı ve testis atrofisi sıklığı ilk kez bu çalışmada ortaya konmuştur. Sonuç olarak varikosel progresif seyreden bir hastalıktır, varikosel ve varikosele bağlı testis atrofisi puberte ile birlikte artış göstermektedir.

	Çocukluk				Adolesan			Total
Yaş (yıl)	2-6 n:377	7-10 n:1144	2-10 n:1521	11-14 n:1232	15-19 n:1299	11-19 n:2531	2-19 n:4052	
Prevalans (%)	0.79	0.96	0.92	7.8	14.08	11.02	7.2	
Grade	1 2 3	1 2 3		1 2 3	1 2 3			
Unilateral	2 1	5 6	14	41 38	51 74	249	263	
Bilateral				5	25	30	30	
Testis atrofisi (%)				7 (7.29)	17 (9.28)	24 (8.6)	24	

Matürasyon arestinde yuvarlak hücreli spermatid enjeksiyonun düşük basıncı

Lavran D, Nahum H, Furhi J, Weissman A
Fertility and Sterility, 2000; 74(3):443-8

Testiküler spermlerin ICSI ile birlikte kullanımı, pekçok azospermi tanısı alan erkeğin yeniden değerlendirilerek çocuk sahibi olma şansını doğurmuştur. ICSI ile başarı non-obtrüktif azospermik erkeklerde obstrüktif gruba göre daha düşüktür. Matürasyon aresti, Sertoli-Cell Only sendromu ve hipospermatogenezis non-obstrüktif grup içinde değerlendirilir ve spermatogenez sırasında farklı mekanizmalara bağlı herhangi bir evrede duraklama ortaya çıkabilir. Spermatogenez sırasında stem cell olarak tanımlanan spermatogonia, seminifer tubulilerin periferinde yerleşir ve bölünerek spermatositleri oluşturur. İlk mayoz bölünme sonrası sekonder spermatositler, ikinci mayoz bölünme ile de haploid yapıda yuvarlak spermatidler gelişir. Bu evrede başka bölünme olmaksızın, yuvarlak spermatidler uzayarak sitoplazmalarını kaybeder ve matür spermatozoa gelişir. Bu daha komplike olan evreye spermiogenezis adı verilir.

İnsanda spermatogenez ve spermiogenezisi etkileyen faktörler yeterince açıklığı kavuşmamıştır. Edwards ve arkadaşları ilk kez 1994 yılında non-obstrüktif azospermi tedavisinde yuvarlak spermatid kullanımı ortaya atmış ve 1995 yılında ROSI (Round spermatid injection) yöntemi ile Tesarik ve arkadaşları tarafından canlı doğum bildirilmiştir. Ancak günümüze dek pekçok klinik tarafından ROSI ile başarı tanımlanmakla birlikte, yayınlar daha çok küçük seriler veya olgu sunumları şeklindedir.

Levran ve arkadaşları tarafından Tel Aviv Üniversitesi'nde yapılan ve non-obstrüktif azospermi tanısı alan 18 hastada ROSI ile ICSI yöntemlerini karşılaştırılmıştır. TESE (Testiküler sperm ekstraksiyonu) işlemi diagnostik biyopsi uygulanmaksızın genel anestezi altında ovum aspirasyonunun uygulandığı gün planlanmıştır. Testiküler materyel mekanik diseksiyon (21 gauge iğne) ile incelenmiş, matür spermatozoa bulunamayan olgularda yuvarlak spermatidler ROSI amaçlı değerlendirilmiştir. Yuvarlak spermatidler küçük hücre yapısı (6.5-8 µm), belirgin nükleus yapısı ve çevresinde belirgin kenarlı sitoplazmik yapısı ile morfolojik olarak farklık gösterir. Canlılığını değerlendirmede mikropipet içine aspire edilen yuvarlak spermatidin lizis olmadan canlı kalması önemlidir. 18 TESE işleminden sonra 6 hastada ICSI için matür spermatoza bulunmuştur. Sekiz olguda sadece yuvarlak spermatid saptanırken, kalan 4 olguda da matür spermatozoa veya yuvarlak spermatid bildirilmemektedir. Fazla sayıda elde edilen 5 olguya ait yuvarlak spermatidler dondurulup çözülme yöntemi ile 8 siklusta değerlendirilmiştir. Buna göre toplam 17 ROSI siklusu ile 6 ICSI siklusu bu çalışmada karşılaştırılmıştır. İnjeksiyona bağlı hasar ROSI ile % 5.4, ICSI ile % 1.4. Fertilizasyon farkı istatiatiksel olarak farklı olmamakla beraber ROSI için % 44.9, ICSI için % 69 olarak tanımlanmıştır. Klivaj (bölünme) esnasında duraklama ROSI ile % 40.8, ICSI ile % 8.2 ve iyi kalitede embriyo (grade 1) elde etme oranı ROSI sonrası % 14.2 ve ICSI sonrası % 64 olarak bulunmuştur. İmplantasyon ve klinik hamilelik ROSI ile bildirilmezken, ICSI ile % 16.6 implantasyon ve % 50 hamilelik oranlarına ulaşılmıştır. Bu çalışmada sonuç olarak ROSI'nin fertilizasyon oranlarının ICSI'den istatistiksel olarak farklı olmamasına rağmen, hamileliğin sağlananamasında spermiogenezis süresince DNA yapısındaki değişikliklerin ve apoptozisin önemi vurgulanmaktadır. ROSI uygulanancak hastalarda işlemin etkinliğinin ve Y kromozonuna ait genetik geçiş riskinin infertil çiftlere mutlaka önceden bildirilmesi gerekir. ROSI ile sporadik hamilelikler bildirilmekle birlikte yöntemin etkinliğine ait şüpheler devam etmektedir. Ancak yakın zamanda Tesarik tarafından savunulan invitro matürasyon yöntemi ile ROSI başarısının artabileceği görüşü ön plana çıkmaktadır.

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

İnsanda ooplazmik transplantasyondan sonra görülen mitokondrial DNA heteroplazmisi

Carol A. Brenner, Phd, Jason A. Barrit, PhD., Steen Wiladsen, D.V.M., Ph.D., and Jacques Cohen, Ph.D.
Gamet and Embryo Research Laboratory, West Orange New Jersey
Fertility and Sterility, Vol. 74 No. 3 September 2000

Fertil bir donörden alınan oosit stoplazmasının, yardımcı üreme teknikleri (ART) ile, defalarca başarısız implantasyon geçirmiş hastaların oositi içine enjeksiyonuyla, implantasyon başarısızlıklarının azaldığı ve sağlıklı bebek elde edilebildiği bildirilmiştir. Nevar ki, nakledilen stoplazma, % 5-15 oranında mitokondri, messenger RNA, proteinler ve bazı diğer faktörleri içerir. Oosit stoplazması transferinin insanda embriyonun erken dönem fizyolojisini nasıl etkilediği bugün kesin olarak bilinmemektedir. Fakat infertil hastanın oositindeki bazı eksiklikleri düzeltildiği düşünülmektedir. Geleneksel ART'nin defalarca başarısız olması durumunda, bunun oosit sitoplazmasındaki bir defekten kaynaklanmış olabileceği düşünülürse, ooplazmik transplantasyon faydalı olabilecektir.

Ooplazmik transplantasyon 1997'den beri insanda uygulanmaktadır ve gebelikler elde edilmektedir. 21 kadında 23 ooplazmik transplantasyon denenmiş ve 12 klinik gebelik elde edilmiştir. Halen 8 bebek doğmuş ve diğer gebelikler takip edilmektedir.

Stoplazma transferi ile birlikte mitokondri de nakledilmiş olabileceğinden, tek bir hücrede birden fazla mitokondrial DNA (mtDNA) bulunacaktır. Eğer nakledilen mitokondri yaşar embriyo fetüs gelişimi sırasında repli-ke olursa, bir heteroplazmiye neden olabilecektir.

MATERYAL VE METOD

Internal Review Board (IRB) görüşü ve Hasta seçimi: Saint Barbara Tıp Merkezinin onay verdiği donör ve alıcı eş zamanlı olarak stimüle edilir. Donör yumurtalarının bir kısmı ooplazmik transfer için kullanılırken kalanları kocanın spermleri ile insemine edilir ve eksperimental amaçlar için saklanır. Her bir hasta bilgilendirilir ve imzalı rıza onayı alınır.

Ooplazmik Transplantasyon Tekniği: Tek bir sperm ve olgun donör yumurtasından alınmış stoplazma, direk olarak olgun alıcı yumurtasının içine enjekte edilir. Kültür ortamında büyümeye bırakılır. 2. polar cisim ve 2 pronükleus görüldükten sonra yaklaşık 3. günde transservikal verilir.

DNA İzolasyonu: Heteroplazmiyi araştırmak için, donör, alıcı ve fetal korddan alınan kan ve amniosentezle alınan amniositler kullanıldı. Mitokondrial DNA dağılımı polymerase chain reaction (PCR) ile araştırıldı.

SONUÇLAR

Bu IVF programında, 21 kadına yapılan 23 girişimden 12'sinde klinik gebelik elde edildi. % 50'nin üzerindeki bu orana gebelik şansı çok düşük olan bir hasta gurubunda ulaşıldı. Bu olgulardan ikisinde mtDNA açı-sından heteroplazmi bulguları saptandı.

TARTIŞMA

Her ne kadar da mitokondrial heteroplazmi nadir ise de, bu çalışmada ooplazmik transplantasyonun resipiyent embriyolarda bir mtDNA heteroplazmisine yol açabileceği gösterilmiştir. Donör oosit mitokondrisini tahrip edecek bir biyolojik barier mekanizmasının olmadığı görülmektedir. Halbuki, sperm mitokondrileri, embriogenezisin erken dönemlerinde endojen proteolitik aktivite ile yok edilmektedir. MtDNA miktarını daha sensitif ölçen tekniklerin geliştirilmesiyle, heteroplazminin daha yüksek sıklıkta görülebileceği düşünülebilir.

Doç. Dr. Selami Albayrak
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Penis uzatma

S.V. Perovic ve M.L.J. Djordjevic
Imp. res. 86: 1028-1033, 2000

Başarıyla uygulanan bazı tekniklere rağmen mevcut hiçbir teknik peniste gerçek bir uzama sağlayamamaktadır. Son yıllarda konjenital penis anomalilerinin tedavisinde, Penile Disasessembly Teknik adını verdiğimiz agresif bir yaklaşımla radikal penis rekonstrüktif cerrahisi uygulanmaktadır. Bu tekniği, 1995-1999 yılları arasında ortalama yaşı 29.4 olan ve tatmin edici cinsel birleşme için penisi kısa olan (anatomik olarak normal ancak ereksiyonda penis uzunluğu 6-10 cm) 19 hastaya uyguladık. Penisi 10 cm üzerinde olan hastalarda yöntem uygulanmadı. Cerrahi girişim öncesinde tüm hastalara; duplex Doppler ultrasonografi, dinamik kavernozometri ve kavernozografi yapıldı.

Yöntem, penisin nörovasküler bandıl ile birlikte dorsal olarak glansın ve beraberinde ventral olarak uretra ve korpora kavernozanın komponentlerine ayrılmasını içerir. Elde edilen uzama direkt olarak uretra ve nörovasküler bandılın elastisitesine bağlıdır. Cerrahiden 1 ay sonra penil streç ve vakum cihazı kullanılarak nörovasküler bandılın ek uzaması sağlanır ve penil kurvatürden de korunulmuş olur.

Hastaların ortalama 3.3 yıl takibinde peniste; 13 hastada 2-3 cm, 6 hastada 3-4 cm'lik penis uzunluk artışı sağlandı. Kartilaj implantasyon bölgesinde hiçbir hastada infeksiyon, inflamasyon ve erozyon bulgusuna rastlanmaz iken; üretra ve nörovasküler bundle'da hasar veya erektil disfonksiyon gözlenmedi. Cerrahiden 3 ay sonra cinsel ilişkiye izin verilen hastaların 15'inde koitus ağrısız iken diğer 4 hastadan bilgi elde edilemedi. Beş hastada gözlenen hafif penis kurvatürü vakum cihazı ile başarıyla ortadan kaldırıldı. İzlem süresince kartilaj, implante edildiği boyutunda kaldı.

Gerek serbest yağ, dermal greft, vaskülarize subkutanöz flepler gibi değişik dokuların subkutanöz kullanımı gerekse sefanöz greftlerin korpora kavernozal augmentasyonu kullanılarak penis büyütme için teknikler başarıyla kullanılmaktadır. Ancak, bunlardan hiçbirisi gerçek bir penis büyümesini sağlamamaktadır. Penil yapıların uzunluğunun aynı kalması ve ereksiyon halinde farkedilir bir penis uzunluk artışına yol açmaması nedeniyle ligamentolizis ile penisin büyütülmesi gerçekte başarılı sayılamaz. Uyguladığımız teknik, diğer penis yapılarından korpora kavernozanın tam olarak seperasyonuna izin vermekte, böylece glans cap ve korpora kavernoza uçları arasında bir boşluk yaratılmaktadır. Bu boşluk daha sonra, değişik doku ve materyallerin (kas flepleri, kartilaj ve protez) penis uzatmasında kullanılması için insersiyon yeri sağlamaktadır. Böylece, normal penil yapılar, onların anatomik komşulukları ve penis görünümü bozulmamaktadır. Yöntemde erekt korpus kavernoza ölçülerek gerekli miktarda otolog kot kartilajı kullanılmaktadır. Kot kartilajı; biocompatible, elastik ve basınca dirençli özellikleri nedeniyle doğal penis protezine benzemektedir.

Kartilajın ömrü alıcı bölgenin iyi vaskülarize olmasına bağlıdır. Uyguladığımız teknik ile; korpora kavernoza uçları, glans cap, uretra, nörovasküler bandıl ve penil vaskülarize subkutanöz doku mükemmel bir vaskülarize yatak oluşturmakta ve implante kartilaj için gerekli vasküler kaynak sağlanmaktadır. Uzun dönem sonuçlar, kartilaj yapıların implantasyon sonrasında boyut ve şeklini koruduğunu göstermektedir. Deneysel çalışmalarda kartilajın penil rekonstrüksiyon için uygun bir materyal olduğu mevcut sonuçlarla da desteklenmiştir.

Nörovasküler bandıl uzunluğu sınırlı olduğu için penis uzaması orta derecede (2-4 cm) gerçekleşmiştir. Ayrıca, bazı hastalarda ereksiyon sırasında dorsal penil kurvatür görüldü ancak vakum cihazın kullanımı ile bu sorun başarılı biçimde çözülmüştür. Yerleştirilen kartilaj koitus sırasındaki basınca erozyon ve inflamasyon olmaksızın dayanabilmiş, koitus ağrısız olarak gerçekleşmiştir. Böylece otolog kot kartilajı kullanılarak gerçek bir penis uzaması sağlanmıştır.

Uz. Dr. Muammer Kendirci
Tunceli Devlet Hastanesi

Avrupa Üroloji Birliği Kongresi'nin ardından

7-10 Nisan tarihleri arasında Cenevre`de yapılan kongrede Androloji ile ilgili olarak yaklaşık 70 sunu yapıldı. Almanya, 20 bildiri ile Androlojide en aktif ülke görünümünde idi. Almanya`yı daha çok ortak çalışma şeklinde bildiriler ile ABD izledi. İtalya 7, İngiltere 5, Fransa 4, İspanya ve İsviçre 3'er, Yunanistan 2, Türkiye 1 ve diğer birçok ülke, 1'er bildiri ile androloji oturumlarına katıldı.

Çalışmaların genel olarak değerlendirilmesinde;

✤ PDE5 selektif inhibitörü IC351 ile ilgili 2 klinik, 1 deneysel çalışmada, selektivitesinin yüksek olduğu ve ayrıca orta ve şiddetli erektil disfonksiyonlarda da (ED) başarılı klinik sonuçlar verdiği ve yanetkilerinin de az olduğu belirtildi.

✤ Bir diğer PDE5 selektif inhibitörü Vardenafil ile yapılan çalışmalarda, Tajeda, selektif ve güçlü bir PDE5 inhibitörü olduğunu belirtti. Alman, ABD, İspanyol faz 2b ortak çalışmasında, organik ve psikojenik ED`de, vardenafil'in plasebodan belirgin olarak başarılı sonuç verdiği belirtildi. Fransa`dan Guilane rat C.cavernosumunda Vardenafilin, sildenafile göre proerektil aktiviteyi daha fazla arttırdığını gözledi.

✤ Sildenafil ile yapılan çalışmalarda, Montorsi, sildenafilin tüm ED etyolojilerinin uzun süreli kullanımında da etkili olduğunu ve bunun sonucunda emosyonel düzelmeye, dolayısı ile libidoda artışa neden olduğunu belirtti. ABD-İtalyan ortak çalışmasında, Montorsi, Viagra ve PGE1 enjeksiyonunu karşılaştırarak klinik sonuçlarının aynı olmasına rağmen, sildenafil hasta gurubunda memnuniyet oranını daha fazla buldu.

✤ İtalya'dan Nicola Mandaini'nin sağlıklı erkek gönüllülerde plasebo kontrollü yaptığı sildenafil çalışmasında, sildenafilin sağlıklı erkeklerde seksüel performansı artırmadığı, fakat postejekülatuar refrakter periyodu kısalttığı gözlendi. Bu nedenle seksüel performansı artırmaktan çok ejaculatio precox tedavisinde ve postejekülatuar periyodun kısaltılmasında yararlı olabileceği söylendi.

✤ Prostat kanseri tedavisinde ED ile ilgili olarak, radikal prostatektomi sonrası ED görülmesi sıklığını etkileyen en belirgin prognostik faktörün hastanın yaşı olduğu belirtildi. Almanya'dan Kurek bu yaşın 65 yaş, İngiltere`den Bott Simon ise 50 olduğunu belirtti. Fransa'dan F Bladou, radikal prostatektomi, conformal radyoterapi ve brachiotherapy'de ED görülme sıklığının aynı olduğunu; Mısırdan Khoiry ise radikal prostatektomi sonrası vakum tedavisi, antioksidan tedavi ve Viagra'nın birlikteliğinin, post-op ED oranını önemli ölçüde azalttığı söyledi. Almanya'dan Uwe Mich, sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası sildenafil kullanılmasının ED oranını % 10 azalttığını belirtti.

✤ Avusturya'dan sunulan 2 çalışmada yaşla testosteron düzeylerinin azaldığı belirtildi. Shinkel, total testosteron düzeyinin yaşlara göre normallerini ve azalma miktarını sundu. Aton Panholzer ise, serbest testosteronun yaşla azaldığını belirtti.

✤ Montorsi, apomorfinin beyin üzerindeki etkisini MRI ile in vivo değerlendirerek vizüel seksüel stimülasyonun beynin frontal ve paryetal (genellikle sağ taraf) lobunda değerlendirildiğini gözledi.

✤ Donattuci Craig, vaskülojenik growth faktörün, hiperkolesterolemiye bağlı iskemik korpus kavernozum hasarını iyileştirdiğini ileri sürdü.

✤ Andrea Küthe, insan penisinde NO-cGMP yolunda etkin olan soluble guanil siklazın dışında C-natriüretik polypeptid ile uyarılan membran bağlı guanil siklaz-B'nin varlığını gösterdi. Bunun da ilerde yeni ilaç tasarımında alternatifler yaratacağı belirtildi.

✤ Mayo klinik/ABD`den, Jacopsen Steven, ilginç bildirisinde; sık seksin prostat yakınmalarını azaltıp azaltmadığını olmsted county de kesitsel olarak araştırarak; sık seksin alt üriner sistem (LUTS) semptomlarını azaltmadığını belirtti. Başlangıçta gözlenen ejakülasyon sıklığı ile daha az semptomun, olguların yaşlarından kaynaklanan artefakt olduğunu bildirdiler.

✤ Kadın seksüel disfonksiyonu ile ilgili olarak Almanya'dan Sammer, labial ve vaginal O_2 basınç ölçümünün objektif test olarak kullanılabileceğini öne sürdüler.

✤ Peyronie ile ilgili çalışmalarda U Schwarzer, tedavi yaklaşımlarından "bekle-gör"ün en düşük başarı oranına sahip olduğu diğer tedavi yaklaşımların arasında belirgin olarak kötü bir seçenek olduğunu bildirdi. Wefer-Joerg, peyroninin cerrahi olarak onarımında asellüler T. albuginea matriks greftinin başarılı sonuçlar verebileceğini deneysel çalışmada gösterdiler.

✤ İnfertilite ilgili olarak Türkiye`den Dr Emin Özbek, varikoselli hastaların semenin de artmış NO bulunduğunu ve NO`nın varikoselektomi ameliyatı ile azaldığını göstererek; varikoselin infertiliteye NO aracılığı ile neden olduğunu ileri sürdüler.

✤ Alman ABD ortak çalışmasında, Diemerthorsten bakterial liposakaritlerin sıçanlarda iv verilmesi ile leydig hücre mitokondrisinin etkilendiğini; dolayısı ile steroidojenezin akut olarak inhibe olduğunu gösterdiler.

✤ Almanya dan Kliesch multipl testis biopsisinin testosteron düzeyi ve testis volümünü etkilemediğini çalışmalarıyla gösterdiler. Yine Almanya'dan Huwe P, enfeksiyonlarda sık kullanılan antibiyotiklerin sperm motilitesine etkilerini araştırmış; doksisiklin, eritromisin, kinolonlar ve trimetoksazolun motiliteyi etkilemediğini, azitromisinin ise motiliteyi azalttığını saptamışlar.

✤ Japon-Alman-ABD ortak çalışmasında, Sofiktis N, tek taraflı vazektominin çift taraflı olarak spermatojenezi bozduğunu, bunu da muhtemelen leydig ve sertoli hücre disfonksiyonu yolu ile oluşturduğunu belirttiler.

✤ Son olarak Axel Heidenrich, tüm tetkikleri yapılarak kronik testiküler ağrı tanısı konulan olgularda, mikrocerrahi ile yapılan testiküler denervasyonun % 97 oranın da iyileştiğini bildirdi.

Doç Dr Yusuf Ziya ATEŞÇİ
Eşrefpaşa Belediye Hastanesi
Yenişehir-İzmir

ICSI düşünülen çiftlerde infertilitenin kromozomal faktörleri: erkek ve kadında yapısal hataların eşit riski

J. Gekas, F. Thepot, . Turleau ve ark.

Özet

ICSI programına alınan Fransız infertil çiftlerdeki kromozomal bozuklukların sıklığını ve çiftin infertilitesinde anne adayına ait kromozomal faktörün varlığını araştırmak amacıyla kollaboratif ve retrospektif, klinik ve sitogenetik bir çalışma yürütülmüş. Fransa'da 3 yıllık sürede ICSI programına alınan 3208 hastanın karyotipleri [(2196 erkek (% 68.4), 1012 kadın (% 31.6)] toplanmış. Toplam 183 hatalı karyotip saptanmış. Erkeklerin % 6.1'inin (134/2196), kadınların % 4.84'ünün (49/1012) karyotiplerinde bozukluk olduğu saptanmış.

Sırasıyla erkek ve kadında şu kromozomal anormaliklere rastlanmış: % 1.23 (n=27) ve % 0.69 (n=7) resiprokal translokasyonlar, % 0.82 (n=18) ve % 0.69 (n=7) Robertsonian translokasyonlar, % 0.13 (n=3) ve % 0.69 (n=7) inversiyonlar, % 3.32 (n=72) ve % 2.77 (n=28) seks kromozomunda sayısal bozukluklar, % 0.59 (n=13) ve % 0 diğer yapısal bozukluklar. Erkek hastaların % 0.40'ında (n=9) Y kromozom anormalliği dikkat çekicidir. Seks kromozom anormalliği olan erkek hastaların % 2.23'ünde (n=49) 47XXY, % 0.32'sinde (n=7) 47XYY, % 0.77'sinde (n=17) mosaisizm mevcutmuş. Seks kromozom anormalliği olan kadın hastaların tamamında (% 2.27, n=28) mosaisizm saptanmış. Hangi anormalliğin anlamlı olduğunun tartışmalı olduğu gözönüne alınarak, bu olgular dikkate alınmadığında bile hâlâ % 2.08 (n=21) kadın hastada, anormal karyotip saptanmış bulunmaktadır. Dolayısıyla bu grupta yüksek oranda kromozom bozukluğu varlığı sonucuna ulaşılmış. Bu da reprodüktif öyküsü kötü olan hastaların bir kısmında bu durumun maternal kromozomal hatalara bağlı olabileceğini desteklemektedir. Aslında, anne adayında kromozomal bozukluğun varlığı, belirgin bir infertilite nedeni olmayan erkek partnerleri olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Giriş

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), androlojik infertilitede, oldukça kötü semen parametreleri durumlarında bile fertilizasyonun ve gebeliğin gerçekleşmesinde etkili bir tedavi seçeneğidir (Van Steirteghem et al., 1993; Joris et al., 1994; Nagy et al., 1994). Birçok çalışma ile infertil erkeklerde % 2.2-14.3 (Laurent et al., 1973; Chandley, 1979; Matsuda et al., 1984) kromozom bozuklukları ortaya konmuştur (Chandley ve Hargreave, 1996). Tüm insidans % 7.1 olarak verilmektedir (Retief et al., 1984). Bu artış dikkate alınarak erkek partner için kromozom analizinin gerekliliği gündeme gelmiştir (Dc Braekeleer and Dao, 1991; Meschede et al., 1995). Bazı otörler, ICSI programına alınan çiftlerde kadın faktöründe sitogenetik çalışma önermektedir (Healy et al., 1994; Meshede et al., 1995, 1998; Scholtes et al., 1998; Van der Ven et al., 1998). Ancak bu yaklaşımın gerekçesi konusunda net bir yayın yoktur. Böyle bir nedensel ilişki, sadece spontan düşük yapan kadınlarda saptanan kromozomal bozuklukların açıkça gösterilmesiyle ortaya konmuştur (Plachot, 1997). ICSI programına alınan kadınlardaki kromozomal bozuklukların sıklığı konusundaki çalışmalarda çelişkili veriler yayınlanmıştır (% 1.1-% 15.3) (Meschede et al., 1998).

J. Gekas ve ark.'nın Human Reproduction dergisinde yayımlanan çalışmalarında, ICSI programına alınan Fransız infertil çiftlerdeki kromozomal bozuklukların sıklığı ve anne adaylarında infertiliteye neden olabilecek gizli kalmış kromozomal faktörlerin varlığının ortaya konması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Karyotip belirlenmesi, periferal kan lenfosit kültür tekniği kullanarak G ve/veya R bandlama analizi ile yapılmış. Her hasta için en az 20 metafaz analiz edilmiş. Sayısal mozaisizm (özellikle seks kromozom) olgularında daha fazla hücre incelenmiş. 2 yılı aşkın süre korunmamaya rağmen gebelik öyküsü olmayan steril çiftler, konvansiyonel IVF'a uygun olmayan sperm parametreleri bulunan erkekler ve ICSI programına alınan ya da en az 1 kez başarısız IVF denemesi olan çiftler ve infertiliteye yol açabilecek jinekolojik bir nedeni olmayan kadınlar çalışmaya dahil edilmiş. Toplam 2196 erkek ve 1012 kadın hastanın karyotipleri incelenmiş.

Bulgular

Toplam 183 hatalı karyotip saptanmış. Erkeklerin % 6.1'inin (134/2196), kadınların % 4.84'ünün (49/1012) karyotiplerinde bozukluk olduğu saptanmış. Sırasıyla erkek ve kadında şu kromozomal anormaliklere rastlanmış:

- % 1.23 (n=27) ve %0.69 (n=7) resiprokal t ranslokasyonlar,
- % .082 (n=18) ve %0.69 (n=7) Robertsonian translokasyonlar,
- % 0.13 (n=3) ve % 0.69 (n=7) inversiyonlar,
- % 3.32 (n=73) ve % 2.77 (n=28) seks kromozomunda sayısal bozukluklar,
- % 0.59 (n=13) ve % 0 diğer yapısal bozukluklar.

Erkek hastaların % 0.40'ında (n=9) Y kromozom anormalliği dikkat çekicidir. Seks kromozom anormalliği olan erkek hastaların % 2.23'ünde (n=49) 47, XXY, % 0.32'sinde (n=7) 47, XYY, % 0.77'sinde (n=17) mosaisizm mevcutmuş. Seks kromozom anormalliği olan kadın hastaların tamamında (% 2.27, n=28) mosaisizm saptanmış. Dolayısıyla seks kromozom bozukluğu saptanan kadınların % 100'ünde mosaisizm söz konusu iken bu oran erkek hastalarda % 23.3 (17/73) olarak saptanmış. Bütün olarak değerlendirildiğinde mozaisizm, çalışma grubundaki kadınlarda ve azospermik erkeklerde, diğer erkeklere oranla daha sık bulunmuş. Bu olgular dikkate alınmadığında bile hâlâ kadın hastaların % 2.08 (n=21)'inde anormal karyotip saptanmış bulunmaktadır. Dolayısıyla bu grupta yüksek oranda kromozom bozukluğu varlığı sonucuna ulaşılmış. Bu 28 kadının yaş ortalaması 32.6 imiş. Bu yaş ortalaması çalışma grubundaki kadınların yaş ortalamasından (32.0 yıl) yüksek olmakla beraber bu yaşın üstünde veya altındaki kadınlarda seks kromozom mozaisizmi konusunda anlamlı bir fark saptanmamış.

Kadınlarda saptanan inversiyon insidansı yenidoğan popülasyonu ile karşılaştırıldığında 16.4 kat, erkeklerde ise bu insidans yenidoğana göre sadece 3.3 kat yüksek bulunmuş. Her iki insidans da yenidoğana göre anlamlı bulunmakla beraber kadın-erkek farkının da anlamlı olduğu belirtilmiş.

Sperm konsantrasyonu ile kromozom bozukluğu karşılaştırıldığında en yüksek insidans azoospermik olgularda (% 18.71) bulunmuş. Normospermik grupta insidans % 3.02 olarak hesaplanmış. Aradaki fark anlamlı bulunurken, şiddetli oligospermi (0-5 milyon/ml; % 4.55) ve oligospermi (5-20 milyon/ml; % 2.37) gruplarının normospermiklerden farklı olmadığı saptanmış.

Azospermik olgularda 47XXY insidansı genel popülasyondaki erkek yenidoğanlarla karşılaştırıldığında 141 kat, Y kromozom bozukluğu 46.6 kat yüksek bulunmuş.

Sperm konsantrasyonu normal erkeklerin eşleri incelendiğinde yüksek kromozom bozukluğu insidansı saptanmış (% 7.55, 21/278). Sperm konsantrasyonu anormal olanların eşlerinde ise bu oran % 3.81.

Azospermi dışında (n=95) nedeni bilinen

infertil erkeklerle (% 30, 274/917), idiopatik infertil erkeklerin (% 70, 643/917) eşleri karşılaştırıldığında sırasıyla % 2.55 ve % 6.38 kromozom bozukluğu saptanmış.

Tartışma

ICSI programına alınan çiftlerde kadın faktörüne karyotip çalışmasının rutin yapılması uzun zamandır tartışma konusudur. Bu çalışma da böyle bir tetkikin gerekli olabileceğini desteklemektedir. Bu çalışmanın verileri potansiyel kromozomal bozuklukların her iki cins için eşit oranda olmadığını, bu konuda kadın faktörünün öne çıktığını göstermektedir. Buna 3 neden ileri sürülmüş:

1. Çalışma grubunda saptanan kromozomal aberasyonların sıklığı normal kromozomal varyantların ve polimorfizmin üzerinde bulunmuş.

2. Kromozomal aberasyon saptanan 49 kadının 28'i seks kromozom mozaisizmi nedeniyle dahil edilmese de 21 kadında saptanan (% 2.08) karyotip hataları önemli bir oran oluşturmaktadır. Benzer sıklıklar Scholtes (1998), Mau (1997), Van der Ven (1998) ve Peschka (1999) tarafından sırasıyla % 2.32, % 2.0, % 3.3 ve % 2.5 olarak bildirilmiştir.

3. Normalde kadınlarla erkeklerin otozomal dengelenmiş yapısal bozuklukları konusunda aynı istatistiksel riske sahip olması gerektiği göz önüne alındığında, normospermi veya açıklanamayan infertilite saptanan erkeklerin eşlerinde saptanan kromozomal bozukluk anlamlı bulunmuştur.

Erkek faktörü söz konusu olmadığında kadında saptanan kromozomal faktör, çiftte infertiliteye neden olan faktör olduğundan ICSI programı için bu duruma kayıtsız kalınamayacağı ileri sürülmüştür. Bu durum uzun zamandır göz ardı edilmiş görünmektedir. Çünkü oositlere ait kromozomal bozukluğu gösteren belirtileri anlamak zordur, oysa düşük spermatozoa sayısı erkek için daha kolay farkedilen bir faktördür. Buna ek olarak, ICSI tedavileri uzun süreli infertilite ve önceden başarısızlıkla sonuçlanan fertilizasyon öyküsü olan çiftlere de uygulanmaya başlandığından kadında kromozomal bozukluk insidansı artmıştır. Böyle çiftler bu çalışmada ICSI programına alınan çiftlerin % 22.1'ini oluşturmaktadır. Bu çiftlerin karyotipleri incelendiğinde sperm değişiklikleri nedeniyle başvuranlara oranla, önceki başarısız fertilizasyon denemesi olan kadınlarda kromozom aberasyonlarının daha sık olduğu saptanmıştır.

Başarısız IVF denemesi geçiren çiftlerde erkek faktörüne bağlı infertilite ile karşılaştırıldığında oosit bozuklukları insidansı daha yüksek bulunmuş (Speeed, 1986a,b; Mau et al., 1997; Plachot, 1997). Bazı otörler bunların maternal kromozom bozukluklarından kaynaklandığı sonucuna varmışlar (Mittwoch et al., 1990; Meschede et al., 1995; Van der Ven et al., 1998).

Bu çalışmada, seks kromozom mozaisizmin kadın yaşına bağlı olmadığı ve kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek görüldüğü saptanmış. Literatürde de bu tür bozukluk kadında en sık rastlanan bozukluk olarak verilmiş (Meschede et al., 1998; % 2.4 ve Scholtes et al., 1998; % 7.2). Bu mosaisizmin infertilite nedeni olabileceği tartışmalıdır. Seks kromozom mosaisizmi saptanan kadınların % 79'unda düşük seviyeli mosaisizm olduğu görülmüş. Düşük seviyeli mosaisizmin yardımlı üremede başarısızlığa (Simpson, 1992) ve düşük implantasyon oranlarına (Scholtes et al., 1998) yol açtığı bildirilmiştir. Bu sonuçlara karşın Healy (1994) ve Van der Ven (1998) bu tip bir kromozom bozukluğunun çiftlerin infertilitesine yol açmasını spekülatif bulduklarını ifade etmişlerdir. Buna neden olarak birincisi böyle aberasyonların insidansının genel toplumda ne kadar olduğunun bilinmemesidir. Çünkü en geniş çaplı yayında bile az sayıda hücrenin sitogenetik analizi ile sonuçlar verilmiştir (Hook ve Hamerton, 1977). İkincisi birçok sitogenetikçi, karyotiplemede bu tür aberasyonları asemptomatik olgularda normal varyant olarak saydıkları için üzerinde bile durmamaktadırlar. Üçüncüsü düşük seviyeli mosaisizm ile gerçek mosaisizmi ayırmaya yarayacak hatalı hücrelerin minimum yüzdesinin ne olduğunu açıkça ortaya koyan bir çalışmanın olmamasıdır (Mitelman, 1995). Düşük seviyeli mosaisizmin infertilitedeki rolünü ortaya koyabilmek için genel topluma dair daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Erkek infertilitesi ve kromozomal aberasyonlar arasında nedensel bir ilişki olduğu 1975'ten beri bilinmektedir (Chandley et al., 1975, 1979). Kromozomal bozukluk insidansı sperm sayısıyla ters orantılı olduğundan infertil bir erkekte anormal sperm analizi karyotip tetkiki için majör endikasyon oluşturmaktadır. Bu çalışmada kromozom bozuklukları sıklığı ve tipi dikkate alındığında ICSI çiftlerinin erkek faktörü ile diğer çalışmalardaki nonICSI çiftlerinin erkek faktörü arasında fark bulunmamıştır (Chandley et al., 1975, 1979). Bu çalışmada normospermik olgularda kromozomal bozukluk sıklığı artmış (% 3.02) olsa da sperm konsantrasyonu 0-5 milyon/ml arasında olanlar ve 5-20 milyon/ml arasında olanlarla belirgin bir fark oluşturmamaktadır. Yine sperm morfolojileri ve motiliteleri de kromozom bozukluğu insidansı ile korelasyon göstermemektedir. Dolayısıyla sadece fertilizasyon başarısızlığı sitogenetik araştırma için endikasyon oluşturmaktadır.

Bu çalışmada 7 erkekte 47XYY karyotipi, 1 erkekte 47XYY/46XY mosaisizmi ve 9 erkekte Y kromozom bozukluğu saptanmış. Bu sayılar çalışmadaki ICSI adayları olan erkeklerde en çok 47XYY karyotipi ve Y kromozom bozukluğu olduğunu göstermektedir. Ancak 47XYY karyotipinin normal fertil erkeklerde de sıkça bildirildiği unutulmamalıdır (Van Wijck et al., 1962; Jones, 1997). Y'nin uzun kolundaki (Yq) delesyonların spermatogenezi olumsuz etkilediği, özellikle Yq'nun ökromatik segmentinde yer alan azoospermi faktörleri a, b ve c'deki değişiklikler sonucu azoosperminin gerçekleştiği bilinmektedir (Viguie et al., 1982; Tuerlings et al., 1998). Bu çalışmada daha öncekilerden farklı olarak translokasyonların Robertsonian yerine daha çok resiprokal gerçekleştiği bildirilmiştir. Şaşırtıcı olan kadınlarda saptanan inversiyonların erkeklere ve yenidoğanlara göre daha fazla bulunmasıdır. Daha önce erkek infertilitesi ve otozomal inversiyon arasında bir bağlantı olduğu yayımlanmıştı (Faed et al., 1979). Ancak kadınlarda görülen inversiyonların infertilite nedeni olabileceği konusunda bir bilgi yoktu. Üç kadında 10. kromozomda ve 2 kadında 4. kromozomda, her seferinde farklı kırma noktalarında, inversiyon saptanmış fakat bu bozukluğun kadın infertilitesindeki yeri ve oosit üzerindeki etkisi konusunda daha fazla veriye gereksinim olduğu ifade edilmiştir.

Bu çalışma ve literatürdeki birçok çalışma ICSI programına alınan çiftlerin genetik bir ön çalışmadan geçmesinin yararlı olacağı mesajını vermektedir. Her iki cinsin de karyotipi belirlenmelidir. Anöploid oositlerin fertilizasyon için seçilerek fertilizasyonun başarılamamasının erkek veya kadın için kromozomal bozukluğun işareti olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. ICSI için tek bir spermatozoon seçilerek enjekte edildiğinden bunun doğal seçime engel olabileceği, konvansiyonel IVF'in tersine anormal bir spermatozoon veya oositin fertilizasyon için kullanılması olasılığının yüksek olduğu belirtilmiş. Fertilizasyon ve gebelik oranlarının sperm motilite ve morfolojisine bağlı olmadığı (Baschat et al., 1996), implantasyon öncesi embriyo kalitesinin morfolojik parametrelerinin karyotiple ilişkisi olmadığı ileri sürülmektedir. Buna ek olarak ICSI ile gerçekleşen gebeliklerde doğal yolla oluşan gebeliklere oranla daha sık seks kromozom bozuklukları görüldüğü de literatürde yer almaktadır (Jacobs et al., 1992; In't Veld et al., 1995; Liebaers et al., 1995a; Van Obstal et al., 1997). ICSI çocuklarında yapılan karyotip çalışmasında yine kromozomal bozuklukların insidansı daha yüksek bulunmuştur (Zenzes et al., 1992; Liebaers et al., 1995a,b). Bir başka çalışmada ise ICSI veya IVF çocuklarıyla, doğal yolla oluşan gebelik sonrası doğan çocukların doğumdan 1 yıl sonraki büyüme-gelişmeleri arasında da ilk grup aleyhine anlamlı fark bulunmuş (Bowen et al., 1998). Aradaki farkın kromozomal bozukluklara bağlı olduğu sonucuna varılmış. Kromozomal bozukluğu olan bir çiftin yine benzer karyotipli bir çocuğu olabileceği olasılığından yola çıkarak multipl fetuslu bir gebeliğin prenatal tanısındaki güçlük nedeniyle transfer edilecek embriyo sayısına dikkatli karar vermek gerekir.

Çeviri:
Prof. Dr. Adil Esen
Uz. Dr. Aykut Kefi

İnmemiş testiste güncel yaklaşım

Editör: Richard M. Ehrlich, MD
Clinical Professor of Surgery/Urology School of Medicine University of California, Los Angeles

Misafir Editörün Notları
Misafir Editör: Peter A Lee, MD, PhD
Pittsburg University

Kriptorşidizm sonrası fertiliyle ilgili sorular halen tam olarak yanıtlanamamıştır. Açık olan ise fertiliteyle risk altında olduğudur. Geçmişte bilateral ve unilateral kriptorşidili kişilerin büyük bir yüzdesinde infertilite görülüyordu. Buna rağmen bu faktörlerin infertilite olasılığını ne kadar artırdığını nitelemek zordur. Bu yayında bir takım faktörler bir perspektif altında incelenmiş olup; risklerin değişimi, yaş, laparoskopi gibi prosedürler anlatılmaktadır.

Testiküler patolojinin iyi incelenmesiyle kriptorşidili testislerde germ hücre sayısının azalmasının yaşla ilgili olarak arttığı belirlenmiştir. Bu etki bilateral olanlarda en yüksekken, unilateral olanlarda da bulunur. Ayrıca unilateral kriptorşidili testisi olanların karşı taraf testisinde de değişik derecelerde germ hücre sayısı azalması bulunur. Çocukluk çağında yapılan testis biopsilerinde germ hücre sayıları ile erişkinlikteki spermatogenezis arasında bağlantı gösterilmiştir.

Kriptorşidizm için bilgiler bilateral kriptorşidili kişilerin 1/3'ünde infertilite olduğunu göstermektedir. Bu anlatım bizi subfertilite kavramı ile tanıştırmaktadır. Subfertilitede konsepsiyon için zamanın uzaması gerekmektedir. Unilateral grupta spermatogenezde minimal azalma olmasına rağmen subfertilite kavramı geçerli değildir.

Bir başka önemli nokta testislerin fiksasyonu sonucu oluşan travmanın fertilite üzerindeki negatif etkisidir. Testis fiksasyonundaki kullanılan tekniğin özelliklede kromik sütur kullanımının spermatogenez üzerinde etkili olabileceğidir.

İleri laparoskopik tekniklerin kullanımı ile testis gelişimi, yeri ve kanlanmasını sağlayarak fertilite potansiyeli arttırabilir.

İnhibin B normal çalışmalarda erişkin kişilerin ve infertiller arasında seminifer tübüllerin doğrulukla değerlendirilmesinde en iyi hormanal indikatör görünümüne gelmektedir. Bilgiler önermektedirki bu hormonun bebeklik ve çocukluk döneminde seminifer tübül fonksiyonu hakkında potansiyel öngörü için kullanışlı olduğu ve bunun kriptorşidili erkekler arasında infertilite riski için bir indeks olabileceğidir. Daha ileri olarak İnhibin B seviseyinin kriptorşidili testislerde doğuştan olabilen bir defekt veya anormal lokalizasyona sekonder kazanılmış bir defekt veya her ikisininde tespitinde yardımcı olabileceği görüşüdür.

Testiküler patoloji ve Kriptorşidizmde Fertilite

DALE S.HUFF,MD
Philadelphia Children Hospital

Giriş: Testiküler biopsiler kriptorşidizmde oluşan germ hücrelerindeki patolojiyi ortaya çıkarmaktadır. Kriptorşidili testisler normal testiküler sınırlara ve normal germ hücre sayısına ulaşmayı başaramamaktadır. Bu anormallikler bilateral olanlarda daha katı, unilateral olanlarda orta, unilateral kriptorşidililerin karşı testislerinde minimal olarak ortaya çıkmaktadır. Bu anormallikler birçok yayında tartışmaya yol açmayacak biçimde değişik tekniklerle defalarca gösterilmiştir. Puberte öncesi testiküler biyopsi ile görülen histomorfometrik patoloji ile gelecekteki kriptorşidizmdeki fertilite arasındaki ilişkinin fotoğrafı ortaya çıkmaktadır.

Normal gelişen testis ile kriptorşidizm arasındaki germ hücre patolojileri sıralanmıştır.

Normal gelişimin dönüm noktaları: Erkek germ hücre gelişiminde 5 tane majör dönüm noktası vardır.

1. Embriyonal gelişimin postovulatuar 7.haftasında fetal stem cell gonositer havuzu kurulur.

2. 13. ile 15. gestasyonel haftalarda fetal spermatogonia gelişimi.

3. Postnatal hayatın 30 ile 60. günlerinde fetal stem cell gonositer havuzu adult stem cell havuzuna dönüşür.

4. Hayatın 5. yılında geçici mayozisin (primer spermatosit görünümü) ilk atakları.

5. Hayatın 10. yılında tamamlanmış spermatogenezis için atak.

Bu her matürasyonel basamak için gonadotropin seviyesinin pik yapması ile leydig hücre sayısı, testesteron seviyesi, total germ hücre sayısı ve sertoli hücre matürasyonun olaya eşlik ettiği rapor edilmiştir. Hormon seviyesinin 4. dönüm noktası için enaz dramatik olduğu dökümente edilmiştir.

Normal Germ Hücre Sayısı: Germ hücre sayısı; genellikle seminifer tübüllerin histolojik kesitlerinin her cross kesitindeki germ hücre sayısı olarak kabul edilir. Bunun ifadesi de germ cell/tübül(GC/T)'dür. Normal olarak doğumda 4 GC/T vardır.

Matürasyonel basamak sonrası yaşamın 30. ile 60. günlerinde germ hücre sayısı gittikçe düşer, yaşamın 2. yılında 1,5 GC/T'nin altına gelmiştir, 4. yıla doğru yavaşça 2,5 GC/T'ye yükselir. Hayatın 5. yılının sonrasında hafifçe düşer ve 9. yaş civarında yavaşça tekrar 4 GC/T'ye yükselir. 9. yaş sonrasında ise puberte ile ilgili olarak dik bir yükseliş gösterir. Geniş bir standart sapma bütün yaşlarda görülebilir.

Kriptorşidizmde anormal germ hücre gelişimi: Kriptorşidili testisler normal gelişimsel dönüm noktalarına ve germ hücre sayısına ulaşmayı başaramamaktadırlar. İlk iki dönüm noktası hakkında az şey bilinmektedir. İlk dökümante edilen histopatoloji intrauterin hayatın son haftalarındaki leydig hücre sayısının azalmasıdır. 3. dönüm noktası yani postnatal hayatın 30. ile 60. günler arası anormaldir. Fetal leydig hücrede azlık vardır. Fetal germ hücre havuzunun adult germ hücre havuzuna transformasyonu gecikmiş ve defektlidir. Normal sayıdaki adult koyu spermatogoniaya belki asla ulaşılamaz.

4. dönüm noktasında geçici primer spermatosit görünümü kriptorşidlerde başarılamaz. Pubertede 5. dönüm noktasında juvenilin adult leydig hücresine transformasyonu defektlidir. Adult koyu spermatogonia sayısı az kalır ve spermatogenezis sıklıkla gecikmiş ve tamamlanmamıştır.

Kriptorşidizmde germ hücre sayısının azalması: Kriptorşidililerdeki GC/T doğum-

da normal veya ilk birkaç ay yükselmiştir (4 veya daha yüksek GC/T). Sonra çok daha fazla olarak normal olanlara göre düşer. Hayatın 1. yılının sonuna doğru 0,5 GC/T'ye düşer. GC/T seviyesi 5. yıldaki seviyeye ve puberte öncesi periyoddaki GC/T seviyesine ulaşamaz. 2. yıldan 9. yıla kadar germ hücre sayısı 0,5 GC/T'de kalır. Pubertede germ hücre sayısının artması normale göre yavaştır. Ve sıklıkla tümünde artış başarılamaz. Normale göre GC/T'nin standart sapmaları çok geniştir.

GC/T ve Fertilite: Kriptorşidililerde yapılan puberte öncesi biopsi ile germ hücre anormalliğinin derecesi bu hastalığın erken erişkinlik çağındaki spermiogram kalitesinin belirleyicisi midir? Belli ki; bunu hem puberte öncesi biopsi hem de 10-20 yıl sonra aynı hastadan alınacak spermiogramın karşılaştıralması çözebilir, ancak bunun zorluğu kabul edilmelidir. Bu yüzden bilgilerimiz bu konuda biraz sınırlıdır. Hadziselimoviç, Herzog ve Basel (İsviçre)'deki meslaktaşları değişik yıllardaki bilgileri biraraya getirmişlerdir. Onların ilk raporları göstermektedirki 0,2 GC/T veya daha az olan kriptorşidili çocukların erişkinlik çağında zayıf bir spermiograma sahip olduğudur. Cortes ve Thorup Kopenhagta benzer sonuçlar bulmuşlardır. Ancak bu çalışmalar ve diğerleri az sayıda hasta grubuyla yapılmıştır. Yeni kanıtların fazlalığı göstermektidirki 0,2-0,1 GC/T'nin altında olan değerlerde erken erişkin çağ spermiogram kalitesinin azalmakta olduğu görülmektedir. Bu yüzden fertilite azalması olmaktadır. Yapılmış çalışmaların az olması, zaman hakkında birbiriyle çatışan çalışmalar ve puberte öncesi germ hücre sayısı gelişimi ile erişkin spermiogram kalitesi gibi birtakım değişik faktörlerin fertilite üzerine etkilerinin devam eden çalışmalara ihtiyacı vardır.

ÖZET: Puberte öncesi kriptorşidili testislerde germ hücre maturasyonu ve sayısı anormal olduğu iyi bir şekilde belgelenmiş ve tartışma olmaktan çıkmıştır. Erken bilgiler önermektedirki GC/T'nin 0,2 veya 0,1'in altına düşmesi zayıf spermiogramla korelasyon göstermektedir. Erişkinlikte fertiliteyi azalttığı kabul edilmektedir. Testiküler biopsi değerlerinin ilerki fertilitede önceden bildirici niteliklerinin daha iyi belirlenmesi gerekmektedir. Bu yüzden daha ileri çalışmalar gerekmektedir

Geçmişte Kriptorşidiler Arasında Fertilite ve Subfertilite
MICHAEL T.COUGHLIN, PhD
Pittsburg University

Giriş: Kriptorşidizm erkeklerin seksüel gelişimindeki en ortak anormallik olup doğumda oranı % 4 civarındadır. İlk 3 ayda bu oran % 1-% 1,5'a düşmektedir. Yaklaşık % 85 unilateral, % 15 bilateraldir. Kriptorşidizmin negatif sonuçları olarak karşımıza çıkan yükselen insidanstaki testiküler ca'lar ve infertilitedir. Burda kriptorşidizm sonrası fertilite tartışılacaktır. Fertilite babalık ve semen analizi ile değerlendirilir. Babalık, ölçüm sonuçlarının çoğundan geri kalmaktadır. Bu da birçok kişinin normal sperm sayılarına sahip olmamalarına rağmen baba olmalarına olanak verir. Örneğin oligospermiklerin % 14'ünün normal fertiliteye sahip olması gibidir. Bu yüzden semen analizi yegane olarak fertiliteyi etkileyen dayanak olarak kabul edilmez.

Bilateral kriptorşidizm sonrası Fertilite: % 50'ye yakın bilateral kriptorşidli kişi infertildir. Birçok çalışmada birbirine yakın infertilite oranları elde edilmiştir. Oysa normal kişilerde infertilite oranı % 6 civarındadır. Bilateral kriptorşidililerde bu oran 6 kat artmıştır. Kısaca söylenebilir ki, bilateral kriptorşidili doğanlarda babalık büyük oranda azalmıştır.

Unilateral kriptorşidizm sonrası Fertilite: Bilgiler unilateral kriptorşidizm sonrası fertilite hakkında az istikrarlıdır. Atkinson tarafından yapılan çalışmada unilateral kriptorşidili kişilerin % 76'sının fertil olduğu bulunmuştur. İngiltere ve Galler'de yapılan çalışmada, 45 yaş altı evlenmiş normal erkeklerde fertilite oranı % 74 bulunmuştur. Buna bağlı olarak unilateral kriptorşidili kişilerin normal fertiliteye sahip olduğunu düşünmüştür. En geniş cohort çalışması ise Lee ve meslektaşları tarafından tarihe geçmiştir. Bu çalışmada babalık teşebbüsünde bulunan unilateral kriptorşidili adamların % 89,5'u başarılı olmuştur, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bunlarda % 94,6 olmuştur. Unilaterallerde buna bağlı olarak infertilite % 10,5 olurken, kontrol grubunda % 5,4 olmuştur. Unilateral kriptorşidilerdeki bu oran normal populasyondaki % 10,1 infertilite oranı ile karşılaştırdığında ne kadar benzer oldukları görülmektedir. Bu çalışmaya istinaden unilateral kriptorşidililerdeki fertilite oranı genel populasyonla yaklaşık aynı orana sahip oldukları üzerinde uzlaşılırsa, unilateral kriptorşidilerde fertilitenin güçlü bir şekilde etkilenmediği ortaya çıkmaktadır.

Subfertilite ile kriptorşidizm: Bir başka metot, kriptorşidililerde fertilite üzerine görüşünün kullanılmasıdır; bu da subfertilite olarak değerlendirilmiştir. Subfertilite konsepsiyon için zamanın uzaması olarak tanımlanmıştır ve genel populasyonda konsepsiyon için beklenen zamana bakılarak incelenmiştir. Bu ölçüt çalışma grubu için döllenme (aylık konsepsiyon ihtimali) tahminini vermektedir. Bu teknik bayan fertilite çalışmaları için önerilmiş fakat büyük sıklıkla erkek fertilite ölçümleri için kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda bilateral kriptorşidilerde konsepsiyon için beklenen zaman unilateral ve kontrol grubuna göre çok daha uzun çıkmıştır. Unilateral ve kontrol grubu arasında çok fazla bir farkın olmadığı görülmüştür. Değişik ölçütler kullanılarak bilateral kriptorşidililerde fertilitenin azaldığı fakat unilateral kriptorşidililerde bunun olmadığı sonucu çıkmıştır.

Sonuçlar: Babalığı fertilitenin bir öngörüsü olarak düşündüğümüzde bilateral ile unilateral kriptorşidililerde farklı bir resim ile karşılaşırız. Bulduklarımız göstermektedir ki, unilateral kriptorşidililerde ve genel populasyonla karşılaştırdığımızda, bilateral kriptorşidililerde büyük fertilite düşüşleri olmaktadır. Gebelik oluşumu için geçen zaman gözönünde tutulursa bilateral kriptorşidililerde gebeliği bekleme süresi çok uzamakta ve bu yüzden bilaterallerde subfertilitede uzamaktadır. Unilateral kriptorşidililerde şimdi gördüğümüz resim ise farklı bulgular vermektedir. Küçük çalışmalar babalık açısından aradaki farkı göstermede yeterli olamamasına rağmen, Lee ve meslektaşları tarafından yapılan geniş çalışmada unilateral kriptorşidili kişilerde infertilite, kontrol grubuna önemli bir artış (yaklaşık 2 kat) göstermesine rağmen genel populasyona göre yakın bir değer almıştır. Eğer babalık unilateral kriptorşidililerde azalıyorsa, bu şiddetli bir düşüş değildir diyebiliriz. Birçok unilateral grup bu karışıklıktan etkilenmemekte, sadece ufak bir kısmında testislerdeki defekte bağlı olarak fertilitenin etkilendiğidir.

Orşidopeksi: Cerrahi teknikler sonradan ortaya çıkan fertiliteyi etkiler mi?
MARK F.BELLINGER,MD
Pittsburg University

Giriş: Kriptorşidizm ile infertilite arasındaki ilişki dökümante edilmesine rağmen fertilitenin azalmasına neden olan faktörlerin orşidopeksi sonrası araştırılması gerekir. Cerrah tarafından testislerin lokalizasyonu, unilateral ve bilateral olup olmadığı gibi önemli faktörlerin kontrol edilmesi gerekir. İyi bir tedavinin olabilmesi için cerrahinin zamanı ve cerrahi tekniğin etkinliğine azami dikkat edilmelidir.

Orşidopeksinin teknik yönü: Cerrahi literatüre göre orşidopeksinin teknik yönünün içermesi gerekenler, testis ile kord yapısının korunması ve testisin, skrotumun gerekli bölümünde belirli gergin bir durumda olma-

sına izin verilmesidir. Bu teknik noktalar standart pediatrik orşidopeksinin bir bölümü haline gelmiştir. Artı olarak birçok pediatrik ürolojik cerrahın kasık ve skrotumda Langer çizgisini takip eden insizyonları kozmetik olarak yüz güldürücü sonuçlar vermiştir. Orşidopeksideki önemli teknik noktalardan biri de birçok literatürde göz ardı edilmesine rağmen, testisin skrotal fiksasyonu sırasında, operatif direkt travmalardan korunmasıdır.

Erkeklerdeki parankimal testiküler sütür sonrası testiküler yaralanma kanıtları: Pittsburg çocuk hastanesinde erkek fertilitesi üzerine 387 kriptorşidili hasta üzerinde çalışma yapmışlar. Bu hastaların kimisi evli veya uzun dönem (1 yıldan fazla) bir kadınla beraber yaşamış ve kimisi de çocuk sahibi olmuş veya 1 yıldan fazla konsepsiyon için çaba sarf etmiş olanlarmış. Fertil ve infertillerde tedaviyle ilgili olarak ve yaşam şekillerindeki faktörlerin analizi ile karşılaştırılması yapılmaya çalışılmıştır. Bu faktörlerin içerdiği; bilateral kriptorşidizm, konsepsiyon problemi olan partner, transparenkimal testis sütürü (orşidopeksi sırasında), marihuana ve ilaç kullanımı, askeri servis, evlilik, çocuk düşürme, yarış, sigara içimi, operasyon öncesi hormon terapisi, varikosel ve orşidopeksi sırasında testis biopsisi olup olmadığıdır. Fertil ve infertiller arasında bu faktörler önemli derecede farklılıklar göstermektedir, bu da analizi zorlaştırmaktadır. İnfertilitenin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında rölatif risk oranı, orşidopekside transparankimal sütür atılanlarda 7,6 kat, bilateral orşidopeksi yapılanlarda 5,5 kat, varikoseli olanda 4,7 kat, operasyon öncesi hormon terapisi alanda 3,7 kat fazla olduğu görülmüştür. Bu koşulların ışığında orşidopekside standart tekniğin içerdiği transparenkimal sütürün testisin skrotuma fixe edilmesinde yeri olduğu, ancak sonradan ortaya çıkan fertilite üzerindeki etkisinin de gözardı edilmemesi gerektiğidir. Karşıt olarak, bizim laboratuar tecrübelerimizin klinik buluşların desteklenmesinde kanıt olduğuna inanıyoruz.

Hayvanlardaki sütür tiplerinin testiküler yaralanmayla ilgisinin kanıtı: Farelerde yaptığımız orşidopekside absorbe edilen (kromik) veya absorbe edilmeyen (naylon) sütür ile sütür fiksasyonu olmadan dartos kese tekniğini kullandık. Kromik sütürle fikse edilen testis, çevre skrotal dokulara zayıf bağlılık göstermiş olup, ciddi inflamatuar değişikler testis parankimasında oluşmuştur. Naylon sütürlü testisler, sütürlü olan tarafından fikse edilmiş ve çok daha az inflamatuar değişiklikler göstermiştir. Testislerin dartos kesesine yerleştirilmesi minimal histolojik bulgular ve optimal skrotal fiksasyonun olduğunu göstermiştir.Biz inanıyoruzki bu bulduklarımız insan testisi içinde uygun kabul edilebilir. Transparankimal sütür yerindeki praktislerle testisin skrotal bölgeye tam oturmasının, iskemik basınç nekrozu ve inflamatuar hasar gibi risklerin ortadan kaldıralması için çalışılmalıdır. Sütürlerin testis- kan bariyerini bozup antisperm antikor (ASA) oluşmasına katkıda bulunup bulunmadığı ve bununda ipsilateral ve/veya kontralateral orşiopati sonucu olup olmadığı halen tartışma konusudur. Daha ileri çalışmalar bu konseptin doğrulanmasında veya çürütülmesinde gereklidir.

ÖZET: Orşidopeksi ürolojistlerin önemli bir donanımı olup, erken cerrahi sonradan ortaya çıkan fertilitenin gelişmesi için faktördür. Zıt olarak belkide orşidopeksi elimizdeki bir araç olup eğer uygun sunulmazsa testiküler hasara ve fertilite potansiyelinin düşmesine neden olur. Çocuklara ve erişkinlere yapılan orşidopeksinin uzun dönem değerlendirilmesiyle kriptorşidizm hakkında daha fazla bilgi ve daha iyi yönetim bulgularını elde etmekteyiz.

Laparoskopi ve palpe edilemeyen testisli çocuklarda fertilite

STEVEN G.DOCIMO, MD
John's Hopkins University

Giriş: Laparoskopi 20 yıldan fazladır yerine inmemiş testislerin saptanmasında diagnostik prosedür seçeneği olmaya ve orşidopeksi için cerrahi planlamanın yapılmasına izin vermeye devam etmektedir. Çok daha yakında terapötik laparoskopi yüksek yerine inmemiş testislerin, intact spermatik damarların ve spermatik damarların kliplenmesine izin verecektir. Laporoskopi aşağı inmeyen testislerin yönetiminde temiz bir etkiye sahipken buna rağmen fertilite üzerine etkisi hala bir spekülasyondur.

Laparoskopinin fertilite üzerine etkileri: Bir histe, laparoskopinin fertilite üzerine etkili bir potansiyel olduğu ancak testislere laparoskopik yaklaşımında spermatogenizisi örseleyici etkisinin olduğudur. Laparoskopinin spermatogenezis üzerine etkisini ölçmek imkansız gibidir. Buna rağmen laparoskopi ile erken çocukluk döneminde yapılan orşidopeksinin beraber kullanımıyla spermatogenezisi yükselttiği görülür. Eğer orşidopeksi spermatogenezisi ilerletiyorsa burada ufak bir şüphe vardırki buda bu potansiyelin erken çocukluk döneminde en yüksek olmasıdır. Aynı zamanda hormonal terapinin eklenmesi spermatogenezis üzerine uzun dönem yararlı bir etki olarak görülmektedir, bu makale ise sadece cerrahi terapiyle ilgilidir. Cerrahinin fertilite üzerine etkisinin düzenlenmesi için bazı olayların gerçekleşmesi gerekir. Bunlar 1. olarak aşağı inmemiş testislerin tespitinin yapılması gerekir ki buna göre göre tedavi yapılabilsin. 2. olarak testisler başarılı bir şekilde skrotal bölgeye yerleştirilirken vaskülaritenin sağlanması, spermatikduktal çerçeveye zarar verilmemesi, atrofinin gelişmemesi gerektiğidir. Artı olarak bu belli kriterlerden başka,anatomik ve vasküler çevrenin spesifik durumlarına dikkat edilmelidir. Bunların zayıfta olsa hücre popülasyonunun üzerine bir etkisinin olması da olasıdır. Literatürdeki birçok kanıt diagnostik laparoskopinin intraabdominal testis tespitinde ultrasound, CT tarama ve MR görüntülemeden üstün olduğunu göstermektedir. Laparoskopinin, açık cerrahiden üstün olan tarafının ölçülmesi ise zordur çünkü herikisi de literatürde "altın standart" olarak ele alınmaktadır.

Birçok laparoskopistin kendi tecrübelerinde bir takım hasta vakalarında yapılan açık eksplorasyonda kaçırılan intraabdominal testisler laparoskopi ile bulunmuştur. Aynı zamanda buna zıt vakalarda vardır ama daha az sıklıktadır.

Spermatik vaskülaritenin görüntülenmesi-Uygun tekniklerin çoğaltılması

Orşidopekside kullanılan tekniklerin yüksek testisleri saptamada doğruluğunu sorgulamada değişik teknikler kullanılmış olup belki de hiçbiri Fowler-Stephens yaklaşımı kadar değerli olmamıştır. Bu tip yaklaşım ile spermatik damarların ayrılması rahatlıkla oluyordu. Zor orşidopeksilerde bu yaklaşım ile spermatik vaskülaritenin kesin anatomik bilgisine dayanılarak yararlı girişimler yapılabiliyordur. Aynı zamanda diagnostik laparoskopik tekniklerin bir diğer avantajıda geniş bir insizyon yapmadan spermatik damarların ayrışmasının görünümünü verebilmesidir. Cerrahi yaklaşımdaki yetenekte orşidopeksinin yararı üzerine özel bir etkiye sahiptir.

Yukarı ön planlama Fowler Stephens yaklaşımının başarısı için değerli bir öneme sahiptir, orşidopeksinin tarihsel meta analizlerinin sonuçları önermektedir ki; başarı spermatik vasküler ligasyonundan geri durmakla artırılabilir .

Birtakım serilerde gösterilmiştir ki; intraabdominal testislerin çoğunluğu spermatik damarları kurban etmeden skrotuma nakledilmiştir. Dürüstlük içinde doğru olan bir başka şeyde, laparoskopik 2 evre Fowler Stephens orşidopeksisinin daha fazla başarı oranına sahip olduğu tarihsel gerçeğidir. Burada açık kalan bir soru olmaktadır buda başarılı bir orşidopeksi için spermatik damarların muhafaza edilmesinin yeterli olup

olmadığıdır? Belki de testiküler atrofiden geri durmak yeterli değildir. Acaba atrofiye olmamış skrotum içindeki testis, vasal arteryel akımla, sperm üretiminde,intakt spermatik kanla beslenen testise benzeyecek midir? Bu soru belkide insanlarda hiç cevaplanamayacaktır; nedeni de insan doğasındaki seleksiyon yüzündendir. Fakat hayvanlarda spermatik damarların ayrılmasıyla ipsilateral testislerin germinal epitelinin sağlığının artmasına etki ettiği kanıtlanmıştır. Eğer bu önemliyse, laparoskopik orşidopeksi ile korunan spermatik damarların fertilite avantajını sağladığını kabul edebiliriz. Duktal yapılara zarar veren cerrahi yaklaşımlar orşidopeksiye gidecek olan testislerde fertilite katkısının önüne geçmektedir. Bu tartışmayı destekleyecek data olmamasına rağmen benim önerim laparoskopik orşidopeksi sırasında oluşacak duktal yaralanmalar açık orşidopeksi sırasında olanlardan daha az olasılıktadır.

Spekulasyon: Önerilmektedir ki yüksek inmemiş testislere laparoskopik yaklaşımın fertilite yararına en iyi olduğu spekülasyonudur. Geniş bir populasyon üzerinde avantajlar yukarıda sıralanmış olup, ufak bir etkinin olması umut edilmiştir, tabi varsa. Tek olan hastalarda buna rağmen atrofi ile atrofi olmamış, intakt ile bölünmüş spermatik damarlar, korunmuş veya travmaya uğramış vas deferensler ile kaybolmasına rağmen tespit edilen testislerdeki farklar yüzünden bazılarına spermatogenezis için katkıda bulunabilinirken bazılarında ise hiçbir şansımız yoktur.

İnhibin B: Kriptorşidizmli çocuk ve infantlarda spermatojenik bozulma için kabul edilebilir indikatör

FRANCIS X.SCHNECK, MD
Pittsburg University

Geçmiş: Robert E. Gross tarafından 1953 yılında yazılan "The surgery of infancy and childhood" klasik notlarında, puberte öncesi yıllarda testisin skrotum içine konmasının çok az veya hiç avantaj getirmediği söylenmekteydi. Genel olarak 10, 11 yaşlarında hala skrotuma ulaşmamış testislere uygun tedavi verilerek başarıya ulaşılmaya çalışılmıştır. Bu paradigmaya son 20 yıla kadar sadık kalınmış olup bu yönetim filozofisi gerçekten yaşatılmıştır. Yaklaşık olarak 50 yıl sonra standart bakım; testisin skrotuma 1 yaş civarında alınması olup bunun histopatolojik kanıtlarının birçok vakada gösterilmesini kabul etmekteyiz; çünkü seminifer tübül bütünlüğünün erken zamanlarda oluşmakta olduğunu görmekteyiz. Son zamanlarda bu görüş tartışmalara yol açmıştır ve bizim görüşümüze göre erken doğrulanan kriptorşidizm ile fertilite üzerine en muhtemel neticenin sağlanması iken, neticenin tedavi edilmeden bırakılan testislerde hiçbir farklılığa sahip olmadığı üzerinedir. Kriptorşidizm başlıca problemlerden biri olup cevaplardan çok soruların olduğu bir örnektir.

Birçok insan tarafından 2 gerçek kabul edilmektedir. **1-** Kriptorşidizmli çocukların bir bölümü bir tek veya birtakım faktörlerin kombinasyonu ile infertil olacaktır. Bunlar çocuğun yaşı, cerrahi için testisin lokalizasyonu, unilateral veya bilateral olması vb gibidir. **2-** Kriptorşidizmli çocukların hangisinin infertil olduğunu önceden bildirmek zordur. Bu problemde huzur kaçırıcı ve tartışmalara yol açan şey çocukluk çağında unilateral kriptorşidizmin infertiliteye yol açma olayıdır. Bu da gösteriyor ki, normal inen testiste çok daha fazla global testis disfonksiyonu meydana gelmektedir ya da her iki bölgede bozulma olmakta veya anormal bir biyolojik çevre oluşmaktadır. Bu arada kriptorşidli testisin direkt veya indirekt şekilde normal testisi etkileyip etkilemediği sorusu akla gelmekte. Davranışlar göstermiştir ki, testisin fertilite potansiyeline ve korunmasına etkiyen diğer faktörlerin olduğudur. Buna rağmen çocukluk çağındaki seminifer tübül hakkında bilgi veren çok az prognostik faktör vardır, non invazif testlerimiz ise gelecekteki spermatojenik disfonksiyon hakkında kesin bilgi verebilecek düzeyde değildirler.

Kriptorşidili testislerin histopatolojisi: Kriptorşidili testislerin histopatolojisi çok iyi tanımlanmıştır. Huff, hem unilateral kriptorşidli 1 ile 13 yaş arası çocuklarda gonosit maturasyonundaki defekti, hem de hayatın ilk yılında erken zamanlardaki germ hücre azalması dökümante etmiştir. İlgi uyandıran bir başka şeyde benzer bulguların karşı taraf inen testiste saptanmasıydı. Hadziselimoviç'in yakın çalışmalarında puberte öncesi germ hücre sayısı, puberte sonrası sperm sayısı ile korelasyon gösteriyor. Bütün raporlar 2 yaş öncesi anormal spermatogenesis olduğunun histopatolojik kanıtlarını gösteriyor. Diğer parametreler ise testiküler yaralanmalar, testisin orşidopeksi sırasındaki görüntüsüdür. Gonadotropin ve gonadal hormon konsantrasyonu adultlarda testiküler disfonksiyon ile korelasyon gösterirken ne yazık ki infantlarda ve erken çocukluk döneminde rölatif pituiter hareketsizlik nedeniyle testiküler maturasyon ve patoloji hakkında kesin bilgi verememektedir. Direkt olarak seminifer tübül fonksiyonu hakkında ölçülebilecek bir hormon, teşhis ve çocuklardaki şu durumlarda; varikosel, intersex durumu, travmatik yaralanma, spermatik kord torsiyonu, Prune Belly sendromu ile kriptorşidizmde kullanılabilir.

Hipotalamik-hipofiz-testiküler eksen: Testisleri regüle eden primer hormonlar LH ile FSH'tır. İki hormon da ön hipofizdeki bazofilik hücreler tarafından yapılır. FSH'ın primer etki alanı seminifer tübüllerin epitelidir. Gonadotropin regülasyonu ise hipotalamustan salgılanan LHRH tarafından yapılır. Plazma FSH seviyesi kriptorşidizmli adamların testiküler patolojisine bağlı olarak sıklıkla artar. FSH Sertoli hücrelerine stimule ederek spermatogeneziste önemli bir rol oynar. Bu yüzden infertil adamların değerlendirilmesinde kliniksel en önemli endokrin marker'dır. Buna rağmen FSH, LH ve testosteron seviyesi; çocuklardaki testiküler patolojiyi kesin olarak yansıtmaz.Yeni kanıtlar önermektedir ki, İnhibin B infertil adamlardaki spermatogenezisi değerlendirmede en uygun endokrin parametredir. Bizler de İnhibin B'nin çocuklardaki seminifer tübül harabiyetini göstermede uygun bir indikatör olup olmadığını araştırmaktayız.

İnhibin B: Bir glikoprotein olup yapısal olarak antimullerian hormon ile ilişkilidir. 1985 yılında arıtılmıştır. 1932 yılında Mccullagh tarafından FSH'ı inhibe ettiği için bu isim verilmiştir. İnhibin B testislerdeki sertoli hücrelerinden, plasenta ve yumurtalıkların granuloza hücrelerinden üretilir. İki disülfit bağı içerir. İnhibin B alfa ve beta subunitleri içerir. İnhibin B, FSH salgılanmasının kapalı-loop negatif feedback mekanizma ile önemli bir regülatörüdür. Kriptorşidililerde İnhibin B seviyesinin düşmesiyle FSH seviyesinin yükseldiği görülmüş olup bunun da spermatogenezisi ve infertiliteyi etkilediği düşünülmüştür. Bunun da sertoli hücre fonksiyonu ve seminifer tübül için bir marker olarak kullanılabileceğidir. Yakın zamanlarda kriptorşidizm nedeniyle orşidopeksiye gitmiş yaklaşık 100 çocuktaki testiküler patolojiyi incelediğimizde, kontrol grubuna göre çok düşük İnhibin B seviyesi ile karşılaştık. Bu durum özellikle 13 ile 36 ay grubu yaş çocuklarında meydana gelmişti. Resmi çalışmalar bu aradaki ilişkiyi halen yansıtmasa da bu ve gelecek zamandaki çalışmalar İnhibin B ile infantlardaki ve çocuklardaki testiküler anormallikler arasındaki ilişkiyi keşfetmek için devam edecektir.

Op. Dr. A. İsmet Hazar
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uroloji Kliniği

İnsan somatik hücre nükleusunun transferi (Clonning-SCNT)

Amerikan Fertilite Birliği Etik Komite Raporu Birmingham, Alabama

1997 yılında kopya koyun Dolly'nin doğumunun bildirilmesinden itibaren iki yıl içerisinde farklı araştırma grupları somatik hücreler kullanarak fare ve inek klonladıklarını bildirmişlerdir. Dolly'nin üretilmesinde kullanılan klonlama tekniğinde erişkin dişi koyun memesinden elde edilen somatik hücrenin nukleusu, nukleusu alınmış koyun oocytine transfer edilip hücreler dölü oluşturmak üzere elektrofüzyon yoluyla birleştirilmiştir. Reprodüktif SCNT işlemi farklı türler üzerine yapılan araştırmalarda değişik metodların kullanımı ileriye yönelik gelişmeler sağlamaktadır.

Reprodüktif SCNT kullanımıyla insanoğlunun üretilme ihtimali kanun koyucu, akademisyen, dini lider, ulusal ve uluslararası acentalar, profesyonel dernekler arasında kapsamlı tartışmaların doğmasına neden olmuştur. İnsan üzerinde reprodüktif SCNT'nin yapılıp yapılmayacağı güvenlik ve etkinlik prosedürü, kanunsal regülasyonun varlığı veya yokluğu, üretim hakları, insan klonlamaya karşı gönüllü moratoryuma bağlılık, tüketici ilgisi, yoğun ve geniş etik amaçlar gibi faktörlere geniş ölçüde bağımlıdır.

Laboratuar hayvanlarında reprodüktif SCNT uygulamalarında çok sayıdaki girişim relatif olarak az doğumla sonuçlanmıştır. Bu durum inek yavrularında oluşan zararlı yan etkilerle bağlantılı olup aynı zamanda yüksek fetal ve neonatal ölüm oranları göstermektedir.

Günümüzde fetal ve neonatal güvenlik hakkındaki sorunlar, reprodüktif SCNT uygulamasını insanlar için etik kılmamaktadır. Hayvan klonlamasındaki ilerlemeler göstermiştir ki, reprodüktif SCNT'nin insanlardaki uygulamasında güvenlik sorunları geçiçi bariyer oluşturuyor. Bunun ötesinde, araştırıcılar, SCNT'yi organ ya da doku transplantasyonuna ihtiyacı olan insanlar için emriyonik stemcell kullanma olarak düşünmektedirler.

Etik Olmayan Açıdan Reprodüktif SCNT

Bir açıdan reprodüktif SCNT, tüm durumlarda etik olmayan bir işlem olarak sayılmaktadır. Bu inanç ABD'de ve birçok ülkede kısıtlayıcı kanunların yayılmasına katkıda bulunmuştur. Bu görüş açısına göre yapılan işlem gelenek ve değer yargılarını bütünüyle çiğniyordu. Naturel yol veya yardımcı üreme teknikleriyle çocuk iki ayrı genin karışımıyla oluşurken SCNT de çocuk aseksüel bir prosedürle yaratılmakta ve bilinen bir genom oluşturulmaktaydı. Bu betimleme ışığında reprodüktif SCNT güncel olarak replikasyonun bir formu olarak görünmektedir ve her bireyin genetik farklılıklarını değersizleştirmektedir. Ayrıca çocuk deneye bağlı maruz kalacağı riskler açısından karar verme durumunda olmadığından etik kurallara uymamaktadır. Bu tabloyu onaylayan çevreler bu işlemin gayri ahlaki olduğunu ve hiçbir durumda reprodüktif SCNT'nin savunulamayacağını belirtmektedirler.

Etik Açıdan Reprodüktif SCNT

Diğer bir görüş SCNT'nin medikal bazı durumlarda güvenli bir biçimde kullanımını savunmaktadır. Bu açıdan reprodüktif SCNT diğer yardımcı üreme tekniklerinden bir derecede ayrılmakta ve iki grup hastada uygulanabileceği savunulmaktadır. Birincisi, diğer tedavi seçenekleriyle tedavi edilemeyen infertil çifler ikincisi ise, ciddi genetik hastalıkları çocuklarına geçirme riski taşıyan çiftlerdir .

İnfertil çift vakalarında, bir ya da her iki çiftin gamet oluşturamadığı durumlarda uygulanabilir. Eğer erkek partner spermatozoa üretemiyorsa, reprodüktif SCNT ile somatik hücrelerinden genetik olarak kendisine bağlı çocuk elde etmesi sağlanabilir. Eğer dişi partner yumurta üretemiyorsa somatik hücrelerinden elde edilen nükleer DNA'sı donör oositine transferiyle çocukla genetik bağlantısı sağlanmış olur. Böylece infertil çiftlere genetik olarak kendileriyle bağlantılı çocuk sahibi olma olanağı sağlanmaktadır ve biyolojik iştirakin ötesinde çiftler arasındaki duygusal bağlılıkta artmaktadır.

Genetik riskli çift vakalarında SCNT ile ciddi genetik hastalıkların kuşaklara aktarılması önlenebilir. Çiftler O.R. geçişli hastalıklar taşıyorsa bir partnerin hücreleri gebelik için kullanılabilir. O.D. hastalık taşıyorsa etkilenmemiş partnerin somatik hücreleri kullanılabilir.

Etik Açıdan Kuşkulu Reprodüktif SCNT

Çocuk Üzerine Etkisi

Eğer reprodüktif SCNT kullanılabilir olsaydı, çocuk üzerine etkisi muhtemelen aile dinamiklerine bağlı olarak değişiklik gösterecekti. Hatta pozitif yönde muhteşem bir genoma sahip çocuk ebeveyn arasında mutluluk vesileleri dahi yaratabilir. Her ne kadar çocuk ailesinin nükleer DNA'sını taşısa da kendisi bir bireydir. Kendisine özgü bir gestasyon ve eğitim geçirecektir. Ayrıca özel bir rahim ortamında yetişecek ve oosit donöründen mitokondriyal DNA alacaktır. Eğer sağlıklı yetişkinler somatik hücre donörüyse, prematür yaşlanma gibi beklenmeyen etkilere rağmen sağlıklı çocuk oluşacaktır. Çocuk üzerine bir çok zararlı etki sorun olarak çözüm beklemektedir.

Çiftler ve Aile Üzerine Etkisi

İnfertilite veya genetik risk nedeniyle uzun bir süreden beri beklenilen bir bebeğin doğuşunun aile üzerinde pozitif bir etki yaratması muhtemeldir. Çocuğun doğumu genomonu paylaştığı partner için üstünlük duygusu oluştururken paylaşmadığı partner üzerinde yetersizlik duygusuna neden olabilecektir. Çocukla genetik bağlantısı olmayan partnerlerde soruna neden olabilir. Reprodüktif SCNT, çocuk üzerindeki özel haklar ve ileride olabilecek boşanmaların sorumluluğu hakkında soruları artırmaktadır. Bu durum kısıtlamaları ve yasal düzenlemeleri gerektirmektedir. Evli olmayan kişilerin aile ilişkisi olmadan çocuk sahibi olma istekleri ebeveyn ilişkisinde erozyona sebep olabilecektir.

Toplum Üzerine Etki

Eğer SCNT infertil ya da genetik risk taşıyan çiftlerde sınırlı kalsaydı sık olmayarak uygulanabilir ve çok az sosyal etkisi olurdu. Diğer infertilite tedavi formlarındaki ilerlemeler yoğun ve pahalı çalışmalara talebi azaltmaktadır. Diğer yandan SCNT'nin doğal olmayan nedenler haricinde kullanılmayacağına ilişkin bir garanti de yoktur. Sıklıkla belirtilen kaygı, ebeveynlerin somatik hücre donörlerini örnek alabilecek özellikleri temelinde araştırmaya girecekleri ve potansiyel donörlerin ise yüksek kaliteli genom kaynağı olarak kendilerine pazarlayabilecekleridir. Üstün gen kaynağından yaratılan bireyler, eşit kapasitede olacaklarından birey olarak değerlerinde bir azalmaya neden olacaktır. Bunun ötesinde genetik farklılığın ortadan kalkması değişen çevre şartlarının insanların adaptasyonunu bozacaktır.

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

Genitoüriner anomalilerle doğan hastalarda fertilite durumu

C. R. J. Woodhouse
J Urol 165:2354-2360, 2001

Uzun yıllardır genitoüriner sistemin major kongenital anomalilerinin bir kısmının infertiliteye sebep olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda üreme teknolojisindeki gelişmelerle infertilite tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Erkeklerdeki sorun sperm üretiminde veya seksüel ilişki ile spermlerin servikse ulaştırılmasında iken, kadınlarda ovarian yetmezlik, uterus veya vajenin yetersizliğindedir. Bu makalede sık görülen genitoüriner anomalilerle doğmuş olan çocukların erişkin dönemlerindeki fertilite durumları irdelenmiştir.

İnmemiş Testis: Çocukluğunda orşiopeksi geçirenlerin daha sonra fertil olabilme oranları unilaterallerde % 66 ile % 87, bilateral-lerde ise % 33 ile % 60 arasında verilmektedir. İnmemiş testislerde germinal fonksiyon yetersizliği yanısıra, % 43 olguda epididim anomalileri ve epididimin testise yapışma anomalileri mevcuttur. Bu nedenle infertilite, germinal fonksiyon yetersizliği dışında obstrüksiyona da bağlıdır. Birkaç istisnai rapor dışında tedavi edilmemiş bilateral inmemiş testis olguları subfertildir. Puberteden sonra yapılan cerrahide fertilite oranı % 13.5 iken puberte öncesinde % 30 bulunmuştur. İki yaşından küçük çocukların testislerinin histolojik incelemelerinde seminifer tubulusların küçük olduğu, sellüler diferansiasyon olmadığı saptanmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalarda inmemiş testislerde yaşamın birinci yılında Leydig hücre sayısında azalma olduğu ve maturasyon gecikmesi olduğu bildirilmiştir. Adult dark spermatogoniaların yaşamın birinci yılında testiste mevcut olduğu ve 3. yılın sonuna kadar mayoz bölünmeye uğradığı da bilinmektedir. Tüm bu gerçekler dikkate alındığında orşiopeksinin yaşamın ilk yılı içerisinde yapılması önemle vurgulanmaktadır. Unilateral inmemiş testislerde fertilite normal popülasyona son derece yakın bulunmuştur. Retraktil testislerde ise normal testis volümü ve fertilite mevcuttur. Üreme teknolojisinin özellikle intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) gelişmesiyle erkek faktörlü infertilite olgularında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu durum infantlardaki cerrahi yaklaşımı etkilememiştir. Zira doğal yollardan baba olma laboratuvarda baba olmadan daha çok arzu edilen ve son derece ucuz bir yöntemdir.

Ekstrofi: Ekstrofili erkeklerde, erektil deformite varlığında vaginal penetrasyon zorluğu ve penisin küçük olduğu durumlarda semenin servikse yeterince ulaştırılamaması infertilite sebebidir. Çoğunlukla doğumda gonadlar normaldir. Ekstrofili çocukların çoğunda bulbospongioz ve prostatın sirküler kasları olmadığı için ejakülat yoktur veya damlama tarzındadır. Ayrıca tekrarlayan mesane boynu rekonstrüksiyonlarında vaz veya veziküla seminalislerin zarar görmesi olasıdır. Erken diversiyon yapılanların rekonstrüksiyon yapılanlardan daha iyi ejakülat yapma kabiliyetleri vardır. Literatür 1974'ten 1998'e kadar tarandığında çocuk isteyen ekstrofililerin hemen hemen yarısının spontan baba olduğu görülmektedir. Semenin az olduğu durumlarda semen toplanarak artifisiyel inseminasyon yapılabileceği gibi, eşin fertil peryodunda cinsel ilişki sonrası kadının sırt üstü yatıp kalçasının altına yastık koyarak 4 saat kadar beklemesiyle, sınırlı volümdeki semenin servikse iletilmesi sağlanabilir.

Bu yöntemlerin başarısızlık durumunda ise mastürbasyonla sağlanan spermle yada ejakülat yokluğunda epididim veya testisten sperm alınarak ICSI yapılabilir.

Ekstrofili kadınlardaki fertilite sorunu ise anatomiktir. İntroitus dardır ve hemen daima cerrahi genişletme gerektirir, ayrıca olguların % 50'den fazlasında uterus prolapsusu oluşur. Bu patolojiler düzeltildiğinde ekstrofili kadınlar çocuk sahibi olabilirler.

Meningomyelosel: Erkeklerde nörolojik defektin derecesine bağlı olarak erektil disfonksiyon (ED) mevcuttur. Seviye L3'ün altında ise seksüel fonksiyonlar normalken, Th10'un üzerindeki lezyonlarda sadece refleks ereksiyonlar vardır. İnfertilite testiküler yetmezlikten ziyade ED'dan dolayı transport bozukluğuna bağlıdır. Meningomyeloselli kadınlar fertil kabul edilir. Sorun nöral tüp defektinin genetik penetrasyonunun önlenmesindedir. Bu amaçla meningomyeloselli annelerin veya aynı hastalığı olan erkeklerle evli kadınların konsepsiyondan 3 ay önce başlanıp 1. trimestir boyunca sürdürülen proflaktik folik asit alması önerilmektedir. Ayrıca body mass indeksleri 29 kg/m^2'nin üzerinde olan annelerin de nöral tüp defektli çocuk doğurma riski 2 kat artmıştır. ED'un tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon veya azaltılmış doz sildenafil verilmektedir.

Prune Belly Sendromu (PBS): Bütün PBS'lu erkekler azoospermik olup biyopsilerinde sertoli cell only sendromu vardır. Ancak germ hücreli neoplazilerin bu hastalarda gösterilmesiyle yapılan araştırmalarda iki olgunun testislerinde sperm bulunmuştur. ICSI ile ikiz gebelik oluşmuş, normal bir kız ve multipl anomalili bir erkek çocuk doğmuştur. PBS'lularda fertilite şansı çok az olmasına rağmen bunlara erken orşiopeksi şansı verilmelidir.

Posterior Uretral Valv (PUV): PUV'lilerin % 40'ında ejakülasyon yetersizdir veya yoktur. Retrograd ejakülasyon oldukça nadirdir. PUV'lilerin yaklaşık yarısının semenlerinde pH 8.4 ile 9.2 arasında, viskozite artmış, likefaksiyon ve sperm motilitesi bozulmuştur.

Uterus Anomalileri: Bikornal, septalı veya az gelişmiş uterus olabilir. Çoğu asemptomatik olup menstrüasyonları normaldir. Gebelikte spontan düşük riski artar. Uterusun geniş kısmına embriyo transferi ile % 11-19 gebelik oranı bildirilmiştir.

Klinefelter Sendromu (KS): Normal popülasyondan 8 kat daha fazla karyotip anomalisi vardır. Hepsi azoospermiktir. Son zamanlara kadar bu hastaların tümü infertil kabul edilmekte iken, son zamanlarda bu hastaların ejakülatında sperm bulunabildiği ve ICSI ile bir tane başarılı gebelik olduğu bildirilmiştir.

Üreme teknolojisindeki bu baş döndürücü gelişmelere bakıldığında insanlarda, gelecekte infertilitenin tümüyle çözümlenebileceği hissi uyanmaktadır. Ancak genitoüriner anomalilerle başvuran hastalar, anomalileri yönünden değerlendirilirken ve tedavileri planlanırken fertilite durumları da ileriye dönük olarak hesaba katılmalıdır.

Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Aksoy
Yrd. Doç. Dr. İsa Özbey
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Sünnetin, cerrahi ve folklorik açıdan Anadolu'daki tarihi

Uz. Dr. Muammer Kendirci, Doç. Dr. Cengiz Miroğlu
Şişli Etfal Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

Tarihi çok eski dönemlere dayandırılabilen sünnet, penis prepisyumunun herhangi bir yöntemle kesilmesidir. İşlem basit olmasına karşın taşıdığı toplumsal-kültürel anlamlar ve ona eşlik eden kutlamalar açısından bakıldığında zenginlikleri de beraberinde taşımaktadır. Sünnet, yaygın olarak Müslüman ve Yahudi geleneğinin bir parçasıdır. Ancak bazı Afrika ve Amerika bölgelerinde de yapıla geldiği bilinmektedir. Yine yaygın olarak erkeklerin sünneti söz konusu iken bazı bölgelerde (Afrika ve Asya) klitoris veya labia minörün bir parçasının kesilmesi şeklinde kadınlar arasında da işlem uygulanmaktadır.

Sünnetin neden yapıldığı konusunda değişik tarihsel bakış açıları söz konusudur. Bunlar arasında; dinsel ve hijyenil nedenler, toplumsal prestij kazanma, cinsel yaşama hazırlanma, üreme ve bereket tanrılarına kurban verme, toplum olmanın bir göstergesi acıya dayanabilmenin toplum önünde dışa vurumu, cinsel duyguların azaltılması veya çoğaltılması, yeniden doğuş simgesi gibi pek çok neden sayılabilir. Bir başka neden ise; prepisyumun cinsel yaşama geçiş için simgesel bir engel olarak ele alınıp ortadan kaldırılmak istenmesidir. **Freud**'a göre ise; erkek çocuğa babası tarafından verilen ve simgesel olarak kastrasyonun yerine geçen bir cezadır. Yine benzer bir yaklaşımda bulunan **Philon**'a göre sünnet; cinsel suçlardan vazgeçmenin bir simgesidir.

Sünnetin tarihte ilk kez ne zaman yapıldığı konusundaki bulgular çok sağlıklı olmamasına karşın kökeni Prehistorik dönemlere kadar götürülebilmektedir. Kuzey Afrika kıyıları ve Akdeniz'de ilk kez uygulanmaya başlanan girişim, oradan Asya ve Avustralya'ya kadar yayılmıştır. M.Ö. 15.000'lere kadar dayandırılabilen bu gelenek başlangıçta çakmak taşı ve kemikten yapılmış kesici aletlerle, sonraları madeni bıçaklarla yapılmıştır. Tarihsel açıdan bakıldığında sünneti ilk uygulayan ulus Mısırlılardır. 1972 yılında Eber tarafından Mısır'ın Luksor bölgesinde bulunan M.Ö. 3500 yıllarına ait papirüslerde sünnet ile ilgili kayıtlara rastlanılmıştır. Kayıtlarda, operasyon zamanı (6-12 yaş), operasyon tekniği ve kanama ile mücadele konusunda ayrıntılı bilgiler verilmesine karşın sünnetin hangi nedenlerle yapıldığı bilinmemektedir.

Mısır'dan Yahudilere geçen sünnet geleneği her erkek çocuk için doğumunun 8. gününde din adamı tarafından yapılması gereken bir sorunluluktur. Hıristiyanlık ise bu geleneği kaldırmıştır. İslamiyet açısından bakıldığında sünnet bir zorunluluk olmaktan çok İbrahim Peygamber'den kalma bir gelenektir ve *"kendisinin Tanrı iradesine boyun eğmesini"* simgeler. Diğer bir deyişle kendi ile Tanrı arasında antlaşmanın gerçekleşmesidir. İslamın sünnete bakış açısı *"Bir canlıya acı çektirmek ancak ona çektiği acıdan daha çok yarar sağlayacaksa uygundur"* ilkesi ile açıklanmıştır. Bu bağlamda sünnete İslam, hijyen kuralı ve temizlik pratiği olarak bakmaktadır. Sünnet yaşı konusunda İslam'a göre kesin bir sınır yoktur. Ancak geleneksel olarak 7-10 yaşlarında yapıla gelmektedir. Yine İslam'a göre sünnetin gerçekleşmiş sayılabilmesi için prepisyumun en az yarısının kesilmiş olması gerekir.

Sünnetten söz eden ilk tarihçi **Heredotus** olmakla birlikte, bir cerrahi girişim olarak Celsus konuyu ele almıştır. Sünneti bir cerrahi zorunluluk olarak algılayan ilk hekim ise VII. yüzyılda Mısır'da yaşamış olan **Aeginatalı Paul**'dür. **Hipomnema** adlı 17 kitaptan oluşan tıbbi eserinin bir bölümünde gangrene prepisyumun tedavisini anlatmıştır.

İslam dünyasında ise sünnet ancak IX. yüzyıldan itibaren cerrahi girişim olarak kabul görmeye başlamıştır. Cerrahiyi bir bilim dalı olarak algılayayan **Ebu'l-Kasım Zahravi**, pek çok cerrahi girişim yanısıra sünnetin cerrahi uygulamasını ve kullanılan aletleri ayrıntılı olarak tanımlamıştır.

(Sürecek)

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

BAŞKAN
HALİM HATTAT

ÜYELER
FERRUH ŞİMŞEK, KAAN AYDOS

GENEL YAZMAN
ATEŞ KADIOĞLU

SAYMAN
EMRE AKKUŞ

Kocasının Kendisini Mutlu Edemediğinden Şikayetçi Kadının Günlüğünden...

❖ *1. Gün* Dün gece 25. evlilik yıl dönü-mümüzü kutladık aman ne kutlamaydı. Evlendiğimiz geceyi tekrar canlandıralım dedik, güzelce yemeğimizi yedik, şarap içtik dansettik ve sıra yatağımıza girmeye gelince benim adam ne yaptı dersiniz? Kendini banyoya kilitleyip bütün gece ağladı!!

❖ *2. Gün* kocam bugün bana çok önemli bir sır vereceğini söyledi. İlk ve tek bana söyleyecekmiş, bunu babasıyla bile konuşmamış, anneme ya da kız arkadaşlarıma ağzımdan kaçırmayacağıma yemin ettirdi. Aman ben biliyorum onun ne diyeceğini bir gün de bilmediğim bir şey söylese ya, sır verecekmiş bunun sırrı mı kaldı her gece aynı olay...

❖ *3. Gün* evliliğimizde gerçekten sorun var. Ben bir kadınım ve ihtiyaçlarım var... Dün gece televizyonda Brad Pitt'i ardından da Sean Connery'yi izlerken göz yaşlarına boğuldum.

❖ *4. Gün* bir mucize oldu!! Kocamın "sorununu" çözecek bir ilaç bulundu!!!

❖ Adı VIAGRA kesinlikle onun ilacı bu gittim eczaneden aldım ve Prozac'larını Viagra'larla değiştirdim. Eminim bu sefer işe yarayacak.

❖ Tanrım artık her şey eski günlerimizdeki gibi olacak!!

❖ *5. Gün* buna hala inanamıyorum dün gece bir harikaydı!!

❖ *6. Gün* çok mutluyum inanılmaz mutluyum ama sevişirken bir yandan bunları yazmak zor hihihi.

❖ *7. Gün* her şey harika gidiyor. Bu gün onu ofisinde ziyaret ettiğimde, üzerime atladı, sonra birlikte yemeğe gittiğimizde restoranın erkekler tuvaletinde bir daha, ondan sonra ise dönmedi eve geldik ve bir daha, kocam tam bir bomba oldu.

❖ *8. Gün* kocam müthiş bir adam ama bir ara sevişmeye ara verip çocukları, okuldan almaya gitse iyi olacak, okul dağılalı, 4 saat oldu. Hem ben de artık tek lokma bir şeyler yesem.

❖ *9. Gün* bu gün. ***AMAN ALLAHIM YİNE GELİYOR..***

❖ *10. Gün* tamam beni burada bulamaz rahat rahat yazabilirim bu olayı, biraz abarttık galiba üstelik artık Viagra'yı viskiyle almaya başladı. Ben napıcam Allahım sanki bir adamla değil bir maktapla evliyim. Bu sabah uyandığımda saçlarımdan ayak parmaklarıma kadar her yanım ağrıyordu. ***DOMUZ DİYECEM AMA DOMUZLAR BU KADAR OLMAZ!!!!***

❖ *11. Gün* onun bir eşcinsel olması için her şeyimi veririm !! Artık makyajsız geziyorum , dişlerimi fırçalamıyorum . Banyo bile yapmıyorum

❖ ***ONU DURDURAMIYORUUUUUUUUUM!!!!!!*** Hayatım cehenneme döndü!!!

❖ *12. Gün* Scud Füzesi şu anda yanımda uyuyor!!!!! Acaba kafasına bir şeyle vurup kurtulmanın tam sırası mı....

❖ *13. Gün* tanrım hiçbir şey işe yaramıyor!!!! Evde rahibe kıyafetleriyle dolaşayım dedim ama beni öyle görünce da-ha da kudurdu!!!! ***BANA YARDIM EDİİİİİİNNNNNNN!!!!***

❖ *15. Gün* bu adamı öldürmek farz oldu. Oturduğum her yere yapışmaya başladım. Kedimiz ve köpeğimiz onun yakınından geçmeye korkuyoruz, komşularımız korkudan bize gelemiyor. Bir şeyler yapmalıyım ama ne!!!!

❖ *16. Gün* Viagraları yine Prozac'larla değiştirdim. Bakalım bu sefer ...
HAAAAYIIIIIIIR
BIRAK BENİİİİİİİİİİİ !!!!!

❖ *17. Gün* Nihayet Prozac'lara döndük!! Kocam olacak mıymıntı şu anda TV'nin karşısında elinde kumandayla oturuyor, kutu kutu biraları götürüyor, beni gördüğü bile yok.. ***ALLAHIM SANA ŞÜKÜRLER OLSUUUUUUUUNNNNNN...***

Bu fıkra ilaç kotasını doldurmayan mumessil ile doktor arasında geçmektedir.

Mumessil: Doktorcuğum senden bir şey rica edeceğim!!!

Doktor: Tabi canım çekinmeden söyleyebilirsin.

Mum: Nasıl söylesem bilmem ki, bu seneki ilaç kotamı dolduramadım. Eğer bu kotayı doldurmama yardım edersen sana çamaşır makinesi, bulaşık makinesi, TV gibi şeylerden istediğini alırım.

Dok: Tabi yardımcı olurum yalnız o söylediklerinin hepsi benim evde var. İlla bir şey yapmak istiyorsan sen bana güzel bir hatun ayarla bende senin kotanı doldurmana yardımcı olayım?

Mum: Tamam anlaştık sen benim kotamı doldur, bende sana hatun bulacağım der.

Birbirlerine söz verirler. Bir zaman sonra doktor ilaç mummesilini arayarak:
"Hey arkadaşım ben sözümü tuttum ve eczanede bulunan ilaçlarını bitirdim, sıra sende sözünü tut!" der.

Mum: *"Tamam, seninle şu gün şu otelde saat 21'de lobide buluşalım"* der. O gün doktor tam o saatte otelin lobisinde beklemeye başlar.

Doktor soyunur, lambayı kapatıp yatağa girerek hatunu okşamaya başlar.

Ellini göğüsünc atar, eline bir şey gelmez! Yavaşça elini aşağı kısma indirir, gene bir şey hissetmez! Bunun üzerine telaşla yataktan fırlayarak

Işığı yakar, yüz üstü yatan kadını çevirip bakmak isterken birden sırtındaki ambiem ve yazılara gözü takılır. Kadının sırtında bir TIP amblemi ve altında şöyle bir yazı!!! ***azaltılmış doktor numunesidir.***

OLUR MU OLUR?

Toy bir delikanlı doktora gitmiş. Ezile büzüle demiş ki:

"Doktor bey, çok zor durumdayım. Ne olursunuz bana yardım edin."

Sorununuz nedir?

Delikanlı kıpkırmızı bir yüzle yanıt vermiş.

"Bende iktidarsızlık var doktor bey..."

"Üzülmeyin bir çaresini buluruz... Lütfen cinsel organınızı çıkarır mısınız?"
"Hay hay" demiş delikanlı.

Ve ne çıkarmış biliyor musunuz?
Dilini!

BİR DE BANA SORUN

Karı koca doktora gitmiş. Koca ezile büzüle derdini anlatmaya koyulmuş:

"Nasıl söylesem bilmem ki doktor bey... İlk fişeği patlattığımda işler tıkırında gidiyor. İkinci fişeği çok zorlanıyorum, akla karayı seçiyorum. Dizlerimin bağı çözülüyor. Parmağımı kımıldatacak halim kalmıyor... Derdime bir çare"

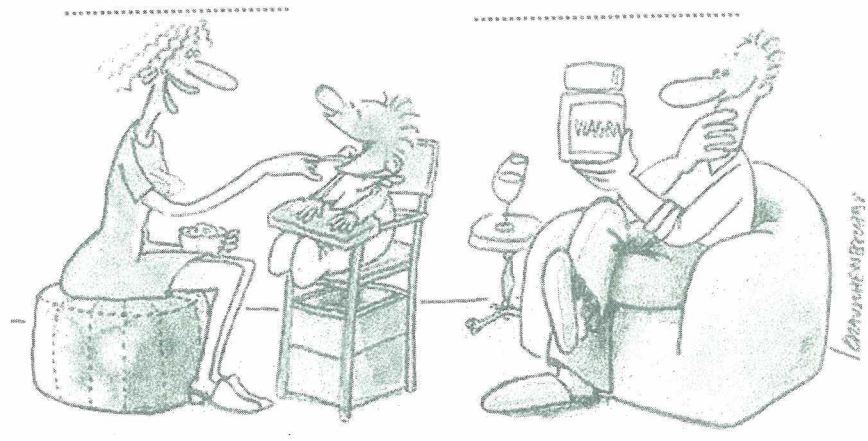
Doktor sormuş:

"Yaşınız kaç beyefendi?"
"Kırk bir efendim"

Tam o sırada adamın karısı lafa karışmış:
*"Ah doktor bey, siz işin iç yüzünü bir de bana sorun. Kocamın birinci dediği **Ocak** ayındaydı, ikincisi ise **Nisan**!"*

Bir tane annen için,
Bir tane baban için,
Bir tane abin için,
Bir tane ablan için,

Bir tane sekreterim için,
Bir tane doktorum için,
Bir tane hizmetçi kız için,
Bir tane baldızım için,



Pfizer'e bültenin çıkarılmasına katkıları için teşekkür ederiz. AB