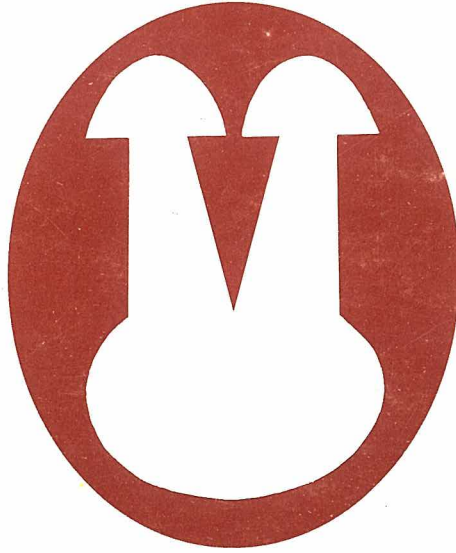


# ANDROLOJİ

B Ü L T E N İ

Türk Androloji Derneği Yayın Organı Üç Ayda Bir Yayınlanır Ocak 2002 Sayı 8



**TÜRK ANDROLOJİ  
DERNEĞİ**  
(İSTANBUL 1992)

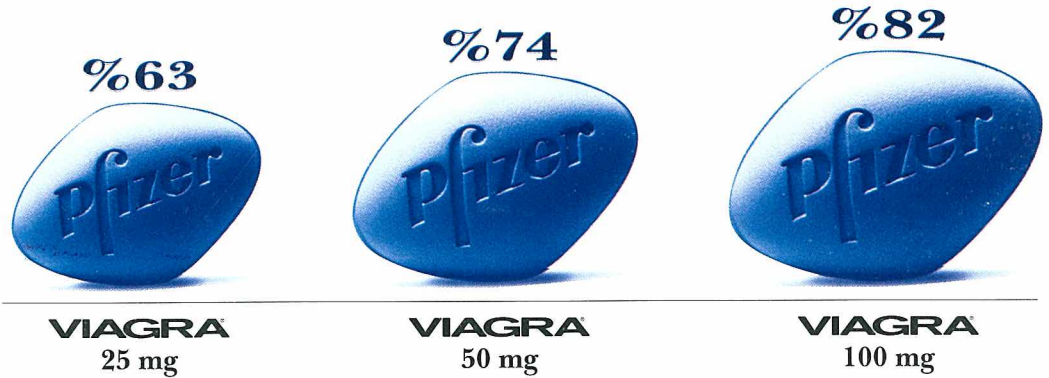
Sayın Üroloji Uzmanlarının dikkatine;  
**VIAGRA® 100 mg**, 4 tabletlik blister  
ambalajında tıbbın hizmetine sunulmuştur



# DENEYİM BİR HAZİNE DİR

- Önerilen başlangıç dozu 50 mg'dır<sup>1</sup>
- Günde tek doz uygulanır<sup>1</sup>
- Önerilen günlük maksimum doz 100 mg'dır<sup>1</sup>
- Cinsel aktiviteden yaklaşık 1 saat önce alınmalıdır<sup>1</sup>
- Cinsel uyarıya yanıt olarak etki gösterir<sup>1</sup>

**VIAGRA®'nın etkinliği doza bağlı olarak artar<sup>2</sup>**



**Çalışma Tasarımı:** 12-24 hafta süreli, çift-kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü, 4 sabit doz çalışması; n=1797.<sup>2</sup>

Referanslar: 1. Viagra® ürün prospektüsü. 2. Viagra® ABD ürün prospektüsü.

**PROSPEKTÜS ÖZETİ:** Formül: Her VIAGRA® tablete oral uygulama için 25, 50 veya 100 mg sildenafille eşdeğer sildenafil sitrat vardır. **Endikasyonları:** VIAGRA®, erektil disfonksiyonun semptomatik tedavisinde endikedir. VIAGRA®'nın etkili olabilmesi için seksüel stimulasyon gereklidir. **Kontrendikasyonları:** İlaçın herhangi bir bileşimine karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir. Nitrik oksit açığı çıkaran veya nitratların herhangi bir formu ile verilmesi kontrendikedir. Göğüs karaciğer yetersizliği, hipotansiyonu, geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve retinitis pigmentosa olanlarda yeterli bilgi olmadığı için kontrendikedir. **Uyarılar/Önemli:** Seksüel aktiviteye eşlik eden belli derecede kardiyak 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 kullanılmalıdır. Kanama bozukluğu veya aktif peptik ülseri olan hastalarda VIAGRA® kullanıma ilişkin emniyet bilgisi mevcut değildir. Bu sebeple bu tür hastalarda VIAGRA® fayda/zarar oranı göz önüne alınarak dikkatle kullanılmalıdır. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Baş ağrısı, yüzde kızarıklık, sersemlik hali, dispepsi, nazal konjesyon, anormal görüş (Hafif ve geçici, özellikle görmeye 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 artınca 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 Seldi ve Dozu:** Yetişkinlerde Kullanım: Tavsiye edilen doz seksüel aktiviteden yaklaşık 1 saat önce 50 mg'dır. Etkinlik ve hastanın toleransına 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, böhrek 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 altındaki kişilerde ve kadınlarda kullanılmaz. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası:** Beheri 25 mg, 50 mg ve 100 mg sildenafille eşdeğer sildenafil sitrat içeren 4 tabletlik blister ambalajlarda sunulmuştur. **KDV Dahil Fiyat:** 25 mg'lık formu 36.251.000 TL, 50 mg'lık formu 58.000.000 TL, 100 mg'lık formu 86.378.800 TL'dir (Kasım 2001). **Yasal Kategorisi:** Endokrinoloji/Dahiliye, Psikiyatri, Nöroloji, Üroloji ve Kardiyoloji uzmanları tarafından hazırlanan reçete ile satılır. **Ruhsat No:** 190/25 **Ruhsat Tarihi:** 22.2.1999. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **PFIZER İLAÇLARI** Ltd.Şti. Muallim Naci Cad. Bostan Çıkmaçı 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>

**Nitrat alan hastalarda kontrendikedir**



**VIAGRA®**  
(sildenafil sitrat)





#### 4. ULUSAL ANDROLOJİ KONGRESİ VE 2. ANADOLU AYDINLANMASI

Ulusal kongremiz bu kez başkent Ankara'da yapıldı ve son günü Mustafa Kemal Atatürk'ün ölüm yıldönümüne rastladı. Bu kongrede konuşmacıların % 60'ı Anadolu Üniversiteleri'ndendi ve bildirilerin % 75'inde Anadolu ha-

kimiyeti mevcuttu. Mustafa Kemal Atatürk'ün işaret ettiği çağdaş medeniyete ulaşma hedefine Türk androlojisinin tedavi düzeyinde ulaştığını memnuniyetle görüldü. Anadolu Üniversiteleri'ndeki genç arkadaşlar bildirileriyle Anadolu'nun 2. kez uyandığını gösterdiler.

Şimdi sıra hedef olarak bilgi üret-

me düzeyinde de çağdaş düzeyi yakalamaya geldi. Sosyo-ekonomik düzeyi her geçen gün kötüye giden ülkemizde Ulusal Androloji Kongresi'nde 2. kez yanan bu ışık hepimizi heyecanlandırdı. Türk androlojisinin ayaklarının Anadolu'da yüzünün ise batıya dönük olması gerekliliği bir kez daha ortaya çıktı.

Türk Androloji Derneği  
Yayın Organıdır.

Üç ayda bir yayımlanır

Fax: (0212) 211 13 45  
e-mail: androlojibulteni@hotmail.com.

##### Sahibi

Türk Androloji Derneği adına  
Halim Hattat

##### Editörler

Ateş Kadioğlu  
Muammer Kendirci  
Memduh Aydın  
Kaan Aydos  
Bülent Alıcı  
Haluk Kulaksızoğlu

##### Reklam ve Halkla İlişkiler

Aylin Arslan  
Mizanpaj ve Dizgi  
Ayfer G. Eryeşil  
Film ve Montaj  
Osman Damlıca

##### Hazırlık ve Baskı

Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.



Yıldız Posta Cad. Sinan Apt.  
No: 36 D.66-67 80300  
Gayrettepe-İSTANBUL  
Tel: (0212) 288 05 41 - 288 50 22  
Fax: (0212) 211 61 85  
e-mail: info@logos.com.tr  
web: http://www.logos.com.tr

### Antihipertansif ilaçlar penil vasküleritede yapısal remodeling oluşturmaktadır

T. M. Hale, H. Okabe, J. P. W. Heaton ve M. A. Adams

Farmakoloji ve Toksikoloji ve Üroloji, Queen's Üniversitesi, Kingston, Ontario, Kanada  
Üroloji Departmanı, Okayama Üniversitesi Tıp Fakültesi, Okayama, Japonya

**Amaç:** Hipertansiyon ile erektil disfonksiyon arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Yapılan son epidemiyolojik çalışmalarda, hipertansif hastaların erektil disfonksiyona daha fazla eğilimli olduğunu ortaya koymuştur. Hipertansiyon tedavisi üzerinde yapılan çalışmalar, bazı farmakolojik ajanların tedavi sırasında vasküler yapıda regresyona sebep olduğunu gösterilmiştir. Biz antihipertansif tedavi sırasında penil vasküler yapının, diğer damar yataklarında olduğu gibi yapısal regresyona eğilimli olup olmadığını araştırdık.

**Materyal ve Metod:** Spontan hipertansif yetişkin fareler 1 veya 2 hafta günlük 30 mg/kg enalapril veya 2 hafta boyunca günlük 45 mg/kg hidralazine ile tedavi edildi. Tyrode-Dextran ile perfüze edilmiş çizgili kas ve penil vasküler yatakta yapısal olarak vasküler rezistans belirlendi. Kümülatif alfa 1 adreno-reseptör konsantrasyonunun 1-100 mikrogram/ml methoxamine olan konstriktör cevap eğrisi oluşturuldu ve doku kırılma noktasını (ortalama medial vasküler düz kas hacmi) gösteren maksimum konstriktör cevabı (Vasopresin, methoxamin ve angiotensin II) belirlendi. Kalpler eksize edildi ve ventriküller ayrılıp tartıldı.

**Sonuçlar:** Enalapril tedavisi 1-2 haftalık tedavi periodunda progresif olarak kardiyak ve vasküler yapıda regresyon oluşturmıştır. Sol ventrikül/vucut ağırlığı oranı sol ventrikül hipertrofisini değerlendirmede kullanılan en sık ölçümdür. Tüm tedavi gruplarında ACE inhibitörleri sol ventrikül hipertrofisinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında regresyon oluşturmaktadır.

Hidralazin ise antihipertansif etkisine rağmen kardiyak hacimde bir regresyon oluşturmamıştır. Enalapril tedavisinin birinci haftasında penil vasküleritede maksimum konstriktör oluşturan düzeyde hafif fakat belirgin reduksiyon olmuştur (-5,9%+, 5%, p<0,05).

Yine ek olarak, enalapril veya hidralazin ile 2 haftalık tedavi süresince, penil vasküleritede maksimum konstriksiyonun olduğu perfüzyon basıncı düzeyinde belirgin düşüş olmuştur.

**Tartışma:** Bizim çalışmamız özellikle angiotensin konverting enzim inhibitörleri olmak üzere antihipertansif ajanların penil vasküler yapıda regresyon oluşturup, vasküler rezistansın düzelmesini sağladıkları gösterilmiştir. Bu tedaviye bağlı regresyon düzeyi sistemik vasküler yataktaki düzeyle benzerdi. Bizim hipotezimiz, vasküler yapıdaki regresyonun, erektil disfonksiyon ve arterial yetersizlik bulunan hastalarda faydalı olabileceği yönündedir. Bunun yanı sıra, hipertansiyon tedavisi alan hastalar, penil vaskülerite üzerindeki ek pozitif etkisinden dolayı angiotensin konverting enzim inhibitörlerinden fayda sağlamaktadırlar. Bu tedavi stratejisinin erektil disfonksiyonda kullanılmasından önce, penil vaskülerite üzerindeki bu değişikliklerin erektil fonksiyon üzerindeki etkisi daha fazla aydınlatılmalıdır.

##### Çeviren:

Op. Dr. Osman Ceylan

Dr. Fatih Kurtuluş

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği



# Erektile disfonksiyon tedavisinin sosyoekonomik önemi

*Urologic Clinics of North America  
Volume 28 Number 2, May 2001*

Sildenafille başarılı oral tedavinin girişı ile erektile disfonksiyon (ED)'in sosyoekonomisi sonsuza kadar değişmiş oldu. ED'lilerin sayısı, tedavi isteyen daha çok hastaların olması ile birlikte hızlı ve anlamlı olarak genişledi. ED reçetelerinin çoğunun pratisyenler tarafından gelmesine rağmen, hastaların bakımı için üroloji önemli bir uzmanlık dalıdır. Araştırmalardaki ilerlemeler, daha fazla genişleyen hasta tabanını da beraberinde getiren ED için, yeni oral ilaçlarla sonuçlanacak. Bir uzmanlık olarak üroloji, rolü ve stratejik yerini yeniden belirleme gereği duyan bir dönüm noktasındadır.

Genel ekonomi prensiplerine kısa bir giriş, yardımcı olacaktır. Tıbbi bir durumun ekonomik çalışması farklı seviyelerde yapılabilir: tanımlayıcı ekonomi, çözümleyici ekonomi ve müdahaleci ekonomi. İlk ve en önemli temel adım tanımlayıcı ekonomidir. Bu aşamada, önce incelenen durum tanımlanır. Burada incelenen konu ED'dir. Tanımlama aşaması, sorunların doğru olarak ortaya konmasına olanak vermesinden dolayı önemli bir aşamadır. Bu aşamada konuyla ilgili olarak tanımlaması yapılan sorun ED'li hastalar olarak ele alınır. ED epidemiolojisi, bu düzey ekonomik çalışmaların diğer bir vazgeçilmez kısmıdır. Tanımlayıcı veriler toplanır ve işlenir. Sonraki adım, eğilimlerin, ilişkilerin, göstergelerin ve diğer istatistiksel işaretlerin çözümlendiği çözümleyici ekonomidir. Bu analiz, tüketici/pazar davranışının anlaşılması ve böylece davranışların etkilenmesindeki etmenlerin saptanmasına olanak verir. Bu adımda, modeller ve hipotezler yaratılır ve teoriler ortaya atılır. Ekonomi çalışmasındaki en ileri adım, bir müdahaleyi planlama ve tüketici/pazar cevabını araştırmasıdır. Ekonomi üzerine olan bu makale, tanımlayıcı ve daha az bir miktarda da çözümleyici ekonomi için sınırlıdır.

## ED EPİDEMİYOLOJİSİ

ED hakkındaki şu 4 gerçek, defalarca gösterilmektedir: (1) prevalansı oldukça yüksek, (2) insidansı yaşla ilişkili, (3) ilerleyici bir

durum göstermesi, (4) şu an olarak önemlice tedavi edilebilirliğinin olması. Massachusetts Male Aging Study (MMAS), Amerika'daki ED'li erkeklerin sayısının 10-20 milyon arasında değiştiğini göstermekte. Parsiyel ED'lilerin de ilavesiyle bu sayının 30 milyona ulaşacağı tahmin edilmekte. ED yaşla ilişkili bulunmuştur. ED için medikal yardım arayan erkeklere ilişkin veriler, ED'nin tedavi altında olduğunu ortaya koymakta. ED'li hastaların yaklaşık % 20'sinin en azından yılda bir kez tedavi arayabilecekleri tahmin ediliyor. Sildenafilin girişinden sonraki 2 yıl içinde Amerika'da 4 milyon, dünyadaysa 8 milyon hasta tedavi edildi. Bu veriler, ED'nin hâlâ tedavi edilmediği gerçeğinin önemini göstermektedir.

MMAS verileri, ED'nin sadece yaşla ilişkisini göstermekle kalmayıp ilerleyici karakterini de ortaya koydu. MMAS'nin takipli bir çalışmasının yeni verileri, Amerika'da yıllık olarak 921.000 yeni ED vakasının meydana geleceğini tahmin edildiğini göstermekte. Yaşlılardan oluşan toplumda ED'li insan sayısı artacaktır. Yeni oral ilaçların piyasaya çıkması halkın bilinçlenmesi ve eğitimi daha yüksek oranda tedavi arayan ve kullanan insanların olmasıyla sonuçlanacaktır. Artmış tedavi alımı ile beraber popülasyonun artması ve yaşlanmanın kombine etkileri daha geniş bir hasta tabanına yol açacaktır. Bu hasta tabanı, doğal olarak, ED şiddetinin tüm düzeylerini içerecektir. WHO'nun girişimi ile ED için bir rehberlik hizmeti dahilinde bir aşamalı tedavi modeli takip edilmiş olacak. Oral tedavi, ilk basamak tedavisi intrakavernöz enjeksiyon, intraüretral tedavileri, ikinci basamak tedavi ve penil implantlar ise üçüncü bir tedavi basamağı olarak kabul edilmektedir. Vakum konstriksiyon aletleri, prosesin herhangi bir basamağında kullanılabilir. Hormonal tedavi ve penil revaskülizasyon, spesifik gereksinim duyulan küçük bir sayıdaki hastada endikedir. Seks terapisi, seçilmiş vakalarda tek başına ya da diğer vakalarda yardımcı olarak kullanılabilir.

## ED'NİN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ VE EKONOMİK ÖNEMİ

Bir hastalık ya da medikal bir durumun ekonomik etkisi tanı ve tedavi maliyetiyle sınırlı değildir. Buna, işten kaybedilen zaman, azalmış üretim ve partner, eş, aile ve iş arkadaşları üzerine olan etkiler dahil edilebilir. Ne sebebi değilken ne de kötüleştirmemesine rağmen ED, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, hipertansiyon ve diyabet gibi yüksek ekonomik etkisi olduğu bilinen durumlarla oldukça ilişkilidir. Yaşam kalitesi, depresyon ve ilişkili olaylar ED tarafından olumsuz olarak etkilenebilir ve ardından da negatif ekonomik bir etkiye neden olabilir. MMAS, ED'nin oldukça yüksek olarak depresyonla birlikteliğini ortaya koydu. Yalnız ED'li, yalnız BPH'lı ve ED+BPH'lı hastaları karşılaştıran diğer bir çalışma depresyon insidansının hem ED'li hem de ED+BPH'lı grupta, yalnız BPH'lı gruba göre 2 kez daha yüksek olduğunu gösterdi. Eşlik eden depressif semptomlu hastalardaki ED'nin tedavisi üzerine olan çok merkezli güncel bir çalışma, erektile fonksiyondaki düzelmenin depressif fonksiyonlarda önemli bir düzelme ile beraber gittiğini gösterdi. Bu çalışmanın sonuçları, sildenafil ile ED'nin başarılı tedavisinin sonucunda 7 soruluk yaşam kalitesi parametrelerinin 5'inde önemlice bir düzelme olduğunu da ortaya koydu. Nihai olarak araştırmacı, ED'nin başarılı tedavisi ile depresyon semptomlarındaki düzelme ve yaşam kalitesi üzerine pozitif etkinin pozitif bir ekonomik etkiyle sonuçlanabileceğini hipoteze edebilir. Böylece hipotez, sosyoekonomik araştırmayı haklı çıkarır.

## ED TEDAVİLERİNDEKİ YENİ YÜKSELİŞ

Sildenafilin girişinin 2 yılı içerisinde, esas şikâyet olarak ED için vizite çıkan hasta sayısı sırasıyla Meksika, Amerika, İngiltere, İspanya ve Almanya için % 279, % 250, % 103, % 90 ve % 55 arttı. Amerika'da 1996 Eylül'ünden 1998 Martına kadar yazılan toplam reçete sayısı ile 1998 Nisan'ından 1999 Aralık



ayına kadar olan dönemdeki karşılaştırması, 4.362.000'den 19.095.000'e, % 438'lik büyük bir oranla, dramatik bir artışı göstermekte. Bu durum ED'nin tedavi altında olduğuna işaret eder ve bu artışın daha da artması beklenebilir. İlaç tedavisindeki büyümenin asıl sürücüsü, yeni ve etkili drogların gelişimi ve listeye alınması oldu. Piyasaya girmesinden sonraki ilk yıl reçetelerinin sayısını araştıran araştırmacı, diğer ilaçların piyasaya girmesinden sonraki artışlarıyla kıyaslandığında sildenafilin, en büyük oranı yakaladığını gördü. Aylık toplam reçete sayısı gittikçe büyümekte ve 2000 Şubat'ında 900.000'e ulaşmakta. Piyasaya çıkartılmasından sonraki 22 ay içinde sildenafil, kümülatif olarak toplam 8.7 milyon kişi için 17.9 milyon adet reçete edildi. Ocak 2000'de sildenafil reçetelerinin % 58'i yenilendi. Yenilenme oranı 1999'un ikinci yarısından itibaren hala stabil olarak Ocak için 1.4'dü.

## ORAL TEDAVİNİN ETKİSİ

ED üzerine olan en güçlü etki, sildenafil olarak oral tedavinin gelişimiydi. Gerçekten, 1995-1998 arası, bu yeni drog yüzünden oral tedaviye doğru büyük bir yönelim oldu. Günümüzde oral droglar, satılan ve reçete edilen ilaçlar arasında en yüksek yüzdeye sahip bulunmakta. 2000 Ocak'ında ED pazarındaki toplam reçete 920.000 taneydi. 1999 Ocak'ında kaydedilen sayılarla yohimbin için 25.000, intraüretral alprostadil (MUSE) için 13.000 ve intrakavernozal alprostadil (Caverject; Pharmacia & Upjohn) için 13.000 olmak üzere bu ilaçların oranları % 13-26 idi. Sildenafil bugünkü pazar payı % 92'dir. Tekrar reçete edilenler içindeki oranı da % 92'dir. Penil implant ve vakum cihazlarının geçen 4 sene içerisindeki kullanımının azalmasına rağmen stabil bir zonda trendlerinin olduğu görülmekte. ED'nin tedavisinde alternatif tıbbın kullanımı uzun bir zamandan beri bulunmaktadır. Alternatif tıp, diğer metotlarla birlikte bitkileri ve akupunktur içerebilir. ED'deki alternatif tıbbın ekonomik etkisi muntazaman yerini korumakta. İlaç masraflarının sigortaca geri ödenmesinde değişim olmakta. Kontrol edilemeyen yüksek maliyetler mevcut. Amerika'da çoğu hasta (% 57), sildenafil (Viagra) için peşin ödeme yapar. Buna kıyasla, lipit düşürücü drog, atorvastatin için, yapılan peşin ödemelerin oranı ise % 13'tür.

## ED TEDAVİ REHBERİ VE EKONOMİK ÖNEMİ

Uzmanlıktan primer bakıma kadar sağlık hizmetleri sisteminin tarzını değiştiren oral tedavinin girişi, ED tedavisi üzerine büyük bir ekonomik etki yaptı. Bu değişim, diagnostik ve terapötik algoritmi değiştirdi ve uygulama rehberlerinin gelişimi ile sonuçlandı. Amerika'da böyle bir uygulama rehberi var. Diğer rehber başlangıçlar, Avrupa ve dünyanın diğer bölgelerinde mevcuttur. WHO, 1999 Temmuz'unda Paris'te, ED üzerine uluslararası bir konsültasyon yaptı. Bu büyük karşılaşma, bir tedavi algoritmi içeren rehber şekillenmesiyle sonuçlandı. Rehberler doğrudan ve dolaylı olarak ED ekonomisi üzerine etkide bulunacaklardır. Oral ilaç tedavisinin girişi, en azından ED'nin başlangıç tedavisi düzeyinde olmak üzere, büyük oranda primer bakıma doğru kaymaktadır. Bu kayış, sildenafil reçetelerini reçete edenlerin oranı ile açıkça ortadadır. Çoğu başlangıç tedavisinin primer bakım doktorları tarafından ve selektif ileri tedavinin uzmanlar tarafından sağlanması ile ED'deki sağlık hizmetleri sisteminin aşamalı bir tedavi modeli hızla yapılanmıştır oluyor. Primer bakım doktorları yeni sildenafil reçetelerinin % 61'ini yazarak bu işi sürdürmeye devam etmekte. Ürologlar, % 18 ve üroloji dışı uzmanlarsa, % 22'lik orandadır.

## ED'DEKİ ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRME ÜZERİNE ENDÜSTRİNİN ARTMIŞ HARCAMASI

İlaç endüstrisinin ED tedavisi için yaptığı araştırma ve geliştirme çabasının harcamaları dramatik olarak arttı. Bu odak, FDA'ye yapılan yeni ilaç başvurularının artışı ile açıkça ortadadır. Bu artış, ED'nin iyileştirilme bekleyen bir durum olması gerçeği ve ilk oral drog olan sildenafille yapılan başarılı tedaviler gerçeği ile yönlendirilmektedir. Gelecek birkaç yıl içinde yeni oral drogların girişi bekleniyor.

## ED'NİN EKONOMİK ETKİSİ HAKKINDA BİLİNMEYENLER

ED'nin prevalans ve insidansı hakkında bilinen epidemiolojik verilere rağmen, çoğu bilinmeyen etkenler ED'nin ekonomik etkisinin bazı yönlerinin kesin olarak ölçülemediği ve öngörülememesine atfedilmektedir. Cevaplandırılması gereken sorular şunları içerir: yeni tedavilerin girişiyle tedavi kullanımı

oranı nasıl artacak? Yeni tedavilerin uzun dönem çıkma oranı ne olacak? Kaç tane hasta en az invaziften daha invazife doğru olan aşamalı tedavi modeli algoritmi içinde ilereleyecek? ED ile ilişkili depressif semptomların ve azalmış yaşam kalitesinin negatif ekonomik etkisi nedir? Düzelmüş depressif semptomlar ve artmış yaşam kalitesinin pozitif ekonomik etkisi ve ED'nin başarılı tedavisi ile ilişkisi nedir? Gelecekteki ilaç kombinasyonları, mali yönden zarar görmeyebilirlik açısından nasıl sıralanabilir? Kadın seksüel disfonksiyonu da dahil, diğer seksüel disfonksiyonların tedavisinde ne kadar ilerleme kaydedilecek?

## ÖZET

Eldeki veriler ED'nin ekonomik etkisinin geçen 5 yıl içinde önemlice arttığını gösteriyor. Sebepler, yeni ilaç tedavilerinin girişi, oral tedavinin girişi ve artmış bilinçlilik ve eğitimin gelişimiyle tedaviyi bekleyen hasta tabanında artmıştır. Amerika erkek popülasyonunun büyümesi ve yaşlanmasının artması ile birlikte bu ekonomik etkinin artacağı beklenmektedir.

## ÖNERİLER

ED ve tedavisinin ekonomik etkisinin değişik bileşenlerini saptamak için gruplar ve toplum üzerinde yeni araştırmalar önerilir. ED üzerine yapılacak çalışmalar, sadece kesitsel olmamalı, longitudinal da olmalıdır. Maliyet-etkinlik analizlerinin göz önünde bulundurulması ED tedavi algoritmalarının düzenlenmesinin yeniden tanımında yardımcı olabilir. İlaç kombinasyon ve ilaç karşılaştırma çalışmaları yalnızca tedavinin güvenliği ve etkinliğini açıklayabilmekle kalmaz, aynı zamanda gereksiz olarak pahalı ve etkisiz kombinasyonları kullanmaktan kaçınmada da yardımcı olabilir. Sigorta geri ödemelerinde kabul edilebilir bir yaklaşımın getirilmesi önerilir. ED için sağlık bakım hizmetindeki değişim ile ve yeni uygulama rehberleri ile hasta bakımı yapan bir uzmanlık dalı olarak ürolojinin rolü, stratejik yeni yerini almaya ihtiyaç duyabilir. Seksüel disfonksiyon araştırma ve eğitiminde liderliği sürdürmek için ürologlar açısından birçok fırsat vardır.

**Dr. Seyit Erkan Eyyupoğlu**

**Op. Dr. Memduh Aydın**

*Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği*



## Erektile disfonksiyonda tanısı konmamış diabetes mellitus prevalansı

K Sairam, E Kulinskaya, GB Boustead, DC Hunbury, TA Ncnicholas

Diabetes mellitus (DM), tanısı ilk kez erektile disfonksiyon (ED) polikliniğinde konabilen bir hastalıktır. Bu çalışmada araştırmacılar konunun önemini şu mesaj ile özetlemektedirler: "ED, tanısı konmamış DM için bir 'marker semptom'dur". Bu bilgi, DM'un periferik vasküler, serebrovasküler ve iskemik kalp hastalığı gibi ciddi komplikasyonlarının erken tanı ile geciktirilebileceği hatta önlenilebileceği bilgisi ile birlikte ele alındığında konunun önemi daha da çarpıcı hale gelmektedir. Bu prevalans çalışmasında ayrıca DM tanısında tarama testi olarak glikozürinin yeri açlık kan glikozu ile karşılaştırmalı olarak irdelenmektedir.

Sekiz aylık dönem içinde üroloğa başvuran ardışık 129 ED olgusunun (yaş ortalaması: 58, 36-73) dahil edildiği bu prospektif çalışmada tüm olgulardan ilk başvuruda idrar örneği ve iki hafta içinde de açlık kan glikozu (AKG) için venöz kan örneği alınmıştır.

WHO kriterlerine göre DM tanısı, tekrarlanan ölçümlerde, AKG'nun 7.0 mmol/L ve üzeri olması olarak tanımlanmaktadır ve bu

tanıma uyan yeni olgular 'Grup-1' olarak (n=5) gruplanmaktadır. Aynı parametrenin 6.1-7.0 arasında olması halı "bozulmuş açlık glikozu" olarak, 6.1'in altında ancak normal değerin üst sınırı olan 5.5 mmol/L'in üzerinde olması ise "anormal açlık glikozu" olarak ifade edilmektedir. Bu son iki tanıyı alan olgular birlikte 'Grup-2' olarak (n=13) gruplanmaktadır. Diabeti bilinen 22 olgu da hariç tutulduğunda kalan açlık kan glikozu normal olgular ise 'Grup-3' olarak (n=89) gruplanmıştır.

Çalışmada, tanısı konmamış diabet prevalansı % 4.7'dir. Diğer açlık kan glikozu anormal olan olgular da dikkate alındığında bu oran % 8.4'e ulaşmaktadır. Benzer bir çalışmada Deutsch bu prevalansı % 12.1 olarak saptamıştır. Bu yüksek değer tarama testi olarak çok daha duyarlı olan oral glikoz tolerans testinin (OGTT) kullanılması ile açıklanmaktadır. Gruplar arasında ED'nun süresi Grup-1'de Grup-3'ten belirgin olarak uzundur. Tarama testi yönünden ise, Grup-1 olguların sadece birinde glikozüri saptanmıştır. Dolayısı ile bu testin duyarlılığı % 20, özgül-

lüğü ise % 100 olarak ifade edilmektedir.

İngiltere'deki bir Sağlık Araştırma ve Geliştirme Destek Ünitesi bünyesinde ürolog araştırmacılar tarafından yürütülen bu çalışmada, androlojik değerlendirmenin detayı üzerinde durulmıyorsa da sağlık politikaları yönünde mesajlar bulunmaktadır. Bu çerçevede, ED'nun kontrolünün (management) birinci basamağa indirilmesi yönündeki eğilime dikkat çekilmektedir. Pratisyen hekimin diabet konusundaki sorumluluğu nedeniyle, ED olgularının uzmana yönlendirilmeden önce 'açlık kan glikozu' ile değerlendirilmesinin ideal olacağı ve protokollerin bu şekilde düzenlenmesi gereği vurgulanmaktadır. Yüksek risk gruplarında koruyucu hekimliğin ekonomik katkısı da hatırlatılmaktadır. Sonuç olarak, ED'nin DM için bir marker semptom olduğu ve tüm ED olgularının AKG ile araştırılmaları gereğine bir kez daha dikkat çekilmektedir.

**Doç. Dr. Haluk Erol**  
**Adnan Menderes Üniversitesi Üroloji**  
**Anabilim Dalı**

## Genetik sperm defektleri ve akrabalık

Human reproduction Vol.16, No.7 pp. 1365-1371, 2001.

B.Baccetti, S.Capitani, G.Collodel, G.Di Cairano, L.Gambera, E.Moretti and P.Piomboni.

Spesifik anomaliler ve bunların genetik geçişleri açıklanamasa da, insan infertilitesinin genetik componentinin varlığından söz edilmektedir. 1994'te Lilford ve ark.'ları oligoastenospermiiyle ilişkili subfertilitenin familial componentinin olduğunu öne sürmüştür. Akraba evlilikleri üzerine yapılan epidemiyolojik ve istatistiksel çalışmalar dolaşısıyla, aile içi çiftleşmenin resesif veya resesif/benzeri hastalıklara yakalanma olasılığını artırdığı bilinmektedir. Otozomal resesif bozukluklara, aile içi evliliklerde iki kat daha fazla oranda rastlanmaktadır. Sperm karakteristiklerinin submikroskopik incelenmesi, infertil hasta patolojilerinin daha iyi ortaya konabilmesine ve genetik bağlantının açıklanabilmesine olanak sağlamıştır.

Genetik kaynaklı olup literatürde yayınlanan en sık sperm hataları şunlardır:

1. Krater defekti
  2. Yuvarlak baş defekti
  3. Miniakrozom sperm defekti ve akrozomal hipoplazi
  4. Gelişmemiş kuyruk defekti (güdük defekti ve kısa kuyruğu içerir)
  5. Kartagener sendromu (inmotil silia, inmotil sperm kuyruğu ve % 50 situs inversus)
  6. Kopmuş kuyruklu spermatozoa
  7. 9+0 aksonem ve aksonem yokluğu
- Bu gruplardaki hastalar ICSI'den yarar görmüşlerdir.

Çalışmada akrabalık ve sperm değişimlerini değerlendirmek üzere, sperm özellikleri ışık mikroskobu, submikroskopik karakteristikleri ise Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) ile analiz edilmiştir. Ultrastrüktürel değerlendirmenin temelinde, genotipik sperm hatalarının varlığı veya yokluğu belirlendi. 1990-2000 yılları arasında değerlendirilen 1600 hastadan, azospermik olanlar çıkarılarak 1568 tanesi çalışma içinde değerlendirildi.

62 tanesinde değişik derecelerde akraba evliliği öyküsü vardı. 17 (% 25) hastada iyi tanımlanmış ultrastrüktürel sperm hatası taşıyıcısı bulundu: 8 gelişmemiş kuyruk, 4 başsız spermatozoa, 2 Kartagener sendromu, 2 miniakrozom defekti ve 1 yauvarlak baş defekti. Bunların dışındaki belirgin genetik defekti olmayan 45 vakadan 3'ünün steriliteden etkilenen (Kartagener sendromu veya nöromotor problemler) akrabaları vardı. Bu da akrabalık bulunan grupta daha fazla sayıda genetik defekt olduğunu ve genetik sperm defektinin akraba evliliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Erkek infertilitesini doğuran bu defektlerin çoğu otozomal resesif mutasyonlara bağlı görünmektedir. Bu farklılaşmalar kuyruk organellerini hedeflemekte ve sperm motilitesi ya da anormallik göstermekte ya da tamamen yok olmaktadır.

Akrabalık gözlenmeyen 1506 hastalık grubtan yalnızca 15'inde genetik defektler sap-

tandı. Bu olay ya açıkça bildirilmemiş uzak akrabalık varlığına ya da kendiliğinden oluşan mutasyonlara bağlanabilir. Ayrıca X kromozomuna taşınan ve anneden geçen resesif mutasyon olasılığı gözardı edilmemelidir.

Spermatozoası genetik hatadan yoksun ve yalnızca fenotipik defektler gösteren 1536 steril hastanın sperm kalitesi, hem akrabalık olan (45 kişi) hem de olmayan (1491 kişi) gruplarda aynı yapıyı gösteriyordu. Bu bulgu, genetik yapısal sperm etkilerini göstermek için gereken homozigotite koşullarını uyarımadı, akrabalığın rolünü doğrulamaktadır. Fenotipik değişim gözlenen ve akrabalık olan grupta yüzde sperm motilitesi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu olay halen elektron mikroskobu ile gösterilememiş bir defekte bağlı olabilir.

Oosit penetrasyonu da muhtemelen etkilenmiş spermin bu hatasının ICSI ile aşılması, mutasyonların çocuğa iletimini kolaylaştırmaktadır. En azından yüksek derecede akraba evliliği olan kişilerde, ICSI prosedürüne başlamadan önce spermin ultrastrüktürel incelenmesi önerilebilir.

**Çeviri: Uzm. Dr. Melih Beysel,**  
**Dr. Serdar Sayan,**  
**Doç. Dr. Feridun Şengör.**

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



# Nörojenik empotans hayvan modelinde adeno grubu virüs yoluyla uygulanan beyin kaynaklı büyüme faktörünün etkisi

Mustafa Emre Bakırcıoğlu ve ark. (J. Urol 165: 2103-2109, Haziran 2001)

Radikal sistoprostatektomi ve prostatektomide, sinir koruyucu cerrahi tekniklere rağmen postoperatif empotans oranı azalsa bile, yetersiz penil rijidite sorunu geniş bir hasta kitlesinde devam etmektedir. Bilindiği üzere, prostat posterolateralinde seyreden kavernoza sinir demeti, medial ve lateral iki bölümden oluşmakta ve prostatektomi sinir koruyucu olmasa bile lateral bölüm korunabilmektedir. Her iki durumda da, nöronal kılıf korunuyor olsa dahi oluşan aksonal hasara bağlı olarak periferik sinir rejenerasyonu oldukça yavaş seyretmekte ve potensin kazanılması 6 ay hatta 2 yıl gerektirebilmektedir. Bunun meydana gelmesinde, hasara ve fibrotik reaksiyon gelişimine bağlı sinirin yeniden oluşmasından çok, penil yapıdaki sinirin rejenerasyonu daha önemlidir. Bu açıdan bakıldığında büyüme hormonlarının sistemik uygulanmasının kavernoza sinir rejenerasyonunu hızlandıracağı düşünülmüş ve laboratuvar çalışmalarında bu olumlu etki gösterilmiştir. Ancak büyüme faktörlerinin sistemik uygulamadaki yan etkileri ve kanser hücre gelişim riski tedavi de kullanılması açısından ciddi sınırlar getirmektedir.

Beyinden elde edilen büyüme faktörü (Brain Derived Growth Factor-BDGF) sinir yapısında aksonal hasara bağlı Schwann hücrelerinden, rejenerasyon amacıyla, üretilen sinir büyüme faktörlerinden birisidir. Yenidoğan sıçanlarda aksinotomi ile kesilen sinir hücrelerine lokal uygulanan BDNF'nin yoğun sinir ölümünü önlediği gösterilmiştir. Ayrıca aksinotomi sonrasındaki 4. gün BDGF mRNA düzeyinin normalin birkaç katına çıkması ve 4. haftada maksimal seviyeye ulaşması da, bu faktörün sinir rejenerasyonundaki önemini ortaya koymaktadır.

Bakırcıoğlu ve ark.'nın bu çalışmasında korpus kavernozauma adeno grubu BDGF (AAV-BDGF) enjeksiyonu ile penil dokuların transfeksiyonun birkaç hafta süresiyle penil dokuda BDGF üretimindeki arttırılmış devamlılığı ne derecede sağladığı ve bunun sinir iyileşmesi ile erektile fonksiyonun korunmasındaki etkisi araştırılmıştır.

Bu amaçla, 3 aylık 34 erkek Sprague-Dawley sıçan (350-400 gram) sham (n:10) ve eksperimental (n:24) grup olarak ayrılmıştır. Sham grubunda bilateral kavernoza sinir disseke edilerek başka bir işlem uygulanmamış, eksperimental grupta ise bilateral kavernoza sinir dondurulmasına gidilmiştir. Kavernoza sinir dondurulması işleminin ardından, bu gruptaki 24 sıçandan 12'sine intrakavernoza (IC) 0.05 ml 10<sup>9</sup> AAV-LacZ (LacZ grup) ve diğer 12'sine 0.05 ml 10<sup>9</sup> AAV-BDGF uygulanmıştır. Gruplar iki-

Tablo 1.

|          | Sham Grup (n: 10)<br>(ort.±SD cm H <sub>2</sub> O) | LacZ Grup (n: 12)<br>(ort.±SD cm H <sub>2</sub> O) | BDCF grup (n: 12)<br>(ort.±SD cm H <sub>2</sub> O) |
|----------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 4. hafta | 105±10.5                                           | 24.8±5.5                                           | 58.5±11.7                                          |
| 8. hafta | 115±7.7                                            | 37.7±7.9                                           | 61.3±12.5                                          |

Tablo 2.

|           | Yoğun Boyanma<br>(%±SD) | Hafif Boyanma<br>(%±SD) |
|-----------|-------------------------|-------------------------|
| Sham Grup | 82.2±5.3                |                         |
| LacZ Grup | 38.5±17.2*              |                         |
| BDGF Grup | 62.1±13.1*              |                         |
|           |                         | 4. hafta                |
|           |                         | 17.3±6.8                |
|           |                         | 60.7±17.2               |
|           |                         | 38.6±11.8               |
|           |                         | 8. hafta                |
|           |                         | 19.2±4.5                |
|           |                         | 54.1±0.8                |
|           |                         | 35.6±10.7               |

\* p<0.05

ye ayrılarak uygulamanın ardından 4. ve 8. haftada sakrifiye edilmiştir. Sıçanların sakrifikasyonundan önce tümünde kavernoza sinir elektrostimülasyonu ile erektile fonksiyonların kapasitesi intrakavernoza basınç değişimleriyle ortaya konulmuştur. Sakrifikasyon sonrası elde edilen majör pelvik ganglion ve penil dokuda nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) diaforaz ve nöronal nitrik oksid sentetaz (nNOS) immünohistokimyasal boyaması uygulanmış. NADPH pozitifliği 400 mikroskop büyütmesinde 4 rastgele alandaki pozitif boyanan sinir hücrelerinin % oranı olarak ortaya konulmuştur.

Kavernoza sinir stimülasyonu ile elde edilen maksimal IC basınç ortalamaları Tablo 1'de görüldüğü şekilde elde edilmiştir.

Pelvik ganglion ve penil dokudaki nNOS aktivitesi de, NADPH pozitifliğine benzer şekilde, BDGF grubunda, LacZ grubuna göre daha yoğun olarak tespit edilmiş.

Burada oluşturulan kavernoza sinir dondurulması modeli, nöral kılıfı koruyarak aksonal hasara yol açmasıyla, sinir koruyucu radikal prostatektomi ve prostat kriyoablasyonuna benzer bir tablo oluşturmaktadır.

Bu çalışmada, Sham grubunda BDGF ve LacZ grubuna oranla nNOS aktivitesi, majör pelvik ganglionda, 4. ve 8. haftalarda anlamlı şekilde yoğun olarak gözlenmişken, BDGF aktivitesinin LacZ grubuna göre BDGF ve Sham grubunda anlamlı olarak daha yoğun bulunduğu belirtilmektedir. Ayrıca BDGF ve Sham grubunda birçok nöronun, LacZ grubunun aksine, sitoplazmik vakuolizasyon ve

irregüler hücre yapısı göstermediği bildirilmiştir. Bu bulgularla, otörler BDGF'nin penil dokuda üretildiği ve retrograd olarak majör pelvik ganglionu ulaşılarak sinir hasarını ve nNOS yapısını etkilediğini ortaya sürmekte ve bu şekilde erektile dokunun fonksiyonel kapasitesini koruduğunu bildirmektedir.

Penis, gen tedavisi açısından, eksternal lokalizasyonu ve flask evrede düşük kan akımı varlığı nedeniyle oldukça uygun bir hedef olarak gözükmektedir. Ayrıca, sinüzoidal yapısı ve düz kas hücreleri arasındaki "gap junction" varlığı enjekte edilen vektörün organa daha etkili yayılımı sağlamasında diğer önemli avantajlardır. Bu araştırma, nöronal yapıdaki nNOS aktivitesinin kazanılmasını hızlandıran ve sonuçta erektile fonksiyonun hızla kazanılmasını sağlamaya yönelik AAV-BDGF kullanılarak yapılan ilk gen tedavisi çalışmasıdır. Otörler, benzer nitelikte 3 ve 6 aylık takiplerle yapılacak çalışmalarda daha fazla komplet sinir rejenerasyonunun gelişebileceğine inanarak, daha yüksek konsantrasyonlardaki eksperimental araştırmaların devam ettiğini vurgulamaktadır. Eğer bu araştırmalarla etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanacak olursa, nöral kaynaklı büyüme faktörlerinin IC enjeksiyonu, radikal pelvik cerrahi ve prostatik kriyoablasyon girişimlerinin ardından gelişen, nörojenik erektile disfonksiyonun küratif tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olacaktır.

Yard. Doç. Dr. Tıbet Erdoğan  
Prof. Dr. Mehmet Baykara  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı



## Kadın seksüel cevabına ait beyin bölgelerini değerlendirmek amacıyla kan oksijenasyon düzeyi bağımlı fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme

Department of Urology and Radiology, Chonnam National University Medical School, Kwangju, Korea

### AMAC

Görsel uyarı ile kadın seksüel cevabı ile ilişkili beyin bölgelerinin değerlendirilmesinde ilk kez non invaziv kan oksijenasyon düzeyi bağımlı (BOLD) fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme kullanıldı.

### METOD

Toplam 6 sağlıklı sağ elini kullanan kadın gönüllüye (25-41 yaş arasında ortalama 33 yaş) lokal beyin aktivitelerini yansıtan fMR görüntüleri oluşturmak amacıyla 1.5 T MR cihazında BOLD tekniği kullanılan fMR görüntüleme uygulandı. Seksüel cevap ile ilişkili aktive olan beyin bölgelerinin değerlendirilmesi için erotik ve erotik olmayan filmlerden oluşan eşzamanlı görsel uyarı verildi. Elde edilen seksüel cevap 1'den (değişiklik yok) 5'e kadar (maksimum artış) derecelendirildi.

### SONUÇLAR

Erotik görsel uyarı ile elde edilen ortalama skor 5 puanlık skalada 2.7 idi ve erotik olmayan uyarı ile değişmedi. Görsel işlev sırasında hem erotik, hem erotik olmayan filmlerde oksipital korteks aktive oldu. Bununla birlikte kadınların 6'sından en az 4'ünde inferior frontal lob, singulat girus, insular girus, korpus kallosum, talamus, kaudat nukleus, globus pallidus ve inferior temporal

lobda da anlamlı bir aktivasyon gözlemlendi ( $p < 0,05$ ).

### TARTIŞMA

Bu çalışmada kadınlarda görsel uyarı ile uyandırılan seksüel cevapla ilişkili beyin bölgeleri ilk kez non invaziv BOLD fMR ile değerlendirildi.

Kadın cinselliği, kadınların yaşam kalitesi ve emosyonel durumunu etkileyen kadın sağlığının bir bölümüdür. Kadınların % 43'ünün cinsel tatminsizlikten şikayetçi olduğu bildirilmiştir. Kadının seksüel uyarılması bir dizi psikonörovasküler olaylar kompleksidir. Cinsel uyarılma sırasında sensorial stimülasyon santral sinir sisteminin aktivasyonuna yol açar ve bu da genital kan akımının artmasına neden olur.

Görsel uyarı sırasında tüm deneklerde hem erotik hem erotik olmayan filmlerde oksipital korteks aktive oldu, ancak erotik film erotik olmayan filme göre % 300 daha yüksek intensite oluşturdu.

Seksüel aktivasyon bölgeleri üçe ayrılabilir; limbik ve paralimbik alanlar ve temporal bölge. Limbik sistemde talamus ve kaudat nukleus ve globus pallidus gibi bazal ganglion alanları aktive oldu. Inferior frontal lob, insula ve korpus kallosumun dahil olduğu paralimbik alanlar 6 deneğin en az

5'inde aktive oldu. Anterior singulat girus 6 denekte de aktive oldu. Aynı şekilde 6 kadında da her iki hemisferde simetrik olarak inferior temporal lob aktive oldu. Inferior temporal lob en yüksek aktivasyon intensitesi verirken globus pallidus ve inferior frontal lob relatif olarak daha düşük aktivasyon intensitesi oluşturdular.

Günümüzde modern fonksiyonel görüntüleme teknikleri seksüel fonksiyonların nörofizyolojisini anlamak için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır, ancak insan seksüel cevaplarının fonksiyonel anatomisi çok iyi anlaşılamamıştır.

Bu çalışmada ilk kez kadın beyinde, görsel olarak uyarılan seksüel cevap ile ilişkili fonksiyonel nöroanatomiye fMRI kullanılarak inceledik. Sonuçlar Stoleru ve ark.'nın erkeklerde PET kullanarak görsel uyarıyla seksüel cevabın nöro-anatomik korelasyonunu gösterdiği bulgularla uyumluydu. Bununla birlikte kadınlarda cinsel işlev bozuklukları ve diğer sorunlarda fMRI'nin klinik olarak değerli bilgi verdiğini değerlendirmek için başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.

### Çeviren:

**Dr. Ahmet H. Haliloğlu,**  
**Yrd. Doç. Dr. M. Önder Yaman**  
**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı**

## Radikal prostatektomi sonrasında ereksiyonun yeniden kazanılmasıyla ilişkili öngörü faktörleri

Lokalize prostat kanseri nedeniyle tedavi edilmesi düşünülen pek çok hastada penil ereksiyonun korunması önemli bir sorun teşkil etmektedir. Radikal retropubik prostatektomi öncesinde ve sonrasında belirlenmiş çeşitli faktörlerin, erektile fonksiyonun düzelmesiyle olan ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya, Kasım 1993 - Aralık 1996 tarihleri arasında, klinik evresi T1a - T3a NxN0 MxM0 olan 314 olgu dahil edilmiştir. Preoperatif potens durumu ve operasyon sırasında nörovasküler demetin korunma derecesi dökümanite edilmiştir. Nörovasküler korunma derecesinin intraoperatif yeterince dökümanite edilemediği, operasyon öncesi ve sonrası erektile fonksiyonun dökümantasyonun yetersiz olduğu, operasyon öncesi dönemde cinsel ilişki için yeterli ereksiyon kalitesine sahip olmayan; daha önce radyoterapi, antiandrojen tedavisi veya kriyoterapi uygulanmış toplam 112 olgu çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması 60.5 yıldır ve hastalar ortalama 25.4 ay süre ile izlenmişlerdir.

Hastanın yaşı, preoperatif potens durumları ve nörovasküler demetin korunma derecesinin belirlenmesi radikal prostatektomi sonrasında erektile fonksiyonun düzelmesinin öngörüsünü sağlamaktadır. Ancak patolojik evre, potens durumunun düzelmesi tahmininde bağımsız bir öngörü faktörü olarak değerlendirilmemiştir. Yaş ile nörovasküler demetin korunmasının etkileşimi belirgin bir bağımsız öngörü faktörüdür. Unilateral ve bilateral sinir korunmuş olgular karşılaştırıldığında, artan yaşla beraber potensin düzelme ihtimali azalmaktadır.

Bilateral demet korunması yapılmış, preoperatif tam ereksiyonu olan, 60 yaştan küçük hastaların % 76'sının operasyondan 3 yıl sonra cinsel ilişki için yeterli ereksiyon düzeyine sahip olacağı beklenmektedir. Bu oran 60-65 yaş arası olgularda %56 iken, 65 yaşından daha büyük olgularda bu oran % 42'dir. Operasyon öncesi ereksiyon durumlarına göre, tam ereksiyonlu olgular ve son zamanda gelişen ereksiyon kaybı olan olgular karşılaştırıldığında, ikinci grupta operasyon sonrası ereksiyon düzelme oranı % 63'tür.

Aynı karşılaştırma parsiyel ereksiyonlu olgular için yapıldığında, bu gruptaki olgularda operasyon sonrası ereksiyon düzelme oranı % 47'dir. Bir nörovasküler demetin ereksiyonu her iki demetin korunduğu olgularla karşılaştırıldığında, operasyon sonrası ereksiyon fonksiyonun düzelme olasılığı % 25'e düşer.

Operasyondan önce erektile fonksiyonun ve hasta yaşının, operasyon sonrasında nörovasküler demetin korunma derecesinin bilinmesi, radikal prostatektomi sonrasında potens durumunun düzelmesine yönelik olarak hastaların bilgilendirilmesinde yardımcı olabilir. Bu çalışma sildenafilin bulunmasından önce yapılmış ve sildenafil kullanımı ile olgularda erektile fonksiyonun daha yüksek oranlarda düzelmesi sağlanabilir.

**Op. Dr. Ömer Sarılar**  
**Op. Dr. Hasan Rodoplu**  
**Dr. Murat Binbay**  
**Doç. Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu**  
**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği**



# Fertil ve infertil erkeklerde krioprezervasyondan önce ve sonra ejaküle edilen spermatozoların DNA bütünlüğü ve morfolojisinin değerlendirilmesi

## ÖZET

İnsan spermatozolarının krioprezervasyonu yoğun olarak artifisiyel inseminasyon ve IVF programlarında kullanılmaktadır. Krioprezervasyon metodlarındaki tüm gelişmelere rağmen dondurulduktan sonra eritilen spermatozoların fonksiyonları vasatın altında kalmaktadır. Özellikle sperm motilitelerinde önemli derecelerde azalma görülmektedir. Bu çalışmanın amacı fertil ve infertil erkeklerde krioprezervasyonun DNA bütünlüğü ve sperm morfolojisine olan etkilerini incelemektir. Çalışmaya alınan sperm örnekleri 17 fertil ve 40 infertil erkekten alınmıştır. Fertil erkeklerden alınan semen DNA'sına ve hazırlanmış spermatozoları krioprezervasyonun etkisiz olduğu bulunmuştur. Buna karşın, infertil erkeklerden alınan spermatozoları dondurma ve çözülmenin işlemi sonucunda, önemli hasarlar olduğu görülmüştür. Krioprezervasyonun, fertil ve infertil erkeklerin semen morfolojisine ve hazırlanmış örneklerine zararlı etkileri saptanmıştır.

## GİRİŞ

Krioprezervasyon 1954 yılından beri mümkündür (Sherman, 1954). Bu teknik erkek gametlerini ileride kullanılmak üzere saklanmasını sağlamaktadır. (Malignensi, kemoterapi, radyoterapi, cerrahi müdahaleler, vs) (Sanger ve ark., 1992). Ancak dondurma ve tekrar çözülmenin spermiler üzerinde bıraktığı hasar, fertilizasyon için IVF ve ICSI'yi gerektirebilir. Çok zayıf spermierleri olan insanlara ayrıca özel teknikler uygulanabilir (Zona pellucida işlemleri vs.) (Cohen ve ark., 1997).

Rutin olarak tüm sperm örnekleri kullanılmadan önce en azından 6 ay saklanır.

Krioprezervasyonun spermatozoları en çok rapor edilen etkisi motiliteyi azaltmasıdır (Critser ve ark., 1989).

Gliserol ve propandiol gibi krioprotektanlar, hücreye eklendiğinde, hücre içi tuz konsantrasyonunu ve donmamış su miktarını artırarak donmanın neden olduğu ozmotik

stressi azaltırlar ve oluşabilecek hasarı engelleyebilirler (Watson, 1995).

Bahsedilen bu hücre hasarları donma ve erime esnasında oluşmaktadır. Yavaş erime bu hasarı azaltır. Çünkü erime esnasında donmuş suyun sıvı hale geçerken oluşturduğu hacim artışı ve ozmotik stress, uzun zamana yayılarak şiddeti azalır (Manzur ve ark., 1981).

## MATERYAL ve METOD

**Örneklerin Toplanması:** Çalışmaya 57 hastadan sperm örneği alınmıştır. Tüm örnekler en az 3 en çok 7 günlük cinsel perhiz sonrasındır. 57 hastanın 17'si fertil, 40'ı infertildir. İnfertil olan hastaların 33'ü IVF, 7'si ICSI görmüştür.

**Semen Analizi:** Ejekulasyondan sonra ilk bir saat içinde rutin sperm analizi yapılmıştır. WHO kriterlerine göre motilite, Kruger stiric kriterleri ile morfoloji değerlendirilmiştir.

**Örneklerin Hazırlanması:** Aralıklı Per-coll santrifüj yöntemi ile hazırlanmıştır. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi: Kruger stiric kriterleri ile yapılmıştır.

**Sperm Örneklerinin Bölünmesi:** Her hastadan alınan örnek 4 bölüme ayrılmıştır. 1) Dondurulmuş semen 2) Taze Semen 3) Taze spermatozoa 4) Dondurularak hazırlanmış spermatozoa.

**Spermatozoların Dondurulması:** Spermier özel pipetlere alınarak 1/0,7 spermfreeze ile karıştırılarak -80°C'de sıvı nitrojenin 10 cm altında 15 dk dondurulup -196° C sıvı nitrojeninde saklandı.

**Spermatozoanın Eritilmesi:** Sıvı nitrojenden alınan örnekler oda sıcaklığında 15-20 dk bekletilerek tamamen erimesi sağlandı. Sonra BWW buffer solusyonundan eklendi. Solusyon santrifüje edilerek spermatozolar yoğunlaştırıldı.

**DNA Bütünlüğünün Değerlendirilmesi:** Modifiye alkalın tek hücre jel elektroforezi

yöntemi kullanıldı. Sağlam ve bozuk DNA'lar epifloresan mikroskopu ile yapılan imaj analizleri ile değerlendirildi.

## Spermatozoların agaroz Jel İçine Gömülmesi

- DNA Dekondansasyonu ve Lysing'i
- DNA Sarmalının açılması
- İmajların analizi
- İstatistiksel analiz

## SONUÇLAR

Fertil erkeklerden alınan semende infertil erkeklere göre sperm sayı ve motilitesi daha fazlaydı. Dondurma işleminden sonra tüm sperm parametreleri hem fertil hem de infertil erkeklerde azaldı. Ancak infertil erkeklerin sperm parametrelerindeki azalma, fertil erkeklere göre daha çoktur.

Fertil erkeklerde taze veya donup eritilmiş semenlerde DNA bütünlüğü arasında fark bulunmamasına karşılık infertil erkeklerde, dondurma işlemi DNA bütünlüğünde % 24'lük bir azalmaya yol açmıştır. Donma erime sonrası ise DNA bütünlüğünde % 40'luk bir azalma saptanmıştır.

Fertil erkeklerde krioprezervasyon sonucunda hazırlanmış spermatozoların morfolojisi donmadan önceki morfolojiye göre % 20.5'ten % 9'a düşmüştür.

**İnfertil erkeklerde spermatozoa morfolojisine etkisi:** Normal morfoloji donmadan önce % 8 iken dondurulduktan sonra % 3'e düşmüştür.

İnfertil erkeklerde, normal morfoloji donmadan önce % 15.5 iken dondurulduktan sonra % 5'e düştü. Amorf baş anomali % 13'den % 16.5'e, megalobaş anomali % 11'den % 16'ya, midpiece defekti olan sperm yüzdesi % 17'den % 21.5'a yükselmiştir. Sitoplazmik damlacıkları olan spermierlerin yüzdesi % 8'den % 2'ye düşmüştür.

Fertil veya infertil erkeklerde semen veya hazırlanmış semen örneklerinde sperm mor-



folojisi ile DNA bütünlüğü arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır.

## TARTIŞMA

Güncel kriyoprezervasyon tekniklerindeki tüm gelişmelere rağmen sonuçlar hala mü-kemmel değildir. Kriyoprezervasyonun sperm membranlarında hasara neden olarak motiliteyi düşürdüğü bilinmektedir (Critser ve ark., 1987a, Critser ve ark., 1987b). Bu hasarın oluşmasında belkide artmış lipid peroksidasyonu ve bunun sonucu olarak membran lipid fraksiyonundaki değişim de etkilidir (Alvarez and Storey, 1992, 1993; Mossad ve ark., 1994) Donma erime aynı zamanda sperm metabolizmasını azaltarak motiliteyi bozar (Hammerstedt ve ark., 1990; Alvarez ve Storey, 1992; Hammerstedt ve ark., 1999)

Kriyoprezervasyon sonucu oluşan motilite ve velositede azalma ve morfolojideki bozulukluk artışı hem fertil hem infertil erkeklerden alınan örneklerde gözlenmiştir (Keel ve ark., 1987). Ancak infertil erkeklerden alınan örneklerde bu değişiklikler daha yüksek oranlarda görülmektedir.

Donmanın hücrede oluşturduğu bu hasar genelde membran rüptürüne bağlanır. Membran rüptürünün nedeni olarak, hızlı donmada, intrasellüler buz kristallerinin oluşumu, yavaş donmada ise ozmotik etkiler veya eks-trasellüler buz oluşumu ile oluşan mekanik güçler sorumlu tutulmaktadır (Mossad ve ark., 1990). Bu çalışmada ayrıca şayet hasar oluştuysa buna sperm DNA'sının da eşlik ettiği gözlenmiştir.

Spermatozoanın saklanması en önemli faktör sıcaklıktır. Kriyoprezervasyon ile dondurulan insan semeni likit nitrojen içinde -196°C'de saklanabilir. Mekanik dondurucuların ise ulaşabileceği en düşük sıcaklık -70 °C civarındadır (Trummer ve ark., 1998). Dondurma ve saklama işleminin 7. gününde, -196° C de sıvı nitrojende saklanan sperme-tazoların eritildikten sonraki motilitesi ile, -70°C de saklananlar karşılaştırıldığında, -196°C dekilerin daha iyi olduğu görülmüştür. Buna paralel olarak motilitedeki bu farkın 3 aylık saklamadan sonra daha da arttığı gözlenmiştir (Trummer ve ark., 1998). Sperm morfolojisi karşılaştırıldığında ise her iki saklama yöntemi arasında bir fark saptanamamıştır.

Bu çalışmada fertil erkeklerden alınan spermilerin, dondurularak saklanma nede-niyle oluşabilecek hasarlara, infertil erkek-

lere göre daha dayanıklı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, dondurma ve eritme işle-minin, hem fertil hem de infertil erkeklerden alınan spermilerin kromatin bütünlüğüne de hasar verdiği bilinmektedir.

İnfertil hastalardan alınan spermatozoalarda irregüler kromatin organizasyonunun ve yo-ğunluğunun daha fazla olduğu görülmüştür. Aynı zamanda infertil erkeklerin sperm kro-matinleri sıcak denatürasyonuna daha has-sasdır (Even-son ve ark., 1980; Evenson ve Melamed, 1983). Fertil ve infertil erkekler-deki bu kromatin farklılıkları, fertilité ile olası bir korelasyonu göstermektedir.

Donma-erime işleminin sperm DNA'sına verdiği hasarlar, inseminasyon prosedürü bo-yunca aynen kalır. Ancak embriyolojik ge-lişmenin sağlığı, ağırlıklı olarak DNA hasa-rına bağlı olduğu bilinmektedir. Oosit % 8'e kadar DNA hasarlarını onarabilmektedir (Ahmadi ve Ng., 1999). Daha büyük hasarlar fakir embriyolojik gelişim ve erken düşük ile sonlanır.

İnfertil erkeklerden alınan semende frag-mante DNA'ya sahip spermatozoa yüzdesi, fertil erkeklerden alınanlara göre daha faz-ladır (Sun ve ark., 1997; Lopes ve ark., 1998). Buna ek olarak fragmante DNA'ya sahip spermatozoa yüzdesi IVF (Sun ve ark., 1997) ve ICSI (Lopes ve ark., 1998)'deki başarı oranları ile ters orantılıdır.

Sperm morfolojisi IVF'nin başarısını tahmin etmekte önemli bir faktördür. (Donnelly ve ark., 1998; Lim ve ark., 1998). Sperm kuy-ruk deformitelerine sahip erkeklerde IVF ba-şarı şansı düşüktür (Lim ve ark., 1998). ICSI'de ise sadece, tamamen normal nükleer forma sahip spermilerin kullanılması öneril-mektedir (Yua ve ark., 1995). Spermlerinde ciddi baş anomalisine sahip erkeklerin ferti-lizasyon kapasitesi düşüktür (Marsh ve ark., 1987).

Bu çalışmada görülmüştür ki, fertil ve infer-til erkeklerden alınan semen veya hazırlan-mış spermatozoa örneklerinde, sperm mor-folojisi ve DNA bütünlüğü arasında belirgin bir korelasyon yoktur. Gene, spesifik amorf veya megalo baş anomali ile sperm DNA bütünlüğü arasında bir korelasyon buluna-mamıştır.

Sonuç olarak, kriyoprezervasyon fertil erkek-lerden alınan semen veya hazırlanmış sper-matozoa örneklerinde hasar oluşturmaz.

Ancak spermatozoa morfolojisi semen ve ha-zırlanmış örneklerde bozulur.

İnseminasyon için verilmiş spermatozoanın kriyoprezervasyon sonrası DNA'sının korun-ması çok önemlidir. Kriyoprezervasyon son-rası sperm DNA'sı hem IVF hem ICSI için halen uygundur. Buna karşın infertil erkek-lerden alınan semen veya hazırlanmış örne-klerden yapılan kriyoprezervasyon sperm DNA bütünlüğüne hasar verir. Ayrıca sperm mor-folojisinin önemli ölçüde bozar. Kriyoprezervasyon kemoterapi ve radyoterapi nedeniyle uzun süreli spermatozoa saklanması için uy-gun bir yöntemdir. Benzer çalışmaların deva-mı, infertil erkeklerin sperm kriyoprezervas-yonu esnasında sperm ve DNA kalitesinin optimizasyonu için gereklidir.

**Prof. Dr. Erbil Ergenekon**  
*Şişli Etfal Hastanesi*  
*Üroloji Kliniği Şefi*

## WEB

**Human Reproduction**  
<http://www.humrep.oupjournal.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>



# Dopamin ve seksüel fonksiyon

F. Giuliano and J. Allard  
(Int. J Imp Res; 13 Suppl 3:18-28, 2001)

## Giriş

Penil ereksiyon; kompleks, ardışık ve birbirini tamamlayan fizyolojik proseslerden oluşan ve erkek seksüel davranışını oluşturan bir fenomendir. Bunun dışında ereksiyon; vasküler bir olay olup, kavernoza cisimlerin tumesansını sağlayan çeşitli düzeylerdeki nöral ve humoral mekanizmalarla yakından ilişkilidir. Bu bağlamda ereksiyonun gerçekleşmesi için nöral merkezden yollanacak uyarılara ihtiyaç vardır. Nöral yolun herhangi bir düzeyinde ortaya çıkacak olan aksaklık, erektil disfonksiyona neden olabilir. Bundan dolayı santral sinir sistemi, yeni tedavi ajanları araştıran bilim adamlarını için önemli bir hedef olmaktadır.

Günümüze kadar, santral sinir sisteminde erektogenik ajanların etki edebileceği birçok potansiyel noktalar saptanmıştır. Bunun dışında anahtar rolü oynayan nörotransmitterler üzerinde de durulmuştur. Santral sinir sisteminde oluşan erektil yanıtta, en önemli nörotransmitterlerden biri de dopamindir.

Santral sinir sisteminde en üst düzey organ beyin olup spinal merkezler yoluyla seksüel organlara aktivator ve inhibitör uyarıları gönderir. Santral sinir sistemi ve bağlantıları incelendiğinde, birçok major nörotransmitterin bu sistemde yer aldığı görülür. Santral sinir sisteminde yer alan ve ereksiyonu kontrol eden bu nörotransmitterler: Serotonin, Nor-epinefrin, oksitonin, nitrik oksit ve dopamindir. Dopamin'in pro-erektogenik rolü, ilk olarak Parkinson hastalarında artmış seksüel aktivitenin saptanması ve bir dopamin agonisti olan L-DOPA kullanımı sonrası ereksiyonun indüklendiğinin ortaya konulması ile gündeme gelmiştir. Bir başka çalışmada ise, ergot alkaloidlerinden ve selektif D2 reseptör agonisti olan bromokriptinin, hemodializ hastalarında seksüel fonksiyonları restore edebildiği gösterilmiştir. Buna karşılık, dopamin reseptör antagonistleri incelendiğinde: Literatürdeki bazı çalışmalarda bu ajanların; ereksiyonu azalttığı bildirilmekle birlikte, aynı ajanların uzamış ereksiyona neden olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.

Dopamin antagonistleri ile ilgili bu ikileme karşılık, D1-D2 reseptör agonisti olan apomorfine, sağlıklı ve erektil disfonksiyonlu erkeklerde ereksiyona neden olduğu kesin olarak gösterilmiştir. Dopamin'in seksüel fonksiyonlardaki kontrolünü daha ayrıntılı olarak ortaya koymak amacıyla, dişi ve erkek kemirgenlerde çalışmalar yapılmıştır.

**Dopamin Sentezi, Metabolizması ve Reseptörleri:** Katekolamin ailesi, dopamin, norepinefrin ve epinefrinden oluşmaktadır. Serotonin ve histamin ile birlikte bu nörotransmitterler, santral sinir sisteminin fonksiyon yürütücü ana molekülleri olarak kabul edilirler. Santral sinir sisteminde tirozin, tirozin hidroksilaz enzimi ile L-DOPA'ya, L-DOPA da DOPA dekarboksilaz enzimi ile dopamine dönüştürülür. Bu sentez basamakları hücre sitozolünde meydana gelmekte olup, dopamin; daha sonra depo veziküllerine alınır. Dopamin sinaptik aralığa salındıktan sonra, ekstrasellüler aralıktan spesifik taşıyıcılarla geri alınmakta ve Monoamin oksidaz A/B ve katekol-o-metil transferaz ile katabolize edilerek, inaktif hale getirilmektedir.

Dopamin reseptörleri D1 (D1 ve D5) ve D2 (D2, D3 ve D4) olarak 2 farklı grupta toplanırlar. D1 grubunda yer alan reseptörler, adenilat siklaza ile stimüle olurken (Gs protein kompleksi), D2 grubu olanlar adenilat siklaza ile inhibe olurlar (Gi protein kompleksi).

Dopamin ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, bu molekülün; beynin striatumunda, motor aktivite kontrolü üzerine önemli etkisinin olduğunu ortaya koymuştur. Bunun dışında dopaminin limbik sistemde yer alan kognitif, emosyonel ve doyum prosesleri üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, dopaminin spesifik bir fonksiyondan çok, nöral sistemde regülasyon ve integrasyondan sorumlu olduğu düşünülmüştür.

**Paraventriküler nükleus ve penil ereksiyon:** Hipotalamus'da yer alan paraventriküler nükleus, dopamin nöronları tarafından yaygın olarak innerve edilmiştir. Dopamin nöronları, hipotalamusun intrinsek dopamin innervasyon bölümü olarak bilinen inserto-

hipotalamik sisteme aittir. Insertohipotalamik sistem; medial zona insertanın rostral bölgesinde yer alan A13 grubu ve rostral periventriküler nükleusta yer alan A14 grubu nükleuslardan meydana gelir. Insertohipotalamik sistem: hipotalamus, medial preoptik alan ve paraventriküler nükleusları (PVN) innerve eder.

Yapılan çalışmalar sonucu; en azından 5 ng apomorfine PVN'ye enjeksiyonu sonrası, dişi ratın bulunmadığı ortamda, erkek ratlarda ereksiyonun meydana geldiği gösterilmiştir. Benzer şekilde selektif bir D2 agonisti olan LY171555 enjeksiyonu sonrası da erkek ratlarda erektil yanıtın alındığı gözlenmiştir. Buna karşılık santral D1 antagonistisi olan SCH23390 ve D2 antagonistisi olan sulprid enjeksiyonları sonrasında, ereksiyonun sonlandırıldığı gösterilmiştir. Bu bulguların dışında, hipotalamusun ventromedial ve dorso-medial nükleusları, preoptik alan ya da nükleus accumbense yapılan dopamin agonist enjeksiyonları sonrası ereksiyonun meydana gelmediği gözlenmiştir. Öte yandan apomorfine ile oluşturulan ereksiyonun, kavernoza sinirlerin kesilmesi sonrası ortadan kalkması ve santral dopamin antagonistisi olan haloperidolün ereksiyonu inhibe etmesi, apomorfine primer santral sinir sistem üzerinden olan etkisini ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalarda, apomorfine intrakavernoza enjeksiyonu sonrası penil ereksiyonun oluşmaması da vasküler yapılar üzerine bir etkinin olmadığını göstermektedir.

Bu çalışmalar sonucunda, apomorfine pro-erektil etkisini santral sinir sistemi üzerinden ve D1, D2 reseptörleri aracılığıyla gösterdiği tartışmasız olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık koitus sırasında dopaminin PVN'den salgılanması ve eş zamanlı ereksiyon oluşumu arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konulamamıştır. Öte yandan PVN'nin reflektif ereksiyonda rolü olmadığı düşünülmekle birlikte, penil refleks sırasında oluşan seminal emissiyon katkısı olduğu bilinmektedir.

Apomorfine santral etkisini oksitosin ve nitrik oksit aracılığıyla gösterdiğini bildiren bazı çalışmalar da bildirilmektedir. PVN'de, parvosellüler nöronlardan gelen oksitosiner-



jik yolların olduğu bilinmektedir. Bu yollar PVN'den, spinal kordda yer alan proerektel parasempatik nükleuslara ulaşır. PVN'ye oksitosin antagonistlerinin enjeksiyonu sonrası ereksiyonun ortadan kalkması yukarıda söz edilen bilgiyi desteklemektedir. Bununla birlikte apomorfinin hipotalamik-septohipokampal oksitoninerjik yoldan etki gösterdiği de bildirilmiştir. Median septum lezyonlarında apomorfine bağlı ereksiyonun oluşmaması ve apomorfinin hipokampusta oksitosin düzeyini yükseltmesi bu görüşü desteklemektedir.

Tüm bunların dışında, nitrik oksit (NO)'in santral sinir sistemi üzerinden etki ettiği de ortaya atılmış ancak kesin olarak gösterilememiştir. NO sentetaz inhibitörü olan L-NAME'nin intraserebroventriküler enjeksiyonu sonrası, apomorfine ile oluşturulan ereksiyonu ortadan kaldırması bu görüşü destekler gözükmektedir.

**Spinal kord ve penil ereksiyon:** Seksüel fonksiyonlar beyin tarafından kontrol edilmekle birlikte, spinal otonomik nükleusların da bu kontroldeki kesin olmayan rolü bazı çalışmalarda bildirilmektedir. Penil ereksiyon, efferent otonomik yolda ortaya çıkan aktivite artışı sonucunda oluşmaktadır. Otonom sinir sisteminin sempatik nükleusları spinal kordun torakolumbar, parasempatik nükleusları da sakral düzeylerinde yer almaktadır. A11 hücre grubunun spinal korda instrensek dopamin innervasyonu, apomorfinin spinal düzeyde gösterdiği ek aktivite konusunda bilgi vermektedir. Bunun dışında ligand bağlayıcı çalışmaları da spinal kordda D1 ve D2 reseptör varlığını ortaya koymuştur. Bu çalışmalar sonucunda, ereksiyonda önemli rol oynayan bulbospongios ve iskiokavernoz kasları innerve eden D2 reseptörlerinin, yüksek oranda dorsolateral ve dorsomedian nükleuslarda yer aldığı gösterilmiştir. Ek olarak bu reseptörlerin, lumbasakral düzeyde apomorfinin intratekal enjeksiyonu sonrası ereksiyonu gerçekleşmesini sağladığı gösterilmiştir.

**Dişi ve erkek ratlarda seksüel motivasyonun dopamin tarafından kontrolü:** Dopamin'in female seksüel motivasyonu üzerine olan etkisi anlamak için; öncelikle klasik kopulasyon testi sırasındaki female davranışını bilmek gereklidir. Klasik kopulasyon testi sırasında erkek rat ardışık tırmanma ve dişi ratın üzerine çıkma davranışını gösterir. Buna karşılık aynı anda dişi rat karakteristik lordotik postür hareketi ve ardından erkek ratın

etrafında koşma, sıçrama ve ani ileri atılma davranışları yapmaktadır. Lordoz, seksüel motivasyonun pasif davranış şekli olarak kabul edilirken, sıçrama ve ani öne atılma hareketleri aktif seksüel davranış olarak algılanmaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda, apomorfinin; overektomi yapılmış ve östrojen+progesteron tedavisi alan dişi ratlarda lordotik yanıtı ve diğer seksüel motivasyon göstergesi olan davranışları arttırdığı saptanmıştır.

Dopaminin erkek ratlardaki seksüel motivasyon üzerine etkisi araştırıldığında; apomorfin, bromokriptin, pergolide ya da lisurid gibi dopamin agonistlerinin, koitus sırasındaki latent dönemi kısalttığı ve ejakülasyon düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. Bunun dışında apomorfinin, nükleus accumbense enjeksiyonu sonrasında, koitusa kadar geçen latent sürenin kısaltıldığı da ortaya konulmuştur.

Tüm bu bulgulara karşılık, dopamin agonistleri ve antagonistlerinin seksüel motivasyon üzerine olan etkilerini, kesin olarak kabul etmek doğru değildir. Yapılan çalışmalar, erkek ve dişi ratın karşılıklı olarak seksüel motivasyon davranışları dışında, başka türde davranışlarla sürekli olarak birbirini uyardığını, dolayısıyla bu değerlendirmelerin yeterli düzeyde objektif olamayacağı ileri sürülmektedir. Bu görüşlerden dolayı daha spesifik bazı testlerin uygulanması gündeme gelmiştir. Bu amaçla yapılan iki düzeyli hücre testinde, erkek ratların koitus öncesi sezgi ve hazırlık fazlarını değerlendirilmiştir. Bu testin sonucunda, dopamin antagonisti olan haloperidolun, nükleus accumbense infüzyonu ile birlikte, ratların sezgi ve hazırlık fazında belirgin kısalma oluşturduğu saptanmıştır.

**Seksüel performansın dopamin tarafından kontrolü:** Medial pre-optik alan (MPOA) daha önceden belirtildiği gibi kökeni A14 grubu hücreler olan insertohipotalamik yol tarafından innerve edilmektedir. MPOA'nın destrükte edilmesi; kopulatuvar davranışları ortadan kaldırmakta, buna karşılık penil refleksiye bağlı spontan penil ereksiyona etki etmemektedir. MPOA'ya apomorfin enjeksiyonu ise normal ratlarda kopulatuvar davranışları arttırmaktadır. Buna karşılık MPOA'ya haloperidol infüzyonları sonrası kopulasyon davranışlarını azaltmaktadır. Tüm bu bulguların ışığında MPOA'nın, seksüel davranışların performansını üzerine önemli bir etkisinin

olduğunu anlaşılmaktadır.

Nigrostriyal yol da major dopamin traktlarından birisidir. Bu yol substantia nigra'nın (A9) zona kompakta bölgesinden köken alıp, korpus striatumun kaudal nükleus ve putamen bölgelerine aksonlar gönderir. Korpus striatum yaklaşık olarak tüm beyinde yer alan dopaminin % 80'ini içerir. Nigrostriyal yol, hareketlerin başlaması ve kontrolü üzerine etkilidir. Apomorfinin striatuma enjeksiyonunun, kopulasyon üzerine etki etmediği gösterilmiştir. Haloperidol infüzyonu sonrasında görülen kopulasyon davranışlarındaki azalmanın ise muhtemelen motor performans azalması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmüştür.

**İnsanlar'da Dopamin:** Dopamin'in insan seksüel fonksiyonuna olan etkisi, apomorfinin erektile disfonksiyon hastalarındaki yüksek etkinliğinin gösterilmesi sonucu gündeme gelmiştir. Bununla birlikte kemirgenlerle ilgili yapılan çalışmalar, insanlarda da dopaminin seksüel fonksiyonlar üzerine etkili olabileceğini akla getirmiştir.

Magnetik rezonans çalışmaları, apomorfinin seksüel uyarıları yaptığı düşünülen alanların varlığını ortaya koymuştur. Psikojenik erektile disfonksiyonlu altı hasta ile yapılan bir çalışmada, sağda inferior temporal bölge, bilateral superior prefrontal korteks, posterior parietal bölge ve talamusun, sublingual apomorfin alımı sonrası aktive olduğu görülmüştür. Buna karşılık ilaç alınmadan sadece vizüel olarak aktive olan alanların; bilateral temporal korteks, sağ insula ve inferior frontal korteks ile sol anterior singular korteks olduğu gözlenmiştir.

Apomorfin'in proerektile davranışlar üzerine olan etkisi, penil ereksiyon üzerine olan etkisinden daha karmaşıktır. Yapılan çalışmalar, apomorfinin cinsel isteği artırıcı bir etkiyi olmadığını göstermekle birlikte, psikiyatrik hastalarda libidoyu arttırdığı bildirilmiştir.

## Sonuç

Penil ereksiyon kompleks nörovasküler bir fenomen olarak tanımlanabilir. Günümüze kadar erektile disfonksiyon tedavisinde, daha çok korpus kavernozum düz kas relaksasyonu ve nitrik oksit etkisinin artırılması üzerinde durulmuştur. Buna karşılık santral sinir sisteminin erektile yanıtı başlatan sinyalleri yolladığı bilinmektedir. İnsanlarda ve hay-



vanlarda yapılan çalışmalar; santral dopaminergik sistemin, erektil fonksiyonda major bir rolünün olduğunu ortaya koymaktadır. Dopamin agonisti olan apomorfinin, erektil disfonksiyonlu olgularda normal erektil fonksiyonu sağladığı gösterilmiştir. Bunun dışında dopaminin seksüel davranışların istek ve sezgi fazlarını, nukleus accumbens

üzerinden etkilediği bilinmektedir. Bunun dışında dopamin, limbik sistemde emosyonel ve kognitif fonksiyonları ve striatumda da hareket sistemini üzerine etkilidir. Son olarak dopaminin yoğun olarak bulunduğu MPOA'nın, kopulasyon davranışları üzerine olan etkisi de bilinmektedir. Dopaminin penil ereksiyon üzerine olan kanıtlanmış etkisi

ise PVN ve lumbo-sakral spinal kord üzerinden olmaktadır.

**Çeviren:**

**Yrd. Doç. Dr. Mustafa Faruk Usta,**

**Prof. Dr. Mehmet Baykara**

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

## Fertil ve subfertil popülasyonda WHO ve mutlak (Strict), kriter ile morfolojik incelemeyi de içeren semen parametreleri: Standardizasyonda yeni eşikler

*Menkweld R, Wong WY, Lombard CJ, Wetzels AMM  
Obs. ve Jin, Bioist Güney Afrika - Hollanda  
Human Reproduction Vol. 16 pp.1165-1171, 2001*

Semen analizi için parametre değerleri Amerika Fertilite Birliği tarafından 1951 yılında açıklanmıştır. 1966'da Freund, 1971'de Eliasson bunu gözden geçirdikten sonra standartlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1980, 1987, 1992 ve 1999'da yenilenmiştir. Bu değerlerin altında olan kişilerse subfertil olarak değerlendirilmiş ve bu da sosyal problemlere, aile içi strese ve gereksiz tedavilere neden olabilmektedir. Bu nedenle değerlendirmelerde ideal bir standardizasyona olan gereksinim giderek artmaktadır.

En yaygın kullanılan sistemler WHO ve Mutlak (Strict) kriterlerdir (SC). Ancak bu güne kadar bu iki yöntemin aynı popülasyonda uygulanarak kıyaslandığı yönünde bir bilgiye ulaşılamamıştır.

Bu çalışmada da amaç fertil ve subfertil gruplardan alınan örnekleri WHO ve SC sistemleri ile inceleyerek semen parametreleri standardizasyonunda yeni eşikler oluşturmaktır.

Çalışmaya 107 fertil ve 103 subfertil alınmıştır. Fertil grubu oluşturan bireylerin tümü sağlıklı olup önceden fertilite sorunu yaşamayan, korunma olmadan geçen bir yıl içinde eşi gebe kalan ve çalışmaya alındığında eşi gebe olan kişilerdir. Subfertil grubu ise bir yıl korunmadan süregelen ilişkiye rağmen eşi gebe kalamayan ve sperm yoğunluğu < 20 milyon/ml olan erkekler oluşturmuştur.

Tüm katılanlara çalışma başında yeni spermioqram yaptırılmıştır. Fertilite bozukluğuna yol açacak kromozom bozukluğu olanlar, kriptorşidikler ve vazektomili hastalar çalışmada dışı bırakılmıştır.

Semen örnekleri 3-5 günlük cinsel yoksunluğu takiben masturbasyonla, polypropylene kaplara alınmış ve 1 saat içinde laboratuara ulaştırılması istenmiştir.

Her iki yöntem kullanılarak elde edilen değerler ROC (receiver operating Characteristics) eğri analizi ile değerlendirilmiştir.

Yaş ortalaması fertil grupta 33.8 subfertil grupta 33.7'dir. Cinsel yoksunluk süresi, semen volümü ve pH arasında istatistiksel fark yoktur. Her iki gruptakisperm yoğunluğu, hareket yüzdesi, hareket kalitesi, normal spermatozoa yönünden WHO ve SC'ye göre belirgin istatistiksel farklılıklar vardır. Aynı farklılıklar akrozom indeksi (AI) ve teratozoaspermia indeksi (TZI) arasında da saptanmıştır. WHO kriterlerine göre fertil - subfertil ayırımında morfoloji için sınır değer  $\geq$  % 30'dur. SC'de bu oran  $\leq$  % 4'tür. Hareketlilik için oran % 45'tir. Akrozom indeksi için sınır değer  $\leq$  % 8, TZI için  $\leq$  1.64'tür

Yardımlı üreme teknikleri ile % 50 oranında subfertilite düşünüldüğünde sınır değerler sperm morfolojisi için WHO da % 21, SC'de

% 3'tür. Harekete bakıldığında değer % 20, hareket kalitesinde 3.5 (1'den 6'ya sıralamada) AI için % 3, TZI için 2.09'dur.

Semen analizi ve parametreleri konusunda tartışmaların süregeldiği bu ortamda, bu çalışma ile standartlara yeni bir eşik getirilmeye çalışılmıştır.

**Op. Dr. Ferruh Akay**

**Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Üroloji Anabilim Dalı**

### TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

**BAŞKAN**  
**HALİM HATTAT**

**ÜYELER**  
**FERRUH ŞİMŞEK, KAAN AYDOS**

**GENEL YAZMAN**  
**ATEŞ KADIOĞLU**

**SAYMAN**  
**EMRE AKKUŞ**



# Düzeltilme imkanı olmayan obstrüktif azospermili hastalarda mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu: Aspiratın incelenmesi ve dondurma işlemi sonrası kullanılabilir oranları

Schroeder-Printzen I, Zumbe J, Bispink L, Palm St, Schneider U, Engelman U, Weidner W ve MESA/TESE group Giessen: *European Society of Human Reproduction and Embryology 15:12; 2531-2535, 2000*

Microcerrahi epididim sperm aspirasyon tekniği, özellikle de intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile kombine edildiğinde, spermatogenez aşamasında herhangi bir bozukluğu olmayan hasta grubunda yüksek oranlarda başarı sağlayabilmektedir. Epididimden sperm aspirasyonu özellikle, konjenital vaz deferens agenezisi, seminal yolların rekonstrüksiyonunun mümkün olmadığı tıkanıklıklarda (özellikle de başarısız vazo-vazostomi operasyonu sonrasında) ve konservatif olarak düzeltilemeyen ejakülasyon kusurlarında tercih edilen bir yöntemdir. Sperm aspirasyonu ve intrasitoplazmik enjeksiyon teknikleri birlikte kullanıldıklarında bu hasta gruplarındaki gebelik oranları ortalama olarak % 14-66 arasında, ortalama canlı doğum oranları ise % 36 ( her bir siklus için) olarak bildirilmektedir.

Mikrocerrahi epididimal sperm alınması (MESA-microsurgical epididimal sperm aspiration) ve ICSI'nin (Intracytoplasmic sperm injection) eşzamanlı uygulanmasında, henüz daha işe yarar bir sperm elde edilemeyeceği bile bilinmeden pahalı ve oldukça zahmetli bir hazırlık dönemi yaşanmaktadır. Oysa ki epididimal sperm aspirasyonu ve elde edilen spermin dondurulmasını içeren işlem ICSI'den ayrılırsa, kadın için gerekli olan hiperstimulasyon süreci başarıyla sağlayacak motil sperm varlığı kanıtlandıktan sonra yapılabilecektir.

Bu çalışmada, MESA ile elde edilen aspirattaki spermilerin kalite ve sayılarının ve dondurulmuş şişelerin çözülmesi ile elde edilen spermilerin kalitesi incelenmiştir. Ayrıca dondurma işlemi sonrası çözülme ile işlemde kullanılacak miktarlar hesaplanmıştır.

Yapılan 99 MESA sonrasında 88 hastada epididimal sperm elde edilebilmiştir. Elde edilen ortalama sperm konsantrasyonu 40.9x10<sup>6</sup> spermatozoa/ml idi. Toplam ve ileri hareketli spermatozoa oranları sırası ile % 24.8 ve % 7.5 idi. Aspire edilen materyallerin üçte birinde ileri hareketli sperme rastlanmadı. MESA sonrası kullanılacak spermatozoa ortalaması 7.6 idi. Donmuş-

çözülmüş epididimal spermatozoa ile yapılan 33 ICSI siklusü sonrasında % 42.8'lik bir gebelik oranı elde edilmiştir.

Bu sonuçlar, ciddi obstrüktif azospermisi olan hastalarda, tek bir MESA işlemi ile dondurma tekniği kullanarak, birden fazla siklusde kullanılacak sayıdaki sperm tek bir işlem sonrası elde edilebilmektedir. Bu yolla mükemmel gebelik oranlarına da ulaşmak mümkün olabilmektedir.

## Çevirmen Notu

Sperm dondurulması ve bunun daha ileriki dönemlerde kullanılabilmesi, infertilite tedavisinde bir evrim olarak değerlendirilebilir. Bunun gerçekleşmesi ise, sperm bankalarının kurulması ile mümkün olabilmektedir. Ne yazık ki, ülkemizde bu alt yapı özellikle de gerekli kanuni değişiklikler yapıldığından dolayı, birçok infertil çift için ümit yolları kısıtlanmakta, hatta kapanmaktadır.

Ülkemizde, ICSI ile eşzamanlı MESA başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir. Ancak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizdeki oranlar, gebelik ve gerçek canlı doğumlar arasındaki farklılıklar nedeni ile literatüre tam yansımamıştır. MESA sonrası elde edilen spermilerin kalitesi, miktarı ve kullanılabilirliği ile ilgili çok sayıda yazı bulunmamaktadır.

Epididimden sperm elde edilirken kullanılan cerrahi tekniğin, sperm elde etme başarısı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Matthews and Goldstein, 1996; Oates et al., 1996; Holden et al., 1997). MESA işleminde, en yüksek sayıdaki motil sperme, epididimin kaput bölgesinde rastlanabileceği bildirilmiştir (Matthews and Goldstein, 1996; Oates et al., 1996; Holden et al., 1997). Buradan alınan aspirasyon materyalinde sperm bulma imkanı obstrüktif infertilitesi olan hastalarda % 100'lere kadar ulaşmaktadır. Ancak ülkemizde tek ICSI siklusü için kullanılacak miktar alındıktan sonra aspirattaki materyal efektif olarak kullanılamamaktadır. Bu makalede daha önce bildirilen 3-4 siklus için

yeterli sayısına karşın ortalama 7.6 flakondan bahsedilmektedir. Yine bu çalışmada verilen gebelik oranları, canlı spermatozoa ile elde edilen gebelik oranlarından farklılık göstermemektedir.

Ülkemizde de gerekli hukuki ve medikal alt yapının yapılması sonrasında sadece obstrüktif infertilitesi olanlarda değil, testis tümörü gibi tedavi sürecinde infertilite beklentisi olan hasta gruplarında da başarılı sonuçlar elde edebilmek mümkün olacaktır.

## Çeviri:

**Dr. Haluk Kulaksızoğlu**  
SSK İstanbul Eğitim Hastanesi  
Üroloji Kliniği

## A K A D E M İ K

### 17. AVRUPA ÜROLOJİ DERNEĞİ KONGRESİ

Birmingham, İngiltere  
23-26 Şubat 2002  
www.uroweb.org

### 14. VIDEO ÜROLOJİ DÜNYA KONGRESİ

Mena House Oberei Hotel  
Kahire, Mısır  
8-11 Mart 2002  
Fax: 202 749 56 70  
Asfour2712@yahoo.com

### KADIN PELVİK TABANI HASTALIKLARI SEMPOZYUMU

Fort Lauderdale, Florida, ABD  
15-17 Mart 2002  
Fax: 954 659 5490  
www.cmeccf.com, e-mail: cme@ccf.org

### MALİNYİTELERDE LAPAROSKOPİK ÜROLOJİK CERRAHİ

21-23 Mart 2002  
Bassano, İtalya  
Fax: 39 051 480582  
e-mail: congrex@tin.it  
www.urolaparoscopy.com

### HYPOS' 02

John W. Duckett Memorial Meeting and Workshop on Hypospadias  
İstanbul  
8-9 Nisan 2002  
Tel: (0212) 293 36 56  
e-mail: info@cappadocetbur.com



# Kronik prostatitli olgulardaki kişilik özellikleri ve psikoseksüel bozukluklar

A. Mehik, P. Hellström, A. Sarpola, O. Lukkariinen ve R. Warvelin  
BJU International, 88:35-38, 2001

Bu konuda yapılmış pek çok temel ve klinik çalışmaya rağmen, prostatitin kronik ve tekrarlayan formunun etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Prostatit üroloji pratiğinde sık konulan bir tanı olup, İtalya'daki poliklinik vizitlerinin % 19'unun nedenidir. Prostatit pelvik bölgede ağrıya sebep olmakta ve aynı zamanda hastalarda miksiyonel ve seksüel disfonksiyon semptomları bulunabilmektedir. Bunun yanında, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu olgularında bu fiziksel semptomlar yanında, anksiyete, depresyon, hipokondria, histeri ve bazen de intihara eğilim gibi psikolojik problemler de mevcut olabilmektedir.

Bu çalışmada Finlandiya'nın 2 ilinde yaşayan ve yaşları 20-59 arasında değişen erkek

popülasyona e-mail ile ulaşılarak sorgulama yapıldı. Toplam 1832 erkeğin cevapladığı (% 75.3) ve bunların da 261'inde (% 14.2) geçirilmiş veya mevcut prostatit semptomları olduğu tespit edildi. Burada amaç tekrar tanı koymak veya tanıyı doğrulamak olmadığından, ilgili hekim tarafından konan tanı üzerinden gidilerek hastalar ayrıntılı olarak sorgulandı.

Prostatit hikayesi olanlarda olmayanlara göre, prostat kanserine veya cinsel ilişki ile geçen hastalığa yakalanma korkusu ve intihara eğilim anlamlı olarak daha fazla idi. Ayrıca yine prostatit semptomları olanlar normallere göre daha sık olarak, halka açık tuvaletlerde yalnız iken miksiyon yapmayı tercih ediyorlardı ( $p<0.001$ ). Prostatit semptomları olan olgularda erektil disfonksiyon oranı % 42.5 ve libido azalması ise % 24.1 idi.

Toplam 1341 erkekte değerlendirilen kişilik özellikleri testinde ise, mevcut veya geçirilmiş prostatit semptomları olan erkeklerin (n: 232) çoğunun kendilerini aşırı meşgul ve sinirli olarak değerlendirdikleri saptanırken bu kişilerin normallere göre çok daha titiz ve dikkatli bir kişiliğe sahip oldukları görüldü. Yine prostatitli olguların % 17.1'inde evliliklerine ait problemlerin olduğu tespit edildi.

Prostatitli olguların % 16.8'i semptomlar nedeni ile iş hayatlarında başarısızlık veya isteksizlik yaşadıklarını, % 5.3'ü ise uyuyabilmek için kuvvetli sedatif ilaç kullanmak zorunda kaldıklarını belirttiler.

Bu sonuçlar, prostatitli erkeklerde önemli derecede stres ve değişik oranlarda anksiyete, depresyon, labilite ile birlikte erektil özelliklerde azalma olduğunu göstermiştir. Bu kişilerde gözlenen prostat kanseri ve cinsel ilişki ile geçen hastalık korkusunu hafifletmek için düzenli kontrol tavsiye edilmektedir.

Bu rutin kontroller, asemptomatik dönemde olan prostatitli olguların % 69'u tarafından da talep edilmektedir.

Daha önce Keltikangas-Jarvinen tarafından bildirildiği gibi kronik prostatitli olgularda, periyodik veya total erektil disfonksiyon ve libido azalması gibi şikayetler sık görülmektedir. Berghuts ve ark.'ları prostatitin cinsel ilişki sıklığını azalttığını, devam eden bir birlikteliği negatif yönde etkilediğini ve erkeğin yeni bir ilişki aramasını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada % 24 oranında libido azalması ve % 43 oranında erektil disfonksiyon saptanmıştır.

Bahsedilen bu iki çalışmada da, kronik prostatitli olguların zamanla kooperasyonlarının azaldığı ve bu nedenle psikiyatrik desteğin mutlaka tedavi prensipleri içinde yer alması gerektiği belirtilmiştir.

Bugünkü bilgilerimize göre kronik prostatit organik bir etyolojiye dayanmaktadır ve kronik pelvik ağrının sebebi bizzat prostat organıdır. Bundan dolayı bu tür hastalar "nörotik" veya "psikotik" olarak damgalanmamalı ancak kronik pelvik ağrılar sebebi ile bu kişilerin zamanla kısır bir döngüye girebilecekleri ve bir takım davranış bozuklukları gösterebilecekleri unutulmamalıdır.

Uygun medikal tedavi ile beraber psikoterapi ve davranışsal destek sağlanması şeklindeki multidisipliner yaklaşım, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu olgularında tedavinin kalitesini ve başarısını artıracaktır.

**Doç. Dr. Tahir TURAN**  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

## TAKVİM

**2. ULUSAL ÜROJİNEKOLOJİ KONGRESİ**  
Askeri Müze Kültür Sitesi, İstanbul  
17-19 Nisan 2002  
Fax: (0212) 241 09 95  
guldenelicin@turketour.com

**ESPU 2002 KURSU**  
Antenatal Tanılanan Hidronefroz  
Bodrum  
9-11 Mayıs 2002  
Bilgi için: Dr. Şeref Etiker  
Fax: (0216) 349 82 70  
e-mail: seree@superonline.com

**BALKAN ANDROLOJİ KONGRESİ**  
Sofya, Bulgaristan  
5-8 Haziran 2002  
Bilgi için: Dr. Petia Tzvetkova  
Fax: 359 2 980 71 21

**CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI VE INFERTİLİTE KONGRESİ**  
Harbiye Askeri Müze ve Kültür Sitesi, İstanbul  
13-15 Haziran 2002  
Fax: (0212) 296 66 71  
e-mail: info@brostourism.com

**ULUSLARARASI CİNSELLİK VE İKTİDARSIZLIK ARAŞTIRMA DERNEĞİ (ISSIR) 10. DÜNYA KONGRESİ**  
Montreal, Kanada  
Fax: 514 286 60 66  
e-mail: issir2002@eventsintl.com  
www.issir2002.com



# Kronik orşialjinin primer cerrahi tedavisi olarak spermatik kordun mikrocerrahi denervasyonu

Laurence A. Levine and Thomas G. Matkov  
Journal of Urology, Vol.165, 1927-1929, June 2001

Kronik testiküler ağrı nedeni ile başvurular klinikte seyrek olmayarak rastlanan ve tedavisi zor bir durumdur. Hastalar sıklıkla uzun yıllar süren ve konservatif tedavilerin yetersiz kaldığı bir patoloji ile başvururlar. Hastanın ayrıntılı bir öykü, fizik muayene ve gerektiğinde skrotal ultrasonografi ile değerlendirilmesi gereklidir. Tıbbi ve cerrahi anamnezi, enfeksiyon, travma, sırt ağrısı, diğer kronik ağrılar, psikiyatrik bozukluklar, daha önceki skrotal veya inguinal cerrahiye odaklanmalıdır. Fizik muayenede cerrahi olarak düzeltilebilecek tümör, intermitan torsiyon, varikosel, hidrosel, spermatosel veya inguinal herni açısından değerlendirilmelidir. Skrotal ultrasonografi yapısal abnormaliteleri ekarte etmek için gerektiğinde yapılabilir. Bu çalışmalara rağmen hastaların % 25 kadarında ağrı nedeni tespit edilemeye-bilir. Kronik ağrıların tedavisi medikal ve psikolojik tedavilerin yer aldığı multidisipliner bir yaklaşımla, rejyonel sinir blokajı ve cerrahi olarak tedavi edilebilir. Kronik orşialjide genel olarak yaklaşım antibiyotik, analjezik, anti-inflamatuar ajanlar, rejyonel sinir blokları veya fizik tedavi ile konservatif şekilde olmaktadır. Cerrahi tedavide değişik oranlarda başarı bildirilmiştir. Davis ve ark. (1990) inguinal orşiektomiye en başarılı yöntem olarak, % 75 hastada tam tedavi şeklinde bildirmişlerdir. Ancak Costabile ve ark. (1991) orşiektomi sonrası hastalarının % 80'inde ağrının devam ettiğini ve cerrahi yaklaşımın uygun olmadığını bildirmiştir. Devine ve ark. (1978) ilioinguinal sinirin kesilmesi, genitofemoral sinirin spermatik dallarının kesilmesi ve kordun otonomik sinirlerinin kesilmesi ile spermatik kordun denervasyonu sayesinde orşialjisi olan 2 hastanın tedavisini tanımlamışlardır.

Testiküler ağrı ilioinguinal ve genitofemoral sinirlerin skrotal ve spermatik dallarından kaynaklanmaktadır. Kord boyunca bulunan ve damarları çevreleyen sempatik sinir lifleri refleks sempatatik distrofi ile ilişkili nöropatik ağrı kaynağı olarak düşünülmektedir. Kronik testiküler ağrılar birçok etyolojiye

sahip olmakla birlikte, çoğunluğu spermatik korda travma sonrası sinir hasarına sekonder oluşmaktadır. Kronik skrotal ağrı vazektomi sonrası % 1-33 hastada görülmektedir. Travma, neuroma oluşumuna ve sonuçta kronik ağrıya neden olmaktadır. Inguinal herniorafinin ilioinguinal ve genitofemoral nöraljiye neden olduğu gösterilmiştir. Epididimit, akut inflamatuvar hücre infiltrasyonunun epididim ve aşağı kord yapılarını infiltrasyonu ile kollajen depolanması, skar dokusu oluşumu ve teorik olarak komşu sinirlerin sıkışması sonucu ağrı oluşturur.

Kronik testiküler ağrının primer tedavisi analjezik, anti-inflamatuar ajanlar ve anti-depresanlarla olmaktadır. Medikal tedavinin başarısızlığı sonrası cerrahi tedavi ikinci basamak olarak kabul edilmektedir.

Çalışmada yaşları 29-68 (ortalama 45) olan 27 adet konservatif tedavilere yanıt vermeyen kronik orşialjisi bulunan hasta bulunmaktadır. 6 hastada bilateral olması nedeni ile 33 testis ünitesi değerlendirilmiştir. Preoperatif ağrı süresi 5-360 ay (ortalama 69 ay) ve postoperatif izlem süresi 1-74 aydır (ortalama 20 ay). Ağrı etyolojisi 7 hastada (% 26) vazektomi, 5 hastada (% 19) travma, 4 hastada (% 15) herniorafi, 2 hastada (% 7) epididimit, 1 hastada (% 4) uygulanmış radyoterapi ve 8 hastada (% 30) sebebi bilinmeyen olarak tespit edilmiştir. Tüm hastalara 10cc % 0.5 bupivakain ile spermatik kord bloğu yapılmış ve 26 hastada (31 testiküler ünite) 2-6 saat süren ağrı kaybı, 1 hastada ise bir tarafta tamamen, diğer tarafta parsiyel ağrı kaybı oluşmuştur.

Cerrahi işlem rejyonel veya genel anestezi altında yapılmış. İnsizyon yeri eksternal inguinal kanal seviyesinde spermatik kordu izole edecek şekilde yapılmıştır. İlioinguinal sinir ve dalları bu seviyede bulunarak kesilmiş ve sinirin proksimal ucu neuroma oluşumunu azaltmak için eksternal oblik fasya içine gömülmüştür. İnternal spermatik venler bağlanarak kesilmiştir. Vaz deferens, bu ya-

pının sempatik innervasyonunu ortadan kaldırmak için kesilmiştir. İşlemin sonunda testiküler arter ve/veya deferansiyal veya kremasterik arter ile 1-2 lenfatik kesilmeden bırakılmıştır.

Komplet ağrı kaybı 25 (% 76) testiküler ünite, parsiyel kayıp 3 (% 9.1) testiküler ünite, 5'inde (% 15) sonuç alınamamıştır. Orşialjinin etyolojilerine göre değerlendirildiğinde sonuç ile ilişkili belirgin bir bağlantı bulunamamıştır.

Çalışmada bupivakain ile yapılan kord bloğunun cerrahi başarı ile iyi korele olduğu bulunmuştur. 32 testiküler üniteye injeksiyon sonrası komplet ağrı kaybı sağlanmış, denervasyon sonrası ise 25 (% 78) hastada ağrı tamamen kaybolmuştur. Ağrının etyolojisinin yapılan işlemin sonucuna etkisi olmadığı görülmüş, tüm etyolojiler denervasyona eşit cevap vermişlerdir. Kord blokuna parsiyel yanıt veren hastada, denervasyon sonrasında ağrısında da parsiyel kaybolma oluşmuştur. Bu hastada inguinal orşiektomi ile tam cevap alınmıştır.

Kronik testiküler ağrıda, testisin sakrifiye edilmesi inisyal tedavi açısından gerekli değildir. Medikal tedavilere yanıt vermeyen durumlarda mikrocerrahi denervasyon % 76 hastada komplet ağrı kaybolması, % 9 hastada parsiyel ağrı kaybolması sağladığı için uygun gözükmemektedir. Uygulanan cerrahi işlem spermatik kordun ve skrotumun cerrahi anatomisinin açık bir şekilde anlaşılmasını ve kronik ağrı patofizyolojisini anlamaya dayanmaktadır. Bu prosedür kronik orşialjide primer cerrahi tedavi seçeneği olarak bulunmakta, orşiektomiye yanıt vermeyen durumlara saklanması sağlanmaktadır.

## Çeviri:

Yrd. Doç. Dr. M. Murat Şamlı

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı



# Hayatın erken dönemlerinde içme suyu ile alınan kimyasal maddelerin erkek üreme sistemine geç dönemdeki etkileri

D.N.R. Veeramachhanemi, J.S. Palmer ve R.P. Amann  
Human Reproduction Vol.16, No.5 pp.979-987, 2001

Çevremizde bulunan çeşitli toksik ajanlar, erişkinlerde seksüel fonksiyon bozukluğu, infertilite ve steriliteye neden olabilmektedir. İnfanitil dönemde bazı kimyasal maddelere düşük dozda sürekli maruz kalmanın etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte adult çağda idiopatik subfertilite veya testiküler patolojilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. İçme suyunun kontaminasyonu da bu tip problemlere bir örnektir.

Biz, infanitil dönemde içme suyu ile alınabilecek düşük konsantrasyondaki çevresel toksinlerin üreme fonksiyonlardaki gelişmeyi etkileyeceğini fakat bunun seksüel matüritenin tamamlanmasına kadar farkına varılamayacağını iddia ediyoruz. Eğer doğru ise, bu hipotez subfertilitenin kısmen açıklanmasını sağlayacağı gibi infertilitede etyolojik ajanların ortaya koyulması konusunda daha fazla çaba harcanmasına neden olacaktır.

## Materyal ve Metod

Erkek tavşanlarda, içme suyundaki çeşitli kimyasal karışımlara prenatal ve infanitil dönemde maruz kalmanın uzun süredeki üreme fonksiyonu üzerine olumsuz etkilerini araştırdık. Tavşanlara, üreme sisteminin gelişmesi ve farklılaşması ile ilgili major olayların olduğu zamanları kapsayan; gebeliğin son trimesteri, infanitil dönem ve adölesan çağda, yani gestasyonun 20. gününden başlayıp yaşının 15. haftasına kadar olan sürede 0x (kontrol), 1x ve 3x konsantrasyonlarında şehir suyundan hazırlanmış deiyonize su içine kimyasal karışım eklenerek verildi. 16. haftadan 61. haftaya kadar ise deiyonize su verildi. Bu karışımda, atık alanlarına yakın yer suyu kirliliğine en çok neden olan yedi madde seçildi. 1x konsantrasyonda 7.75 arsenik, 1.75 krom, 9.25 kurşun, 12.5 benzen, 3.75 kloroform, 8.5 fenol ve 9.5 trikloroetilen vardı. 40 dişi tavşana ovulasyon indüklenerek 20x106 spermatozoa ile artifisyonel inseminasyon yapıldı. Tavşanlar, bir grupta en az 10 hamile tavşan olmak üzere 3 gruba randomize edildi. İnseminasyonun 20. günü başlayarak su uygulaması başlatıldı. Ortama artifisyonel vajina ve dişi tavşanlar koyuldu. 57-60. haftalar arasında iki günde bir olmak üzere her tavşandan toplam 10 ejakülat alın-

dı. Her ejakülat alınışında seksüel kapasite ve davranışlar kaydedildi. Ejakülat volümü, sperm konsantrasyonu ve toplam ejakülatındaki sperm sayısı ölçüldü. 200 sperm/ejakülat incelendi. Işık mikroskopisi ile inceleme sonrasında transmission electron mikroskopu (TEM) ile akrozom ve nükleus lezyonları incelendi. Serum LH ve testosteron düzeylerine bakıldı. Daha sonra tavşanların hipotalamus, hipofiz ve üreme organları çıkarılarak makroskopik olarak incelendi. Testis ve epididimal sperm rezervleri araştırıldı. Testiste TEM ile inceleme yapıldı. Radioimmünoassay yöntemi ile hipotalamusta GnRH ve hipofizde LH konsantrasyonu ölçüldü.

## Sonuçlar

**Seksüel davranış ve kapasite:** 57-60. haftalar arasında yapılan subjektif ve objektif değerlendirmelerde kimyasal maddelere erken maruz kalmanın seksüel davranışları olumsuz etkilediği saptandı.

**Nöroendokrin yol:** 61. haftada yapılan endokrin ölçümlerde hipotalamik GnRH ve LH miktarının etkilenmediği fakat serum konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. Başlangıç testosteron miktarı beklenmedik şekilde 1x grupta daha yüksek olmasına karşın HCG injeksiyonu sonrasında testosteron düzeyindeki artışın 1x ve 3x grupta yer alan tavşanlarda kontrol grubuna oranla daha az olduğu görüldü.

**Spermatozoa üretimi:** Spermatogenezisin etkilenmediği buna karşın 45 gün sonra alınan sperm örneklerinde sperm kalitesinin etkilendiği gözlemlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1x ve 3x grubunda bulunan tavşanlarda 2 kat kadar fazla anormal spermatozoa görüldü. Bu anormallik belirgin olarak akrozom ve nükleusda kendini gösterdi.

## Tartışma

Çalışmada kullanılan içme suyu içindeki kimyasal maddelere geç gestasyonel ve infanitil dönemde maruz kalmanın, uzun dönemde erkek tavşanların çiftleşme sırasındaki davranış biçimlerini ve testiküler fonksiyonlarını etkilediği açıkça görüldü. Ancak,

perinatal ve adölesan dönemdeki endokrin yapı ve seksüel davranış veya puberteden hemen sonraki sperm morfolojileri incelenmediğinden bu değişikliklerin maturasyonun tamamlanmasıyla mı yoksa daha uzun bir latent dönemi takiben mi ortaya çıktığı belirlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmanın planlanma şekli, kullanılan yedi toksik maddeden hangilerinin ortaklaşa etkisiyle veya tek başına probleme sebep olduğunu göstermeye yeterli olmamıştır. Bu karışımdaki bazı kimyasal maddeler cinsel istekte azalma veya ejakülasyon bozukluğuna neden olurken bazıları ise malforme spermatozoa ile sonuçlanan testiküler değişikliklere yol açmış olabilir.

Bu konuda yapılan çeşitli hayvan çalışmaları insanlara uyarlandığında, seminal kalitedeki azalma ve seksüel disfonksiyonun erkek çocuk ve erişkinlerde düşük doz kimyasallara maruz kalmaları sonucunda ortaya çıkması pek olası görülmemekle birlikte gestasyonun 3. trimesterinde ve/veya infanitil dönemde düşük dozlara maruz kalınmasının potansiyel zararlı etkileri göz ardı edilmemelidir.

Bu karışıma geç prenatal veya infanitil dönemde maruz kalınmasının santral sinir sisteminin davranış merkezi gibi bazı kısımlarınada kalıcı değişikliklere neden olduğunu düşünmekteyiz. Belki de nitrik oksit gibi penis ereksiyonunda etkili endokrin bağımlı bazı fizyolojik mekanizmalar etkilenmiş olabilir.

Morfolojik olarak normal spermatozoa oluşması, sertoli hücreleri ve gelişen spermatid arasında mRNA'nın ve proteinlerin kullanılmasını gerektiren kompleks etkileşimlerin olmasını gerektirir. Akrozom ve nükleusda oluşan bozuklukların kontamine su ile olan temasın kesilmesinden 45 hafta sonra görülmesi, meydana gelen genetik değişikliğin bir sonucu olduğunu düşündürülebilir. Biz sertoli hücreleri veya stem-spermatogonia hücrelerinin de kısmi olarak etkilendiğine inanıyoruz.

Yrd. Doç. Dr. Sezgin Güvel  
Op. Dr. Tulga Eğilmez  
Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi  
Üroloji Anabilim Dalı



## İnfertil olgularda tedavi edilebilir endokrinopati

*Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN*

İnfertil erkeklerin % 10'unda ağır spermatogenez yetersizliği görülür. Bu olgularda sperm sayısının çok yetersiz olduğu veya azospermi tespit edilmektedir.

Günümüzde bu hastalar IVF ve ICSI için aday olmaktadır. Bu olguların hormon profiline bakıldığında bir çoğunun serum testosteronu düşük ve östradiolü yüksek bulunmuştur. Buradan yola çıkarak infertiliteye bu hormon dengesizliğinin sebep olabileceği düşünülmüştür.

Erkeklerde serum östradiolü'nün bir çoğu androjenlerin periferde aromatisasyonu ile oluşur. Bu aromatisasyon öncelikle yağlı dokuda olduğu gibi deri, karaciğer ve testisde de meydana gelir.

Ağır oligospermik veya azospermik olgularda testosteron/östradiol oranı da patolojik olduğunda bu olgulardaki hormon dengesinin düzeltilmesiyle sperm parametrelerinin iyileşebileceği düşünülmüştür.

Bu amaçla aromataz inhibitörlerinden faydalanılmak istenmiştir. Aromataz inhibitörleri testosteronun östradiol'e ve androstenedion'un östron'a dönüşümünü inhibe ederler.

Aromataz inhibitörleri steroid (aminoglutetimid ve testolakton) ve nonsteroid (anastrozol, letrozol ve eksemanten) olarak kullanılabilir.

Bütün bunlar düşünülerek düzenlenen çalışmada 63 infertil olgu çalışma grubuna alındı (43 nonobstruktif azospermik ve 20 ağır oligospermik). Yapılan hormonal analizde 45 olguda testosteron/östradiol oranı normale göre 20 persantilin altında tespit edilmiştir. Bu olgularda oral testolakton tedavisine başlanmış ve ortalama 5 ay boyunca sürdürülmüştür. Testolakton dozu 50 mg olarak başlanmış ve birinci ayın sonunda serum östradiol düzeyi yüksek bulunan olgularda 100 mg'a çıkılmıştır.

Tedaviye başladıktan 3 ay sonra serum hormon düzeyleri (testosteron,östradiol) tekrar ölçüldü. 3 ay testolakton tedavisi sonrası tüm olgularda serum testosteron'u anlamlı oranda yükselirken östradiol'ün azaldığı görüldü.

Serum hormon düzeyleri testolakton tedavisi ile normale dönen 12 oligospermik ve 12 azospermik olguya 3 ay sonra tedavi altında iken spermiogram yaptırıldı. 12 oligospermik olgunun hepsinde sperm sayı ve hare-

ketliliğinde anlamlı düzeltilmeler saptandı. Azospermik olgularda ise ejakulatta sperme rastlanmadı.

Etyolojisi ne olursa olsun serum testosteron/östradiol oranı östradiol lehine değişen infertil olgularda bu denge bir aromataz inhibitörü olan testolakton ile düzeltilebilmektedir. Bu hastalarda artmış aromataz aktivitesinin periferde yağlı dokuda mı, yoksa testiste mi olduğu kesinlik kazanmamıştır. Aromataz yönünden zengin olan Leydig hücrelerinin hiperplazisinin testosteron'un östradiol'e dönüşümünü hızlandırabileceği de düşünülmüştür.

Testiste germ hücre yapımının sürdüğü ağır oligospermisi olan olgularda serum testosteron / östradiol dengesinin düzeltilmesiyle semen parametrelerinin de pozitif yönde etkilenmesi mümkün olmaktadır. Fakat hormonal olarak aynı durumda olan azospermik olgularda testolakton tedavisi ile testisten sperm elde etme olanağının artıp artmadığı ilerideki çalışmalarda ortaya çıkacaktır.

**Doç. Dr. M. Melih Çulha**  
*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Üroloji Anabilim Dalı*

## Deneyssel hiperkolesteroleminin kavernoza yapılar üzerindeki etkisi

*Çetin Yeşilli, Önder Yaman, Kadri Anafarta*  
*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*  
*UROLOGY 57:1184-1188, 2001*

Bu çalışmada yazarlar, tavşan modelinde deneyssel hiperkolesteroleminin korpus kavernoza düz kas hücreleri, endotel hücreler, elastik lifler ve kollajen içeriği gibi penil ereksiyonun anahtar faktörleri üzerindeki etkisini araştırmışlar. Toplam 42 Yeni Zelanda beyaz tavşanı 3 gruba ayrılmış: Grup 1 ya da kontrol grubu: 7 tavşan 8 hafta boyunca standart diyet ile beslenmiş. Grup 2 ya da hiperkolesterolemi grubu: 20 tavşan % 1 kolesterol zengin diyet ile 8 hafta beslenmiş. Grup 3 ya da geri-dönenebilirlik grubu: 15 tavşan 8 hafta boyunca kolesterol zengin diyetle beslendikten sonra 4 hafta boyunca

normal diyetle beslenmiş. Tedavi öncesi ve sonrası serum kolesterol düzeyleri belirlenmiş ve tedavi sonunda kavernoza dokularda immunhistokimyasal çalışmalar gerçekleştirilmiş. Sekiz hafta sonunda, grup 2 ve 3'te, kontrol grubu ve bazal değerlere göre 20 kata yaklaşan artmış kolesterol düzeyleri saptanmış, grup 3'te 12 hafta sonunda kolesterol düzeyi bazal değer 2 katı seviyesine kadar gerilemiş. Yine 8 hafta sonunda, hiperkolesterolemi grubunda kavernoza düz kas, endotel hücresi ve elastik lif miktarında anlamlı azalma, kollajen miktarında ise anlamlı artış saptanmış. Grup 3 te ise, 12 hafta sonunda

grup 2'ye kıyasla düz kas, endotel hücresi ve elastik lif miktarında, normale erişemeyen bir artma yani düz kas gözlenirken, kollajen miktarları grup 2 ile aynı seviyede izlenmiş. Bu çalışma bir kez daha, hiperkolesteroleminin penis korpus kavernoza üzerindeki yapısal etkilerini tavşan modelinde göstermiştir. Hiperkolesteroleminin hangi moleküller ve hücresel mekanizmalar ile bu değişikliklere yol açtığı henüz bilinmemektedir.

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



# İnsan seminal plazmasında nitrik oksit sentetaz aktivitesi

Armand Zini, Moira K. O'Bryan ve Peter Schlegel  
Urology 58(1), 2001

Nitrik oksit, sinir iletişi, vasküler tonusun ayarlanması ve immun sistemdeki etkileri gibi çeşitli biyolojik işlevleri olan serbest radikal bir gazdır. NO yapımından sorumlu olan nitrik oksit sentetaz ise lökositler, endotel hücreler ve sinir hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinde izole edilmiştir. Penil ereksiyondaki rolü kanıtlanmış olan NOS, aynı zamanda insanda testiste, epididimde ve vas deferente de tespit edilmiştir. Burnett ve ark.'ları, immunohistokimyasal olarak prostata da NOS varlığını göstermişlerdir. Tüm bu bulgulara karşın hala daha erkek üreme organlarındaki NOS'un fonksiyonel önemi bilinmemektedir.

Bu çalışma, insan seminal plazmasında NOS aktivitesi olup olmadığını ve bu aktivitenin insan sperm fonksiyonları ile ilintili olup olmadığını araştırmıştır.

Çalışmada, Tıbbi Araştırmalar için Helsinki Prensipleri Deklarasyonuna uygun olarak alınan sperm örneklerinde standart sperm parametreleri (semen hacmi, pH, fruktoz seviyesi, lökosit konsantrasyonu (peroksidaz boyası ile), sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi değerlendirilmiştir. Azospermik erkeklerde ayrıca hormonal değerlendirme ve testis biyopsisi uygulanmıştır.

## Sonuçlar

Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalamaları 36 (aralık 28-57 yaşları arasında) imiş. Hastaların 12'si azospermik, 18 tanesi ise nonazospermik (10 normospermik ve 8 oligospermik) idi. Azospermik hastaların 3 ünde obstrüktif azospermi tanısı konurken, 7 hastada nonobstrüktif azospermi (biyopside maturasyon arresti ile karakterize) saptanmıştır. 2 hastada ise spermiogram ve muayene ile tanı konulan bilateral konjenital vas deferens agenezisi (CBAVD-congenital bilateral absence of vas deferens) bulunmuştur.

## Seminal Plazmada NOS aktivitesi ve Argininin Konsantrasyonu

NOS aktivitesi test edilen 30 seminal plazma örneğinin 28'inde tespit edilmiştir. NOS için ortalama (SD toplam aktivite (Ca++ bağımlı)  $1.6 \pm 0.8$  nmol/dakika/mL (aralık 0.6-3.6) ve Ca++ bağımsız NOS aktivitesi ise  $1.0 \pm 0.7$  nmol/dak/mL (aralık 0.5-2.8) idi. Seminal plazmada arginin konsantrasyonunun ortalama ve standart sapma değerleri de  $7.0 \pm 1.9$  mM bulunmuştur.

**Tablo 1. Semen ve klinik parametrelere göre seminal plazmada NOS aktivitesi.**

|                                        | n  | Konsantrasyon<br>(x10 <sup>6</sup> sperm/mL) | Hareketlilik<br>(%) | Total                | Ca++<br>bağımsız     | Arginine<br>(mM) |
|----------------------------------------|----|----------------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Nonazospermik                          | 18 | 64.5±89.8                                    | 35.8±14.5           | 1.8±0.9              | 1.3±0.8              |                  |
| Normospermik (>20x10 <sup>6</sup> /mL) | 10 | 112.2±97.4                                   | 44.2±8.0            | 1.8±0.8              | 1.1±1.1              |                  |
| Oligospermik (<20x10 <sup>6</sup> /mL) | 8  | 4.8±6.6                                      | 25.3±14.3           | 1.7±1.1              | 1.5±1.1              |                  |
| Azospermik                             | 12 | -                                            | -                   | 1.4±0.4              | 0.6±0.2              |                  |
| Nonobstrüktif                          | 7  | -                                            | -                   | 1.4±0.5              | 0.7±0.2              |                  |
| Obstrüktif                             | 3  | -                                            | -                   | 1.5±0.3              | 0.5±0.0              |                  |
| CBAVD                                  | 2  | -                                            | -                   | Tespit<br>edilemiyor | Tespit<br>edilemiyor |                  |

NOS aktivitesi saptanmayan iki hasta da CBAVD'li ve fonksiyonel seminal vezikülleri olmayan hastalardı (düşük hacimli fruktoz (-) azospermi). CBAVD'si olan hastaların seminal plazmada arginin konsantrasyonları, grubun geri kalanından da anlamlı derecede düşüktü ( $2.0 \pm 0.1$  e karşı,  $7.3 \pm 1.3$ ,  $p < 0.001$ )

## NOS aktivitesi ile Klinik Semen Parametreleri Arasındaki İlişki

Klinik veriler ve plazma NOS aktivitesi arasındaki (hem Ca++ bağımlı hem de bağımsız) arasındaki ilişki Tablo 1'de verilmiştir.

Görüldüğü gibi CBAVD'si olan iki azospermik hastada seminal NOS seviyeleri tespit edilemeyecek kadar düşük iken arginin seviyeleri de ortalamadan anlamlı derecede düşüktü (değişkenlik analizi,  $p < 0.05$ ). Her ne kadar nonazospermikler ile azospermik erkekler karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel değerlere ulaşmasa da nonazospermiklerde seminal NOS aktivitesinin (hem total hem de Ca++ bağımsız) daha yüksek olma eğilimi gözlenmiştir. Verilerin incelenmesi sonucunda, toplam NOS aktivitesi ile lökosit konsantrasyonu ( $r=0.12$ ), sperm motilitesi ile ( $r=0.13$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Benzer şekilde Ca++ bağımsız NOS aktivitesi ile de incelenen sperm parametreleri arasında bir ilişki kurulamamıştır.

## ÖNERİ

Bu çalışmada seminal plazmada NOS aktivitesi gösterilmiştir. Bu çalışmada bulunan seminal NOS aktivitesi (seminal plazmada 50 mg protein/mL olduğunu varsaydığımızda yaklaşık 20-40 fmol/dakika/mg protein), prostat dokularında tariflenen miktarlardan (6-15 fmol/dak/mg protein) daha yüksek

bulunmasına karşın bu salgılanan enzimle uyumlu değildi. Bu çalışmada aynı zamanda NOS'un doğal ön maddesi olan argininin de seminal plazmada yüksek yoğunlukta bulunduğu (milimolar) göstermiştir. Tüm bu veriler bir araya getirildiğinde semende in vivo NO yapımı konusunda güçlü deliller oluşturmaktadır.

Obstrüktif (vazal veya epididimal) azospermisi olanlarda seminal plazmada NOS aktivitenin bulunması ancak, CBAVD'li ve fonksiyonel olarak seminal kesecikleri olmayan hastalarda bulunmaması seminal plazmadaki NOS aktivitesinin seminal keseciklerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Benzer şekilde CBAVD'si olan hastalarda arginin seviyelerinin de grubun geri kalanına göre anlamlı derecede daha düşük olması argininin de seminal keseciklerden kaynaklandığını ortaya koymaktadır. Buna karşın seminal plazmadaki NOS aktivitesinin prostat kaynaklı olması ve CBAVD'si olan hastalarda seminal kesecik sekresyonlarının (proteaz inhibitörlerinden zengin olduğu bilinen) olmaması nedeni ile NOS'un kontrolsüz degradasyonu olabileceği olasılığı da düşünülebilir. İnsan prostatik epitelinde immunohistokimyasal olarak kuvvetli NOS boyanmasının gösterilmesi prostattan kaynaklanan bir NOS aktivitesi varlığını desteklemektedir. Ancak, prostat epitelindeki lokalizasyon açısından NOS aktivitesi sekretuar bir özellikten çok lokal etkiyi göstermektedir.

Aynı zamanda, testis, epididim ve/veya vaz deferens kaynaklı bir NOS aktivitesi olasılığını da gözardı etmemek gerekir. İnsan testis, epididim ve vaz deferens epitellerinde immunohistokimyasal olarak gösterilen NOS varlığı, seminal NOS aktivitesinin bir kısmının bu bölgelerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar insan spermatozoasında NOS aktivitesi gösterilmiş



olsa da, seminal plazmadaki NOS aktivitesi ile sperm sayısı arasındaki ilişkinin olmaması, seminal NOS aktivitesinin esas olarak spermatozoa kaynaklı olmadığını düşündürmektedir.  $Ca^{++}$  bağımsız NOS aktivitesi tamamen olmasa da büyük ölçüde makrofajlarla ilintilidir. Bu çalışmada, seminal plazmada lökosit konsantrasyonları ile hem total hem de kalsiyumdan bağımsız NOS aktivitesi arasında anlamlı derecede bir korelasyon kurulamaması, bu NOS aktivitesinin lökositler haricindeki kaynaklardan geldiğini göstermektedir.

Semende NOS'un fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. NO'nin, redoks durumu ve konsantrasyonuna göre birbiri ile çelişkili sitotoksik veya sitoprotektif işlevleri vardır. Milimolar düzeyindeki NO miktarları sperm hareketliliğini ve in vitro canlılığını bozmaktadır. Buna karşın mikromolar konsantrasyonlarda NO, sperm hareketliliğini azaltırken, canlılığına herhangi bir etkisi olmamaktadır. NO'nin daha düşük konsantrasyonları ise (50-100 nM sodyum nitroprusid) donmuş sperm eritildiğinde spermelerin hem hareketini hem de canlılığını artırmaktadır. Bu çalışmada seminal keseciklerden kaynaklanan

NO konsantrasyonlarının (nanomolar düzeyinde), in vitro zararlı etkileri olduğu bilinen düzeylerden (milimolar ve micromolar) çok daha düşük oranlarda üretildiğini göstermiştir. Bu sonuçlar seminal plazmada üretilen NO'nin sitotoksik değil sitoprotektif etkileri olabileceğini göstermektedir.

Kadın üreme traktusunda NO'nin servikal ve uterin relaksasyon yaparak normal implantasyonu artırdığı gösterilmiştir. Sadece öngörü olsa da seminal NOS'un miyometrial gevşeme ve implantasyonda rolü olabileceği de düşünülebilir.

Bu çalışmada fertil erkek kontrollerin olmaması, NOS aktivitesi ile sperm fonksiyonları ve erkek fertilité potansiyeli ile ilişkisi açısından bir yorum yapmayı mümkün kılmamaktadır. İnsan spermatozoasında süperoksit anyon ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen örnekleri (reactive oxygen species-ROS) yüksek oranlarda üretilmektedir ve bunlar sperm için son derece kötü etki gösterebilmektedir. NO, ROS'ların oksidatif etkilerini membran lipidlerinden uzağa, sulfhidril gruplarına göre kanalize ederek spermelerin aşırı lipid peroksidasyonundan korunmasını sağ-

lar. NO aynı zamanda seminal infeksiyonlar için de koruyucu olabilir. Diğer sistemlerde gösterildiği gibi NO'nin antiviral ve bakterisidal etkileri vardır.

## SONUÇLAR

Bu çalışma insan sperm plazmasında NOS aktivitesini göstermiştir. Veriler seminal NOS aktivitesinin büyük ölçüde seminal kesecikler ve/veya prostat kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. NOS aktivitesinin fonksiyonel özellikleri bilinmemektedir. NOS'un aktif ürünü olan NO, orta derecede bir oksidatif bir işlev yaparak spermde hiperaktivasyon ve kapasitasyon gibi sperm olgunlaştırıcı etkiye sahip olabilir. Her ne kadar aşırı NO yapımı sperm disfonksiyonuna neden olsa da, semende bulunan NOS aktivitesinin düzeyi NO için daha fizyolojik bir işlev düşündürmektedir. İnsan semeninde NO'nin işlevlerinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Çeviren: Dr. Haluk Kulaksızoğlu**  
**SSK İstanbul Eğitim Hastanesi**  
**Üroloji Kliniği**

## Prepubertal ve erişkin ratlarda farklı obstrüksiyon modelleriyle ipsilateral ve kontralateral testislerin histopatolojik incelemesi

Spermatik kord torsiyonu, akut-kronik epididimiler, orşiopeksi, varikosel, vazektomi ve inguinal herni operasyonları sonrası farklı seviyelerde obstrüksiyona bağlı ipsilateral ve karşı testiste spermatogenezis olumsuz etkilenebilmektedir. Karşı testisteki hasarın otoimmunizasyona bağlı olduğu düşünülmüşse de, hipoksiye bağlı laktik asit ve hipoksantin düzeylerinin artışının nörovasküler uyarıya bağlı sempatik refleks yoluyla olduğu bildirilmiştir. Ratlarda testiküler mikrosirkülasyon, ritmik arteriyolar dilatasyon ve obstrüksiyon ile sağlanan ve vazomasyon adını alır. Leydig hücreleri yardımıyla salgılanan LH mikrosirkülasyon üzerine düzenleyici rol oynamaktadır. Aynı zamanda deneysel çalışmalarda prepubertal dönemdeki ratlarda vazomasyon gösterilememiştir.

Bu çalışmada 36 prepubertal (40-45 günlük) ve 32 erişkin (120-140 günlük) erkek rat sağ tarafta üç farklı obstrüksiyon modeli oluşturulduktan 60 gün sonra bilateral orşiektomi yapılarak incelenmiştir. Birinci grupta spermatik kord, ikinci grupta kaput epididimis-testis arası ve üçüncü grupta sadece vaz deferens 4/0 ipek ile bağlanmıştır. Bunun dışında 5 prepubertal ve 5 erişkin rat kontrol

grubu olarak değerlendirilmiş, sadece orşiektomi yapılarak testis ve seminifer tubuli çapları hesaplanmıştır. Histopatolojik incelemede enflamasyon, obstrüksiyon ve dejenerasyona ait değişiklikler tanımlanmıştır.

Obstrüksiyondan 60 gün sonra 3.grup genç ratlarda sağ testis ve seminifer tubuli çaplarının belirgin şekilde arttığı ve spermatik granülom varlığının bu grupta daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bunun dışında karşı testiste sadece 1. grupta Sertoli hücre apikal vakuolizasyonu ve germ hücre dökülmesi gibi obstrüktif değişiklikler ortaya konmuştur. Yine tübüler ektazi erişkin 2. ve 3. gruplarda daha yüksek bulunmuştur. Ancak obstrüktif bulgular ağırlıklı olarak fokal dağılım göstermektedir.

Konjenital ve edinsel obstrüksiyon seviyesine bağlı seminifer tübülüsler, rete testis, duktus deferens, epididimal kanal ve vaz deferens hidrostatik basınç artışı gelişmektedir. Bunun sonucunda da duktal sistem sekretuar epitel hücrelerinde dejenerasyon oluşmaktadır. Epididimal kapasitenin erişkinlerde daha fazla oluşu ve obstrüksiyonun olduğu seviyede spermatik granülom oluşumu

spermatogenezisi koruyucu mekanizmalardır. Buna bağlı, pediatrik inguinal herni operasyonları sonrası vazal obstrüksiyona bağlı hasarın, erişkinlerdeki vazektomi sonrası oluşan spermatogenezis üzerine olumsuz etkilere göre daha fazla olduğu yönündedir, çünkü prepubertal epididimal kapasite düşüktür ve bu dönemde çalışmamızda belirttiğimiz üzere spermatik granülomlar epididimal seviyede bulunmuştur.

Bu bilgiler ışığında, prepubertal dönemde vaz ligasyonu sonrası hidrostatik basınç artışına bağlı testis ve seminifer tübülüs çap artışı olacaktır. Altmış gün sonunda spermatogenezise ait minör düzeyde defektler tanımlanmıştır. Yine obstrüksiyona ait bulgular karşı testiste belli alanlarda sınırlıdır. Obstrüksiyon sonrası ödem ve basınç artışı nedeniyle erişkin ratlarda belirgin bulgular saptanmasa da, germ hücre dökülmesi ve kaybı vazal obstrüksiyona bağlı erken bulgular olarak bildirilmiştir.

**Çeviren: Dr. Barış Altay**  
**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Üroloji Anabilim Dalı**



# 1997 yılında Avrupa'daki asiste reproduktif teknoloji

## ESHRE tarafından düzenlenmiş Avrupa kayıt sonuçları

*The European IVF-monitoring Programme (EIM)  
European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)  
Raporu hazırlayanlar: K. G. Nygren ve A. Nyboe Andersen*

Haziran 1999'da ESHRE'in davetiyle 18 Avrupa ülkesinin temsilcileri IVF kayıtlarını derlemek ve IVF datalarını biraraya getirmek için ortak bir program oluşturmak üzere toplandılar. Sonuçta ESHRE'in önerisiyle EIM programı oluşturuldu.

EIM programının amacı Avrupa'daki Asiste Reprodüktif Teknoloji (ART) servislerindeki klinik sonuçları, ART servislerinin yapısal ve işlevsel oluşumlarını, çocuk sağlığı izlemelerini ve yan etkilerini bir standardizasyon dahilinde toplayıp yayınlamaktır. Bu yayın ESHRE tarafından olabilirse yıllık olarak yapılacaktır.

Bu ilk rapor; ülkelerin farklı kayıt kaynaklarından yararlanılarak alınan bilgilerin dökümantasyonudur. Bu bilgiler; IVF, ICSI, oosit donörlüğü (OD), donmuş embriyo transferi (FER) çalışmaları

rının 1 Ocak - 31 Aralık 1997 sonuçlarını ve kayıt olan ülkelerdeki gebelik ve doğum oranlarını içermektedir.

Toplam 18 ülkedeki 482 klinikten alınan 203.893 siklus çalışma raporları sunulmuştur. Tam raporların olduğu Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Fransa, İzlanda, Finlandiya, Hollanda, Norveç, İsveç, İsviçre ve İngiltere'de 133.215 siklsten 18.899 doğumda 24.283 bebek dünyaya gelmiştir. Toplam canlı doğuma oranı % 1.33'tür.

Yaş dağılımı  $\geq 29$  yıl % 3.2-35.3, 30-34 yıl % 31-44.7, 35-39 yıl % 22.5-38.6,  $\geq 40$  yıl % 6.3-17.9 şeklindedir.

IVF ve ICSI sonrası tek embriyo transfer toplamı 11.877 (% 11.5), iki transfer 37.634 (% 35.9), üç transfer (% 38.4), dört veya daha fazla transfer 14.693 (% 14.3)'tür. Özellikle üç ve dört veya

daha fazla transferlerde ülkeler arasında büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. IVF, ICSI ve FER çalışmalarının dökümü (Tablo 1) ve doğum sayılarının oranı (Tablo 2) aşağıda belirtilmiştir.

OD çalışılan 10 ülkede 3478 donasyon sonrası 944 (% 27.1) gebelik oluşmuştur.

Total multipl doğum oranı % 29'dur. ART sonrası total doğum sayısının yeni doğanlara oranı % 1.3'tür.

Bir yılda 200.000'i aşkın siklus sayısı - ABD ve Kanada grubunun, Latin Amerika grubunun ve Avustralya-Yeni Zelanda grubunun raporları gözönüne alındığında dünyadaki sayının yarısından fazlasını oluşturmaktadır. EIM programı dahilinde ileriki yıllarda bu dökümün kayıt kaynaklarının standardize edilerek daha düzenli olarak rapor edilmesi planlanmaktadır.

Tablo 1. IVF, ICSI ve FER çalışmaların dökümü.

|                         |                   | IVF            |                | ICSI           |               | FER           |               |
|-------------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Total embriyo transferi |                   | 80209          |                | 62253          |               | 26457         |               |
| Gebelik                 |                   | 20937 (% 26.1) |                | 16642 (% 26.4) |               | 4024 (% 15.2) |               |
| Doğum kaydı olan ülke   | Embriyo transferi | 12             | 57794          | 12             | 36728         | 11            | 18644         |
|                         | Doğum sayısı      |                | 12062 (% 20.9) |                | 7904 (% 21.3) |               | 2112 (% 15.2) |

Tablo 2. IVF, ICSI ve FER sonrası doğum sayılarının oranı.

|      | Tek (%) | İkiz (%) | Üçüz (%) | Dördüz (%) |
|------|---------|----------|----------|------------|
| IVF  | 70.4    | 25.8     | 3.6      | 0.2        |
| ICSI | 71.7    | 25.2     | 2.9      | 0.1        |
| FER  | 82.5    | 16       | 1.1      | 0.0        |

Çeviri:

Op. Dr. Melih Beysel

Doç. Dr. Feridun Şengör







## RhoA/Rho-kinaz: Penil ereksiyonun regülasyonunda rol alan yeni bir molekül

K. Chitale, RC-Webb, T.M. Mills  
International Journal of Impotence Research 13:67-72, 2001

Bugüne kadar penil ereksiyonun regülasyonu ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğunda kavernoza ve penil arterioller düz kasların relaksasyonunda rol alan transmittörler ve diğer moleküller öne çıkarılmıştır. Bu çalışmada ise, yazarlar penisin ereksiyon dışında sürekli flak halde kalmasını sağlayan endojen vazokonstriktör mekanizmalarını, özellikle RhoA ve Rho-kinaz başta olmak üzere bu mekanizmalarda rol alan molekülleri araştırmak ve bu moleküllerin etkilerini dışarıdan verilen antagonistlerle inhibe ederek erektil disfonksiyonun tedavisinde yeni bir kulvar açmayı amaçlamışlardır.

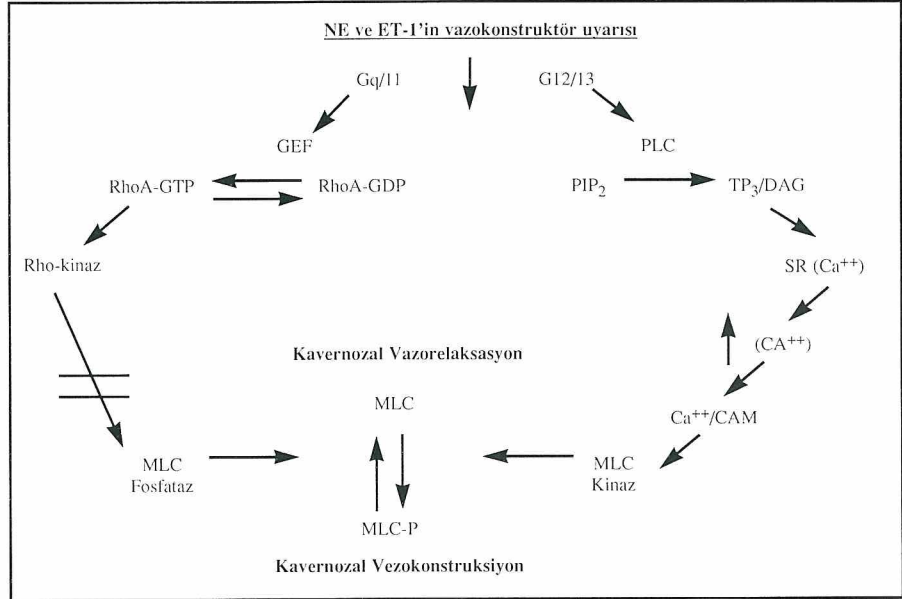
### Kavernoza vazorelaksasyonun mekanizmaları

Kavernoza vazorelaksasyonda rol alan birçok mekanizma vardır. Ancak hangi mekanizma olursa olsun relaksasyondaki asıl olay kavernoza düz kaslarda bulunan hafif zincir myozin (myosin light chain: MLC) liflerinin MLC kinaz aktivasyonunun suprese edilmesi ve/veya MLC fosfataz aktivitesinin artırılması yoluyla fosforile olmasıdır. Yaygın olarak kabul edilen görüş non-adrenerjik/non-kolinerjik sinir uçlarından ve lokal endotelial hücrelerden salınan nitrik oksit (NO)'in düz kas hücrelerine girerek guanilat siklazı aktive ettiği ve siklik GMP (c-GMP) düzeyini artırdığı ve sonuçta c-GMP bağımlı protein kinazın Ca<sup>++</sup> kanal aktivitesini azaltmak yoluyla intrasellüler Ca<sup>++</sup> miktarını azalttığı ve Ca<sup>++</sup> bağımlı K<sup>+</sup> kanallarını açtığı, böylece düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona yol açtığı şeklindedir. NO dışında vazodilatör mekanizmalarda rol alan diğer bir nörotransmitter ise asetil kolin (ACh)'dir. ACh norepinefrin salınımını azaltmak ve endotelial NO üretimini artırmak yoluyla etkisini göstermektedir. İlave olarak nöronların içerdiği vazoaftif intestinal polipeptid (VIP) kavernoza dokuda saptanmış ve intrakavernoza VIP uygulamasının korpus kavernoza basıncını artırdığı gösterilmiştir. Bu transmittörler dışında PGE1'in de penil ereksiyona katkıda bulunduğu bilinmektedir.

### Kavernoza vazokonstriksiyon mekanizmaları

Kavernoza arterioller ve sinüzoidler alfa-adrenerjik reseptörler içerir ve penisin sempatik sinirlerinden salınan norepinefrin ile kasılır. Bu kavernoza düz kaslardaki reseptörlerin aktive olması G-protein reseptör subnitlerinin serbestleşmesine ve sonuçta fosfolipaz C (PLC)'nin aktive olmasına yol açar. Bu enzim ise fosfatidilinozitol 4,5 bifosfonatı (PIP2), inozitol trifosfat (IP3) ve diasilgliserol (DAG)'e dönüştürmek üzere oluşan hidroliz olayını katalize eder. IP3 daha sonra sarkoplazmik retikulum reseptörlerine bağlanarak sitozol içindeki Ca<sup>++</sup> serbestleşmesine yol açar. Intrasellüler Ca<sup>++</sup> artışı takiben DAG, protein kinaz C'yi aktive ederek Ca<sup>++</sup> düzeyinin yüksek kalmasını sağlar. Ca<sup>++</sup> kalmodüline bağlanarak MLC kinazı aktive eder ve bu da MLC'nin fosforilasyonu ve aktin-myozin etkileşimi ile sonuçlanır. Bütün bu etkileşimler sonucunda penis uzun süreli olarak flak halde kalabilmektedir.

Penisin sürekli flak halde kalmasına katkıda bulu-



nan diğer bir molekül ise korpus kavernoza endotelial hücrelerinden salınan ve düz kas kontraksiyonuna yol açan endotelin-1 (ET-1)'dir. ET-1, ETA ve ETB olmak üzere iki reseptöre bağlanabilir. ET-1'in ETA reseptörlerine bağlanması intrasellüler Ca<sup>++</sup> düzeyini artırmak yoluyla vazokonstriksiyon oluştururken, ETB reseptörlerine bağlanması endotelial NOS (eNOS) aktivasyonu yoluyla vazorelaksasyona yol açar.

Yukarıda sözü edilen her iki sistemin de (alfa adrenerjik ve ET-1) etkileri küçük G-proteinler olan RhoA ve son ürünleri olan SER/THR kinaz ile Rho-kinaz üzerinden olmaktadır.

### RhoA/Rho-kinaz ve vasküler düz kasın Ca<sup>++</sup> ile sensitizasyonu

RhoA primer olarak sitozolden salgılanan ve diğer küçük GTPaz'lar gibi Rho familyasından olan küçük bir G-proteindir. Rho-kinaz ise RhoA'nın bir son ürünüdür. RhoA/Rho-kinazın değişik hücre tiplerindeki kontraktıl yanıtı bir çok çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmalarda RhoA/Rho-kinazın aktin hücre iskeletinin regülasyonu, DNA transkripsiyonu ve fokal adezyon/stres liflerinin formasyonu gibi etkileri detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Bu makalede ise, RhoA/Rho-kinazın penisteki sellüler kontraksiyon ve penil flaksidite üzerindeki etkileri araştırılmıştır. İn vitro çalışmalarda RhoA/Rho-kinazın kontraktıl etkisini MLC fosfatazı inhibe etmek yoluyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir. MLC fosfatazın inhibe olması, MLC liflerinin sürekli fosforile kalmasına yol açar, böylece aktin ve myozin lifleri sürekli kasılarak vazokonstriksiyonun devamını sağlar. RhoA inaktif durumda adrenerjik ve ET-1 uyarıları sonucunda Gq/11 ve G12/13 reseptörlerine bağlanarak guanin nükleotid exchange faktör (GEF) aracılığı ile GDP ile GTP arasındaki dönüşümlere aracılık eder. Daha sonra RhoA'nın son ürünü olan Rho-kinaz

MLC fosfatazı inaktif ederek MLC'nin fosforile halde kalmasını sağlar, bu da kavernoza düz kasların sürekli kasılı kalmasıyla sonuçlanır (Şekil).

RhoA/Rho-kinazın etkileri esas olarak farmakolojik inhibitör ajanların kullanıldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin, Clostridium botulinum C3 ve Clostridium difficile B toksinleri ile RhoA'nın etkileri inhibe edilebilmektedir. Ayrıca Japonya'da geliştirilen Y-27632 bileşiğinin Rho-kinazı inhibe ettiği gösterilmiştir. Y-27632 bileşiği ratlarda intrakavernoza olarak enjekte edildiğinde, intrakavernoza basıncın doza bağımlı olarak arttığı ve bu etkinin NOS inhibitörleri ile önlenemediği gösterilmiş ve bu yolun NO bağımlı yoldan farklı bir mekanizmayla çalıştığı ileri sürülmüştür.

Ayrıca Y-27632'nin intrakavernoza enjeksiyonundan sonra ereksiyon için seksüel uyarılmaya gerek olmadığı, hipertansiflerde sistemik kan basıncını düşürmesine rağmen normotansiflerde kan basıncını değiştirmediği ratlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Sonuç olarak, günümüzde erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde sildenafil yeni bir çığır açmasına rağmen, bu ilaçtan yarar görmeyen ED'li hastaların olması ve bazılarının da yan etkilerinden dolayı sildenafili kullanamaması, ED tedavisinde yeni arayışları da birlikte getirmiştir. Bu çalışmada NO yolu üzerinden etkili vazodilatör tedavilerin aksine, peniste vazokonstriksiyona yol açan mekanizmaların (Ca sensitize edici RhoA/Rho-kinaz) inhibisyonu yoluyla ED'li hastalara yeni bir potansiyel tedavi alternatifi sunulmuştur.

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



## Peyronie hastalığının oral tedavisinde asetil-L-karnitin ve tamoksifen: Ön Rapor

G. Biagitti ve G. Cavallini  
BJU International, 88:63-67, 2001

Peyronie Hastalığı, penisin tunika albuginea-sını tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Semptomlar ve objektif bulgulara göre (renkli Doppler ve histopatoloji) akut, erken kronik ve kronik olmak üzere 3 safhası bulunur. Tedavide ilk yaklaşım medikal, sonra cerrahi şeklinde standardize olmuştur.

Bu çalışmada; dejeneratif/oksidatif hastalıklar ve idiopatik infertilitede kullanılan asetil-L-karnitin Peyronie Hastalığı'ndaki olası etkisi test edilmiştir. Asetil-L-karnitin; trimetile amino asit L-karnitin esterisi olup beyin, karaciğer ve böbrekte asetil-L-karnitin transferaz tarafından sentezlenir. Asetil kolinin doğal prekürsörü olup temel olarak beyin ve çizgili kaslarda bulunur, bu yüzden de nadiren öfori gibi yan etkiye bulunur. Bu çalışmada, Peyronie Hastalığı'nın akut ve erken kronik döneminde asetil-L-karnitin aktivitesi tamoksifen ile kör-kontrollü olarak çalışılmıştır.

Çalışmaya tanıdan önceki ortalama semptom süresi 5 hafta olan 15 akut faz olgu ve semptom süresi ortalama 6.5 ay olan 33 erken kronik faz olgu alınmıştır. Rasgele seçilen 8

akut ve 16 erken kronik olguya (Grup 1) 3 ay süreyle günde 2 kez 20 mg tamoksifen, 7 akut ve 17 erken kronik olguya (Grup 2) 3 ay süreyle günde 2 kez 1 g asetil-L-karnitin verildi. Tedaviden 6 ay sonra olgular yeniden değerlendirilmiştir.

Grup 1'de hastaların yarısında erektil ağrı skoru azalırken diğer yarısında değişmemiş, Grup 2'de olguların % 92'sinde erektil ağrı skoru azalırken % 8'inde değişmemiştir. Bu fark istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuş ( $p<0.01$ ). Tamoksifen ile penil kurvaturda değişiklik izlenmemiş ancak asetil-L-karnitin grubunda anlamlı azalma saptanmış ( $15.9^\circ$ 'den  $8.4^\circ$ 'ye). Hem tamoksifen hem de asetil-L-karnitin plak büyüklüğünü anlamlı şekilde azaltmıştır (Tamoksifen ile ortalama  $116.5 \text{ mm}^2$ 'den  $89.6 \text{ mm}^2$ 'ye, asetil-L-karnitin ile  $109.8 \text{ mm}^2$ 'den  $61.0 \text{ mm}^2$ 'ye). Grup 1'de hastalık progresyonu % 54, grup 2'de % 8 şeklinde gerçekleşmiştir. Tamoksifen grubunda 8 olguda yan etki izlenirken asetil-L-karnitin grubunda yan etki izlenmemiştir. Asetil-L-karnitin, akut ve erken kronik Peyronie hastalarında tamoksifene göre daha etkili ve daha tolere edilebilir gözükmektedir.

İnsanlarda ve deneysel çalışmalarda asetil-L-karnitin bir kaç aktivitesinin Peyronie Hastalığı'ndaki inflamasyon ve fibrozisde kullanışlı olabileceği ileri sürülmektedir. Bunlar: reaktif oksijen metabolitleri ve yağ asidi peroksidasyonunu önleyerek serbest radikal üretimini azaltmak; mitokondrial membrandaki fosfolipid birikimini düzenlemek; arşidonik asit katabolizmasını artırarak lökotrien, prostoglandin ve tromboksan üretimini azaltmak; mitokondrideki hücresel işlevleri artırmak; asetil grupların kullanımını artırarak sitoplazmik asetil-A-koenzim konsantrasyonunu artırmak yoluyla mitokondrial respirasyon ve monoamin oksidaz aktivitesini artırmak ve böylece histaminin yıkımını hızlandırmak; fosfolipid düzeyini ayarlayarak hücre membranının geçirgenliğini stabilize etmek; seramid üretimini azaltmak ve insülin-like growth faktör düzeyini azaltarak hücre ölümü ve apoptozu önlemek.

Op. Dr. Muammer Kendirci  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
2. Üroloji Kliniği

## Vasküler endotelial büyüme faktörünün in vitro olarak korporal düz kas fonksiyonunu düzeltmesi

Robert RB, Gerard DH, Dinesh SR, Huynh TT, Anne MP, Brain HN, Per Otto H, Craig FD  
J Urol, 165:1310-1315, 2001

Penil ereksiyon endotele bağımlı ve nörojenik mekanizmalarla kontrol edilen korporal vazoaaktif bir fonksiyondur. Asetilkolin bu vasküler olayda nitrik oksit yoluyla etkili olmaktadır.

Vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) in vitro olarak endotelial hücrelere spesifik bir mitojendir. Vasküler düz kas, endotelial ve inflamatuvar hücrelerden salgılanan VEGF, vasküler endotelial ve düz kas hücrelerine tirozin kinaz yoluyla etki eder. Bunun yanında VEGF, endotel hücrelerinden nitrik oksit salınımını artırarak endotel hücrelerinin nitrik oksite cevabında da bir düzeltme sağlamaktadır. Bütün bu vasküler etkilerinden dolayı VEGF'ün, iskemik kalp hastalığı gibi bazı patolojilerdeki yeri araştırılmıştır. Bu çalışmada da hiperkolesterolemik tavşanlarda

VEGF'ün korporal düz kas disfonksiyona etkisi araştırılmıştır.

Toplam 36 adet Yeni Zellanda beyaz tavşanı normal (12) ve % 1 kolesterol diyeti (24) ile beslenip, altı hafta sonra 0.9 mg VEGF ile tedavi edilmişlerdir. Altıncı haftada 24 tavşana tek intrakavernoz doz, 12 tavşana ise tek intravenöz bolus tarzda her iki ilacın biri uygulanmıştır. Enjeksiyondan 10 gün sonra izometrik gerilme çalışmaları kullanılarak asetilkolin ve sodyum nitroprusside olan relaksasyondan sonra korporal düz kas fonksiyonları incelenmiştir.

Kolesterol ile beslenen tavşanlarda endotele bağıli (asetilkolin) ve NO ile düzenlenen (sodyum nitroprusside) düz kas relaksasyonunda bozulma saptanmıştır. İntrakavernöz VEGF

tedavisi sodyum nitroprusside ile düzenlenen relaksasyonu normal düzeylere getirirken ( $p:0.015$ ), intravenöz VEGF ise hem asetilkolin hemde sodyum nitroprusside düzenlenen relaksasyonu iyileştirmiştir (sırasıyla  $p:0.014$  ve  $p:0.018$ ). Ayrıca intrakavernozal VEGF tedavisinde saptanan endotelial düz kas miktarı, intravenöz VEGF uygulamasına göre daha fazla artmış olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada eksojen VEGF uygulamasının hiperkolesterolemik tavşanlarda korporal düz kas disfonksiyonunu düzelttiği ancak bu konuda daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. İrfan Orhan  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı



# Sünnetin cerrahi ve folklorik açıdan Anadolu'daki tarihi -II-

Op. Dr. Muammer Kendirci, Doç. Dr. Cengiz Miroğlu  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği

## OSMANLI'DA SÜNNET PRATIĞİ

Osmanlı döneminde sünnetin cerrahi tedavisi konusundaki en önemli kaynak Şerefeddin Sabuncuoğlu'dur. Sabuncuoğlu, Cerrahiyyet'ül Haniyye adlı eserinde sünnet uygulamalarını ve onunla ilgili olası komplikasyonları döneminden önce yazılan eserlerden de yararlanarak tanımlamıştır. Kendisinden önceki eserlerden farklı olarak, operasyonu minyatürize etmiş ve kullandığı aletleri de kitabına almıştır. Kitabın 57. kısmı "Erkek çocukların sünneti ve onunla ilgili hatalar" başlığını taşımaktadır:

### "Bil ki ey öğrenci!

Bu sünnet işi prepisyumun yapışması gibi değildir. Diğer ameliyatlara gibi de değildir. İslam öncesi milletlerin kitaplarında ve dini inanışlarında bu konu pek geçmez. Sünnet işi tamamen Müslümanlara özgü bir şeydir ve dini bir görevdir. Bu işlem ustura, makas veya tırnak ile kesme şeklinde yapılmıştır. En doğrusu ise bizim yaptığımız yöntem olan prepisyumun bir iplikle bağlanıp makasla kesilmesidir. En iyi ve en kolay kesim budur.

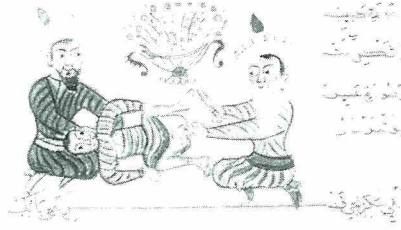
Ustura ile kesimde, eğer prepisyum iki kat ise başarılı sonuç alınamaz. İkinci katı da kesmek gerekeceğinden ağrı artar ve zahmet ikiye katlanır.

Halka ile kesim de kısmen sakıncalıdır. Şöyle ki: Penisin ucunun halkanın deliğinden çıkması halinde onun da kesilme durumu olabilir.

Tırnakla kesmek de tehlikelidir. Zira, kalıp demiri bir yana dönecek olursa iş bozulur veya çocuğun penis cildi kısacık kalır.

"Bazı çocuklarda gördük ki, prepisyum doğuştan kısa olabilir ve sünnete gerek görülmez. Sünnete gerek görülse bile makasla yapılır. Bunu denedik ve yararını gördük. Ancak, makas bu iş için özel ve kesim için uygun olmalı. Makas, vidalı kısımdan uca doğru ne kadar uzunlukta ise diğer kısım da o kadar uzunlukta olmalıdır. Makasın uçları eğrice olmalı ve kesim sonrasında iki ağız birbirine rast gelmelidir. Prepisyum bir hamlede kesilebilmelidir. İşlem sonrasında penis cildi her taraftan sütüre edilmelidir ki iş isabetli olsun ve yanlışlığa meydan vermesin.

Sünnette en önde gelen konu ise çocuğu korkutmamaktır. Onu sevindirecek sözle işe

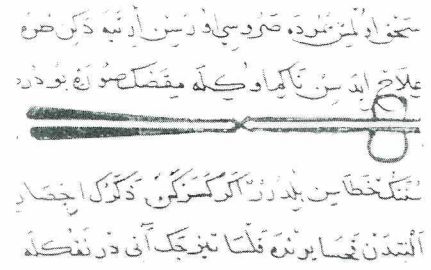


Şekil 1. Şerefeddin Sabuncuoğlu sünnet uygulaması sırasında.

başlayıp girişim öncesinde makas kabında veya ayak altında saklanmalıdır ki çocuk onu görüp korkmasın. Sonra çocuğun penis ucu elle tutulup prepisyuma üflenir. Prepisyum ucu yukarı kaldırılıp penis glansının dışarı çıkması sağlanır ve prepisyum altında birikmiş kirler temizlenir. Prepisyum aşağı doğru çekilerek kesilecek yer belirlenir ve iplikle bağlanır. Diğer bir iplikle de onun altından bağlanır. İki parmakla iplikler sıkıca tutulup aşağı doğru çekilir ve bağlanan iki iplik arasından prepisyum kesilir. Hızlıca deri yukarı kaldırılıp eksternal meca açığa çıkarılır. Biraz kanamasına izin verilir ki havalanmasına ve şişmesine engel olunsun. Sonra ıslak bir bezle sünnet yeri silinerek üzerine kuru kabak küllü veya değirmen tozu ekilir. Biz, sıradık ve bundan daha iyi bir yolun olmadığını gördük. Yara üzerine, göz otu üzerine gülsuyunda pişmiş ve gülyağıyla ezilmiş yumurta sarısı konulup ertesi güne kadar beklenir. Kalan ilaçlarla da iyileşene kadar 14 kez pansuman yapılır.

Gelelim sünnetle ilgili yapılan yanlışlıklara: Eğer kesim sırasında penis mukozasının bir kısmı veya tamamı makasın altından kaçsa veya yerinde kalsa, hemen tırnak veya ustura ile şişmeden kesilir veya tırnakla bir şekilde yırtılır. Eğer o zaman da kesilmezse şişi ininceye kadar bırakılır. Ondan sonra yavaşça soyulur ve ne şekilde kesilebilirse öyle kesilir. Bu işlem sırasında glans penise dikkat etmelidir. Eğer penis cildi fazla kesilecek olursa onun zararı yoktur."

Osmanlı döneminde XVI. yüzyıla ait Menafiu'n Nas (Halka Yararı Dokunan) adlı Nidai'ye ait eserde de bir bölüm sünnete ayrılmıştır. Burada da tanımlanan sünnet yöntemleri Sabuncuoğlu'nun tanımladıkları ile paralellik göstermektedir. Yine, Hülâsatü'l Tıbb (Tıbbın Özeti) adlı yazma eserde de sünnet uygulamalarından Nidai'nin eserindeki şekilde söz edilmektedir.



Şekil 2. Sünnet için kullanılan makas.

Osmanlı döneminin ünlü gezgini Evliya Çelebi, yaşadığı dönem İstanbul'unda sünnetçi esnafı olarak 400 kişinin çalıştığını ve 300 muayenehanede sünnet pratiğinin yapıldığından söz etmektedir.

Sonuç olarak; Osmanlı dönemindeki sünnet uygulamalarının pek çoğu birbirine benzerdir. Doğumun ilk günlerinde sünnetin yapılması gerektiğini savunan İbn Meymun'un dışında sünnet oyun çağı döneminde yapıla gelmiştir. Sünnet öncesi ve sünnet sırasında çocuğun eğlendirilmesi, ona armağanlar verilmesi, yapılacak işlemin kurdele bağlamaktan ibaret olduğunun anlatılması sıkça başvurulan yollar olmuştur. Bu yaklaşımlar çocukta, ileride gelişmesi olası psikolojik travma ve kastrasyon kompleksinin önlenmesini amaçlamıştır. Sünnet için kullanılan cerrahi malzemeler ise; mil, halka, makas, ustura ve tırnaktır. Pek çok eserde verilen makasın şekli ise Zahravi'ye aittir.

## Kaynaklar

1. Bayat AH: Türk-İslam Cerrahi Tarihinde Sünnet.
2. Bayat AH: Tarihte Sünnet ve Tarihimizde, Folklorumuzda Sünnet Şenlikleri. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Departmanı, Bornova, İzmir, 1919.
3. Öztürk MO: Ritual Circumcision and Castration, Anxiety Psychiatry, Vol. 36, 1973.
4. Örnek SV: Türk Halk Bilimi, Ankara, 1977, s173.
5. Orhonlu C: Sünnet Düşünü. İslam Ansiklopedisi, Cilt X, s.245, 1976.
6. Uzel İ: Cerrahiyyet'ül Haniyye. Türk Tarih Kurumu Yayınları, Ankara, 1992.
7. Numanoğlu İ: Sünnet (Circumcision). E. Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası, 5: s.548, 1966.



**DAVAYI KAYBEDECEĞİZ...**

Yaşlı adam genç kızı iğfal etmekten yargılanıyor. Avukatı ihtiyarı savunurken boyuna eliyle adamın önüne değerek:  
 - Sorarım size yargıç bey, bu halde bu ihtiyar adam, bu işi nasıl yapabilir? Sayın yargıç, bu halde bu adam....., derken bizim ihtiyar:  
 - Fazla oynama evladım, davayı kaybedeceğiz, diyor.

\*\*\*

**DEMEK BANA TECAVÜZ EDİLDİ**

Çok güzel bir kadın, eczaneye girip, bir şişe kolonya istemiş.  
 Tezgahtar şişeyi sarmış, kadın da para uzatmış...  
 Tezgahtar paraya bakmış:  
 - Maalesef bu parayı alamam, sahte!  
 Kadın çok bozulmuş:

**- Demek bana tecavüz edildi...**

\*\*\*

**DERİSİ SOYULUNCAYA KADAR DEĞİL**

Hizmetçi kadın evde temizlik yaparken sıra yatak odasına gelmiş. Yerde kullanılmış bir prezervatif bulmuş ve hayretle incelemeye başlamış. Tam bu sırada evin hanımı kendisini görmüş ve:  
 - Hayrola, ne oldu.  
 - Hiç hanımım, bu nedir?  
 - Canım sen evli değil misin?  
 - Evliyim.  
 - Peki sen kocanla seks yapmıyor musun?  
 - Yapıyorum, yapmasına da böyle derisi soyuluncaya kadar değil.

\*\*\*

**DÖVMEK...**

Köşede müşteri bekleyen sokak kadına yaklaşan adam:  
 - Kaça, diye sordu... Saatiniz kaç?  
 - On bin lira...  
 - Ben on bin değil, tam yüz bin lira veririm.  
 - Gerçekten mi?  
 - Gerçekten ya... Valla veririm, hem de yüz bin lira...  
 - Ama döverim ben...  
 - Amaaaaaan!. Yüz bini ver de döv...  
 Otele doğru yürüdükleri sırada adam yineledi:  
 - Bak söyleyeyim fena döverim ben...  
 - Döv canım, yüz bini ver de...  
 Soyundukları sırada adam:  
 - Son defa söylüyorum fena döverim.  
 - Amaaaaaan be!.... Dövermiş.... Ne kadar döversin yani?  
 - Verdiğim parayı geri almaya kadar döverim.

Hazırlayan: Dr. Erkan Eyüpoğlu



**Pfizer'e bültenin çıkarılmasına katkıları için teşekkür ederiz. AB**