ANDROLOJİ

BÜLTENİ

Türk Androloji Derneği Yayın Organı Üç Ayda Bir Yayınlanır Nisan 2002 Sayı 9

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ

(İSTANBUL 1992)

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

DENEYİM BİR HAZİNEDİR

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

VIAGRA®'nın etkinliği doza bağlı olarak artar[2]

VIAGRA® 25 mg	VIAGRA® 50 mg	VIAGRA® 100 mg

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

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

PROSPEKTÜS ÖZETİ: Formül: Her VIAGRA® tablette oral uygulama için 25, 50 veya 100 mg sildenafile eşdeğer sildenafil sitrat vardır. **Endikasyonları:** VIAGRA®, erektil disfonksiyonun semptomatik tedavisinde endikedir. VIAGRA®'nın etkili olabilmesi için seksüel stimulasyon gereklidir. **Kontrendikasyonları:** İlacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir. Nitrik oksit açığa çıkaran veya nitratların herhangi bir formu ile verilmesi kontrendikedir. Ciddi karaciğer yetmezliği, hipotansiyonu, geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve retinitis pigmentosası olanlarda yeterli bilgi olmadığı için kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Seksüel aktiviteye eşlik eden belli derecede kardiak risk söz konusudur. Bu nedenle, seksüel aktivite tavsiye edilmeyen erkeklerde erektil disfonksiyon ajanları kullanılmamalıdır. Erektil disfonksiyonda kullanılan ajanlar penisin anatomik deformasyonuna veya priapizme sebep olabilecek predispose durumlarda dikkatli kullanılmalıdırlar. Kanama bozukluğu veya aktif peptik ülseri olan hastalarda VIAGRA® kullanımına ilişkin emniyet bilgisi mevcut değildir. Bu sebeple bu tür hastalarda VIAGRA® fayda/zarar oranı göz önüne alınarak dikkatle uygulanmalıdır. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Başağrısı, yüzde kızarıklık, sersemlik hali, dispepsi, nazal konjesyon, anormal görüş (Hafif ve geçici, özellikle görmede renklerin soluklaşması, bunun yanında ışığı algılamada artış ve bulanık görme). Sildenafil, tavsiye edilen doz rejiminden daha sık uygulandığında kas ağrıları rapor edilmiştir. Pazarlama sonrası güvenlik değerlendirmelerinde priapizm bildirilmiştir. Yan etkiler geçici ve hafif derecededir fakat doz arttıkça ciddiyeti ve sıklığı artmıştır. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Ketokonazol, eritromisin, saquinavirin, simetidin gibi CYP3A4 inhibitörleri ve ritonavirin ile beraber uygulanan sildenafilin klirensinde azalma olmuştur. Bu ilaçlarla birlikte kullanımda 25 mg'lık başlangıç dozu tavsiye edilir. VIAGRA®'nın akut ve kronik uygulanan nitratların hipotansif etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir (Bkz. Kontrendikasyonları). VIAGRA®'nın asetilsalisilik asit, alkol, antihipertansifler, tolbutamid ve varfarin ile etkileşimi bulunmamıştır. **Araç ve Makine Kullanmaya Etkisi:** Baş dönmesi ve görme bozukluğu bildirildiği için dikkatli olunmalıdır. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinlerde Kullanım: Tavsiye edilen doz seksüel aktiviteden yaklaşık 1 saat önce 50 mg'dır. Etkinlik ve hastanın tolerasyonuna bağlı olarak doz 100 mg'a yükseltilebilir veya 25 mg'a düşürülebilir. Tavsiye edilen en yüksek doz 100 mg'dır ve günde bir kereden fazla alınması tavsiye edilmez. 65 yaşın üzerinde olan kişilerde, böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanım: Tavsiye edilen doz 25 mg'dır. Etkinlik ve toleransa bağlı olarak doz 50 mg veya 100 mg'a çıkartılabilir. Çocuklarda, hamile ve kadınlarda: VIAGRA®, 18 yaşın altındakilerde ve kadınlarda kullanılmaz. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası:** Beheri 25 mg, 50 mg ve 100 mg sildenafile eşdeğer sildenafil sitrat içeren 4 tabletlik blister ambalajlarda sunulmuştur. **KDV Dahil Fiyatı:** 25 mg'lık formu 36.251.000 TL, 50 mg'lık formu 58.000.000 TL, 100 mg'lık formu 86.378.800 TL'dır (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 Çıkmazı No: 3 80840 Ortaköy/İSTANBUL Tel: (0212) 260 22 10 (8 Hat) - 258 30 10 (10 Hat) Faks: (0212) 258 06 24 http://www.pfizer.com.tr

Nitrat alan hastalarda kontrendikedir

VIAGRA®
(sildenafil sitrat)

VIA0175

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

Seçimlerden Sonra Dernekte Neler Değişti?

Androloji Derneği'nde seçimlerle birlikte idari, akademik ve lojistik açıdan değişiklikler oldu. Dernek Yönetim Kuruluna Ege Tıp Fakültesi'nden Doç. Dr. Bülent Semerci, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden Doç. Dr. Hamdi Özkara, Mersin Tıp Fakültesi'nden Yrd. Doç. Dr. Selahattin Çayan, Şişli Etfal Hastanesi'nden Op. Dr. Muammer Kendirci katıldı. Böylece Yönetim Kurulu'ndaki 7 üyenin 3'ü Anadolu'dan 4'ü ise İstanbul'dan oluşturuldu. Bu değişiklik ile derneğin kuruluşundan beri eleştiri konusu olan "Dersaadetin Derneği" eleştirisi bir ölçüde giderildi. Ayrıca Yönetim Kurulu'nda ilk kez devlet hastanesinden bir ürolog (Dr. Muammer Kendirci) yer aldı.

Lojistik açıdan değişiklik dernek merkezinin açılmasıyla gerçekleşti. Derneğin malı olan ve bültende ayrıntılı olarak yer alan (sayfa 25) merkezden üyelerle iletişimin daha hızlı olacağı aşikardır. Merkezin alınmasında önemli kaynak ESIR Barselona (deprem nedeniyle İstanbul'da yapılamayan kongre) toplantısından elde edilmiştir.

Androlojinin en önemli sorunlarından birinin standardizasyon olduğunu biliyoruz. Bu amaçla pilot çalışma grupları (kadın cinsel fonksiyon bozuklukları - varikosel - penis protezi - testisten sperm elde edilmesi) oluşturuldu. Bu gruplar raporlarını en geç Mayıs sonunda Yönetim Kurulu'na sunacak ve Temmuz başında komite raporları elinizde olacaktır. Dernek diğer taraftan Barselona'da ESSIR'in Türk delegelerinin de katkılarıyla Türkiye'ye verilen ESSIR 2003 organizasyonunda aktif olma arzusundadır. Düzenleme yetkisi her ne kadar usulen bir kişiye veriliyorsa da, dernek bu toplantıya Türk Androloji Derneği'nin tüzel kişiliğini akademik, mali ve sosyal açıdan yansıtmayı düşünmektedir.

Yönetimdeki yeni arkadaşların da katılımcı demokrasi ve meritokrasiye (ehliyet, liyakat) inanmaları derneğin önümüzdeki 2 yıl içinde icraatlarının teminatı olacağı düşüncesindeyiz.

Türk Androloji Derneği Yayın Organıdır.

Üç ayda bir yayınlanır

Adres: Cemil Arslan Güder Sok. İdil Ap. B Blok D.1 Gayrettepe-İST.
Tel: (0212) 288 50 99
Fax: (0212) 288 50 98
e-mail: androloji@superonline.com

Sahibi
Türk Androloji Derneği adına
Halim Hattat

Editörler

Ateş Kadıoğlu
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.

LOGOS TIP YAYINCILIĞI

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

Korpus kavernosum üzerinde farklı intrakavernozal ajanların kısa dönemdeki histopatolojik etkileri ve intrakavernozal verapimilin antifibrotik aktivitesi: Deneysel bir çalışma

Mehmet Şahin, M. Murat Başar, Önder Bozdoğan, Ali Altan

Urology 58: 487-492, 201

Erektil disfonksiyon tedavisinde intrakavernozal enjeksiyon tedavisi 1982 yılında ilk olarak Virag tarafından tanımlanmıştır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan intrakavernozal ajanlar papaverin, fentolamin, alprostadil ve bunların kombinasyonlarıdır. Bu tedavi yöntemi etkili olmasına karşın uzamış ereksiyon, penil fibrozis ve hepatotoksisite gibi ciddi yan etkilere de neden olabilmektedir.

Bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamil'in kollojenaz aktivitesini arttırarak fibrozis oluşumunu azalttığı bilinmektedir. Bu etkisinden dolayı Peyronie hastalığının tedavisinde kullanımı da önerilmiştir. Bu çalışmanın amacı farklı intrakavernozal ajanların kısa dönemde korpus kavernosumlar üzerindeki etkilerini ve bu ilaçlarla kombine edilen Verapamil'in antifibrotik etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Ağırlıkları 400-500 gr arasında değişen 45 adet Spraque-Dawley rat çalışmaya alındı. Ratlar 5 eşit gruba bölünerek, oda sıcaklığında ve standart diyet verilerek 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyodları ile uygun kafes ortamında tutuldu. Çalışma grubundaki ratlar 5'li gruplara ayrıldı. Her gruptaki ratlar 4 gün arayla 26 G iğne ile 3 hafta süreyle 60 mg/ml papaverin (Grup 1), alprostadil 20 mikrogram/ml (Grup 2), 60 mg/5 ml sodyum nitroprussid (Grup 3) ve 5 mg/ml verapamil (Grup 4) 0.2 ml lik dozlarda intrakavernozal olarak ratlara enjekte edildiler. Grup 5, 6 ve 7'deki ratlara, 0.1 ml verapamil ve 0.1 ml intrakavernozal ajan kombinasyonu intrakavernozal olarak enjekte edildi. Grup 8'deki ratlar kotrol grubu olarak kabul edildi ve herhangi bir enjeksiyon yapılmadı. Grup 9'daki ratlara ise aynı periyod esnasında saline enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonlar hep aynı taraf korpusa yapıldı. Çalışmanın sonunda son enjeksiyondan sonraki 1. haftada sakrifiye edildi. Vazoaktif ajanların histopatolojik etkilerini incelemek için total penektomi yapıldı. Ayrıca hepatotoksisiteyi değerlendirmek için multiple karaciğer biyopsileri ve intrakardiyak kan örnekleri alındı.

Bulgular

Saline enjekte edilen ratlar hariç diğerlerinin hepsinde enjeksiyon sonrasında ereksiyon meydana geldi. Histopatolojik incelemelerde, korpus kavernozumlarda yapısal bir değişiklik gözlenmedi ve kontrol grubundakilerle benzer görünümdeydi. Sadece injeksiyon alanında lokal ödem, fibrozis, makrofaj ve polimorfonukleer lökositlerin infiltrasyonu saptandı. Bu bulgular saline ve alprostadil gruplarında aynı düzeyde olmasına karşın sadece papaverin, sadece sodyum nitroprussid ve vazo-aktif ajan-verapamil gruplarında hafifçe daha belirgindi. Karaciğer biyopsilerinde de portal alanlarda mononükleer lenfosit infiltrasyonu vardı. Karaciğer fonksiyon testleri ise normal sınırlardaydı.

Sonuç

Vazoaktif ajanların direkt olarak verilmesi ile reaksiyonu başlatacak olan psikojenik stimülasyonlar atlanarak vasküler sistem aktive dilmektedir. Bu mekanizmayı sağlayacak ideal ilaç, yeterli ereksiyonu sağlamalı ve yan etkileri az olmalıdır. Ancak, halen daha böyle bir ilaç yoktur. İntrakavernozal ajanların en önemli yan etkileri kavernozal fibrozis ve uzamış erksiyon veya priapismdir. Yapılan çalışmalarda prostaglandin-E1 ile kavernozal dokuda papaverine oranla daha az kavernozal değişiklikler olduğu saptanmıştır. Nitroprusside ile yapılmış az sayıda çalışmada etkisinin alprostadilden daha fazla olmadığı saptanmıştır. Ancak, ağrının daha az oranda izlendiği ve maaliyetinin daha az olduğu belirtilmiştir. Ancak, yapılan çalışmada sodyum nitroprussidin diğer ajanlardan daha ciddi toksik etkileri olduğu saptandı. Bir kalsiyum kanal blokürü olan verapamil'in fibroblast ve ektrasellüler dokular üzerine etkili olduğu belirtilmiştir. Bu bulgularla peyronie hastalığında kullanılmıştır. Ancak, çalışmada verapamil'in antifibrotik etkisi saptanmadı.

Sonuç olarak, nitroprussid hariç diğer intrakavernöz ajanlar fokal fibrozis ve ödem oluşturmaktadırlar. Bu etkilerin sadece enjekte edilen ajana değil aynı zamanda iğnenin travmasına bağlı olarak da meydana gelebileceği düşünüldü. Çünkü kısa dönemde yaygın fibrozis görülmedi. Ancak nitroprussid kısa dönemde daha ciddi fibrozis oluşturdu. Verapamil injeksiyonu kısa dönemde fibrozisi önleyici bir etkisi saptanmadı.

Yrd. Doç. Dr. M. Murat Başar

Tüm yönleriyle sünnet...

I. GİRİŞ

Penisin uç kısmındaki sünnet derisinin kesilip çıkartılması şeklinde tarif edilebilecek olan "sünnet" binyıllardır uygulanan bir gelenek olması yanında, bugün sözgelimi A.B.D.'nde en sık uygulanan pediatrik cerrahi işlem olarak da tıp dünyasının gündemindedir. Sünnetin gereksizliği ve zararlarından bahisle aleyhinde olanlarla, sünnetin faydalarını savunan taraftarların tartışmaları eskiden beri süregelmektedir. Tartışmalar bir yana, sünnet birçok toplum ve kültürde, faydasını düşünmeden dini inanç ve gelenekler nedeniyle uygulanmaktadır.

Bugün, dünya erkek nüfusunun yaklaşık 1/6'i sünnetlidir. 1990 yılında A.B.D.'nde yenidoğan erkeklerin % 80'inin sünnet edildiği tahmin edilmektedir. Bu yazımızda, böylesine yaygın bir tıbbi işlemin ve sosyolojik vakanın, özetle de olsa, tüm yönleriyle incelenmesine çalışılacaktır.

II. KISA TARİHÇE

Antropologlar sünnetin başlangıcı hakkında görüş birliğine varamamıştır. Sünnetin tarihini M.Ö. 15000 yıllarındaki taş devrine kadar götürenler varsa da, antropolog Ashley Montagu'nun da savunduğu gibi, 6000 yıl önce antik Mısır'da sünnetin varolduğu kesinleşmiştir. 4000 yıl önce Eski Ahit'te ise, doğumun sekizinci gününde dini sünnet uygulamasına atıf yapılmıştır (bris milah veya brit milla). Bir ilahi emir olarak sünnetin, kendini ve oğulları Hz.İsmail ve Hz.İshak'ı sünnet eden Hz.İbrahim ile başladığı kabul edilir. Eski ve Yeni Ahit'te, sağlıkla ilişkilendirmeden sünnete yapılan çok sayıda atıf vardır. Tarih boyunca, yahudilerin tümü, müslümanların da tamamına yakını sünnet geleneğini uygulamış ve halen uygulamaktadır. Aradaki fark, yahudi şeriatında sünnetin kesin bir emir olmasına karşılık (Tevrat; Tekvin, 17:10-14), islam dininde, Hz. Muhammed'in uygulama ve tavsiyesine atfen yapılan bir "sünnet" olmasıdır.

Kristof Kolomb'un Amerika kıtasına ulaştığında sünnetli yerlilerle karşılaştığı bilinmektedir. Hastalıklara karşı profilaksi amacıyla rutin yenidoğan sünnetinin yaygınlık kazanması 19. yüzyıla rastlar. Özellikle ingilizce konuşulan ülkelerde sünnet, kısa sürede kabul görmüştür. Öyle ki, 1950-60'larda, Amerika'da yenidoğanların % 90'ında sünnet uygulanmış, neonatal sünnet rutin bir uygulama olarak kabul edilmiştir.

1989 yılında Amerikan Pediatri Akademisinin sünnetle ilgili görev komisyonu, yenidoğan sünnetinin potansiyel tıbbi faydaları ve avantajları yanında, risk ve dezavantajları da olduğunu deklare ederek, girişim öncesinde ebeveyne bunların anlatılmasını önermiştir. Akademi'nin 1999'daki son raporunda ise, sünnetin çok erken yaşlarda başlayan ve ömür boyu önemli olan koruyucu etkiler sağladığı savunulmuş; ancak bu yararların, rutin sünnet uygulamasını önerecek düzeyde olmadığı belirtilmiştir.

III. ENDİKASYONLAR

A. Tıbbi:

1. Postit
2. Balanopostit
3. Fimozis
4. Parafimozis

B. Tıp dışı:

1. Dini
2. Sosyokültürel
3. Ailevi (Babanın sünnetli olup olmaması)

IV. POTANSİYEL TIBBİ FAYDALAR

1. Sünnet derisi ile ilgili problemleri önler, veya varsa giderir.
2. Penis kanseri riskini elimine eder.
3. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (HIV gibi) ve serviks kanseri insidansını belirgin olarak düşürür.
4. Yenidoğan erkeklerde üriner enfeksiyon insidansını on kat azaltır.

V. DEZAVANTAJLAR

1. Çocuğun yaşadığı geçici davranışsal ve fizyolojik değişiklikler
2. Potansiyel komplikasyonlar
3. Sünnet derisinin irreversibl kaybı

VI. KONTRENDİKASYONLAR

A. Mutlak

1. Tüm penil anomaliler (hipospadias, epispadias, megalouretra vs.)

B. Rölatif

1. Kanama diyatezi
2. Prematürite
3. Ciddi sağlık problemleri

VII. SÜNNET DERİSİ

Fetal hayatın üçüncü ayında başlayan sünnet derisi gelişimi, beşinci aydan önce tamamlanır. Yenidoğanda sünnet derisinin glansa yapışık olması gayet tabiidir. Bu iki yapının ayrışması intrauterin hayatın geç döneminde başladığından, doğumda bebeklerin ancak % 4'ünde sünnet derisi tümüyle geri çekilebilir. Yenidoğanların neredeyse % 50'sinde, sünnet derisi eksternal meatusu görebilecek kadar dahi geri sıyrılamaz.

Altıncı aya kadar bebeklerin ancak % 20'si tümüyle sıyrılabilen sünnet derisine sahipken, bu sayı 3 yaşında % 90'a ulaşır. Puberteye kadar ise hemen tüm çocukların sünnet derileri tamamen geri çekilebilecek hale gelir.

Gelenek ve görenek sebebiyle olsa gerek, birçok kişi sünnet derisinin erken yaşta geri çekilmeye alıştırılmasını savunur. Bunlara bazı hekimler, özellikle pediatristler dahildir. Ancak, tıbbi yönden bakıldığında, sünnet derisinin erken manipulasyonu gereksiz olduğu gibi; kanama, skarlaşma, ağrı ve psişik travmaya neden olabilir. Sünnet derisinin glans-

tan tümüyle ayrışmasının doğumla başlayan ve 10-12 yıl kadar sürebilen bir "süreç" olduğunu bilmek ve ebeveynlere anlatmak gerekir.

VIII. İDEAL YAŞ

Bu konuda konsensus yoktur. Gerek yahudi ve islam şeriatında önerilen, gerekse Amerikan Pediatri Akademisinin raporlarında tavsiye edilen zamanlama, yenidoğan dönemidir. Bu dönemde yapılacak sünnetin pratik açıdan daha kolay bir uygulama olması yanında; sağlayacağı tıbbi faydalar, bebeklik döneminde üriner enfeksiyon riskini ve sünnet derisi problemlerini azaltarak daha önemli hale gelir. Ancak, Tekgül'ün de belirttiği gibi, eğer aile, ileride çocuklarının sünnet olayını alışılagelmiş biçimde törenlerle ve aile fertleriyle birlikte yaşamasını isterse, bu tercihlerine saygı duyulmalıdır.

Bize göre sünnet; lokal anestezi altında uygulamanın yaygın olduğu ülkemiz şartlarında, ya çocuğun ne yapıldığını anlayamayacağı ve yabancıyı tanıyamayacağı kadar erken dönemde (tercihan doğumu takiben veya ilk yaşın içinde), ya da sağlıklı iletişim kurulabilecek çağa geldiğinde (6-7 yaşından sonra) yapılmalıdır. Ara yaşlarda ise, çocuğa sünnetin gerekliliğini anlatmak, ondan anlayış beklemek ve rahat bir cerrahi girişime izin verecek sükuneti sağlamak oldukça zordur.

IX. ANESTEZİ

Sünnet girişimini, elektif ve sporadik bir cerrahi işlem olarak düşündüğümüzde, pediatrik populasyondaki hemen her cerrahi girişim gibi sünnetin de genel anestezi altında yapılması "ideal" gözükebilir. Ancak, ülkemiz gibi dini ve geleneksel nedenlerle tüm erkek nüfusun mutlaka sünnet edildiği toplumlarda, tüm sünnetlerin genel anestezi altında yapılması pratik olarak mümkün değildir. Çünkü, sünnete aday populasyon, kümülatif olarak ülke nüfusunun yarısıdır. Onmilyonlarla ifade edilecek bu sayıya genel anestezi uygulayacak ameliyathane ve anestezi ekibi bulmanın bir ütopya olması yanında, genel ekonomik şartlar, sağlık sigortasından mahrumiyet ve anestezi maliyeti gözönüne alındığında tüm sünnetlerin genel anestezi altında yapılması "cost-effective" bir yaklaşım da değildir. Ayrıca bu kadar çok sayıda genel anestezi uygulamasının getireceği komplikasyonlar belli orandaki ölüm riski de dahil olmak üzere kabul edilemez boyutlara ulaşacaktır. İşte, sünnetin bir sosyokültürel gereklilik olarak tüm erkeklere rutin uygulandığı toplumlarda, sayılan temel argümanlardan hareketle, bu işlemin genel anestezi ile yapılmasını bazı özel durumlar ve kişisel tercihlerle sınırlayıp, lokal anestezi altında uygun ve pratik bir yöntemle sünnet uygulamasını ön plana almak gereklidir. Özellikle, sünnet işlemini, bugün yaygın olduğu şekliyle yardımcı sağlık personeli veya ehliyetsiz kişilerden kurtarıp, deneyimli ve bilinçli doktorların ellerine teslim etmek için bu tür bir kompetisyonun gerekli olduğuna inanıyoruz.

Bugün bazı batı ülkelerinde de lokal anestezi ile pediatrik sünnet yapılmaktadır. Eskiden, özellikle ilk bir ay içinde yenidoğanın ağrı duymayacağı savıyla anestezisiz sünnet yapan cerrahlar mevcutken, yoğun klinik araştırmalar bu savın yanlışlığını kesin olarak ortaya koymuş ve bugün, anestezisiz sünnet yapma görüşü bilimsel olarak reddedilmiştir. Sünnet girişimi sırasında uygulanan lokal anestezi seçenekleri şunlardır:

1. Dorsal penil sinir bloku
2. Penis kökünde veya gövdesinde ring blok
3. EMLA krem ile topikal anestezi uygulaması

Bloklarda otöre göre değişmek üzere 0.5-2 cc arasında % 1 lidokain veya benzerleri kullanılmakta ve ağrı kontrolü bakımından mükemmel sonuç vermektedir. Kirya ve Werthman, Journal of Pediatrics'de yayınladıkları 52 vakalık klinik serilerinin ışığında şu yorumu yapmaktadır: "... Şimdiye kadar, ebeveyn ve doktor tarafından, sünnetin oldukça ağrılı bir işlem olduğu bilinir ve bu nedenle ebeveynin işlemi izlemesine nadiren izin verilirdi. Penil sinir blokundan beri, sünneti izlemeye çağrılan ebeveynlerde belirgin bir rahatlama görülmektedir."

Lander ve arkadaşları, JAMA'da yayınlanan randomize, kontrollü klinik çalışmalarında yenidoğan sünnetinde ring blok, dorsal sinir bloku, EMLA ve plaseboyu karşılaştırmışlar ve en etkili lokal anestezi yönteminin ring blok olduğunu saptamışlardır. Otörlere göre, plasebo ile sünnette şiddetli ağrı duyulmakta, ayrıca sünnet öncesi oral asetaminofen verilmesi etkili bir ağrı kontrolü yapmamaktadır. Bizim de, son 15 yıl içinde pediatrik yaş grubunda uyguladığımız 5000'i aşkın lokal anestezili sünnete ait deneyimimiz, penis kökünde ring blokun çok etkili ve yeterli bir ağrı kontrolü sağladığını göstermiştir.

Anestezi tartışmasını, Tekgül'ün ifadesi ile şöyle sonuçlandırabiliriz: *"Doğru uygulama, sünnetin genel anestezi altında yapılmasıdır. Ancak bu işlem, belirli bir bilince ermiş ve işlem sırasında korku ve reaksiyon göstermeyen çocuklarda lokal anestezi ile uygulanabilir"*.

X. SÜNNET YÖNTEMLERİ

Sünnet uygulamasında yöntem ne olursa olsun, Kaplan'ın 1983'te ifade ettiği dört temel prensip daima gözönünde tutulmalıdır:

1. Asepsi (sıklıkla ihlal edilir, ancak çoğu kez sorun doğurmaz)
2. Yeterli fakat aşırı olmayan eksizyon
3. Hemostaz
4. Kozmetik görünüm

Dini ve geleneksel açıdan sünnetin hedefi - gerek müslüman gerek musevi şeriatında- sünnet derisinden bir miktarını almış olmaktır. Sünnet derisini veya mukozayı tümüyle yok etmek gibi bir amaç yoktur. Hatta, dindar museviler, bris periah adı verilen tüm sünnet derisini yoketme işlemine karşılık, bris milah denilen sünnet derisinin bir kısmını alma yönteminin kutsal metinlere daha uygun olduğunu savunmaktadır. Tıbbi açıdan sünnetin hedefi de, Baskin'in belirttiği gibi, ileride fimozis ve parafimozis gelişimini engelleyecek miktarda deri ve mukozanın eksizyonudur. Böylece, gerek tıbbi gerek sosyokültürel açıdan, sünnette mutlak olarak belirlenmiş bir eksizyon sınırının olmadığı, dolayısıyla kullanılan yönteme bağlı olarak farklı miktarlarda cilt ve mukoza çıkarılmasının her bakımdan kabul edilebilir olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, her cerrahın kendi zihnindeki ideal penis modeline göre farklı bir sünnet metodu seçmesi tabii olmakla birlikte, bu yöntemin mutlak ve standart olarak tüm sünnet yapanlara dayatılması tıbbi ve sosyokültürel açıdan rasyonel değildir.

Kaplan ve Baskin'e göre, bugün uygulanan tüm sünnet yöntemleri dört ana başlık altında toplanabilir:

1. Dorsal slit
2. Shield metodu (Sünnet kalkanı, Mogen klempi vb)
3. Özel sünnet klempleri
4. Açık cerrahi yöntemler:
   a) Slit + eksizyon
   b) Sleeve metodu

Dorsal slit yöntemi, sünnet derisine saat 12 hizasında yapılan vertikal bir insizyondan ibarettir. Böylece glans ortaya çıkar ve fimozis önlenmiş olur, ancak bu yöntem kozmetik yönden kabul edilebilir değildir. Dorsal slit, akut fimozis ve parafimozis vakalarına sınırlanmalıdır.

Shield metodunda, musevi din adamlarının kullandığı Mogen klempi, ülkemizde bazı sünnetçiler tarafından kullanılan sünnet kalkanı gibi bir alet, yöntemin temelini teşkil eder. Sünnet derisi yukarı doğru gerilir, bir elin baş ve işaret parmakları glansı aşağı doğru iterken diğer elle kalkan veya klemp frenulumu koruyacak bir açı ile dışarıdan yerleştirilir ve kıstırılır. Daha sonra klempin distalinden giyotin usulü ile kesici bir alet kullanılarak sünnet derisi eksize edilir.

Özel sünnet klempleri, shield tekniğinin modifikasyonları olup, 1920'lerden itibaren değişik otörlerce bulunup kullanılan ve temelde glansı kesilmekten koruyup sünnet derisini sıkıştırmaya yarayan metal ve/veya plastik aletlerdir. Bu aletlerin bizim bulabildiğimiz örnekleri şunlardır:

- Doyen ekrazörü
- Winkelman klempi
- Gomco klempi
- Plastibell klempi
- Sheldon klempi
- Tara Klamp
- Millers Messer knife
- Ross sünnet halkası
- Yellen klempi
- Glansguard
- Bronstein klempi

Açık cerrahi yöntemlerden slit + eksizyonda, saat 12'ye yapılan dorsal slitten sonra, uygun miktarda mukoza bırakılarak, tüm sünnet derisi makasla çepeçevre kesilir ve hemostazı takiben kalan cilt ve mukoza birbirine dikilir. Sleeve tekniğinde ise, eksize edilecek cilt ve mukoza sınırlarına bistüri ile sirküler tarzda birer insizyon yapıldıktan sonra, arada kalan tüm sünnet derisi band halinde kesilip çıkarılır. Bunu hemostaz ve dikiş takip eder.

Sünnet yöntemlerinden bahsedilirken, yukarıdaki tekniklere yardımcı olarak kullanılan ve kesme ya da hemostaz amacıyla uygulanan enerji kaynaklarına da değinmek gerekir. Bu bağlamda üç enerji tipinden sözedilebilir:

- Laser enerjisi
- Elektrokoter
- Termokoter (Diatermi)

Karbondioksid laserin, cerrahinin birçok alanında ve özellikle çok kanlanan organlarda, vasküler tümörlerde, koagülopatili hastalarda, mikrocerrahide, beyin cerrahisinde, plastik ve estetik cerrahide başarıyla kullanıldığı bilinmektedir. Bu cümleden olarak, hemofilik hastalarda laser kullanılarak sünnet yapıldığı, böylece kan kaybının ve antihemofilik faktör kullanımının minimale indirildiği bildirilmiştir. Ancak, laser kullanımının yüksek maliyeti sebebiyle rutin sünnetler için bu enerjinin uygulanması rantabl değildir.

Elektrokoter, birçok pediatrik genital cerrahi vakasında olduğu gibi, sünnette de, damarların nokta koagülasyonu amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, Baskin'in belirttiği gibi, bu konuda dikkatli olunmadığı takdirde, elektrik akımının penil kan akımına etki edip, tromboz ve glans nekrozuna yolaçma riski mevcuttur. Ayrıca, sünnette metal bir klempe temas halinde elektrokoter kullanılırsa, ciddi penis yanıkları ve cilt soyulmaları meydana gelebilir.

Ülkemizde sünnet havyası olarak da bilinen termokoter veya diatermi cihazı ise, elektrokoterden farklı olarak dokuya sadece ısı enerjisi transfer eden ve böylece elektrik yanığı yapma riski bulunmayan bir enerji kaynağıdır. Yerli üretimde pilli ve elektrikli modelleri bulunan cihaz, bir kalemin ucuna monte edilmiş elektrodun ısınmasıyla aktif hale gelir ve gerek kesme, gerekse damar koagülasyonu amacıyla kullanılabilir. Dokuya akım iletmediği ve ısının doku derinliği çok az olduğu için metal klemplerle kombine olarak da güvenle uygulanabilir.

Tercih ettiğimiz sünnet yöntemi

Bizim son 15 yıl içinde 5000'den fazla vakada uyguladığımız sünnet tekniği, shield yöntemi + termokoter kullanımı + primer dikiş koymanın kombinasyonundan oluşmakta ve lokal anestezi altında yapılan işlemin süresini birkaç dakikaya indirerek sünnetin çocuklar için kolaylaştırılmasını amaçlamaktadır.

Bu yöntemde, penis köküne ring blok tarzında lokal anestezi uygulamasını takiben, sünnet sahası temizlenip örtülür. Mukoza ve glans arasındaki yapışıklıklar giderilip sünnet derisi serbest hale geldikten sonra, saat 12 ve 6 hizasına konan iki düz klemple sünnet derisi asistan tarafından yukarı doğru çekilir. Operatör, sol elinin baş ve işaret parmaklarıyla penis cildinin dışından glansı hissedip penis köküne doğru bastırırken, sağ eliyle modifiye Mogen klempini, glansın distalinde kalan sünnet derisini kavrayıp sıkıştıracak tarzda ve frenulumu koruyacak bir eğimle yerleştirir ve kilitler. Daha sonra DC veya AC beslenmeli bir termokoterle, klempin distalinde kalan sünnet derisi kesilir. Bu esnada, aletin kesici elektrodunun, klempin distal yüzüne sıkı temas halinde olması, düzgün bir kesi hattı oluşmasını sağlar. Klemp açıldıktan sonra penis cildi, köke doğru bastırılarak glans ekspoze edilir. Genellikle hiçbir kanama ile karşılaşılmaz. Nadiren görülen birkaç kanayan damar, termokoterin ucu ile koagüle edilir. Son olarak, kalan mukoza ve cilt dudakları sık aralıklı 5/0 normal katgüt ile primer dikilir. Dikiş hattına antibiyotikli krem uygulanıp işleme son verilir. Tampon, sargı veya ilave pansumana gerek yoktur.

Bu yöntemle sünnet edilen çocuk, işlem bittiği andan itibaren normal aktivitesine döner. Kesi hattında birkaç gün süren hiperemi ve ödem görülür. Kesi hattından aldığımız biyopsilerin histolojik incelemesi, laser insizyonu ile benzer özellik ve derinlikte diatermi etkisi göstermiş; derin doku, sinir ve damarlarda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Tercih ettiğimiz yöntemle sünnet edilen ve puberteden geçen birçok birey, bugün herhangi bir genital şikayetleri olmaksızın normal cinsel aktivitelerini sürdürmektedir (Kişisel görüşme bilgisi).

XI. KOMPLİKASYONLAR

İşlemin yaygınlığı ve kayıtsız uygulama nedeniyle sünnete bağlı gerçek komplikasyon oranı bilinemez. Ancak, sınırlı sayıdaki vaka serilerine dayanılarak, Batı literatüründe değişik komplikasyon oranları verilmiştir:

* Williams ve Kapila	% 2-10
* Metcalf	% 4
* MacCarthy	% 1.5-5
* Baskin	% 0.2-5

Sünneti yapan kişinin eğitim ve deneyim düzeyi aşağı indikçe, veya toplu sünnetlerde olduğu gibi, ardarda yapılan sünnet sayısı arttıkça komplikasyon oranı da yükselmektedir.

Genel olarak sünnet komplikasyonlarını dört ana başlık altında toplayabiliriz:

1. Anestetik (ölüm dahil)
2. Psikososyal
3. Ürolojik - Cerrahi
4. Nadir ve ilginç komplikasyonlar:
   - Mide rüptürü
   - Pulmoner emboli
   - Kalp yetmezliği
   - İmpotans

Burada bizi daha ziyade ilgilendiren ürolojik-cerrahi komplikasyonları ise, erken ve geç olarak iki grup halinde sıralayabiliriz:

Erken komplikasyonlar:
- Kanama
- Fazla veya az eksizyon
- Penil amputasyon

Geç komplikasyonlar:
- İnfeksiyon
- Cilt köprüsü
- İdrar retansiyonu
- Fistül
- Gangren/Nekroz
- Meatit/Meatal ülser/Meatal stenoz
- Kordi
- Lenfödem
- İnklüzyon kisti
- Hipospadias/Epispadias
- Fimozis/Buried veya Concelaed penis

XII. SOSYOKÜLTÜREL YÖNLERİ

Toplumumuzda dini inanç ve gelenekler nedeniyle uygulanan sünnet, korkularıyla, törenleriyle, hediyeleriyle çocuğun dünyasında önemli bir yer tutar. Sünnetin uygulanmasındaki yanlış tutumlar, sünnet hataları, çocuğun duygusal gelişiminde olumsuz etkiler bırakabilir. Bu nedenle, sünnetin tören kısmına verilen önem kadar, tıbbi ve ruhsal yönlerine de eğilmek gerekir.

Sünnetten önce çocuk, gerçek bilgilerle bilgilendirilmelidir. Çocuklara "sünnet olmayacağı, iğne veya kesme gibi işlemler yapılmayacağı, sadece muayene olacağı" şeklinde kandırmalar sıklıkla yapılmaktadır. Daha sonra çocuk gerçekle karşılaştığında korku ve tepkisi daha fazla olmakta, ayrıca ebeveynine ve hekime güveni sarsılmaktadır.

Toplu sünnet uygulaması da ayrı bir eleştiri konusudur. Toplu sünnetlerde her çocuğa gerekli duygusal ve teknik özenin gösterilmesi, her çocuk için ayrı steril alet temini zordur. Kargaşa ortamında hatalı sünnet, infeksiyon ve diğer komplikasyonların oluşma ihtimali daha fazladır. Bu sebeplerle toplu sünnet uygulamasından kaçınmak gereklidir.

Sünnet önemli ve hassas bir cerrahi işlemdir. Ancak uygulamada oldukça hafife alınmakta, resmi sağlık kuruluşlarında bile sünnetler hemen daima en deneyimsiz ve kıdemsiz hekimlere ve ciddi süpervizyon olmadan yaptırılmaktadır. Toplumsal uygulamada sünnetlerin büyük kısmı "sünnetçi" adıyla bilinen ve çoğunluğu yeterli tıbbi-cerrahi bilgiden yoksun olan kişilerce yapılmaktadır. Bu kişilerin tercih edilme nedenlerinden biri de, işlerini çok süratli ve pratik biçimde halletmeleri, buna karşılık doktorların sünnetinin uzun sürmesidir. Ülkemizde sünnete aday populasyonun çokluğu ve sağlık sisteminin her sünnet adayını hastaneye yatırma imkanı vermemesi de dikkate alındığında, sünnet yapan hekimlerin de lokal anestezi altında uygulanabilecek, pratik, hızlı ve sağlıklı bir sünnet yöntemini tercih etmeleri, uzun vadede, sünnet yapanların "sünnetçiler"den daha ziyade "hekimler" olmasını sağlayacaktır. Bu gelişme, hekimlerin olduğu kadar, ehil ellere teslim edilen sünnet adayı çocuklarımızın da lehinedir.

KAYNAKLAR

1. www.cirp.org (sünnete dair birçok bilgi ve literatür içeren internet sitesi)
2. Baskin LS : Circumcision. Baskin, Kogan, Duckett: Handbook of Pediatric Urology içinde. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, s.1
3. Koo HP ve Duckett JW: Circumcision - Quo Vadis? Williams ve Etker: Contemporary Issues in Pediatric Urology içinde. Logos, İstanbul, 1996, s.149
4. BJU International, 83 (suppl.1), January 1999 (Circumcision özel sayısı)
5. Karaman MI ve ark.: An alternative method of circumcision for boys with hemophilia. Haemophilia, 4:181, 1998.
6. Kavaklı K ve Aledort LM: Circumcision and haemophilia: a perspective. Haemophilia, 4:1, 1998.
7. Kaplan GW: Complications of circumcision. Urol Clin N Amer, 10:543, 1983.
8. Metcalf TJ ve ark.: Circumcision: a study of current practices. Clin Ped, 22:575, 1983.
9. Kirya C ve Werthman MW: Neonatal circumcision and penile dorsal nerve block - a painless procedure. J Pediatrics, 92:998, 1978.
10. Lander J ve ark.: Comparison of ring block, dorsal penile nerve block and topical anesthesia for neonatal circumcision: a randomized controlled trial. JAMA, 278:2157, 1997.
11. Tekgül S: Sünnet. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 43:297, 2000.
12. Yurdakök M: Tarihte sünnet. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 43:303, 2000.

Doç. Dr. M. İhsan Karaman
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği Şefi

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ
YÖNETİM KURULU

BAŞKAN
HALİM HATTAT

ÜYELER
BÜLENT SEMERCİ - HAMDİ ÖZKARA
SELAHATTİN ÇAYAN

GENEL YAZMAN
ATEŞ KADIOĞLU

SAYMAN
MUAMMER KENDİRCİ

Varikosel ve infertilite

GİRİŞ

Varikosel normal erkek populasyonunun % 15'inde ve infertilite nedeniyle başvuran erkeklerin yaklaşık % 40'ında görülmektedir (1). Klinik ve hayvan modellerinden elde edilen deneysel verilerin çoğunluğu varikoselin spermatogenezis üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Varikosel nedeniyle oluşan hasarın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamasına rağmen, testiküler ısının artışı ve venöz reflü, varikosele bağlı testiküler disfonksiyonda önemli rol oynamaktadır. Bu bölümde varikoselin değerlendirilmesi ve tedavisindeki en pratik yolların önerisinde bulunulmaktadır.

VARİKOSELİN TANISI

Varikoselli hastaların değerlendirilmesi, dikkatli medikal ve üreme hikayesini, fizik muayeneyi ve en az iki semen analizini kapsamalıdır. Fizik muayene hastalar ayaktayken ve sırtüstü yatarken yapılmalıdır. Palpabl varikoseller 'kurtlu torba' gibi hissedilir ve hasta sırtüstü yatar pozisyona geçtiğinde kaybolur yada belirgin olarak azalır. Şüpheli bir varikosel net olarak palpe edilmediği zaman skrotum hasta ayakta ve Valsalva manevrası yaparken değerlendirilmelidir.

Sadece palpe edilebilir varikosellerin infertiliteyle ilgili olduğu belirlenmiştir. Ele gelen varikoseli olmayan hastalarda, subklinik varikosel tanısı koymak için skrotal ultrasonografi, thermografi, doppler incelemesi radyonüklid inceleme ve spermatik venografi gibi yardımcı diagnostik teknikler kullanılmamalıdır. Skrotal ultrasonografi, bir sonuca varılamayan fizik muayeneye bir açıklama getirmek için kullanılabilir. Spermatik venografi, varikosel onarımından sonra tekrarlayan ya da devam eden varikosellerde, reflü olan spermatik venin anatomik pozisyonunu göstermekte yararlı olabilir.

Öneri: Varikoselli infertil erkeğin rutin değerlendirilmesi, medikal ve üreme hikayesini, fizik muayeneyi ve en az iki semen analizini kapsamalıdır. Görüntüleme yöntemleri, fiziksel incelemede şüphe olmadıkça standart incelemede endike değildir.

VARİKOSELİN TEDAVİ ENDİKASYONLARI

Gebelik sağlamaya çalışan bir erkekte varikosel var ise aşağıdaki durumların tamamı oluştuğu zaman tedavisi düşünülmelidir.

1. Skrotumun fizik muayenesinde varikosel palpe edilirse.
2. Çiftin infertil olduğu biliniyorsa.
3. Bayan partner normal fertiliteye yada potansiyel olarak tedavi edilebilir infertiliteye sahipse.
4. Erkek partner anormal sperm paremetrelerine yada anormal sperm fonksiyon testine sahipse.

İnfertilite için varikosel tedavisi normal semen kalitesi ya da subklinik varikoseli olan hastalarda endike değildir.

Bulunduğu zaman diliminde partnerini gebe bırakmaya çalışmayan ama palpe edilebilir varikoselle birlikte anormal semen analizi olan ve gelecekteki fertilitesi için endişe eden yetişkin erkek de varikosel onarımı için adaydır. Normal semen parametresine sahip varikoselli genç erkekler progresif testiküler disfonksiyon riskine sahip olabilir ve spermatogenezisteki azalmanın erken işaretlerini saptayabilmek için her bir veya iki yılda bir semen analizi ile takip edilmeleri önerilmelidir.

Tek ya da iki taraflı varikoseli olan ve ipsilateral testiküler hacimde azalması olan adolesan erkekler de varikosel onarımı için aday kabul edilmelidirler (2-5). Eğer testis hacmindeki azalmanın objektif bir işareti yoksa varikoselli adolesanlar, varikoselle ilgili testis hasarının erken işaretini saptamak için yıllık olarak testis hacminin objektif ölçümü ve/veya varikosel testikülopatisinin erken bulgularını saptamak için semen analizi ile takip edilmelidir. Testiküler hacimde ya da semen parametrelerinde bozulma saptandığı anda varikosel onarımı önerilmelidir.

Öneri: Aşağıdaki durumların tamamının oluştuğu anlaşıldığı zaman varikosel tedavisi önerilmelidir;
1. Varikosel palpe edilirse
2. Çiftte belirlenmiş infertilite mevcutsa
3. Bayan normal fertiliteye ya da potansiyel olarak düzeltilebilir infertiliteye sahipse
4. Erkek partnerde bir ya da daha fazla anormal semen analizi ya da sperm fonksiyon testi sonucu varsa.

Palpabll varikoseli ve anormal semen analizi olan ama gebelik için bir girişimi olmayan yetişkin erkeklerde varikosel onarımı önerilmelidir.

Varikoselli ve normal semen analizi olan genç erkekler her bir iki yılda bir semen analizi ile takip edilmelidir.

İpsilateral testis hacminde azalmanın objektif işareti olanlarda ve varikoseli olan adolesanlara varikosel onarımı önerilmelidir. İpsilateral testis hacmi normal ve varikoseli olan adolesanlar yıllık testis hacminin ölçülmesi ve/veya semen analizi ile takip edilmelidirler.

VARİKOSEL TEDAVİSİ, IUI VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Varikosele bağlı erkek infertilitesi olan erkeklerde tedavi seçenekleri varikosel onarımı, intrauterin inseminasyon (IUI) ve in vitro fertilizasyon/intastoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI)'dur. Yaklaşımda hangi yöntemin kullanılacagı kararına bazı faktörler etki eder. En önemlisi varikosel onarımı patolojik durumu tersine çevirme etkisidir ki her bir gebelik için önerilen IUI veya yardımcı üreme tekniklerinin (ART) aksine infertilite için devamlı kür sağlar. Düşünülmesi gereken diğer faktörler; bayan partnerin yaşı (yaşla ilgili infertilite-ASRM komitesi düşüncesine bakın), IVF ve ICSI tekniğinin elde edilen evlatların sağlığı üzerine uzun dönem de etkilerinin bilinmemesi ve IVF'le beraber ya da beraber olmadan ICSI'ın varikosel tedavisinden muhtemelen daha pahalı olmasıdır (6). Son olarak da varikosel tedavisindeki başarısızlık semen paremetrelerinde progresif azalma ile sonuçlanabilir, erkeğin gelecekteki fertilite şansını tehlikeye atabilir (7-9).

Bayan faktöründen dolayı IVF gerekli olduğu zaman, çiftler için varikosel onarımı genelde primer tedavi olarak endike değildir. Yine de bayan faktörü olmasına rağmen ART uygulamasından önce varikosel tedavisinin düşünülebildiği bazı durumlar vardır. Spesifik olarak, varikosel onarımı hipospermatogenezis ya da geç maturasyon arrestine bağlı obstrüktif olmayan tipte azospermisi olan bazı erkeklerin ejakulatındaki düşük sperm sayısını düzeltebilir (10,11). Bu durumda, varikosel onarımı, ejakulatta düşük sayıda da olsa sperm ortaya çıkarabilir, böylece testiküler sperm aspirasyonu ya da ekstraksiyonu yapılmadan IVF/ICSI yapılmasını mümkün kılar. Sonuç olarak bu erkekler için testis biyopsisi ve varikosel onarımı önerilebilir.

Tavsiye: Varikosel onarımı suboptimal semen kaliteli erkekte ve normal bayan partner olduğu zaman primer tedavi yaklaşımı olarak düşünülebilir. Primer tedavi olarak ICSI (IVF'le beraber ya da beraber olmadan), varikosel ile birlikte suboptimal semen kalitesi olsun veya olmasın, bayan faktörü tedavisi için bu tür yöntemlere (IVF/ICSI) başlı başına ihtiyaç duyulduğu zaman düşünülmelidir.

VARİKOSELİN TEDAVİSİ

Varikosel onarımı için varolan iki yaklaşım, cerrahi ve perkütan embolizasyondur. Varikoselin cerrahi onarımı retroperitoneal, inguinal ve subinguinal yaklaşımları veya laparoskopiyi kapsamaktadır. Varikoselin perkutanöz embolizasyonla tedavisi reflü olan internal spermatik ven(ler)in perkutanöz embolizasyonudur. Bu yöntemlerin hiçbirinin fertiliteyi sağlamada bir diğerine üstünlüğü gösterilememiştir.

Cerrahi onarım: Birçok uzman lup veya cerrahi mikroskopla büyütme kullanarak inguinal yada subinguinal yoldan cerrahi düzeltim yapmaktadır. Optik büyültme kullanılarak arteriyel ve lenfatik damarların korunması maksimize edilirken devam eden ya da tekrarlayan varikosel riski azaltılır. Varikosel onarımı için laporoskopi kullanılabilir ama bu yaklaşım, bağırsak mesane, büyük kan damarlarının yaralanması gibi önemli intraperitoneal komplikasyonların riskini taşımaktadır. İntraperitoneal komplikasyonlar sık görülmemesine rağmen tehlikeli olabilir ve düzeltme için laparatomiyi gerektirebilir.

Perkutanöz embolizasyonla tedavi: Varikosel onarımda perkutanöz embolizasyon standart inguinal yaklaşıma oranla daha az ağrıya neden olmasına rağmen girişimsel radyolojide deneyimli bir hekimin kullanılmasına ihtiyaç gösterir. Ayrıca teknik problemler nedeniyle bazı olgularda internal spermatik vene girişte başarılı olunamamaktadır.

Komplikasyonlar: Varikosel onarımında potansiyel komplikasyonlar nadirdir ve genelde hafif olarak seyretmektedir. Varikosel cerrahisindeki tüm yaklaşımlarda az da olsa, kesi yeri enfeksiyonu, hidrosel, devam eden ya da tekrarlayan varikosel ve seyrek olarak da testiküler atrofi görülebilir. Varikosel onarımında inguinal insizyona bağlı potansiyel riskler skrotumda hissizlik ve uzamış ağrıdır.

Tavsiye: Tedavi eden hekimin deneyimi ve becerisi, yaklaşımların ulaşılabilirliği ile birlikte varikosel tedavisindeki seçeneği belirler.

VARİKOSEL TEDAVİSİNİN SONUÇLARI

Cerrahi tedavi varikoselde yaklaşık % 90 başarı sağlamaktadır. Perkutan embolizasyonun sonuçları değişkendir ve işlemi yapan girişimsel radyoloğun deneyimi ve becerisine bağlıdır. Bir çok çalışma göstermektedir ki varikosel onarımını takiben olguların çoğunda semen kalitesi düzelmektedir (13).

Varikosel onarımının fertilite sonuçları pek çok yayında anlatılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda hasta sayısında, randomizasyonda ve/veya kontrol gruplarında eksiklik vardır ve varikosel onarımının fertiliteye etkileri konusunda kesin bir karara ulaşmak güçtür. Yayınlanmış kontrol gruplu çalışmaların çoğu, randomizasyon kullanımında, varikoselin palpabl olup olmaması, anormal semen analizli ve/veya normal bayan partner konusunda başarısız olmuşlardır.

Bu çalışmaların çoğunda varikosel tedavisini takiben fertilitede önemli gelişme gösterilmesine rağmen sadece birkaç çalışmada varikosel tedavisinin fertilite üzerine çok az etkili ya da etkisiz olduğu gösterilmiştir. 12 adet kontrol gruplu çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda ortalama bir yıl içinde eşine varikosel onarımı yapılanların % 33'ünde (% 95 güven aralığı=% 28-39), yapılmayanların % 16'sında (% 95 güven aralığı=% 13-20) gebelik elde edilmiştir (6).

Palpabl varikoseli ve anormal semen paremetreleri olan kadın faktörünün normal olduğu olgularda sadece iki adet iyi planlanmış, randomize çalışma vardır (14,15). Bu çalışmalardan bir tanesinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında varikosel onarımını takiben gebeliğin oluşumunda fark gösterilemezken, testis hacminde ve semen paremetrelerinde belirgin düzelme bulunmuştur (15). Diğer çalışma varikosel onarımını takiben fertilitede istatiksel olarak belirgin bir düzelme gösterilmiştir (14). Eşi varikosel onarımı yapılan çiftlerin cerrahi sonrası içinde yapılan takiplerinde bir yıl içerisinde % 60 konsepsiyon oranı saptanırken tedavi edilmeyen kontrol grubunda bu oran sadece % 10'dur.

Varikosel onarımının fertiliteye olan etkilerini gösterecek kesin çalışmaların eksikliğine rağmen varikosel tedavisi uygun infertil çiftlerde düşünülmelidir, çünkü;

1. Varikosel onarımının bir çok erkekte semen paremetrelerinde düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir.
2. Varikosel onarımı fertiliteyi artırabilir.
3. Varikosel tedavisinin riskleri azdır.

TAKİP

Hastalar varikosel tedavisinden sonra devam eden yada tekrarlayan varikosel için değerlendirilmelidir. Şayet varikosel devam eder ya da tekrarlarsa reflünün yerini saptamak için venografi kullanılabilir. Semen analizi varikosel tedavisinden sonra ortalama üç ay arayla en az bir yıl ya da gebelik oluşuncaya kadar yapılmalıdır. IUI ve ART anatomik olarak başarılı varikosel onarımı sonrası infertilitesi devam eden çiftlerde düşünülmelidir.

Tavsiye: Devam eden yada tekrarlayan varikosel ya cerrahi ligasyonla ya da reflü olan venin perkutan embolizasyonuyla tedavi edilmelidir.

Varikosel tedavisi sonrası semen analizi, yaklaşık üç aylık aralarla en az bir yıl süreyle ya da gebelik oluşana kadar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nagler HM, Luntz RK, Martins FG, Varicocele. In: Infertility In The Male. Editted by Lipshultz LI and Howards SS, St. Louis: Mosby Year book, 1997, p. 336-359.

2. Okuyama A, Nakamura M, Namiki M, Takeyama M, Utsumomiya M, Fujioka H, Itatani H, Matsuda M, Matsumoto K, and Sonoda T. Surgical repair of varicocele at puberty: preventive treatment for fertility improvement. J Urol 1988; 139:562-564.

3. Paduch DA, Nieldzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: aprospective study. J Urol 1997 Sep; 158(3 Pt 2): 1128-1132.

4. Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, and Miyake K. Effects of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents : a randomized prospective study . Nagoya J Med Sci 1995 ; 58: 127-132.

5. Sigman M and Jarow JP. İpsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. J Urol 1997; 158:605-607.

6. Schlegel PN. Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-assosciated infertility ? A costeffective analysis. Urology 1997; 49:83-90.

7. Chehval MJ; Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. Fertil Steril 1992 Jan;57(1):174-177.

8. Gorelick J, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. Fertil Steril 1993;59(3):613-616.

9. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progresive or static lesion ? Urology 1993 Nov;42(5):541-543.

10. Matthews GJ, MatthewsED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. Fertil Steril 1998 Jul;70(1): 71-75.

11. Kim Ed, Leibmann BB, Grinbat DM and Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. J Urol 1999; 162: 737-740.

12. Goldstein M,Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C.Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of testis : an artery and lymphatic sparing technigue. J Urol 1992 Dec ; 148(6): 1808-1811.

13. Schlesinger MM, Wilets IF and Nagler HM. Treatment outcomes after varicocelectomy. A critical analysis. Urol Clin N America 1994; 21 :517-529.

14. Madgar I, Wessenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. Fertil Steril 1995; 63:120-124.

15. Nieschlag E, Hertle L, Fischedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele counseling as effective as occlusion of the vena spermatica. Hum Reprod 1998; 13:2147-2150.

Dr. Talat Yurdakul

Nonobstrüktif azoospermide sperm bulunmasını belirleyen genetik faktörler

Testiküler sperm ekstraksiyonu ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu nonobstruktif azoospermi gibi çoğu spermatogenez bozukluğu olan erkeğe tedavi şansını vermektedir. Öte yandan ağır spermatogenez bozuklukları olan erkeklerde genetik abnormalite söz konusu olabildiği bilinmektedir. Moleküler genetikteki son gelişmeler şu ana kadar bilinemeyen genetik bozuklukların belirlenmesini sağlar hale gelmiştir.

İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu, insan fertilizasyonunda bir çok doğal seleksiyon işlevini bypass etmektedir. Ağır oligozoospermi ve azoosperminin genetik kaynaklı sebepleri nedeni ile potansiyel genetik riskleri göz önünde bulundurmamız gereklidir. ICSI ile doğmuş 1228 çocukta yapılan değerlendirmede konjenital malformasyon oranı % 2,4 civarında tespit edilmiştir. Bu rakam beklenen sınırlar içindedir. 756 prenatal karyotipte de novo kromozomal aberasyonlar (% 1,6) ve transfer edilen kromozomal anomaliler (% 0,9) rapor edilmiş ve olasılıkla infertil erkeğe bağlı bulunmuştur (1).

Bu nedenle ICSI programına girmeden önce genetik tarama zorunludur ve ayrıca prenatal tanı şiddetle önerilmektedir.

1994'den beri Yq mikrodelesyonlarının azoospermik ve oligozoospermiklerdeki oranlarını tespit etmek ve infertil fenotip ile delesyonun boyut ve pozisyonunu korale etmek için çeşitli kombinasyonlarda klinik ve moleküler çalışmalar yürütülmektedir. Bu tip bir bilginin edinilmesi özellikle tip II Sertoli cell-only sendromu (SCOS) veya ağır hipospermatogenez gösteren hastaların ICSI yöntemi aracılığı ile çocuk sahibi olabilmeleri ve bu genetik defekti erkek çocuklara geçirme riski açısından önem taşımaktadır.

Y kromozom mikrodelesyonları spermatogenetik yetmezliğin en sık sebeplerinden biridir (2). İdiopatik azoospermide % 15-20, idiopatik oligozoospermide % 7-10 oranında rastlanmaktadır. Literatür genel olarak değerlendirildiğinde % 1 arasında değişen insidenslere rastlamak olasıdır (3-10). Literatürde rastlanan oranlardaki farklılıklar olasılıkla çalışılan hasta grubunun değişken özelliklerine bağlıdır (azoospermik, oligozoospermik, infertil normozoospermik gibi). Oligozoospermia ve azoospermia çok çeşitli etyolojilere sahip bulgulardır. Çoğu çalışma idiopatik azoospermia veya oligozoospermia nedeni ile seçilmiş hastaları incelerken, diğer bir kısım çalışmada infertilite nedeni bilinmeyen seçilmemiş hastalar gruba dahil edilmektedir. Ayrıca çoğu çalışmada idiopatik infertiliteyi oluşturan grubun ne olduğu konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Varikosel veya kriptorşidizm olan hastalar bir kısım çalışmada idiopatik kabul edilirken bir diğerinde etyolojisi bilinen gruba dahil edilmektedir. Öte yandan bir çok çalışmada hastalara ait ayrıntılı anamnez ve laboratuar değerlendirmeleri yapılıp yapılmadığı açık değildir. Çoğu çalışmada karyotip analizi de yer almamaktadır. Bir diğer değişken ise kullanılan STS'lerin sayısı ve pozisyonu olabilir. Ancak Simoni ve ark.'ları (11) kullanılan STS marker sayısı ile mikrodelesyon frekansı arasında istatistiksel anlamda bir korelasyon tespit etmemiştir. Ayrıca testis hacmi, FSH ve testosteron düzeyi, yaş, semen hacmi gibi klinik parametrelere bakarak testis yetmezliği olan hangi erkekte delesyonun ortaya çıktığını söylemek mümkün değildir (12). Sonuç olarak Y delesyon insidensi çalışılan grupların heterojenitesi, topluluklar arasındaki varyasyon nedeni ile farklı oranlarda tespit edilmektedir.

Genotip/fenotip ilişkisini kurmak tamamı ile mümkün olmasa da bir dizi çalışma genel eğilimi desteklemektedir (13). Vogt ve arkadaşları 1996'da (14) Y kromozom mikrodelesyonlarının birbiri ile çakışmayan belirli delesyon şekilleri izlediğini ve her bir bölgenin de belirli histopatolojik yapı ile uyumlu olduğunu ileri sürdüler. AZFa'nın diğerlerine göre seyrek tespit edildiğini ve tip I SCOS ile ilişkili olduğunu ancak ağır oligozoospermi de gösterebildiğini bildirdiler. Bu bilgiyi Krausz, McElreavey (15) ve Quereshi 1996'da (16) ağır oligozoospermik, AZFa delesyonu olan bir hasta bildirerek doğruladılar. Krausz, McElreavey ayrıca AZFc'nin hipospermatogenez veya tip II SCOS ile ilişkili görüldüğünü, bu nedenle bu delesyonun tespit edildiği hastalara TESE/ICSI yerine cryo-TESE önerilmesini uygun olduğunu ileri sürdüler. AZFb delesyonlarında ise (sY113-sY143 sınırları arası tüm delesyonlar) spermatositik arrest tanımladılar (17).

Kent-First 1996'da (18) AZFb ve AZFb-c arası delesyonlara daha sık rastlandığını, AZFb'nin maturasyon arresti, AZFb ve AZFa ve/veya AZFc delesyonlarında Sertoli cell-only sendromu/maturasyon arresti histopatolojilerinin sıklıkla izlendiğini bildirdi. Girardi 1997'de (19) ve Brandel 1998'de (20) AZFb'nin spermatositik arrest ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Pryor ise 1997'de (21) AZFb delesyonu olan bir oligozoospermik infertil bir erkek hasta bildirmiştir. Ancak Kent-First 1999'da (22) yayınladığı makalesinde çeşitli AZFb delesyonları ile uyum gösteren fenotipik özellik tespit etmediğini ve parsiyel AZFb delesyonlarında daha heterojenik bir fenotipik özellik olarak oligozoospermia görüldüğünü bildirmektedir. Kent-First aynı çalışmada (23) AZFd olarak isimlendirilen yeni bir delesyon bölgesi tanımlamıştır. Bu çalışmasında AZFd bölgesindeki mikrodelesyonların oligozoospermia veya normal sperm sayıları ile birlikte anormal morfoloji görüldüğünü bildirmektedir.

Zaman içinde progresif olarak sperm sayılarında azalma tespit edilen oligozoospermik hastalarda AZFc delesyonu önem kazanmaktadır (24). Bu hastalara ileride TESE/ICSI uygulamasından kaçınmak amacıyla, kriyoprezervasyon uygulanabilir. Girardi bu şekilde 30 ay süre ile AZFc delesyonu olan bir hastayı izlemiş ve progresif konsantrasyon düşüklüğünü ağır oligozoospermiden azoospermiye gidişi tespit etmiştir (25).

Foresta 1999'da (26) 40 unilateral kriptorşidizm olan hastanın 11'inde (% 27.5) Yq delesyonları tespit etmiştir. İdiopatik olan grup ile kriptorşidik grup arasında Yq delesyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (% 27.5'e karşılık olarak % 25.4). Y delesyonunun kromozom üzerindeki lokalizasyonu arasında da farklılık bulunmamıştır. Bu patolojinin Y mikrodelesyonuna mı ait olduğu da henüz bilinmemektedir. Endokrin sistem de delesyonlarda intakt bulunmuştur.

Özet olarak genotip/fenotip bağlantısı şu doğrultuda genel kabul görmektedir; 1-Delesyonlar azoospermi veya ağır oligozoospermide belirgin olarak bulunmaktadır, 2-Anormal androlojik bulgusu olan hastalarda daha sık delesyon bulunmaktadır, 3-Azoospermiklerde oligozoospermiklerden fazla, idiopatik infertilitede etyolojisi bilinenlere göre Yq delesyon frekansı daha sıktır, 4-Büyük delesyonlar genellikle ağır spermatojenik defekt ile ilişkilidir, 5-AZFa delesyonları daha seyrek (% 1-5) ve genellikle tip I SCOS ile ilişkilidir, 6-AZFc ve AZFb+AZFc en sık rastlanan delesyonlardır. TESE/ICSI yüksek oranda invaziv ve olası yan etkileri mevcut bir yöntemdir (27). TESE uygulanacak hastalarda AZFa, AZFb veya AZFc tipi delesyonlar sperm elde edilmesinde prognostik faktör olarak ileri sürülmektedir. Brandel ve ark.'ları AZFb delesyonun bulunmasını TESE için kötü prognostik bir bulgu olduğunu ileri sürdüler (28). AZFc delesyonları ve parsiyel AZFb delesyonu olan hastaların % 50'sinden sperm elde edilebilirken, komplet AZFb delesyonunda matür spermatozoa bulunma şansı neredeyse yok kabul edilmektedir. Bu nedenle Y mikrodelesyonunun pozisyonu ve büyüklüğü

önem taşımaktadır. AZFc bölgesini içeren veya bu bölgeye uzanan delesyonlarda (AZFb+AZFc ve AZFa+AZFb+AZFc) testiküler spermatozoanın total yokluğu ile ilişkili bulunmuştur (29).

Normal fertillerde de Y kromozom mikrodelesyonları araştırılmıştır. Kent-First 1996'da (30); 85 STS tarayarak yaptığı çalışmasında ilk grupta 200 fertilde hiç delesyon saptamamıştır. Sonraki 700 fertilde yapılan çalışmada 2 bireyde sY272, 3 bireyde sY207 saptamıştır (%0.7). Pryor 1997'de (31) 200 fertil erkeğin 4'ünde (% 2) distal AZFb kısmında delesyon saptamıştır. Kent-First 1999'daki (22) çalışmasında 920 fertilde yapılan çalışmada 8 kişide delesyon tespit etmiştir (% 0.87). Burada tespit edilen 4 STS'nin polimorfizm gösterdiği düşünülmüştür. Bunlar sY207, sY272 (delesyon interval 6'nın proksimali), sY269 (AZFc bölgesinde), Amelogenin-Y (p-kolunda)'dir. Çoğu çalışma Yq delesyonu olan erkeklerde tipik olarak en az 0.5-1 milyon baz çifti uzunluğunda DNA delesyonu olduğu yönündedir (33,34). Öte yandan Pryor 1997'de (26) 3 veya daha az sıralı STS'lere ait ultrashort delesyonların infertil kişilerde (% 3.5) ve fertil kişilerde (% 2.9) benzer bulunması, bu çok kısa Y kromozom delesyonlarının polimorfizm gösterdiğini ve infertilite sebebinden çok normal bir varyasyon olduğunu ifade etmektedir.

Günümüzde PCR teknolojisi, ICSI/IVF teknikleri ile elde edilen erkek çocukların Y kromozom durumlarının bilinmesi, bu çocuklardaki genetik defekt açısından ileride gereksiz medikal veya cerrahi tedavilerin yapılmasını önleme açısından önemli bir aşama kaydetmiştir. Genetik ve erkek infertilitesi konusunda özellikle son 5 yılda yapılan çalışmalar oldukça ilerleme kaydetmiş olmasına rağmen hala cevaplanamamış bir çok soru mevcuttur. Özellikle fenotip ile genotip arasındaki korelasyonun net bir şekilde ortaya konulması, hasta değerlendirilmesi ve testis histopatolojisi için prediktif sonuçlar vermesi yönünden Y kromozom mikrodelesyonları araştırılmaya değer konulardır. Sadece delesyonun varlığı veya yokluğu konunun aslını oluşturmamaktadır. Y kromozom genlerinin kodladığı proteinlerin biyolojik fonksiyonları hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu faktörlerin biyolojik olaylardaki rolleri daha iyi öğrenildiğinde ileride daha doğru ve bilgiye dayalı tedavilerin uygulanması mümkün olacaktır.

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

KAYNAKLAR

1. Van Steirteghem, A. C., Verheyen, G., Tournaye, H. and Devroey, P.: Assisted reproductive technology by intracytoplasmic sperm injection in male-factor infertility. Curr. Opin. Urol., 6: 333, 1996.

2. Mc Elreavey K., Krausz C., Bishop CE. The human Y chromosome and male infertility. In McElreavey K (eds.) The Genetic Basis of Male Infertility. Springer, Heidelberg, Germany, 211pp., 1999

3. Van der Vent K., Montag M., Peshka B et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (deleted in Azoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. Mol Hum Reprod 3,699-704, 1997

4. Foresta C., Ferlin A., Garolla A., et al. High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. Hum Rep 13, 302-307, 1998

5. Girardi, S. K., Mielnik, A. and Schlegel, P. N.: Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. Hum. Reprod., 12: 1635, 1997.

6. Najmabadi, H., Huang, V., Yen, P., Subbarao, M. N., Bhasin, D., Banaag, L., Naseeruddin, S., de Kretser, D. M., Baker, H. W. and McLachlan, R. I.: Substantial prevalence of microdeletions of the Y-chromosome in infertile men with idiopathic azoospermia and oligozoospermia detected using a sequence-tagged site-based mapping strategy. J. Clin. Endocr. Metab., 81: 1347, 52, 1996

7. Pryor, J., Kent-First, M., Muallem, A., Van Bergen, A. M., Nolten, W. E., Meisner, L. and Roberts, K.: Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. New Engl. J. Med., 336: 534, 1997

8. Reijo, R., Lee, T. Y., Salo, P., Alagappan, R., Brown, L. G., Rosenberg, M., Rozen, S., Jaffe, T., Straus, D. and Hovatto, O.: Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nat. Genet., 10: 383, 1995

9. Vogt, P. H., Edelmann, A., Kirsch, S., Henegariu, O., Hirschmann, P., Kiesewetter, F., Kohn, F. M., Schill, W. B., Farah, S., Ramos, C., Hartmann, M., Hartschuh, W., Meschede, D., Behre, H. M., Castel, A., Nieschlag, E., Weidner, W., Grone, H. J., Jung, A., Engel, W. and Haidl, G.: Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum. Mol. Genet., 5: 933, 1996

10. Kent-First, M. G., Kol, S., Muallem, A., Ofir, R., Manor, D., Blazer, S., First, N. and Itskovitz-Eldor, J.: The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. Mol. Hum. Reprod., 2: 943, 1996

11. Simoni M., Kamishke A., Nieschlag E. Current status of the molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions in the work up of male infertility. Hum Rep 13, 1764-1768, 1998

12. Girardi SK., Mielnic A., Schlegel PN. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. Hum Rep 12, 1635-41, 1997

13- Krausz C., McElreavey K. Y chromosome and male infertility. Frontiers in Bioscience 4, e1-8, Jan 15, 1999). Vogt ve arkadaşları 1996'da (14 Vogt PH, Edelmann A., Kirsch S. Human Y chromosome: azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet, 5:993-43, 1996

14. Vogt PH, Edelmann A., Kirsch S. Human Y chromosome: azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet, 5:993-43, 1996

15. Krausz C., McElreavey K. Y chromosome and male infertility. Frontiers in Bioscience 4, e1-8, Jan 15, 1999

16. Qureshi SJ., Ross AR., Ma K., Cooke HJ., Intyre MA., Chandley AC., Hargreave TB. Polymerase chain reaction screening for Y chromosome microdeletions: a first step towards the diagnosis of genetically-determined spermatogenic failure in men. Mol Hum Reprod 2:10 775-779, Oct 1996

17. Krausz C., McElreavey K. Y chromosome and male infertility. Frontiers in Bioscience 4, e1-8, Jan 15, 1999

18. Kent-First M, Kol A., Muallem R. Infertility in intracytoplasmic sperm injection-derived sons. Lancet, 348, 332, Aug 1996

19. Girardi SK., Mielnic A., Schlegel PN. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. Hum Rep 12, 1635-41, 1997

20. Brandel RA., Mielnik A., Liotta D., et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testiculer sperm extraction. Preliminary report of a prognostic genetic test. Hum Reprod 13, 2812-2815, 1998

21. Pryor JL., Kent-First M., Muallem A., et al. Prospective analysis of Y chromosome microdeletions in 200 consecutive male infertility patients. N Engl J Med 336:534-539, 1997

22. Kent-First M., Muallem A., Shultz J., et al. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. Molec Reprod and Develop. 53:1, 27-41, 1999

23. Girardi SK., Mielnic A., Schlegel PN. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. Hum Rep 12, 1635-41, 1997, Simoni M., Gromoll J., Dworniczak B., et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (Deleted in AZoospermia) gene in azoospermic and severe oligozoospermia. Fertil Steril 67, 542-47, 1997

24. Girardi SK., Mielnic A., Schlegel PN. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. Hum Rep 12, 1635-41, 1997

25. Foresta C., Mora E., Garolla A., et al. Y chromosome microdeletions in cryptorchidism and idiopatic infertility. J Clin Endoc Metab., 84:10, 3660-3665, 1999

26. Manning M., Junemann KP., Alken P., et al. Decrease in testosteron blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. Lancet, 352, 37, 1998

27. Brandel RA., Mielnik A., Liotta D., et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testiculer sperm extraction. Preliminary report of a prognostic genetic test. Hum Reprod 13, 2812-2815, 1998

28. Silber SJ., Alagoppan R., Brown LG., et al. Y chromosome deletions in azoospermic and severe oligozoospermiac men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. Hum Reprod 13, 3332-3337, 1998

29. Kent-First M., Kol A., Muallem R., et al. The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection ad their infertile fathers. Mol Hum Reprod. 2, 243, 1996

30. Pryor J., Kent-First M, Muallem A, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. New Engl J Med 336:534-539, 1997

31. Reijo R., Lee T-Y., Salo P., et al. Diverse spermatogenetic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nature Genet 10:383-92, 1995, Vogt PH, Edelmann A., Kirsch S. Human Y chromosome: azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet, 5:993-43, 1996

32. Vogt PH, Edelmann A., Kirsch S. Human Y chromosome: azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet, 5:993-43, 1996.

Adolesan varikosel: Tanı, tedavi ve izlem

Skrotal ağrı gibi semptomların yanı sıra, testis gelişiminde gerileme, atrofi ve erişkin yaşlarda sperm değerlerinin bozulması sonucunda subfertiliteye neden olabilen varikosel, adolesan yaş grubunda sık rastlanan bir hastalıktır. Kliniğimizde yapılan prevalans çalışmasında çocukluk çağı yaş grubunda varikosel sıklığı % 1 civarında saptanırken, adolesan yaş grubunda bu oran % 11 olarak bulunmuştur (1). Varikosel prevalansı 13 yaşından sonra yaşla birlikte artmaktadır. Daha dikkatli bir fizik muayene yapıldığında, bilateral varikosel saptama sıklığı sanıldığından daha fazladır. Olguların % 90'ında sol varikosel görülürken yaklaşık % 10 olguda bilateral varikosel saptanır. Çocukluk çağı ve adolesan yaş grubundaki varikosel olgularının çoğu asemptomatiktir. Genelde fizik muayene ile tesadüfen saptanırlar veya aileler tarafından farkedilirler. Varikoselli olgularda dikkatli bir fizik muayene yapıldığında, olguların yaklaşık % 10'unda etkilenen taraftaki testiste volüm kaybı saptanır.

Adolesan varikoselin tanısında altın standart fizik muayenedir. Tanı koyma amacıyla rutin olarak her olguda renkli Doppler ultrasonografinin yeri yoktur. Ancak ileri derecede sol varikosel saptanan olgularda ve sperm parametrelerinde bozukluk saptanan adolesanlarda, bilateral varikosel tedavisi gerekliliği açısından renkli Doppler ultrasonografi gerekli olabilmektedir. Kliniğimizde yapılan bir prospektif çalışmada fizik muayene ile sol varikosel saptanan 46 çocuk ve adolesanda renkli Doppler ultrasonografi ile sol varikosel teyit edilmiş ve bunun yanında olguların % 8.7'sinde ayrıca sağ subklinik varikosel saptanmıştır (2). Bununla birlikte adolesan olgulardaki subklinik varikoselin tanı ve tedavisi tartışmalıdır.

Testis volümlerinin ölçülmesi, varikosel tedavisinin gerekliliği ve varikoselektomi sonrası testis volümlerinin izlenmesi açısından gereklidir. Testis volümleri, çeşitli tip orkidometrilerin (Prader, Takihara) yanı sıra ultrasonografi ile de ölçülebilmektedir (3-5). Testis volümlerinin ölçümü yönünden Prader orkidometri ve ultrasonografi karşılaştırıldığında, yaş ve testis volümlerinden etkilenmeksizin % 99 uyum sağlanırken; olguların sadece % 2'sinde % 10'dan veya 2 ml'den fazla volüm farklılığı saptanmıştır (2). Bu bulgular ışığında, testis volümlerinin ölçümü için pratik kullanımda Prader orkidometri yeterlidir.

Varikoselli adolesan olgularda tedavi endikasyonları tam olarak netleşmemiştir. Etkilenen testiste diğer testise oranla 2 ml veya % 10'dan fazla volüm kaybı kesin tedavi endikasyonudur. Varikoselli adolesan olgularda tedavi seçenekleri açık cerrahi (yüksek retroperitoneal, inguinal, subinguinal), laparoskopik cerrahi ve radyolojik (skleroterapi veya embolizasyon) yöntemlerle tedavidir. Bununla beraber güncel tedavi yöntemleri inguinal veya subinguinal yaklaşımlardır. Varikoselektomide amaç, tüm internal spermatik ven dalları ve eksternal spermatik ven dallarını bağlamaktır. Bu işlem sırasında vaz deferens, spermatik korda ait lenf damarları ve arteri korunmalıdır. Ayrıca vaz deferens damarları korunmalı ve bu yolla testiküler venöz drenaj sağlanmalıdır. Mikroskop veya optik büyüteç kullanılmadan yapılan konvansiyonel varikoselektomide, küçük internal spermatik ven dallarının görülememesi ve bağlanamaması en sık nüks nedenidir. Ayrıca nüks varikoselde diğer önemli neden eksternal spermatik ven yoluyla şant oluşumudur. Varikoselin ekstraperitoneal, laparoskopik veya radyolojik yöntemlerle tedavisinde bu vene ulaşılamayacağı için, inguinal veya subinguinal yaklaşım tercih edilmelidir. Çocuk ve adolesan varikosel cerrahisinde nüks, arter yaralanması ve postoperatif hidrosel oluşumu gibi komplikasyon oranlarını düşürmek için mutlaka bir optik büyüteç (mikroskop veya loop) kullanılmalıdır.

Kliniğimizde mikroskop veya bir optik büyüteçle inguinal veya subinguinal varikoselektomi uygulanan çocuk ve adolesan olguların hiçbirisinde postoperatif hematom, infeksiyon veya testis atrofisi gözlenmezken, olguların % 2'sinde varikosel nüksü ve % 5'inde tedavi gerektirmeyen minimal hidrosel saptanmıştır (6). Çocukluk çağı ve adolesan olguların testis volümlerinde preoperatif değerlerine göre istatistiksel anlamlı artış sağlanmıştır. Adolesan olguların postoperatif sperm sayısı, total motil sperm sayısı ve serum testosteron değerinde preoperatif değerlerine göre anlamlı artış gözlenmiştir. Preoperatif testis kıvamı varikoselsiz diğer testise göre yumuşak saptanan olguların tamamında postoperatif testis kıvamı normal olarak izlenmiştir. Preoperatif testis atrofisi saptanan olguların % 53'ü postoperatif dönemde normal testis volümüne ulaşırken, olguların % 47'sinde etkilenen taraftaki testis volümü postoperatif normal testis volümünü yakalayamamıştır. Preoperatif testis atrofisi saptanan olgularda, postoperatif testis volümlerindeki artışın yaşlara göre durumu karşılaştırıldığında; 14 yaş altı olguların çoğunluğunda atrofik testis volümlerinin normal testis volümlerine ulaştığı, bununla birlikte 14 yaş ve üstü adolesan olguların postoperatif testis volümlerinde preoperatif değerlere göre istatistiksel anlamlı artış sağlanmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak varikosel ilerleyici testis hasarı oluşturan ve yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Varikoselli çocuk ve adolesan olgularda mikroskopik veya bir optik büyüteç ile inguinal veya subinguinal varikoselektomi çok düşük nüks ve komplikasyon oranları ile güvenli bir tedavi seçeneğidir. Preoperatif testis kıvamında yumuşama saptanan olguların hepsinde varikoselektomi sonrası testis kıvamı normale dönmektedir. Diğer testise oranla atrofik testise sahip varikoselli çocuk olgularda testis volümü postoperatif normal testis volümüne ulaşırken, 14 yaş üstü adolesan olgularda testis kıvamı iyileşmekle birlikte testis volümlerinde anlamlı düzelme sağlanamayabilir. Bununla birlikte, testis volümlerinden bağımsız olarak, bu adolesan olguların postoperatif semen parametreleri ve hormon değerlerinde anlamlı iyileşme sağlanabilmektedir. Varikoselektomi uygulanacak adolesan olgular ve aileleri bu bulgular ışığında bilgilendirilmelidir.

Dr. Selahittin Çayan,
Dr. Erdem Akbay
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

KAYNAKLAR

1. Akbay E, Çayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M: The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. BJU Int, 86: 490, 2000.
2. Çayan S, Akbay E, Bozlu M, Doruk E, Acar D, Yıldız A, Kanık A, Ulusoy E: The comparison of physical examination, orchidometry, and color Doppler ultrasonography in the diagnosis of pediatric varicocele and the measurement of testicular volume. J Urol, 165 (5): S 606, 2001.
3. Prader A: Testicular size: assessment and clinical importance. Triangle, 7: 240, 1966.
4. Takihara H, Sakatoku J, Fujii M ve ark.: Significance of testicular size measurements in andrology: I. A new orchidometer and its clinical application. Fertil Steril, 39: 836, 1983.
5. Diamond DA, Paltiel HJ, Dicanzio J ve ark.: Comparative assessment of pediatric testicular volume: Orchidometer versus ultrasound. J Urol, 164: 1111, 2000.
6. Çayan S, Akbay E, Bozlu M, Doruk E, Erdem E, Acar D, Ulusoy E: The effect of varicocele repair on testicular volume in children and adolescents with varicocele. 97th American Urological Association Meeting, 25-30 Mayıs 2002, Orlando'da sunulacak.

Erkekte izole follikül stimüle edici hormon ve izole luteinize edici hormon eksikliği

Follikül stimüle edici hormon (FSH) ve Luteinize edici hormon (LH) ön hipofizden salgılanan iki hormon olup, hipotalamustan salgılanan ve kısa bir portal sistemle ön hipofizi uyaran GnRH hormonunun kontrolünde bazal ve pulsatil olmak üzere iki şekilde salgılanırlar. Bu hormonların erkekte androjen salınımını kontrol etmek ve üreme fonksiyonlarını düzenlemek şeklinde temel iki fonksiyonu vardır. Bu fonksiyonları etkileyen çok sayıda genetik ve çevresel faktörler tanımlanmıştır. Bugüne kadar 15 kadar FSH izoformu tanımlanmasına rağmen, fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Klasik bilgilerimize göre FSH ve LH'nın pulsatil salınımı GnRH kontrolünde olmaktadır, ancak GnRH 'nın FSH salgılatma potansiyeli, LH salgılatma potansiyelinin 1/5'i kadar olmaktadır. Yani GnRH'nın dakika dakika invivo FSH salınımını kontrol etmesi net olarak bilinmemektedir. Serum FSH konsantrasyonları, LH'da olduğu gibi 24 saat içerisinde değişiklikler gösterip pulsatil bir tarzda artıp azalmaktadır. Ancak ilginç bir şekilde LH'daki dalgalanma % 50-70 oranında olurken FSH'daki dalgalanma % 5-10 düzeyinde kalmaktadır. Yani serum hormon düzeylerine bakılırken, LH için monitörizasyon gerekli iken FSH için tek bir kan örneğinin alınması doğruya yakın sonuç vermektedir. Bu durum birçok çalışmada GnRH, estradiol ve dihidrotestosteron kullanılarak ispatlanmıştır. Ayrıca son zamanlarda FSH'nın regülasyonunda rol aldığı düşünülen yeni moleküller üzerinde yoğun çalışmalar yapılmakta ve bu moleküllerden aktivin, inhibin ve follistatin öne çıkmış bulunmaktadır. Bunlardan en iyi bilineni ve tam altmış yıl öncesinden konuşulan inhibin olup, ancak son yıllarda izole edilebilmiş ve bazı sıvılardaki konsantrasyonları biyoassay yöntemleri ile ölçülebilir hale gelmiştir; inhibin glikoprotein yapıda transforming growth faktör-beta ile yapısal benzerliğe sahiptir. İnhibin'in önceleri yalnızca Sertoli hücresinden salgılandığı düşünülürken, son zamanlardaki bazı çalışmalarda Leydig hücresinden, hipofizden, hipotalamustan ve hatta germ hücrelerinden salgılandığı iddia edilmektedir. İnhibin esas olarak FSH salınımını inhibe etmektedir ve bugün için yalnızca inhibin B düzeyleri ölçülebilmektedir. İnhibin'in LH ve GnRH üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Aktivin yapısal olarak inhibin'e benzemekte ve FSH salınımını uyarmaktadır. Follistatin ise, gonadlarda ve anterior hipofizden salınmakta olan tek zincir polipeptid yapıda olup, yapısal bakımdan aktivin ve inhibine benzememektedir; follistatin daha çok aktivin-bağlayan bir protein olarak fonksiyon görmektedir. Bütün bu yeni bilgiler ışığında, FSH salınımının kısmen de olsa sanki GnRH'dan bağımsız ve inhibin-aktivin-follistatin sisteminin kontrolünde olduğunu çağrıştırmaktadır. Ancak bunun bilimsel bir gerçek olarak kabul edilebilmesi için daha bir çok çalışmaya ve zamana gereksinim vardır.

İZOLE FSH YETMEZLİĞİ

Erkek infertilitesinin etyolojisinde endokrin nedenler % 3'ten daha az bir oranda rol almaktadır. İzole GnRH eksikliğine bağlı olarak FSH ve LH'nın birlikte eksik olduğu sendromlar çok iyi tanımlanmasına rağmen, FSH ve LH'nın izole yetmezlikleri ile ilgili bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. İzole FSH yetmezliği (IFSD=Isolated follicle stimulating hormone deficiency) ilk kez 1976 ve 1977 yıllarında Mortimer ve Besser tarafından üç primer infertil erkek hastada tanımlanmıştır. Günümüze kadar az sayıda olgu sunusu şeklinde raporlar bildirildiğinden hastalığın nedenleri, insidensi, klinik belirti ve bulguları, tedavisi ve tedavi sonuçları hakkında kesin ve net bilgiler vermek oldukça güçtür. Ancak bütün bu olgu sunuları göz önüne alındığında IFSD'li hastaların karekteristiği aşağıda belirtildiği gibi sıralanabilir:

1. Primer infertilite şikayetinin olması,
2. Normal virilizasyon ve normal koku alma duyusunun olması,
3. Erektil ve ejekülasyon disfonksiyonunun olmaması,
4. Testis volümlerinin normal olması
5. Serum FSH düzeyinin normalin altında olması veya saptanamayacak olması yanında serum LH, testosteron (T) ve prolaktin (PRL) düzeylerinin normal sınırlarda olması,
6. Semen analizinde azoospermi veya ağır oligozoospermi olması,
7. Testis biyopsisinde matürasyon arresti ve spermatogonium sayısında azalma olması,
8. Hipofizer manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de patoloji saptanmaması.

Literatürde serum FSH ve LH düzeylerinin ölçümü ile ilgili tarışmalar devam etmektedir. Ancak son görüşlere bakıldığında serum LH düzeylerinin ölçümü için sabah kanından monitörizasyonun gerekliliği vurgulanırken, FSH'nın pulsatil salınımında ancak % 5-10 oranında değişim olduğu için tek kan örneğinin incelenmesi yeterli görülmektedir. Yine hormon analizinde bakılacak yöntemin seçiminin de önemli olduğu vurgulanmış, radioimmunoassay (RIA) yönteminde hatalı sonuçlar alınabileceğinden, biyoassay yöntemleri daha çok önerilmiştir.

Serum FSH düzeylerinin ölçümü ile IFSD tanısında şüphe varsa, GnRH ve/veya Klomifen stimülasyon testleri yapılabilir; İV tek doz 100 µg GnRH verildikten 20-60 dakika sonra ve/veya oral 100 mg/gün Klomifen sitrat 20 gün verildikten sonra 21. gün serum LH ve FSH düzeylerine bakılmalı ve LH düzeylerinde anlamlı artış olurken, FSH düzeyinin minimal artması veya hiç artmaması IFSD olarak kabul edilmelidir.

IFSD'de patolojinin nerede olduğu kesin olarak bilinmemektedir. X kromozomal mozaizmi olan bir kadında ve Klinefelter sendromlu bir erkekte IFSD saptanması genetik geçiş görüşünü doğurmuş ancak bugüne kadar ispatlanamamıştır. Ancak yapılan yeni çalışmalarda inhibin-aktivin-follistatin sisteminin ön hipofizde L beta T2 hücre dizinindeki genler tarafından kontol edildiğinin saptanması, IFSD'nin bu bölgedeki patolojilerden kaynaklanabileceği görüşünü uyandırmaktadır. 1992 yılında Philip ve ark.'ları iki azoospermik hastada FSH subünitinde mutasyonlar olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Pür FSH preparatlarının pazarlanması yeni olduğundan, literatürdeki IFSD olgularının daha çok GnRH ve hMG (FSH ve LH etkisi gösterir) preparatları ile tedavi edildiğini

görmekteyiz. Olguların çoğunun sperm sayısında artış ve bazılarının eşlerinde spontan gebelikler rapor edilmiştir. GnRH tedavisine yanıt veren olguların ya tanısında sorun vardır ya da bazı IFSD olgularında patolojinin hipotalamus düzeyinde olduğunu düşünmek gerekir. Bu konunun incelenmeye ihtiyacı vardır.

Olgu raporlarının çoğunda saptanamayacak düzeylerde serum FSH düzeyleri olan hastalar IFSD'li olarak kabul edilirken, 1984 yılında Al-Ansari ve ark.'ları normal serum düzeylerinden düşük serum FSH düzeylerine sahip tüm hastaların IFSD'li olduğunu bildirmiş ve ilk kez parsiyel IFSD tanımını kullanmışlardır. Bu mantıktan hareketle İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Androloji Polikliniğine son dokuz yılda başvuran infertil erkek hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve 10 erkek IFSD tanısı alan hastanın bulguları, yapılan tedaviler ve tedavi sonuçları gözden geçirilmiştir:

1993-2001 yılları arasında toplam 5258 infertil erkek hasta başvurmuş ve bunların 10 (% 0.19)'u IFSD tanısı almıştır. Tüm hastaların başvuru nedenleri primer infertilite olup, serum FSH düzeyleri normalden düşük (<2 mIIU/mL) ve serum LH, T ve PRL düzeyleri normal düzeylerde saptanmıştır. Serum FSH düzeyleri RIA yöntemi ile bakılmış ve 3 hastada bioassay (Chemmilumine assay) yöntemi ile desteklenmiştir. Ayrıca yine 3 hastaya Klomifen testi uygulanmış ve IFSD tanısı doğrulanmıştır.

Bu hastaların ortalama testis volümleri (Sağ: 14.2±4.3 mL, Sol: 13.4±3.8 mL) adult döneme göre düşük, pubertal döneme göre normal bulunmuştur. Semen analizinde 7 hastada azoospermi ve 3 hastada ağır oligozoospermi saptanmış ve tüm hipofizer MRG'ler normal olarak değerlendirilmiştir. Uygulanan tedavi yöntemlerine baktığımızda hastaları 3 grupta kategorize etmek gerekir: 1. gruptaki 4 hasta haftada iki kez İM hMG (Humegon®), 2. gruptaki 3 hasta yine haftada iki kez İM pür FSH (Follegon®) ve 3. gruptaki son üç hasta İM doz artırmalı bir şekilde (1. hafta 75 IU haftada iki kez, 2.hafta 150 IU haftada iki kez, 3. hafta 225 IU haftada iki kez) pür FSH (Gonal-F®) kullanmıştır. Bu tedavilerle ortalama 9 ay içerisinde 7 azoospermik hastanın 6'sının (% 85.7) ejakülatında sperm görülmüş ve oligozoospermik 3 hastanın sperm sayı ve kalitesinde artışlar saptanmıştır. En erken ve en iyi sonuçlar doz artımalı tedavi yönteminden alınmıştır. Bu da IFSD derecesinin hastadan hastaya değişebileceğini (komplet veya parsiyel) ve her hastanın gonadotopin gereksiniminin farklı olabileceği görüşünü desteklemektedir. İstanbul Tıp Fakültesi'nin sonuçları yayımlanmamış veriler olmasına rağmen, en geniş IFSD serisini oluşturması bakımından IFSD'li hastaların karekteristiğini iyi bir şekilde tanımlayabilmektedir.

Sonuç olarak, parsiyel olanları da göz önüne alınırsa, Androloji polikliniklerinde daha çok IFSD olgusu tanınması ve bu hastaların gonadotropin tedavisi ve ART yöntemleriyle de olsa çocuk sahibi olma şansını yakalaması mümkün görülmektedir.

İZOLE LH YETMEZLİĞİ (FERTİL ÖNÜKOİD SENDROM, PASQUALINI SENDROMU)

İzole LH yetmezliği ilk kez 1950 yılında Pasqualini tarafından tanımlanmıştır. Etkilenen erkeklerde önükoid vücut yapısı gözlenir; vücut kılları preadölesan dönemdeki gibi seyrek ve zayıftır, iskelet kasları zayıf gelişmiştir, uzun kemiklerdeki epifizler kapanmadığı için ekstremiteler oldukça uzundur (Alt vücut segmenti daha uzundur), testis volümleri normal veya daha büyüktür, bazı olgularda jinekomasti görülebilir. Bu hastalarda serum FSH düzeyi normal LH ve testosteron düzeyi ise düşüktür. GnRH testine yanıtın pozitif olması ve Klomifen testine yanıt alınamaması nedeniyle patolojinin hipotalamik orijinli olduğu sanılmaktadır. Aslında izole LH yetmezliğini, idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH)'in bir varyantı olarak kabul eden görüşler da vardır. Testis biyopsisinde kalitatif olarak normal ancak kantitatif olarak düşük spermatogenezisle birlikte Leydig hücre atrofisi gözlenir.

Hastalığın insidensi kesin olarak bilinmemekle birlikte, literatürde çok sayıda olgu bidirilmiş ve değişik yorumlar yapılmıştır. IFSD'de olduğu gibi Pasqualini sendromu'da komplet veya parsiyel LH yetmezliği şeklinde olabilir. Ancak bugüne kadar komplet yetmezlikli yalnızca bir olgu bildirilmiştir. Bu olgu 1992 yılında Weiss ve ark. tarafından tanımlanmış ve hastanın LH-subünitinde inaktif mutasyonlar olduğu rapor edilmiştir. Hastada puberte gecikmesi, saptanamayacak düzeyde LH bioaktivitesi ve düşük testis volümleri saptanmıştır. Testis biyopsisinde spermatogenetik arrest ve Leydig hücre yokluğu bulunmuştur. Aynı hastada uzun hCG tedavisi ile normal testis volümleri, virilizasyon ve spermatogenezis elde edilmiştir.

Patolojinin hipotalamus, hipofiz veya Leydig hücresi düzeyinde olabileceğine dair değişik görüşler vardır. Makler ve ark.'ları iki erkek hastada patolojinin Leydig hücresi düzeyinde olduğunu göstermişlerdir. Literatürde birçok genetik çalışmayla etkilenen bölge araştırılmış ve gen mutasyonları bildirilmiş olmasına rağmen, henüz bir konsensüse ulaşılamamıştır. Günümüzde genetik biliminde baş döndürücü ilerlemelerin olması, ileride bu konunun aydınlatılacağı umudunu doğurmaktadır.

IFSD'den farklı olarak izole LH yetmezlikli hasatalar Androloji birimlerinden çok Endokrinoloji birimlerine başvurmakta ve tedavileri de bu birimlerce yürütülmektedir. Tedavi planlanırken, tanı yaşı, tedavi maliyeti ve uygulama kolaylıkları göz önüne alınır. Tedavide GnRH, hCG (LH etkili) ve T preparatları kullanılabilinir. Pahalı olduğu ve pulsatil uygulama gerektirdiğinden GnRH tedavisi pek tercih edilmez. Erken yaşta tanı konulan hastalarda puberte yaşına ve çocuk sahibi olma isteğine kadar hCG tedavisi ertelenip, daha ucuz olan ve uygulanım kolaylığı bulunan testosteron tedavisi yapılmalıdır. Testosteron oral, transdermal ve intramüsküler (İM) olarak uygulanabilir. Karaciğerdeki toksik etkilerinden dolayı oral formlar genellikle tercih edilmez. İM 'testosteron enanthate' en sık tercih edilen form olup, 200-250 mg/hafta şeklinde başlanır ve intervaller 3-4 haftaya kadar çıkarılır. Puberteden sonra çocuk sahibi olmak isteniyorsa T tedavisi kesilip, hCG tedavisine başlanmalıdır. hCG 1000-2500 IU/haftada iki kez şeklinde başlanır ve hastanın gereksinimine göre doz artırılır. Gebelik elde edildikten sonra tekrar T tedavisine dönülebilir. Tedavi sonuçları oldukça başarılıdır.

Sonuç olarak, tedavi edilebilir infertilite nedenleri arasında olması bakımından, izole LH yetmezliği ürolog ve özellikle de andrologların ilgi alanı içerisinde yer almalı ve konuda daha çok olgu yakalanıp, geniş seriler oluşturulmalıdır.

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

Radikal pelvik cerrahi ile eşzamanlı penil protez implantasyonu

Mutlu Ateş, Tibet Erdoğru
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Radikal pelvik cerrahi sonrası görülen erektil disfonksiyon, hastalar ve onları tedavi eden hekimler açısından halen daha önemli bir sorun olarak karşılaşılmaktadır. Ürolojide radikal retropubik prostatektomi, radikal sistoprostatektomi oldukça sık uygulanan onkolojik cerrahi tedavi modaliteleridir. Radikal retropubik prostatektomi sonrası seksüel fonksiyonu etkileyen en önemli faktörler hasta yaşı, preoperatif seksüel fonksiyon, ve cerrahinin sinir koruyucu olup olmamasıdır. Radikal retropubik prostatektomi sırasında sinir koruyucu teknikler kullanılmasına rağmen hastalarda çeşitli derecelerde erektil disfonksiyon ile karşılaşılabilinmektedir.

Ayrıca bazı prostat kanseri olgularında sinir koruyucu radikal retropubikprostatektomi kontrendike olabilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erektil disfonksiyon insidansının yaş ile doğru orantılı olarak arttığı da gözönüne alınacak olursa, radikal sistoprostatektomi öngörülen birçok hastada yaşa bağlı olarak da preoperatif erektil disfonksiyon insidansı daha sıklıkla karşılaşılabilecek bir durumdur.

Radikal retropubik prostatektomi (RRP) öncesinde erektil disfonksiyon belirlenen yada erektil disfonksiyon açısından predispozan risk faktörleri (ileri yaş ≥60 , diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, aterosklerozis, Peyronie hastalığı) bulunan ve sinir koruyucu cerrahinin uygulanmadığı ya da uygulanamadığı olgularda cerrahi sırasında penil protez implantasyonu gündeme gelebilecek alternatif bir yaklaşım olarak düşünülebilir. Daha önce belirtildiği gibi, preoperatif dönemde de penil kan akımının etkilenmesi zaten söz konusu olabildiği ve radikal cerrahi sonrasında da yaklaşık 3-6 ay ilave olarak penis kan akımınında etkilendiği gözönüne alındığında, erektil dokularda artan fibrozis ile karşılaşılabilineceği sürpriz değildir. Munding ve ark.'nın (1) RRP sonrası 3. ayda olguları yaklaşık % 50'sinde gerilmiş penis boyunda 1 cm'den fazla kısalmanın saptanması, cerrahi sorası penil fibroziste artış fikrini desteklemektedir.

Tablo 1.

Operasyon süresi	
RRP	150 dk
Penil rekonstrüksiyon	45 dk
Penil protrez implantasyonu	45 dk
Toplam	240 dk
Kan transfüzyonu	1 ünite
Preop Hb	14.8 gr/dl
Postop Hb	11.2 gr/dl
Hemovak drenlerin kalış süresi	48 saat
Hastanede kalış süresi	5 gün
Üretral kateter kalış süresi	13 gün
Hastaneden çıkıp sonrası antibiyoterapi	Augmentin 1 gr/gün 15 gün
Ameliyat sonrası idrar kültürü	Ciproxin 2x500 mg/gün 15 gün
Peropr. komplikasyon	Steril
Ermen postopr. komplikasyon	Yok
Geç postopr. komplikasyon	Yok
	Mesane boynu darlığı (ameliyat sonrası 6. haftada mesane boynu soğuk insizyonu ile komplet iyileşm)
Ameliyat sonrası 4. ay	
PSA	<0.06 ng/ml
Üroflowmetri (Qmax)	18 ml/sn
Postmiksiyonel rezidüel idrar	Yok

Bu düşünceler doğrultusunda Khoudary ve ark.'larının (2) 50 olgudaki RRP sırasında eşzamanlı üçlü (inflatable) penil protez uyguladıkları seri, bu tip tedavi yaklaşımı hakkında önemli bilgi verir niteliktedir. Bu seride eşzamanlı üçlü penil protez implantasyonunun, RRP sonrası görülebilecek komplikasyonları arttırmadığı ve ayrıca penil protez implantasyonu sonrası görülebilecek infeksiyon va protez fonksiyon bozukluğunda anlamlı bir fark olmadığı gösterilmektedir.

Otörlerin serilerinde uyguladıkları eş-zamanlı teknik tarif edildiği gibidir;

Eşzamanlı RRP ve üçlü penil protez ameliyat yaklaşımı

Radikal retropubik prostatektomi ve penil protez implantasyonu uygulaması eş zamanlı olarak uygulanmasında, preoperatif 1 gr vankomisin ve 80 mg gentamisin intravenöz yoldan uygulandı. Göbekaltı median kesi ile girilip bilateral lenfadenektomi ile beraber sinir koruyucu olmayan radikal retropubik prostatektomi uygulandı. Pelvise 2 adet hemovak dren yerleştirilip rektus fasiası kontinan bir şekilde prolen sütür ile kapatılırken rezervuar için inferiorda 2 cm'lik açıklık bırakıldı. Daha sonra derialtı ve deri kapatıldı.

Hastaya tekrar ikincil pozisyon verilirken

500 mg vankomisin intravenöz yoldan verildi. İnsizyon, penis, scrotum, kateter ve drenler vankomisin (1 gr/L) ve Basitrasin (500.000 U/L) ile yıkanıp alan tekrar örtüldü. Tekrar yıkanılıp bütün cerrahi setler ve eldivenler değiştirildi.

Penis kökünün altından orta hat insizyonu uygulanıp standart infrapubik teknik ile penil protez implantasyonu uygulandı. Korporotomiler dorsal nörovaskuler demetin lateralinden yapıldı. Korpus kavernozumları dilate etmek için Hegar bujileri kullanıldı. Aralıklı olarak Korpus kavernozumlar antibiyotikli solusyonlar ile yıkandı.

Uygun olduğu sürece vakalarda inflatable protez kullanıldı. Korporal fibroziste oluşan alan daralmasından dolayı ara sıra mallable protez, kendinden inflatable olan protez veya küçültülmüş 3 parçalı protez kullanılması gerekti. Korporotomilerde 2/0 vikril kullanıldı. Pompa scrotumun lateral ve inferioruna yerleştirildi.

Rektus fasiası defekti ve perivesikal alan tekrar antibiyotikli solüsyonlar ile yıkandı. Uygun boyuttaki rezervuar perivesikal sahaya yerleştirilip salin solüsyonu ile doldurulduu. Bu işlemlerin hepsi 2 cm'lik fasia defektinden yapıldı. Eğer fasia defekti daha büyük ise bu defekt emilebilir sütür ile kapatıldı. Subkutanöz dokular iki tabaka halinde kapatılırken cilt kliplerle kapatıldı.

Erektil disfonksiyon ve penil deformasyon nedeniyle kliniğimize başvuran 59 yaşındaki bir olguda yapılan değerlendirmelerde Peyronie hastalığı (stabil faz) ve ağır derecede venooklüsiv disfonksiyon saptandı.

Olgunun rutin yapılan laboratuvar analizlerinde yüksek PSA (8.2 ng/ml) nedeniyle yapılan transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi de organa sınırlı (klinik evre: T1c) prostat adenokarsinomu (Gleason pattern skor 2+2= 4) saptanması üzerine hastaya Khoudary ve ark.'ları tarafından tanımlandığı şekilde (2), eşzamanlı RRP ve penil protez implantasyonu ve ayrıca penil rekonstrüksiyon ameliyatı uygulandı. Bu olguda insizyon, penis, scrotum, kateter ve drenler, Khoudary'nin serisinde belirtildiği gibi vankomisin (1 gr/L) ve basitrasin (500.000 ünite/L) yerine gentamisin (800 mg/L) ile yıkandı.

Operasyon ve operasyon sonrası özellikler Tablo 1'de görüldüğü şekilde gerçekleşti.

Benzer şekilde, radikal sistoprostatektomi ile eş zamanlı üç parçalı penil protez uygulanmasının RRP gibi uygun olacağı düşünülmemektedir. Bunun en önemli nedenleri radikal sistoprostatektomi sırasında peritonun açılması ve kontinan diversiyonu oluşturan segmentin doğal mesane duvarı özelliklerine değil bir barsak segmentinden oluşuyor olmasıdır.

Sing ve Godec'in (3) belirttikleri olgu sunumu ve literatür taramasında üç parçalı penil protez rezevuarının ince ve kalın bağırsak ve üriner diversiyonda önemli erozyonlara yol açabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle radikal sistoprostatektomi ile eş zamanlı üç parçalı penil protez implantasyonunun uygun bir yaklaşım olmayacağı düşünülmektedir. Sadece rezervuar tarafından oluşturulacak barsak erozyonu değil, barsak anastomoz ve üreter-intestinal anastomoz kaçakları, darlıkları gibi olası komplikasyonların geliştiği durumlarda protez infeksiyonu oldukça artacaktır.

Bunun yanında semirijid protez implantasyon yaklaşımı barsak segmenti ve diversiyon üzerinde ek bir risk getirmeyeceğinden, kontinan diversiyon uygulanan olgularda eşzamanlı olarak düşünülebilir. Yine de bu tip bir uygulama öncesinde, öncelikle primer hastalığın tedavisinde peroperatif ya da postoperatif gelişebilecek komplikasyonların da dikkate alınarak eşzamanlı uygulamaya karar verilmesi en uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Khoudary KP, DeWolf ,WC, Brunning CO, Morgentaler A: Immediate rehabilitation by simultaneous placement of penil prosthesisin patients undergoing radikal prostatectomy: Initial results in 50 patients. Urology, 50: 395-399, March 1997

2. Munding MD, Wessels HB, Dalkin BL: Pilot study of changes in streched penile length 3 months after radical retropubic prostatectomy. Urology, 58: 567-569, April 2001

3. Singh I, Godec CJ: Asynchronous erosion of inflatable penil prothesis into small and large bowel. J. Urology, 147: 709-710, March 1992.

AKADEMİK

2002

May 25-30, Orlando, FL, USA
97th Annual Meeting of the American Urological Association (AU
AUA - 1120 North Charles Street Convention Department
Baltimore, Maryland 21201-5559, USA
Tel: +1 401 22 34 308
Fax: +1 401 22 34 372
E-mail: convention@auanet.org
Web: www.auanet.org

June 5-8, Essaouira, Morocco
Mediterranean Forum of Andrology
Mediterranean Association of Andrology
44, rue Abou Abdellah Nafii
20100 Maarif-Cacablanca, Morocco
Tel: +212 22 25 95 73
Fax: +22 22 98 60 51
E-mail: a.smires@techno.net.ma
Web: www.andrologie-maroc.co.ma

June 16-20, Limassol, Cyprus
6th Congress of the European Federation of Sexology (EFS)
Ortra Ltd. P. O. Box 9352
Tel Aviv, Israel 61092
Tel: +972 3 63 84 444
Fax: +972 3 63 84 455
E-mail: sexology@ortra.co.il
Web: www.ortra.com/sexology

June 25-28, Amman, Jordan
2nd Mediterranean Meeting of Sexual Dysfunction
Arab Organizers Co.
P.O. Box 500
Amman 11953, Jordan
Fax: +962 6 55 10 090
E-mail: araborganizers@index.com.jo
Web: www.mcsdamman.com

September 8-12, Stockolm, Sweden
26th Congress of the International Society of Urology/Societé Internationale d'Urologie (SIU)
SIU-P.O. Box 55, Place du Parc
Montreal, Quebec H2W 2M9, Canada
Tel: +1 514 84 32 865
Fax: +1 514 84 31 552

September 19-22, Malmö, Sweden
2nd European Congress of Andrology
Malmö Kongressbyrå Ab
St. Gertrud, Östergatan 3
21125 Malmö, Sweden
Tel: +46 40 25 85 50
Fax: +46 40 25 85 59
E-mail: info@malmo-congress.com
Web: www.malmo-congress.com

September 22-26, Montreal, Canada
10th World Congress of the International Society for Sexual and Impotence Research (ISSIR)
Events International Meeting Planners
759 Square Victoria, Suite 300
Montreal, Quebec, Canada H2Y 2J7
Tel: +514 28 60 855
Fax: +514 28 66 066
E-mail: info@eventsintl.com
Web: www.issir2002.com

October 9-12, Margarita Island, Venezuela
11th Latin American Congress of Sexological Societies and Sex Education. XI Classes
Fax: +58 212 57 61 083
E-mail: amintaparra@cantv.net
Web: www.xiclasses.com

October 10-13, Vancouver, Canada
Female Sexual Function Forum Meeting
Female Sexual Function Forum
1111 N. Plaza Drive, Suite 550
Schaumburg, IL 60173
Tel: +1 847 51 77 225
Fax: +1 847 51 77 229
E-mail: fsff@wjweiser.com
Web: www.fsff.org

Nörolojik hastalığı olan erkeklerde cinsel fonksiyon bozuklukları I: Epidemiyoloji ve Fizyopatoloji

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

Ereksiyon, nöroendokrin kontrol altında ve santral/periferal sinir sisteminin entegre yanıtı ile gerçekleşen penil vasküler bir olaydır. Cinsel uyarı ile başlatılan süreçte beyin ve spinal kord arasındaki bağlantıyı spinal internöronlar sağlamaktadır. Bu yüzden, ereksiyonun gerçekleşmesi; paraspinal merkezler, spinal kord, periferal otonomik sistem, erektil doku ve onun arteriyel sisteminin uyumlu çalışması ile olmaktadır.

Torakolumber ve sakral düzeydeki nöronlardan penise olan parasempatik innervasyon pro-erektil, sempatik innervasyon detümesan özellikte iken, somatik innervasyon penil rijiditeyi ve sensor innervasyon ise refleksojenik ereksiyonu sağlamaktadır. Beyin ve penis arasındaki ereksiyonu oluşturacak süreçte santral bağlantı başlıca seratonin, oksitosin, noradrenalin, dopamin olmak üzere bazı nörotransmitterlerle oluşturulmaktadır.

Oluşum şekli ve oluşturulma merkezi açısından başlıca 2 tip ereksiyondan söz etmek olasıdır. Santral kökenli olan psikojenik ereksiyonda, cinsel uyarılar beyinin çeşitli bölgelerinde toplanıp hipotalamusun medial preoptik alanı (MPOA) ve paraventral nükleusuna (PVN) aktarılır. Bu aktarım; görsel uyarılar için oksipital bölge, olfaktor uyarılar için rinensefalon, taktil uyarılar için talamus ve fantaziler için limbik sistemden hipotalamusa doğrudur. Hipotalamustan spinal korda yollanan uyarılarla bu tip ereksiyon gerçekleşir. Refleks ereksiyon ise spinal düzeydeki refleks ark tarafından düzenlenir. Genital taktil uyarılarla başlatılan refleks yol sakral parasempatik merkezde değerlendirilip ereksiyonla sonuçlandırılır. Supraspinal kord kesilerinde refleks ereksiyon bu nedenle korunmaktadır (1).

Beyindeki ereksiyonla ilintili merkezler, spinal kord ve penise giden periferik sinirleri tutan nörolojik hastalıklar erektil disfonksiyon (ED) ile sonuçlanabilir. İntrakraniyal lezyonlar arasında epilepsi, serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığını; spinal kord lezyonları arasında multiple skleroz, spinal kord yaralanmalarını; kauda ekuina ve konus lezyonları arasında disk hernisi, spina bifida, tethered kord ve vasküler malformasyonlarını, otonom nöropatiler için diabetes mellitus ve amiloidi; periferik sinir injurileri için major pelvik cerrahileri ve son olarak multiple sistem atrofileri sayabiliriz.

Bu yazıda, diabet ve major pelvik cerrahiler dışındaki nörolojik hastalıkların ED ile ilişkisi ele alınmaktadır.

Multiple Skleroz

Etyolojisi tam olarak bilinmeyen demiyelinizan bir hastalıktır. İlerleyici nöral disfonksiyon ve motor kontrol kaybı ile sonuçlanmaktadır. Multiple skleroz'lu (MS) 302 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada olguların % 91'de cinsel fonksiyonda değişiklik olduğu gözlenmiştir (2). ED oranı ortalama % 70 düzeyinde tanımlanmaktadır (3). MS'lu hastalarda ED riski sağlıklı erkeklere göre 6, kronik hastalığı olanlara göre 2 kat artmıştır (4). Bu çalışmada ED oranı % 63, ejakülasyon ve orgazm bozukluğu % 50, libido azalması oranı % 39.5 olarak verilmiştir. MS'lu hastalarda ED ortalama 9 yılda ortaya çıkmaktadır. Cinsel fonksiyon bozukluğu ile hasta yaşı, hastalığın ilerleyici gidişi, erkek cinsiyet, semptomların başlama yaşı, halsizlik ve sakatlık derecesi arasında korelasyon söz konusu iken; hastalık süresi ve tipi arasında korelasyon bulunmamıştır (5). Hastalarda nokturnal penil tümesans genellikle korunmaktadır (3). ED için en önemli belirleyici faktör plağın lokalizasyonudur. Cinsel fonksiyon bozukluğu olan MS'lu hastalarda en sık nörolojik lezyon % 64'lük bir oran ile komplet suprasakral olup bunun çoğunluğu üst motor nöron tipi parasempatik lezyondur (6). Daha az oranda periferal otonomik (% 27) ve pudental lezyonlar (% 27) da olabilmektedir.

MS'daki cinsel fonksiyon bozukluklarını primer, sekonder ve tersiyer biçiminde ayırmak daha akılcı olacaktır. Primerde, suprasakral parasempatik nöron dejenerasyonu ve NANK sinirlerin direkt olarak tutulmasına bağlı gelişen cinsel fonksiyon bozukluğu söz konusudur. Sekonderde, MS'a bağlı dolaylı fiziksel değişiklikler (kas güçsüzlüğü, paralizi, spastisite, kontraktürler, uretral kateterizasyon, inkontinans, yorgunluk, hareket güçlüğü, kas zayıflığı, koordinasyon bozukluğu vb.) cinsel fonksiyonu etkilemektedir. Tersiyer durum ise, cinsel fonksiyon üzerindeki psikolojik, toplumsal ve kültürel konuları içerir.

TAKVİM

October 17-21, Shangai, China
1st Asia-Pacific Forum on Andrology
Xiang-Hua Zhou
c/o Editorial Office, Asian Journal of Andrology
294 Taiyuan Road, Shanhai 200031
Tel: +86 21 64 31 18 33
Fax: +86 21 64 74 26 29
E-mail: aja@mail.schcnc.ac.cn
Web: www.asiaandro.com

November 1-3, Beverly Hills, California, USA
7th Annual International Symposium of The Management of Male Sexual
Dysfunction and Other Critical Issues in Men's Health
Insygth Interactive Group
9100 Wilshire Boulevard, East Tower, Suite 350
Beverly Hills, CA 90212, USA
Tel: +1 310 35 83 366
Fax: +1 310 24 73 844
E-mail: msd_beverlyhills@insyght.com

November 14-17, Singapore, Singapore
7th Asian Congress of Sexology
Department of Obstetrics at Gynaecology National
University Hospital
5 Lower Kint Ridge Road
Singapore 119074, Singapore
Tel: +65 77 24 261
Fax: +65 77 94 753

December 1-4, Hamburg, Germany
5th Congress of the European Society for Sexual and Importance Research (ESSIR)
ESSIR
Elfie Meier
Lessingstrasse 19
22087 Hamburg, Germany
Tel: +49 30 35 01 59 16
Fax: +49 40 35 01 59 17
E-mail: essir@wtnet.de
Web: www.essir-hamburg-2002.de

2003
March 10-14, Havana, Cuba
16th World Congress of Sexology
National Center of Sex Education
Calle 10, No. 460 esquina a 21. Vedado
C.P. 10400 Ciudad de la Havana, Cuba
Tel: +537 55 25 28
Fax: +537 30 22 95
E-mail: cenesex@infomed.sld.cu
Web: www.cubasexologia.com

March 14-18, Madrid, Spain
18th Congress of the European Association of Urology (EAU)
EAU Central Office
Mr E.N. van Kleffenstraat 4
6842 CV Arnhem, The Netherlands
Tel: +31 26 38 90 680
Fax: +31 26 38 90 686
E-mail: eua@bpc.nl
Web: www.uroweb.org

April 26 - May 1, Chicago, USA
98th Annual Meeting of the American Urological Association (AUA)
AUA-1120 North Charles Street
Convention Department
Baltimore, Maryland 21201-5559, USA
Tel: +1 401 22 34 308
Fax: +1 401 22 34 372
E-mail: convention@auanet.org
Web: www.auanet.org

June 28-July 1, Paris, France
2nd International Consultation on Erectile Dysfunction
Prof. S. Khoury
Service Urologie
Hôpital de la Pitiè
83 Boulevard de l'Hôpital
75013 Paris, France
Tel: +33 1 42 17 71 20
Fax: +33 1 42 17 71 22
E-mail: consulturo@aol.com
Web: www.congress-urology.org

Serebrovasküler Atak (İnme)

İnme ile gelen erkeklerin % 58'de cinsel fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır. İnme öncesinde hastaların % 94'ü erektil açıdan normal iken inme sonrası bu oran % 38'e, ejakülasyon ise inme öncesi olguların % 74'de normal iken inme sonrası oran % 22'ye düşmektedir (7). Bu hastalarda cinsel haz, ilişki sıklığı ve ilişkinin gerçekleşebilme oranları da belirgin olarak azalmaktadır. İnmede beyin lezyonları cinselliğin fizyopatolojisinden çok davranışını etkilemektedir. Frontal ve temporal lobdaki lezyonlar, dikkatte yoğunlaşamama ve duygusal yanıtlarda küntleşmeye neden olurlar. Hemipleji, his kaybı, hareket edememe, kas zayıflığı ve ağrı gibi durumlar cinsel pozisyon almayı güçleştirmektedir. Ayrıca, cinsel ilişki sırasında yeniden inme geçirme korkusu, başkalarına bağlı olma zorunluluğu, duygu durumu değişiklikleri de cinsel fonksiyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Eğer hasta inme öncesi cinsel açıdan fonksiyone ise inmenin tedavisi sonrasında cinsel fonksiyonun restorasyonu daha kolay olmaktadır.

Parkinson Hastalığı

Beyinde substansia nigradaki dopaminerjik nöronların disfonksiyonu ile karakterize hipokinetik bazal ganglion hastalığıdır. Bilindiği gibi dopaminerjik reseptörlerden D2 benzeri olanlar (D2, D3, D4) ereksiyonu uyarırken; D1 benzeri reseptörler (D1, D5) ereksiyonu inhibe ederler (8). Ayrıca, MPOA'daki dopaminerjik yolların NANK sinir lifleri ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Bu yüzden, dopamin azalması ile seyreden Parkinson hastalığında ED beklenen bir patoloji olmalıdır. Ancak, fizyopatolojinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

Parkinson hastalarında ED % 60 oranındadır. Hastalıksız normal yaşıtlarda bu oran % 37'dir. Olguların % 17'de ED ilk bulgudur (9, 10).

Alzheimer Hastalığı

Ortalama yaşları 70 olan 55 Alzheimer hastasında ED oranı % 53 olarak bildirilmiştir (11). ED hastalığın başlama yaşı, eşlik eden depresyon, kognitif bozukluk ile korelasyon göstermezken, semptomların başlangıcı ile korelasyon göstermektedir. ED'nun patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte generalize nöropati veya beta amiloide benzer bir protein depolanmasıyla ilişkili olabilir (12).

Epilepsi

Epilepsiye neden olan temporal lob lezyonları ED ile birlikte olabilmektedir (13). Epileptik hastalarda REM uyku özelliğinin bozulması ve anormal nokturnal penil tümesans ortaya çıkmaktadır (14). Ancak, epilepside ED nedeni görünüşte nörolojik orijinli gibi olmasına karşın, hipofizer sekresyonun hipotalamik kontrolunda bozulma nedeniyle oluşan hiperprolaktinemi ve testosteron azalması ED'na neden olmaktadır (15).

Multiple Sistem Atrofi

Multiple otonomik sinir sistemi disfonksiyonu ile karakterize bir hiperkinezi hastalığıdır. Hastaların % 37'de ilk bulgu ED'dur (16). ED'u olmayan bir multiple sistem atrofili hastanın nörolojik hastalığının tanısından kuşku duyulmalıdır. ED patofizyolojinde olasılıkla dopaminerjik sistem disfonksiyonu bulunmaktadır.

Spinal Kord Yaralanmaları

Spinal kord yaralanmaları etkilenen hastaların % 60'ının 16-30 yaş arasında olup bunların da % 80'i erkektir. Genellikle yaralanma öncesi hastaların çoğunun erektil fonksiyonu mevcuttur. Spinal kord yaralanmasına bağlı ED oranı % 50'nin üzerindedir. Spinal kord lezyonları düzeyine göre üst veya alt, derecesine göre komplet veya inkomlet olarak tanımlanmaktadır. Yüksek düzey spinal kord lezyonlarda (torasik) psikojenik ereksiyon bozulmasına karşın refleks erksiyonlar korunabilmekte (sakral refleks ark nedeniyle), lumbar ve sakral lezyonlarda ise psikojenik ereksiyon korunurken (% 90) refleks ereksiyon kaybolmaktadır (17). Comar'ın 150 olguluk çalışmasında komplet üst motor nöron lezyonlarında refleks ereksiyon % 95, psikojenik ereksiyon % 9; inkomplet üst motor nöron yaralanmasında psikojen ereksiyon % 48, refleks ereksiyon % 93; komplet alt motor nöron lezyonlarında psikojen ereksiyon % 24, refleks ereksiyon % 12 oranında korunmuştur. İnkomplet alt motor nöron lezyonu olan 2 olguda da ereksiyon korunmuştur (18). Alt motor nöron lezyonlarında psikojenik ereksiyonun olup olamayacağı T11-L2 ve S2-S4 dermatomlarına yapılacak iki nokta diskriminasyon testi ile ayrılabilir.

Cauda Equina Bozuklukları

Konus medüllaris L1 vertebranın alt sınırında sonlanmaktadır. Bu düzeyden sonra spinal kord filum terminale olarak adlandırılır. Konus medüllaristen kaynaklanan ventral ve sakral sinir kökleri bir demet halindeki cauda equina'yı oluşturur. Bu bölgeyi etkileyen akut (santral disk herniasyonu, metastatik infiltrasyon, spinal subaraknoid kanama, travma) veya kronik (ekstrinsek tümörler, abse, tüberküloz, spinal stenoz) durumlarda alt ekstremite, kalça ve genital bölgede kuvvet ve his kaybı ile karakterize klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir. ED da bu klinik durumlardan birisidir. Cauda equina bozukluklarında penil sensor bozukluk nedeniyle ED'nun tedavisi başarılı olmayabilir. Ancak dekompresyon ne kadar erken yapılırsa erektil fonksiyon o kadar çabuk geri dönecektir (19).

Spina Bifida

Nöral tüpün doğumsal kapanma defektidir. Hastalığın kendisi veya uygulanan cerrahi ED ile sonuçlanabilmektedir. Değişik tipte nöronları etkileyebilmektedir (20).

KAYNAKLAR

1. Chuang AT, Sreers WD: Neurophysiology of penile erection. In Carson C, Kirby R, Goldstein I (eds): Textbook of Erectile Dysfunction. Oxford, Isis Medical Media, 1999, pp563-568.
2. Lilius HG, Valtonen EJ, Wikstrom J: Sexual problems in patients suffering from multiple sclerosis. Scand J Soc Med 4: 41-44, 1976.
3. Ghezzi A, Makvestiti G, Baldini S, et al: Erectile impotence in multiple sclerosis: a neurophysiological study. J Neurol 1995; 242(3): 123-126.
4. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, et al: Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A case-control study. I. Frequency and comparison of groups. Mult Scler 5: 418-427, 1999.
5. Zivadinov R: Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. Mult Scler 5(6): 428-431, Dec 1999.
6. Salinas-Casado J: Neurobiology of erectile dysfunction in multiple sclerosis (Abstract) Arch Esp Urol, 51(2): 167-170, Mar 1998.
7. Korpelainen JT, Nieminen P, Myllyla VV: Sexual functioning among stroke patients and their spouses. Stroke, 30(4): 715-719, Apr 1999.
8. Andersson K-E, Wagner G: Physiology of erection. Physiol Rev 75: 191-236, 1995.
9. Lambert D, Waters CH: Sexual dysfunction in Parkinson's disease. Clin Neurosci 5: 73-77, 1998.
10. Singer C, Weiner WJ, Sanches-Ramos JR, et al: Sexual function in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosyrg Psychiatry 54: 942, 1991.
11. Zeiss AM, Davies HD, Wood M, et al: The incidence and correlates of erectile problems in patients with Alzheimer's disease. Arch Sex Behav 19: 325-331, 1990.
12. Nehra A, Moreland RB: Neurologic erectile dysfunction. Urol Clin North Am 28(2): 289-308, 2001.
13. Hierons R, Saunders M: Impotence in patients with temporal-lobe lesions. Lancet 2(7467): 761-763, 1966.
14. Guildner GT, Morrell MJ: Nocturnal penile tumescence and rigidity evaluation in men with epilepsy. Epilepsia 37: 1211-1214, 1996.
15. Herzog AG, Seibel MM, Shomer DL, et al: Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. Arch Neurol 43: 347-350, 1986.
16. Beck RO, Bets CD, Fowler CJ: Genito-urinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. J Urol 151: 1336-1341, 1994.
17. Shah PJR: Spinal cord injury. In Carson C, Kirby R, Goldstein I (eds): Textbook of Erectile Dysfunction. Oxford, Isis Medical Media, 1999, pp563-568.
18. Comarr AE: Sexual function among patients with spinal cord injury. Urol Int, 25(2): 134-168, 1970.
19. Choy DS: Early relief of erectile dysfunction after laser decompression of herniated lumbar disc (Abstract). J Clin Laser Med Surg 17: 25-27, 1999.
20. Boemers TM, van Gool JD, de Jong TP: Tethered spinal cord: the effect of neurosurgery on the lower urinary tract and male sexual function. Br J Urol 76: 747-751: 1995.

Erkek infertilite değerlendirmesinde saptanan ciddi medikal patoloji

Peter N. Kolettis ve Edmund S. Sabanegh
Journal of Urology Vol.166, 178-180 July 2001

Özet

Hamileliğin erkek infertilite değerlendirmesi olmaksızın sağlanabilmesinden dolayı bunun kullanılabilirliliği tartışılmaktadır. Ancak, ürolojik değerlendirme yapılmaksızın erkekte infertilite nedeni öğrenilemeyebilir ve spesifik tedavi önerilemeyebilir. Ayrıca, subfertil erkeklerin gözden kaçırılan altta yatan ciddi medikal yada genetik problemi bulunabilir. Çalışma 2 akademik infertilite polikliniğinde erkek infertilite değerlendirmesi esnasında saptanan ciddi medikal patolojilerin insidansını belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Primer yada sekonder infertilite için incelenen tüm erkekler çalışma içinde yer almış, ancak vasektomi geri dönüşümü için başvuran hastalar alınmamıştır. Tüm hastalar ayrıntılı anamnez, fizik muayene, meni analizi, hormon tahlilleri, idrar analizi ve gerektiğinde genetik testler ile incelenmiştir.

536 hastanın 33'ünde (% 6) ciddi medikal patoloji saptanmıştır. 27 hastada genetik anormallikler mevcut olup, bunlardan 24'ünde kistik fibroz mutasyonları ve 3'ünde karyotipik anomaliler saptanmıştır. Kalan 6 hastanın 1'inde testis kanseri,1'inde prostat kanseri, 3'ünde diabetes mellitus ve 1'inde hipotirodizm saptanmıştır.

Erkek infertilite değerlendirmesi ile ciddi medikal patolojiler saptanabilir. İnfertilite nedeninin saptanmasının yanında bu değerlendirme erkek partnerin yada muhtemel potansiyel bebeğin sağlığını tehdit eden durumları açığa çıkarabilir.

Başta yardımcı üreme tekniklerinde olmak üzere son gelişmeler, ciddi erkek infertilite faktörü bulunan bazı çiftlerin hamilelik gerçekleştirmesine yardımcıdır. Konjenital bilateral vas deferans yokluğu ve non obstrüktif azospermi gibi durumlarda altta yatan problem düzeltilemeksizin intrasitoplazmik sperm enjeksiyonla (ICSI) başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bir spermle dahi başarılı sonuçlar elde edilen bu yöntem, erkek infertilite nedenlerinin araştırılması gerekliliğinin sorgulanmasına yol açmıştır. Çoğu durumda erkek infertilite değerlendirmesi yapılmamakta ve infertil çift doğrudan yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmektedir. Bu yaklaşımın uygunluğuna ilişkin tereddütler androloglar tarafından ortaya atılmıştır. Honig ve ark.'a göre infertil erkeklerin % 1.1'inde altta yatan infertilite ile ilişkili başta testis tümörü olmak üzere ciddi medikal problemlerin bulunduğunu göstermiştir. Ancak söz konusu çalışmada genetik anormallikler değerlendirilmemiştir. Bu çalışma 2 farklı merkeze, infertilite nedeni ile başvuran hastalarda değerlendirme esnasında insidental olarak saptanan ciddi medikal patolojilerin insidansını belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Materyal ve Metod

Çalışma, Birmingham, Alabama Üniversitesi'ne ve Wilford Hall Hava Kuvvetleri Tıp Merkezi'ne primer yada sekonder infertilite nedeni ile başvuran hastalarda retrospektif olarak gerçekleştirildi. Vazektomi geri dönüşümü için başvuran hastalar araştırmadan çıkarıldı. Tüm hastalar anamnez, fizik muayene, spermiogram, serum FSH ve testosteron tayini ile değerlendirildi. Şiddetli oligozospermik ve azospermik olgularda karyotip incelemesi yapıldı. Bir hastada ise tekrarlayan düşük öyküsü nedeniyle genetik inceleme yapıldı. Wolfian kanalı olmayanlarda da kistik fibrozis testi gerçekleştirildi.

Sonuçlar

Hastaların 33 (% 6)'ünde medikal problem saptanmıştır. 2 hasta da tümör, 4 hasta da endokrinopati, 27' (24 kistik fibrozis mutasyonu, 3 karyotip anomalisi) sinde ise genetik anormallik belirlendi. Hastaların hiç birinde söz konusu problemlerin sadece spermiogram ile belirlenmesi mümkün olmadı. 3 örnek vaka makalede sunuldu.

Vaka 1

35 yaşında erkek hasta sekonder infertilite nedeniyle başvurdu. Hasta azalmış semen hacmi yakınması ile başvurdu. Ejakülasyon sonrası idrar incelemesinde retrograd ejakülasyon saptandı. Serum glukoz düzeyi 474 mg/dl idi. Diabet tedavisi ve alfa agonist başlandı. Son meni analizinde 0.5 cc hacim, 35 milyon sperm/cc ve % 15 motiliteye ulaşıldı.

Vaka 2

38 yaşında erkek hasta sekonder infertilite nedeni ile değerlendirildi. Sperm analizinde 6 cc hacim, 26 milyon sperm/cc ve % 30 motilite saptandı. Rektal muayenesinde prostatta bir nodülü vardı ve biopsi sonucu Gleason 6 (3+3) adenokarsinom geldi.

Vaka 3

29 yaşında erkek hasta oligospermi ve primer infertilite nedeni ile değerlendirildi. Sperm analizinde; volum 1.5 cc, sperm sayısı 4 milyon/cc ve motilite % 23 olarak saptandı. Fizik muayenesinde sağ testiste kitle saptanan hastanın testis tümör markerleri negatifdi. İnguinal orşiektomi yapılan hastanın patolojisi saf seminom olarak geldi. Bilgisayarlı tomografisinde büyük retroperitoneal lenfadenopati saptandı ve ilgili enstitüde kemoterapisine başlandı.

Tartışma

Erkek infertilite değerlendirmesinin esas amacı erkek infertilitesinin düzeltilebilir nedenlerini tanımlamak ve tedavi etmektir. Bu değerlendirmenin amacı, çiftlere en doğal

ve mümkün olan en az invazif yolla yardımcı olmaya çalışmaktır. Ürolojik değerlendirme genellikle basittir, ekonomik ve non-invazivdir. Ayrıca, erkek infertilite kliniğine başvuran erkeklerin % 50'den fazlasında tedavi edilebilir bir medikal patoloji bulunmaktadır. Etyoloji saptanamazsa yada spesifik tedavi başarısız olduğunda hastaya yardımcı üreme teknikleri önerilebilir. Ciddi erkek infertilite faktöründe ICSI ile IVF uygulanabilir. Bu tekniklerle sperm doğrudan yumurta içerisine enjekte edilir ve sperm disfonksiyonunun pek çok formu bypass edilir. IVF orijinal olarak kadın infertilite faktörünü ortadan kaldırmak için geliştirilmişken şimdi ciddi erkek faktörünün bulunduğu infertilite vakalarında bile uygulanabilmektedir.

Bu çalışma infertilite hastalarında ürolojik değerlendirme ile ciddi medikal patolojilerin saptanabileceğini göstermektedir. Altta yatan ciddi medikal yada genetik problemler fizik muayene yada rutin testler gibi basit işlemler ile tespit edilemektedir. Eğer bir çift temel bir ürolojik değerlendirme olmaksızın yardımcı üreme tekniklerini tercih ederse bu durumda altta yatan ve insidental olarak tespit edilebilecek medikal patoloji atlanabilir. Bu sonuç özellikle azospermik yada ciddi derecede oligozospermik olan erkek için daha geçerli bir durumdur çünkü bu tür vakalarda genetik anomali insidansı daha yüksektir. Saptanabilecek bu ek medikal patoloji değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır. Bu çalışmada FSH ve testosteron seviyelerinin bakıldığı rutin endokrin testleri ile düzeltilebilir bir patoloji saptanmamıştır. Bu durum infertilite nedeni ile gelen her erkeğin endokrin değerlendirmesinin gerekli olmadığını göstermektedir. Sigman ve ark.'ları endokrin incelemeyi sperm sayısı 10 milyon/ml az olanlarla sınırladığında klinik olarak ciddi endokrinopati kaçırma şansının az olduğunu bildirmişlerdir.

Honig ve ark'larının yaptığı çalışmada erkek infertilite değerlendirmesi ile saptanan ciddi medikal patoloji insidansı incelenmiştir. Hastaların % 1.1'inin ciddi medikal patolojisinin bulunduğu gösterilmiştir. Söz konusu çalışmada genetik patoloji değerlendirmesi yapılmamıştır. Bu çalışmada ise ciddi medikal patolojisi bulunan hasta sayısı biraz daha yüksektir bu muhtemelen kistik fibrozis mutasyonları yada karyotip anomalileri gibi genetik anormalliklerin dahil edilmesine bağlı olabilir. Ayrıca, Y kromozomu mikrodelesyonları dahil edildiğinde ciddi medikal patolojisi bulunan erkeklerin oranı daha da yüksek olacaktır çünkü azospermik erkeklerin % 13'ü ve ciddi oligospermik erkeklerin % 7'si bu anormalliklere sahiptir.

Erkek infertilite tedavisinin bazı formlarının etkinliğine ilişkin sorunlar nedeni ile bazı yazarlar değerlendirmenin gereksiz olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca, erkek infertilite faktörlü çiftlerin tedavisinde yardımcı doğum teknikleri ile belirgin bir ilerleme sağlanmıştır. Bu tedaviler altta yatan problemi düzeltmekten çok bypass etmektedir. Bu uygulamayla, sperm elde edilebildiği sürece çiftlerin tedavisi için kesin tanı gerekli bulunmamaktadır.

Ancak çocuğun genel sağlığını etkileyebilecek altta yatan genetik bozukluklarda olabilir. Konjenital bilateral vas deferensi bulunmayan erkekler sperm ayrıştırması ve ICSI ile günümüzde potansiyel olarak fertildirler. Ancak söz konusu patolojiye sahip erkeklerin büyük bir çoğunluğu kistik fibrozis mutasyonları için taşıyıcıdırlar ve genetik tarama gereklidir. Kistik fibrozis taşıyıcılık frekansının yaklaşık % 5 olmasından dolayı kadın partnerlerde taranmalıdır. Konjenital bilateral vas deferensi olmayan erkeklerde fizik muayene olmaksızın sperm ayrıştırma işlemi yapılabilir, bu şekilde vasalarının olmadığı farkedilmeyebilir. Kistik fibrozis mutasyonlarına yönelik genetik tarama olmaksızın çift kistik fibrozis taşıyıcısı ya da klinik olarak kistik fibrozisli çocuk sahibi olma riskini bilmeyecektir.

Erkeğin temel değerlendirilmesinin yapılmamasının diğer sonuçlarını da göz önünde bulundurmak önemlidir. Anamnez almaksızın ve fizik muayene yapmaksızın değerlendirme sperm analizine indirgenebilir. Potansiyel olarak düzeltilebilir medikal patoloji tespit edilemese de anamnez ve fizik muayene infertilitenin sebebini ortaya koyma konusunda üroloğa yol göstericidir. Spesifik düzeltici terapi yapılamasa da hastayı memnun edecek ve onun probleme yol açmadığını göstererek rahatlatacak değerli bilgiler hastaya sağlanabilir. Bu sonuç özellikle genetik bilgiler için doğrudur. Bu nedenle erkek infertilite değerlendirmesinin meni analizine indirgenmesinin rahatsız edici bir sonucu da erkeklerin hastadan ziyade gamet donörleri olarak görülmesidir. Erkek üreme anatomisi ve fizyolojisi üzerine özel eğitim almış ürolog bu bilgiyi verecek doğru kişidir.

Sonuç

Bu çalışmada erkek infertilite değerlendirmesiyle ciddi medikal patolojinin tespit edilebileceğini göstermektedir. Bu durumlar ya altta yatan infertilite sebebi ya da insidental olarak farkedilen patolojilerdir. Ayrıca tespit edilen anormallikler hasta ya da bebeğin sağlığını ciddi oranda etkileyebilir. Son olarak değerlendirme esnasında elde edilen bilgi, çiftin infertilite sebebini daha iyi anlamaya yönelik isteğini tatmin edebilir. Temel değerlendirme olmaksızın çift bu bilgiden mahrum olabilir.

Dr. Ömer Demir
Prof. Dr. Adil Esen

WEB

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

Molecular Human Reproduction
http://www.molehr.oupjournalsorg/

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

ICSI'de kullanılan spermatozoa kaynağının pronuklear morfoloji üzerine etkisi

Demirel LC, Evirgen O, Aydos K, Ünlü C
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi
Hum Reprod 2001 16: 2327-2332.

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)'de kullanılan spermatozoanın ejakulattan ya da testislerden TESE ile elde edilmesinin pronuklear evrede zigot morfolojisi üzerine bir etkisinin bulunup bulunmadığı, bir grup infertil erkekte araştırıldı. Bilindiği gibi ICSI sonrası transfer edilecek embriyoların kalitesi, pronuklear evre zigotların morfolojilerine dayanan bir skorlama sistemi ile tayin edilmektedir. Bu çalışmada ICSI ile 2 pronukleusu (2PN) gelişmiş 194 zigot değerlendirime alındı. 144'ü ejakulattan alınan (ES), 50'si ise testislerden TESE yapılarak alınan spermatozoalar (TS) kullanılarak elde edildi. ICSI'den 18 saat sonra 2PN zigotlar; i) pronukleusların lokalizasyonu, ii) nukleoluslardaki polarite ve iii) sitoplazmanın durumu bakımlarından değerlendirildi. Sonuçta bütün bu parametrelerin, gerek ES gerekse TS gruplarında benzer olduğu, anlamlı bir farklılık göstermediği gözlendi. ES'de %11, TS'de ise %10 oranında erken klivaj gelişti. 48. saatte klivaj gelişmiş embriyoların blastomer sayıları embriyo grade'i ile çarpılarak, embriyo kalitesi belirlendi. Her iki grupta da embriyoların pronuklear skorları arttıkça erken klivaj sıklığının da arttığı, pronuklear gelişim duraklama sıklığının ise azaldığı bulundu. Sonuç olarak; ICSI yapıldıktan 18 saat sonra pronuklear evredeki zigotların morfolojik yapılarının gerek ejakulat spermleri gerekse testislerden elde edilen spermler için aynı olduğu kanısında varıldı.

En canlı ve kaliteli embriyo seçiminde pronuklear morfolojiye bakılması özellikle son yıllarda sıklıkla önerilmektedir. İmplantasyon ve gebelik oranları ile pronuklear morfoloji değerlendirimi sonuçlarının birbirleriyle oldukça uyumlu oldukları bildirilmektedir. Hatta genelde yapıldığı gibi embriyoların IVF'i takiben 2. günde transfer edilmelerinin aksine, daha pronuklear evrede iken transferlerinin de benzer sonuçlar verdiği savunulmaktadır.

Bu nedenle, IVF ile elde edilen pronuklear evredeki zigotların pronukleus lokalizasyonları, nukleolus polariteleri ve sitoplazmik heterojeniteleri ile kortikal ve peri-pronuklear kondensasyon durumlarının değerlendirimlerine dayanan, erken ilk klivajlarının da katıldığı, pronuklear morfolojik özelliklerin analiz edildiği bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sisteminin pronuklear evrede transferleri yapılan embriyolardan oluşan implantasyon ve gebelik oranları ile pozitif korelasyon verdiği dikkate alınarak, henüz anne ve baba genomlarının fiziksel olarak ayrı ayrı bulundukları pronuklear evre gibi daha erken evrelerdeyken yapılan değerlendirme ile daha güçlü ve canlı embriyoların seçilebileceği önerilmektedir. Diğer yandan bu veriler doğrulanabilirse, blastosist kültürü ile pronuklear zigot skorlama sisteminin kaliteli embriyonun seçiminde aynı efektivitede bulunabilecekleri tartışmasını başlatacaktır. Çünkü bu durumda, transfer edilmek üzere daha iyi embriyoyu seçmek için uzun süre kültür ortamında blastosist gelişimini beklemeye de gerek kalmayacaktır.

Bu çalışmada, biz ICSI yapılırken kullanılan spermatozoanın ejakulattan ya da testislerden elde edilmiş olmasının pronuklear zygotun morfolojik yapısı üzerinde bir öneminin bulunup bulunmadığını araştırdık. Böyle bir etkinin bulunup bulunmadığı en iyi ICSI ile anlaşılabilir. Çünkü spermatozoa oosit içine enjekte edilirken, enjeksiyon yeri birinci polar cisme göre daima sabit kalmaktadır ve oosit hep aynı polarizasyon planında geçilmektedir.

Mikroenjeksiyon bölgesinin pronukleusların yerleşimi ve embriyo kalitesi üzerinde önemi bulunduğu bilinmektedir. İşte bu yüzden eğer ICSI sırasında erken evre fertilizasyon göstergelerinde bir değişiklik varsa, bu sadece spermatozoaya ait olacaktır. Zaten spermatozoanın zona'yı geçmesi için gerekli zaman IVF yapıldığında tam kestirilememektedir, oysa ICSI'de bu faktör by-pass edilmiş olunur.

Normalde, fertilizasyon sırasında erkek pronukleusu ooplazmanın merkezinde oluştuktan sonra, ikinci polar cismin yanında oluşan dişi pronukleusu dereceli olarak erkek pronukleusunun yanına doğru ilerler.

Pronukleus gelişimi sırasında pronukleus içerisinde bulunan nukleolus küçük, bol ve dağınık biçimde lokalize haldedir. Zamanla sayısı artar ve daha büyük hacme ulaşarak, pronukleuslara göre kutuplaşma tarzında konum alır.

Pronukleuslar gelişirlerken, organeller oositin korteksinden merkezine doğru kontrakte olarak kortikal bölgeyi açık bırakırlar.

Sperm kromatini spermiyogenezin sonunda protaminlerin defosforilizasyonu neticesi stabilize olur. Epididimlerden geçerlerken de protaminler arasında inter- ve intra-moleküler disülfit bağları teşekkül ederler. Spermin ejakulattan ya da testislerden elde edilmiş olması DNA'nın bu şekilde kondanse hale gelmesine etki ederek, fertilizasyonun zamanlamasını değiştirebilir. Ayrıca, oosit aktivasyonunun zamanlamasında, ES veya TS'lerde bulunan oosit aktive edici faktörler arasındaki farka bağlı olarak bir değişikliğin meydana gelmesi de olası görülmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda ister ejakulat isterse testiküler spermatozoa kullanılsın, ICSI'de pronukleus oluşumu zamanında bir değişiklik olmayacağı bildirilmiştir. İkinci polar cismin atılışı ve ICSI'yi takiben pronukleus oluşumu bakımından ES ve TS bir fark göstermediği için, spermatozoa kaynağının fertilizasyon üzerine önemli bir etkisi bulunmadığı önerilmektedir.

Oosit içerisinde pronukleusların hareketi sperme ait astral mikrotubüller vasıtasıyla yönetilir. Burada kontrol, mikrotubül organizasyon merkezi adı verilen ve zigotta yeni oluşmuş sentrozoma aittir. Sentrozomda bulunan bir defekt, hiç kuşkusuz fertilizasyonu da direkt etkileyecektir. Zaten immatür sperm hücrelerinin fertilizasyon sırasında pronukleus gelişimini bozduğu bilinmektedir. Pronukleusların hareketinde ve büyümesinde bir bozukluk varsa normal gelişim de bozulur.

Bizim çalışmamızda zigot gelişiminin bir göstergesi olan skorlar, her iki gamet kaynağı için de benzerdi. Bir başka ifadeyle, ICSI'den sonraki 18. saatte pronukleusların morfolojik özellikler bakımından ejakulat ve testiküler spermlerin kullanılmış olması bir farklılık göstermemektedir. Pronuklear skorun 48. saatteki embriyo kalitesi skoru ile paralellik ortaya koymuş olması, transfer edilmek üzere kaliteli embriyo seçiminde pronuklear morfoloji analizinin değerli bir erken seçim kriteri olabileceğini vurgulamaktadır.

IVF'i takiben pronuklear morfolojisi bozuk embriyoların bölünmeleri de bozuk olmaktadır. Biz, pronuklear skoru yüksek embriyolarda 25 saat gibi oldukça erken bir sürede embriyoların bölünmeye başlama eğiliminde olduklarını gözlemledik. Bu çok önemlidir, çünkü erken bölünmeye başlayan embriyoların gelişim kaliteleri de iyi olmaktadır. 24-26 saat içerisinde nukleus membranları parçalanarak bölünme başlamışsa, gebelik oranı da yükselmektedir. Pronukleus ve nukleoluslarda gecikmiş ya da yetersiz düzenlenmeler pronuklear membranların parçalanmasında ve ilk bölünmenin başlamasında bozulmalara yol açmaktadır. Gerçekten de, skoru düşük pronuklear evre zigotlar, spermin kaynağı neresi olursa olsun gelişim

duraklamasına daha eğilimli olmaktadırlar. Zaten bu çalışmada da zigotların gelişim duraklama oranları ejakulat ve testis spermleri için aynı bulunmuştur. Benzer sonuçlar başkaları tarafından da bildirilmiştir. Örneğin bir çalışmada ICSI ile fertilize olan oositlerin % 11'inde enjeksiyonu takiben 20. saatte 2 hücreye bölünmenin başladığı, diğer bir çalışmada ise % 30'unun 27. saatte geliştiği bildirilmiştir.

Ejakulat spermi ile ICSI yapıldığında, 18. saatte pronukleusların konumları ve 25. saatte erken bölünmenin olması, iyi kalitede embriyoların gelişeceğinin kanıtlarıdır. Buda normal gelişim sürecinde, pronukleuslar birbirleri ile temas ettikten sonra nukleolusların pronuklear bileşkede konumlandıklarına ve polarize olduklarına işaret eder. Biz de, zigotların % 70'inde ICSI'yi takiben 18. saatte pronukleusların birbirleriyle yakın konuma geldiklerini gözledik. Oysa tam bu zaman içerisinde nukleoluslar sadece olguların % 38'inde polarize olmuşlardı. Pronukleusların 18 saat gibi kısa süre içerisinde yakınlaşmaları, gelişimin ileri bir evreye geldiğini gösterir.

Pronukleuslar içerisindeki nukleolusların tek başlarına ve zamanlama yapmaksızın sayı ve dağılımları bakımından değerlendirilmelerinin, embriyonun gelişim kalitesi bakımından iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür. IVF veya ICSI sonrasında 12-20. saatlerde nukleoluslar incelenerek, implantasyon potansiyeli yüksek embriyolar ayırd edilebilmiştir. Pronukleusları farklı boyutlarda olan ya da birbirlerinden ayrı konumlanmışlarsa, bu zigotların bölünmeye başlamaları ve gelişimleri de bozuk olmaktadır. Biz de böyle zigotların gelişim ya da bölünme duraklaması gösterdiklerini gözledik. Embriyo kaliteleri de her iki grup sperm kaynağı için bozuktu.

Pronukleuslarda sitoplazmanın değerlendirilmesi, bölünme sürecindeki embriyo kalitesi bakımından spermatozoa kaynakları arasında bir fark göstermedi.

Sitoplazmada perinuklear kondensasyon ya da hale oluşumu iyi implantasyonun bir göstergesi olarak bildirilmiştir. Bunun nedeni mitokondrilerin nukleus çevresinde toplanma eğiliminde olmalarından kaynaklanmaktadır. Çünkü burası gelişen zigotta metabolik olarak en aktif bölgedir. O halde eğer perinuklear kondensasyon değerlendirilecekse, bu mitokondri boyama teknikleri kullanılarak yapılmalıdır. Sonuç olarak, pronuklear morfoloji değerlendiriminde perinuklear kondensasyona genel olarak bakmak yetersiz ya da en azından subjektif kalacaktır.

Sonuç olarak biz, ICSI sonrasında 18 ve 25. saatlerde zigotun pronuklear morfolojisinin değerlendirilmesinin ejakulat ya da testiküler spermler arasında bir fark göstermediğini ortaya koyduk. Ancak, dinamik çalışmaları da içeren diğer parametrelerin de çalışılmasının konuya katkı sağlayacağına inanmaktayız.

Özetleyen: Dr. Kaan Aydos
ksaydos@superonline.com

Avrupa'nın değişik bölgeleri arasındaki semen kalitesi farklılıkları

Jorgensen J, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS
Human Reproduction Vol 16 No 5 pp1012-1019, 2001

Son yıllarda erkek üreme sağlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda sperm sayısında belirgin azalma olduğu belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda ise herhangi bir sayı değişikliğinin olmadığı ileri sürülmektedir. Bunların yanında dikkati çeken bir başka bulgu, bölgeler arası semen kalite farklılıklarıdır. Bu bölgesel semen farklılıkları ile ilgili olarak Joffe'nin 1996 yılında yaptığı İngiltere ve Finlandiya mukayeseli çalışmada, erkek fertilite performansının Finlandiya'da daha yüksek olduğu iddia edilmişti. Buna karşın İngiltere'de yapılan son çalışmalar, erkek semen kalitesinde düşüşün olduğunu ama buna rağmen çiftlerin fertilite oranındaki artışla bunu kompanse ettiğini göstermektedir.

Erkek semen kalitesindeki bu bölgesel farklılıklar dışında testisin germ hücreli kanserleri ve hipospadiyas, inmemiş testis gibi genital konjenital anomalilerin de bölgesel farklılıkları olduğu gözlenmiştir.

Bu araştırma; Kopenhag, Paris, Turku, Edinburg'daki 4 hastane civarındaki hamile kadınların antenatal bakım ünitelerindeki düzenli kontrollerinde eşlerin çağrıldığı bu erkeklerde yapıldı. 20-45 yaş arasında o bölgelerde doğup, o bölgede yaşayan ve herhangi bir ek manüplasyon gerekmeden hamilelik oluşturmuş erkekler dahil edildi. Toplam 1082 erkek çalışmaya alındı. Semen örnekleri mastürbasyon ile alınarak (48 saat ile 7 günlük cinsel perhizden sonra) WHO kriterlerine göre değerlendirildi. Tüm merkezler çalışma boyunca kalite kontrol amacıyla diğer laboratuarlarca kontrol edildi.

Sonuçlar değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Sperm konsantrasyonları mevsimlere göre değişmekte; yaz mevsiminde en düşük sayıya inerken, kış mevsiminde en yüksek sayıya ulaşmaktadır. Sperm motilitesi ve morfolojisinde mevsimlik fark görülmedi.

2. En düşük sperm konsantrasyonu sırasıyla Danimarkalı, Fransız ve İskoç erkeklerinde rastlandı. En yüksek sperm konsantrasyonu Finlandiyalı erkeklerde görüldü. En yüksek sperm motilitesi sırasıyla İskoç, Finli, Danimarkalı ve Fransız erkeklerinde idi. Motilitedeki fark % 5'in altında izlendi. En yüksek iyi morfoloji oranı sırasıyla Finli, Fransız, İskoç ve Danimarkalı erkeklerde saptandı. Fakat saptanan bu morfolojik farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

3. Çalışmaya alınan bu 4 dört şehrin erkeklerinin anamnezinde varikosel, testis kanseri, önceden infertilite tedavisi görme, orşit, epididimit, inguinal herni, testis torsiyonu, kriptorşidizm oranlarında farklılığa rastlanmadı. Finli ve Danimarkalı erkeklerde daha fazla geçirilmiş klamidya enfeksiyonu kaydedildi.

4. Çalışmaya alınan erkeklerin fizik muayenesin de; tümünde sağ testis, sol testisden büyük bulundu. Varikosel oranı Danimarkalı erkeklerde % 1, Fransızlarda % 4, İskoçlarda % 5 ve Finlilerde % 3 olarak saptandı.

5. Bu çalışmaya paralel olarak semen kalitesiyle birlikte testis kanserinin de görülme sıklığının, benzer bölgesel patern izlediği önceki çalışmalarda gözlenmişti. Testis tümörü görülme sıklığında genel bir artışla birlikte; Danimarkalı erkeklerde Finli erkeklerden 5 kat fazla testis kanserine rastlanmaktadır. Semen konsantrasyonunda azalma ve testis tümörünün sık görülmesinin paralelliği; ortak prenatal risk faktörlerini düşündürmektedir. Fetal sertoli hücresinin, eksojen faktörlerle etkilenmesinin sonucunda da; düşük sperm konsantrasyonuna, hipospadiyasa, kriptorşidizme ve testis kanserine yol açtığı teorileri mevcuttur.

Sonuçta genel olarak genetik faktörler tamamen ekarte edilemese de bu bölgesel farklılıkların daha çok yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin sonucunda oluştuğu ileri sürülmektedir.

Doç. Dr. Yusuf Ziya Ateşçi

Sağlıklı ve ereksiyon bozukluğu olan erkeklerin değişik ereksiyon durumlarında anjiotensin II'nin kavernöz cisim ve sistemik kan dolaşımındaki seviyelerinin karşılaştırılması

Armin J. Becker, Stefan Uckert, Christian G. Steif, Freidemann Scheller, Wolfram H. Knapp, Uwe Hartmann ve Udo Jonas

Özet

Amaç: Ereksiyon bozukluğu (ED) olan hastalarda değişik ereksiyon durumlarında (flask, tumesans, detumesans) kavernöz cisim içerisinde ve sistemik kan dolaşımındaki anjiotensin II (Ang II) değişimlerinin tespiti ve sağlıklı erkeklerdeki düzeyi ile karşılaştırılmasıdır. Daha önceleri memelilerde kavernöz cisimde vasoaktif polipeptid Ang II üretildiği ve salgılandığı gösterilmiş ve köpeklerde kavernöziçi Ang II enjeksiyonunun ereksiyonu sonlandırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle biz Ang II sekresyonundaki bozukluğun veya seviyesinin değişiminin ereksiyon bozukluğu ile bağlantılı olabileceğini düşündük.

Yöntem: 34 sağlıklı yetişkin erkekte tam ereksiyonu ve 48 organik veya psikojenik ereksiyon bozukluğu olan hastada tümesansı oluşturmak için visuel ve taktil erotik uyarı verildi. Penisin değişik foksiyon durumlarında kavernöz cisim ve kubital venden kan örnekleri alındı. Radyoimmunoassay yöntemi ile Ang II plazma seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Sağlıklı erkeklerde tam ereksiyonda kavernöziçi 22.1±7.1 pg/mL olan Ang II seviyesi detümesans fazında 27.9±10 pg/mL'ye yükseldi. Ang II seviyeleri hastalarda sağlıklı erkeklerle aynı yolla tespit edildi. Sağlıklı ve hasta gruplarında sistemik Ang II konsantrasyonları kavernöz içerisindeki seviyelerinden düşük bulundu. Organik ereksiyon bozukluğu olan grupta, penis flask haldeyken sistemik ve kavernöziçi Ang II seviyeleri aynı durumdaki sağlıklı erkeklerden alınan kan örneklerinde tespit edilenlerden daha yüksekti.

Sonuç: Bulgularımız kavernöziçi düz kas tonusunun kısmi olarak Ang II tarafından dengelendiğini ve erkekte peniste tümesans fazının başlamasında Ang II'nin rolü olduğunu düşündürmektedir. Organik nedenli ereksiyon bozukluğu olan hastalarda sistemik ve kavernöziçi Ang II seviyelerinin yüksek bulunması Ang II'nin ereksiyonun patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Anjiotensin-dönüştürücü enzim kan ve dokularda Ang II seviyelerini düzenlediğinden dolayı, anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri vasküler ereksiyon bozukluklarının tedavisinde kullanılabilirler.

Anjiotensin II (Ang II) renin-angiotensin döngüsünün önemli aktif metabolitidir. Böbreğin veya böbrek dışında erkek ve kadın üreme sistemin değişik dokularında bulunan jukstaglomerular hücrelerden salgılanan renin, karaciğerde üretilen anjiotensinojenden anjiotensin I (Ang I)'in ayrışımını katalize eder. Anjiotensin-dönüştürücü enzim (ACE) benzeri olan tip II kininaz dipeptidil karboksipeptidaz, Ang I'i Ang II'ye dönüştürür. ACE aynı zamanda endotelyal hücrelerden nitrik oksit salınımını sağlayan kininleri (bradikinin, Lys bradikinin ve Met-Lys-bradikinin) veya kalsitonin geni benzeri peptid, substance P ve vasoaktif intestinal polipeptid gibi periferal sinir terminallerinden salınan ve kan damarlarını genişlemesini, düz kas gevşemesini sağlayan nöropeptidleri azaltır. Ang II penil arterin ve trabeküler düz kasın tonusunun ayarlanmasında önemli bir rol oynar. Bu vazokonstriktor Ang II ve düz kas gevşetici NO salınımı arasındaki denge ile düzenlenir.

Son çalışmalarımızdan birinde, izole edilmiş insan kavernöz düz kas kesitlerinde Ang II'nin doz bağımlı kontraksiyonlar oluşturduğunu ve sağlıklı erkeklerde penisin rigid fazdan detümesans fazına geçtiğinde plazma Ang II seviyelerinin arttığını gösterdik. Bu verilerle penil detümesansın ayarlanmasında Ang II'nin fizyolojik bir değişiklik yarattığı sonucuna vardık. Erkek erektil bozukluğun (ED) patofizyolojisine sistemik ve/veya lokal Ang II sekresyon düzenindeki bozukluğun etkisini değerlendirmek için ED'li bir grup hastanın değişik penil durumlarda (flask, tümesans ve detümesans) sistemik ve kavernöz kandaki Ang II plazma seviyelerini karşılaştırarak inceledik.

Materyal ve Metod

Normal erektil fonksiyonlu 34 sağlıklı erişkin erkek (ort 26 yaş), 48 EDli hasta (ort 52 yaş). Ortalama ED süresi 78 aydı. 16 sigara içen (20/gün), 7 koroner arter hastası, 8 ateroskleroz, 17 HT, 9 DM, 13 nörolojik disfonksiyon, 6 respiratuar disfonksiyon, 4 alkol bağımlısı, 4 hipogonadizm, 36 psikolojik rahatsızlık, 3 MI.

Hastalar organik ve psikolojik sebepli olarak 2 gruba ayrıldı. Psikojenik hastalarda psiko-seksüel değerlendirmede anormal bulgular, nörolojik hastalık yok, testesteron seviyesi normal, 5-20 mikrogram PGE1 enjeksiyonu sonrası duplex sonografide patolojik bulgu yok.

Kan supine pozisyonda, kubital venden ve kavernöz cisimden alındı.

Sonuçlar

Sağlıklı erkeklerde kavernöz ve sistemik Ang II plazma seviyeleri

Kavernöz Ang II seviyeleri flask, tumesans ve rijid fazlarda farklı bulunmadı. Detümesans fazında Ang II seviyesinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi. Tüm ereksiyon durumlarında sistemik kandaki Ang II seviyeleri kavernöz cisimdeki seviyelerden anlamlı olarak düşük bulundu. Sistemik kanda Ang II değerleri sadece flask dönemde diğerlerinden farklıydı.

Seçilmemiş Hasta gruplarında sistemik ve kavernöz Ang II plazma seviyeleri

Peniste detümesans fazında ortalama Ang II seviyeleri seçilmemiş hasta gurubunda da (organik ve psikojenik) yüksek bulundu. Penisin diğer durumlarında kavernöz ve sistemik kan seviyelerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Penisin tüm durumlarında kavernöz cisim içerisindeki Ang II seviyeleri sistemik kandakilerden anlamlı olarak yüksekti. Değişik penisin tüm durumlarında sistemik kandaki seviyeler arasında anlamlı bir fark yoktu.

Organik ve psikojenik hastaların sistemik ve kavernöz Ang II seviyeleri

Bu grupta 18 psikojenik ve 30 organik ereksiyon bozukluğu olan hasta buluyordu. Sistemik ve kavernöz cisim içerisindeki ortalama Ang II seviyeleri değişik penis durumlarında, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen organik nedenli hastalarda psikojenik nedenli olanlara oranla yüksekti. Organik nedenli hastaların flask durumdaki kavernöz cisim içerisindeki Ang II seviyesi sağlıklı kişilerdekinden yüksekti. Detümesans fazında organik ve psikojenik nedenli hastalarda kavernöz cisim içi Ang II seviyelerinde anlamlı fark yoktu.

Tartışma

Endotelyal hücrelerden salınan nitrik oksit ve Ang II'nin arasındaki fizyolojik balansın vasküler ve kavernöz kasın tonusu üzerinde etkisi oldugu bildirilmiştir. Yapılan temel araştırma bulgularına göre sistemik ve lokal Ang II salınımı veya yıkımının erkekte ereksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada sağlıklı erkeklerde detümesansta sistemik ve kavernöz içi Ang II artışı dışında diğer penis durumlarında değişiklik yoktu. Bu artış organik ve psikojenik nedenli hasta gruplarında tümesans fazından flaska dönüş sırasında tespit edildi. Bu bulgu Ang II nin penisin ereksiyonu sonlandırmasında etkili olan bir madde olabileceğini göstermektedir. Organik ve psikojenik nedenli hastalarda detümesans fazında kavernöz içi Ang II arasında anlamlı fark olmaması belki peniste rijiditenin oluşmamasına bağlıdır.

Organik nedenli ereksiyon bozukluğu olan hastaların penisin flask halinde kavernöz içi Ang II'nin psikojenik nedenli hastalara ve sağlıklı kişilere oranla yüksek bulunması bunun erektil doku üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

ACE yalnız Ang I'i aktif metaboliti olan Ang II'ye dönüştürmekle kalmaz aynı zamanda dokudaki kinin bradikinin seviyesini yükseltir. Bradikinin reseptörleri insan erektil dokusunda gösterilmiş ve bu reseptörlerin aktivasyonu endotelyal hücrelerden nitrik oksit salınımını arttırdığı rapor edilmiştir. Bunlara ek olarak son çalışmalar izole kavernöz düz kas dokusunda adrenerjik aktivasyonun bradikinin etkisi ile azaldığını ve siklik adenosin monofosfat seviyesinin arttığını göstermiştir. Bu bulgular arteryel hipertansiyonun ACE inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistlerinin erektil fonksiyon üzerinde yan etkisinin olmadığını ancak beta-adrenerjik antagonist olan propranololün seksüel yaşantıyı negatif etkilediğinin açıklamaktadır.

Bu çalışma peniste tümesansın başlatılmasında Ang II'nin önemli olduğunu göstermiştir. Kavernöz içi Ang II seviyesinin sağlıklı erkeklerde ve hastalarda sistemik kan konsantrasyonundan yüksek bulunması insan erektil dokusunda parakrin salınımı hipotezini doğrulamaktadır. Organik ereksiyon bozukluğu olan hastalarda kavernöz içi Ang II seviyesi yüksekliği erkek erektil fonksiyon bozukluğu patofizyolojisinde önemli olabilir. ACE aktivitesinin inhibisyonu, Ang II oluşumunu azalttığından ve dokuda bradikinin seviyesini yükselttiğinden vasküler hastalıklarla beraber erektil bozukluğu olan hastalarda fayda sağlayabilir. Ayrıca ACE ihibitörleri ve Ang II reseptör antagonistleri erkeklerde ereksiyon bozukluğu ve libido azalmasına neden olmadan antihipertansif etki gösterirler.

Dr. M. Emre Bakırcıoğlu

Diabetik İtalyan erkeklerde erektil disfonksiyon insidansı

Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, Forti G, Santeusanio F, Viaggi S, Flori G, Velona T, Lavezzari M, ve Diade çalışma grubunun üyeleri
Padova, Parma, Messina, Firenze, Perugia ve Milano Üniversiteleri, İtalya

ÖZET

AMAÇ: Diabetik İtalyan erkeklerdeki erektil disfonksiyon insidansını değerlendirdik.

MATERYEL ve METOD: Bu çalışmada, erektil disfonksiyon başarılı seksüel performans için gerekli ereksiyonun sağlanamaması ve devam ettirilememesi olarak tanımlandı ve toplam 1010 diabetik erkek hastadaki 2.8 yıllık takip sonrasında erektil disfonksiyonun insidansının hesaplanması için bir prevalans çalışması yapıldı.

SONUÇLAR: Toplam 1010 hastanın 192 tanesinde (% 19) erektil disfonksiyon yakınması saptandı. Kabaca erektil disfonksiyon oranı 1000 insan/yıl başına 68 olarak saptandı (59 ile 77 arasında % 95 güvenilirlik intervali). Erektil disfonksiyon insidansı, ilerleyen yaşla arttı (19 ile 29 yaş arasına göre 70 ile 79 yaş arasında 10 kat daha fazla), diabetin süresi ile arttı (diabet hikayesi 5 yıldan az olana göre 11 yıl veya daha fazla olanda 1.6 kat daha fazla) ve kötüleşen metabolik kontrole göre artış saptandı (HgA1c düzeyi % 7.5'den az olana göre % 9'dan fazla olanda 1.7 kat daha fazla). Buna ek olarak, tip 2 diabetiklerde tip 1 diabetiklere göre daha yüksek oranda gözlendi (1000 insan/yıl başına 74'e karşı 45). Relatif risk ilişkili hastalıklara göre sırasıyla; bacakların obliteratif arteryel hastalığı için 1.75, iskemik kalp hastalığı için 2.02, renal hastalık için 1.97, otonomik nöropati için 1.16, sensitif ve motor nöropati için 1.86, diabetik ayak için 3.79 ve retinal hastalık için 1.52 olarak saptandı. 2.8 yıl sonra çalışmadaki çok değişkenli öngörülerden; hasta yaşı, diabetin süresi, renal hastalık ve hipertansiyon erektil disfonksiyonun en önemli öngörü parametreleri olarak belirlendi.

KARARLAR: Ortalama 2.8 yıllık takip sonrasında diabetik İtalyan erkeklerdeki erektil disfonksiyon insidansı 1000 insan/yıl başına 68 ile 'Massachusetts Male Aging Study'nin genel populasyondaki yapmış olduğu oranın 2 katı olarak saptandı. Bu insidans bilgisi, diabetik erkeklerde erektil disfonksiyonun önlenmesine yönelik koruyucu ve tedavi edici çabaların alınmasına yönelik spesifik önlemleri arttırmalıdır.

Dansite gradyen santrifüjü önce ve sonrasında seminal parametreler ve sperm DNA hasarı arasındaki ilişki ve yardımlı üreme üzerindeki etkileri

Hum Rep. 2001

Giriş

Düşük semen kalitesi subfertil çiftler için en önemli sorunlardan biridir. Klasik semen analizi dikkatli yapıldığında birçok yararlı bilgi vermesine rağmen, yardımlı üreme tekniklerinin gelişmesiyle daha ayrıntılı semen analizlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu analizlerde sadece fertilizasyon şansı değil, hangi yardımlı üreme tekniğinin uygun olduğu da araştırılmalıdır.

Sperm nükleer bütünlüğünün rutin olarak incelenmesi gerektiği konusundaki kanıtlar gittikçe artmaktadır. Zayıf kromatin paketinin Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) de embryo anomalisiyle (Sakkas ve ark. 1996), IVF ve ICSI de düşük fertilizasyon oranlarıyla (Esterhuizen ve ark. 2000) ve yüksek embryo kayıp oranlarıyla (Evenson ve ark. 1999) korele olduğu gösterilmiştir. Sperm donörlerinin nükleer DNA hasar düzeylerinin infertil bireylerinkinden daha düşük olduğu bulunmuştur (Irvine ve ark. 2000).

Dansite gradyen santrifüjü ile hazırlanmasından sonra sperm DNA/kromatin bütünlüğünün arttığı birçok yazar tarafından gösterilmiştir (Colleu ve ark. 1996, Golan ve ark. 1997, Larson ve ark. 1999).

Materyal ve Metod

Yaşları 26-50 arasında değişen (ort: 36y), toplam 140 hastadan sperm örnekleri alındı ve World Health Organization (WHO) kriterlerine göre analizleri yapıldı. Bütün hastalar minimum 1 yıllık infertilite süresine sahipti. Ciddi hastalık geçirmiş veya infertilite nedeniyle ilaç kullanmış hastalar çalışmaya alınmadı.

Yardımlı üreme için, sperm hazırlanması sürekli olmayan dansite gradyen santrifüjü yöntemiyle yapıldı. Hazırlanmış ve ham semenden 3'er adet smear hazırlandı.

Daha önce gösterildi ki; Chromomycin A3 (CMA3) florokrom spermatozoa daki kromatin paketlenme kalitesini ve protamin yetmezliğini indirekt olarak değerlendirmede yararlı bir yöntemdir.

CMA3 nukleusdaki büyük patolojileri gösterirken, diğer bir teknik olan nick translation (NT) DNA'nın kendisindeki hasarı gösterir. NT Manicardi'nin anlattığı usule uygun olarak yapıldı (Manicardi ve ark. 1995).

CMA3 boyaması için hazırlanan preparatlar, 20 dakika 100 mikrolitre CMA3 solusyonuyla muamele edildi, tampon solusyonuyla yıkandı, kurutuldu ve 1:1 PBS-gliserol karışımıyla tespit edildi. Hemen bütün hastalarda operator kör çalışarak en az 500 adet spermatozoayı inceledi. NT ve CMA3 boyamaları hep yada hiç tekniğine göre Zeiss Axioplan kullanılarak değerlendirildi.

Sperm hazırlanması ve IVF, IVF 500 ortamında yapıldı. Fertilizasyon gerçekleştikten sonra embryolar transfer edilene kadar IVF ortamında 2-3 gün süreyle bekletildi. Stimülasyon ve luteal destek standart yönteme göre yapıldı (Sharif ve ark. 1995). Gebelik 6-7. haftalarda ultrason altında fetal kalp atımının gösterilmesiyle değerlendirildi.

Semen parametreleri, ve DNA hasarı normospermik, oligospermik ve teratospermik bireylerde değerlendirildi ve non parametrik Mann-Whitney testi kullanılarak sonuçlar karşılaştırıldı. Semen parametreleri, CMA3 ve NT'nin fertilizasyon üzerindeki etkileri lojistik regresyon kullanılarak değerlendirildi.

Sonuçlar

140 örnekte sperm hazırlanması öncesi ve sonrasında ki değerler elde edildi. PureSperm hazırlanması semen profilinde anlamlı derecede değişikliğe yol açtı. CMA3 ve NT değerleri (% 43 ve % 9 sırasıyla) hazırlandıktan sonra anlamlı düzeyde düşük idi (% 28 ve % 2) ($p<0001$). Oysa normal formda bu değerler anlamlı derecede yüksekti (% 13 ve % 18). Sperm hazırlanmasından sonra normal formların oranı, NT ve CMA3 gruplarının her ikisinde % 100'ün üzerinde artmıştı.

Daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi, NT ve CMA3 ile sperm konsantrasyonu arasında negatif korelasyon, birbirleriyle pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0.0001$) (Manicardi ve ark. 1995, Irvine ve ark. 2000). Hazırlanmamış sperm örneklerinde NT ile en güçlü korelasyon sperm konsantrasyonu, motilite ve normal formların oranı arasındaydı. Fakat sperm hazırlandıktan sonraki değerler arasında böyle bir korelasyon yoktu. Ayrıca yaş ve seminal parametre arasında da ilişki yoktu. Normospermik bireylerin NT ve CMA3 değerleri oligospermik gruptan anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Yine teratospermik grupla karşılaştırıldığında yine anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$).

Semen parametreleri ile fertilizasyon ve gebelik oranlarını karşılaştırmak için, hazırlanmış ve hazırlanmamış sperm örnekleri değerlendirildi. Fertilizasyon oranları ile direkt korele olan tek değişken morfolojik zenginleşme indeksi (morphological enrichment index) idi (hazırlanmış spermlerin normal morfoloji oranı/ hazırlanmamış spermlerin normal morfoloji oranı). Benzer hesaplamalar NT ve CMA3 için yapıldığında fertilizasyon oranlarıyla korelasyon bulunmadı. NT, CMA3 ve normal formlar arasında da 2-3. gündeki embryo skorları açısından fark bulunmadı. Hamilelik elde edilebilen ve edilemeyen gruplar arasındaki tek fark hazırlanmış örneklerdeki DNA hasarlı sperm oranlarıydı.

Tartışma

Sperm populasyonunun heterojen olması semen parametrelerinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu parametrelerin fertilizasyon, embryo gelişmesi ve gebelik oranları üzerindeki etkilerini değerlendirmek, kadın faktörü gibi başka faktörlerde devreye girdiği için son derece güçtür.

Bu çalışmada NT ile değerlendirilen sperm nükleer bütünlüğü ile sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji arasında belirgin ilişki vardır.

Normospermikler, oligospermik ve teratospermiklerle kıyaslandığında daha düşük DNA hasarı ve CMA3 pozitifliğine sahiptirler. Irvine ve ark (Irvine et al., 2000) yaptığı çalışmada sperm sayısıyla benzer ilişkiyi "comet" yöntemiyle göstermiş ancak NT yöntemiyle böyle bir ilişkiyi anlamlı olarak ortaya koyamamışlardır. Biz bu çalışmada belki de sahip olduğumuz yüksek hasta sayısı saycsinde bu ilişkiyi anlamlı olarak ortaya koyabildik. Irvine ve arkadaşları ayrıca DNA hasarı ve morfoloji arasında da anlamlı ilişki bulmamasına rağmen bizim çalışmada teratospermik (normal form<% 15) hastalarda artmış DNA hasarı tespit edildi. Eşik değer % 4 olarak alınırsa CMA3 ile aradaki ilişki çok daha anlamlıdır.

Biz morfolojik olarak normal görünse bile spermlerin DNA hasarına sahip olabileceğini, bunu CMA3 ve NT yöntemleriyle gösterilebileceğini ve bu hasarlı spermlerin relatif oranlarının hastanın fertilite şansını gösterebileceği sonucunu çıkardık. Bu DNA hasarı ısı veya reaktif oksijen radikallerine bağlı olarak oluşabilir.

Daha önce bazı çalışmalarda da Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA) ile sperm DNA bütünlüğü ile doğal veya yardımlı üreme arasında anlamlı ilişki olduğu ortaya konmuştu (Evenson et al., 1999, Spano et al., 2000).

Bu çalışma göstermiştir ki; basit dansite gradyen santrifüjü yöntemiyle sperm hazırlandığında, hem morfolojik olarak düzgün hem de nükleer bütünlüğü olan spermlerin oranı artmaktadır. Bu düzelme fertilizasyon oranlarıyla koreledir ve belki de daha önemlisi gebelik elde edilen grupta NT değerleri anlamlı olarak düşüktür. NT sonuçları daha önce SCSA ile elde edilen sonuçları desteklemektedir.

Muhtemelen morfolojik sperm parametreleri fertilizasyon için önemliyken, DNA bütünlüğü gebeliği elde etme ve sürdürmede önem kazanmaktadır. Biz bu çalışmada gösterdik ki, klasik semen parametrelerinin yanısıra, sperm nükleer bütünlüğünün değerlendirilmesi örneğin kalitesini arttırmamıza yol açacaktır. Ancak bu çalışmanın NT veya benzer yöntemlerle ve daha büyük gruplara uygulanması daha kesin sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır.

Op. Dr. Metin Öztürk
Doç. Dr. M. İhsan Karaman
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Retrpopubik prostatektomi sırasında iki taraflı sinir yaması: uzun süreli izlem

Kim ED, Nath R, Slawin KM, Kadmon D, Miles BJ and Scardino PT
University of Tennessee Medical Center, Knoxville, Tennessee, ABD
Urology 2001; 58(6):983-7

Radikal retropubik prostatektomi (RRP) sırasında rezeke edilen kavernöz sinirlerin yerine sural sinir yamasının erken sonuçları 1999 yılında Scardino ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. İlk 12 olgunun % 33'ünde koitus için yeterli spontan ereksiyon, % 42'sinde parsiyel ereksiyon ve % 50'sinde de sildenafil etkinliği rapor edilmişti. Bu makalede daha büyük bir seride en az bir yıl izlemi olan olguların sonuçları tartışılmıştır.

Olgular ve Yöntem: Klinik olarak lokalize prostat kanserli ve koitus için yeterli spontan ereksiyonu olan, neoadjuvan ve adjuvan hormonal tedavi veya radyoterapi almamış, peyroni hastalığı, periferik nöropatisi ve ciddi psikiyatrik hastalığı olmayan 40 ile 70 (ortalama 58) yaş arasındaki 28 olguya RRP ve bilateral nörovasküler band (BNVB) eksizyonu yapıldıktan hemen sonra iki taraflı sural sinir yaması uygulanmıştır. Bilateral kavernöz sinir liflerine uç-uca anastomoz edilen sural sinir yama uzunluğu 5-6.5 cm arasındadır. Kontrol grubu olarak preoperatif koitus için yeterli spontan ereksiyonu olan ve lokalize prostat kanseri için RRP ve BNVB ekzisyonu yapılan ancak sural sinir yaması yapılmayan 20 olgu alınmıştır. İzleme süresi en az 12 ay olan olgular çalışmaya katılmıştır. Bütün olgular preoperatif ve postoperatif 6. aylık aralıklarla erektil işlevleri uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) ve görsel değerlendirme skalası (visual assessment scale=VAS) ile değerlendirilmiştir. Olgular tıbbi yardımsız koitus yapabiliyorsa grup 1, parsiyel ereksiyonu varsa grup 2 ve minimal veya hiç sertleşme yoksa grup 3 olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca olguların eşleri de ereksiyon kalitesi ve koitus sıklığını içeren bir anket doldurmuşlar.

Bulgular: Bilateral sural sinir yaması uygulanan olgulardan 23'ü çalışmaya alınmış ve bu olguların ortalama izleme süresi 23 (12-36) ay bulunmuştur. Olguların 6'sında (% 26) tıbbi yardımsız koitus yapabilen ereksiyon (grup 1), 6 (% 26) sında parsiyel (% 40-% 60) ereksiyon (grup 2) olurken, 11'inde (% 48) hiç ereksiyon olmamıştır. Sildenafil ile sağlanan potans ise 10 (% 43) olguda saptanmıştır. Postoperatif ilk 5 ayda ereksiyonda belirgin bir düzelme saptanamamışken, 8-12 aylar arasında yavaş ve 12-18 aylar arasında hızlanmış bir düzelme bulunmuştur. 18-24 aylar arasında ise düzelme hızı minimaldir. Kontrol grubunda ise ereksiyonda düzelme saptanmamıştır. Cerrahi morbidite açısından sural sinir yaması yapılan grupta kan kaybı kontrol grubuna göre fazla bulunmuş, olguların kansere ait kontrollerinde fark bulunmamıştır.

Sonuç: Palpabıl veya biyopside yüksek volümlü tümörü nedeniyle iki taraflı nörovasküler band ekzisyonu gereken lokalize prostat kanserli genç olgularda RRP+BNVB ekzisyonu ve sural sinir yaması spontan ereksiyonu koruyabilir. Operasyondan sonra ereksiyondaki düzelme ve sildenafil'e yanıt kavernöz sinir rejenerasyonuna bağlı olarak 18. ayda maksimum olmaktadır.

Türkçe Çeviri:
Doç. Dr. Ramazan Aşcı
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

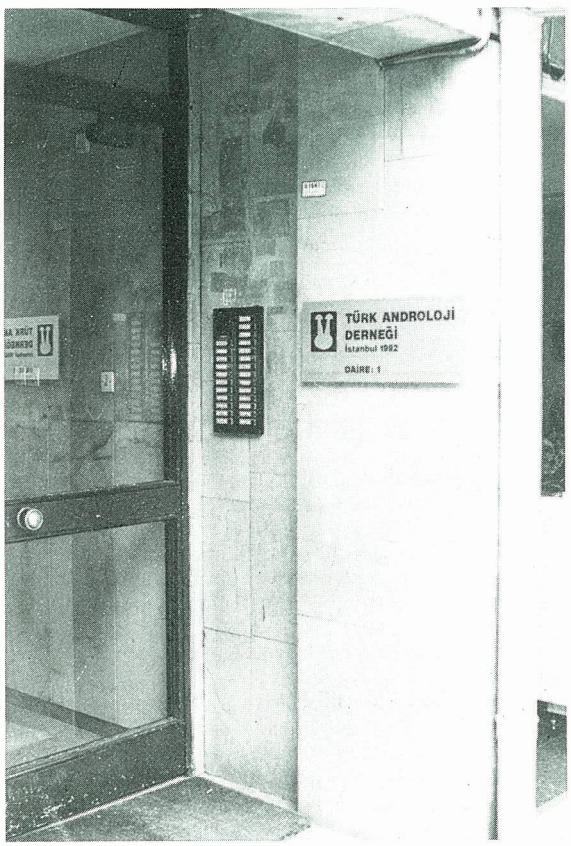
Androloji Derneği...

İstanbul'da 1992'de kurulan Türk Androloji Derneği, üyelerinin katkısı ile hızla kurumsallaşmaktadır. Gerek yurt içi gerek yurt dışı kongrelerden elde edilen gelirler ile Haziran 2001 tarihinde **Cemil Arslan Güder Sk. İdil Ap. B Blok D.1 Gayrettepe-İstanbul** adresinde dernek merkezi olarak kullanılmak amacıyla 65 milyar bedel karşılığında bir daire satın alındı. Şubat 2002'de Mimar Hülya Odabaşıoğlu ile anlaşılarak 1 ay içinde onarım ve döşeme işlemleri tamamlanarak faaliyete başlandı.

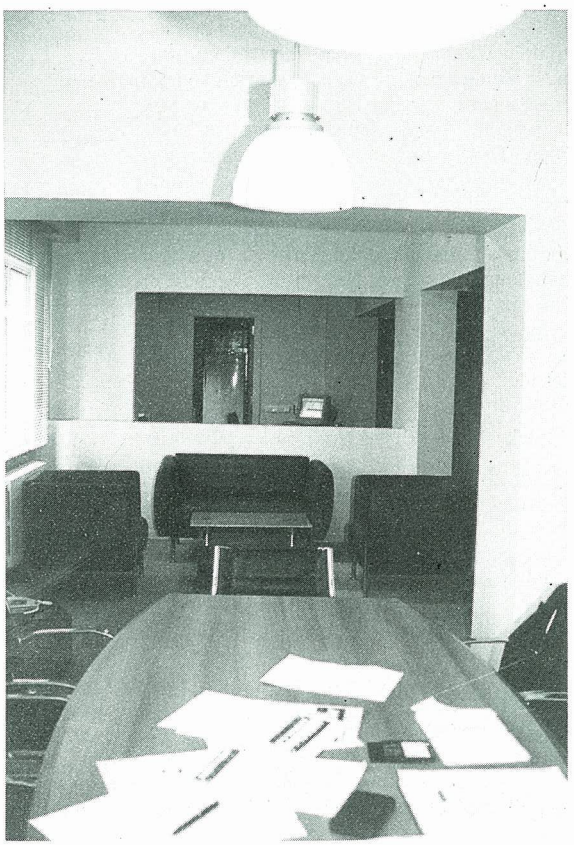
Bilgisayar, faks, fotokopi makinası vb. gereksinimler tamamlanarak derneğin üyeleri ile irtibat kurabileceği bir merkez haline getirildi. Bu amaçla, mesai saatleri ve Cumartesi günleri dernekte görevli olacak bir sekreterya oluşturuldu.

Derneğin bilimsel alt yapısının sağlanması ve üyelerin bu alt yapıdan yararlanabilmeleri için, Human Reproduction, International Journal of Impotence Research, Journal of Andrology, International Journal of Andrology, Journal of Sexual Marital Therapy, Fertility and Sterility ve Urology Clinics of North America dergileri için abonelik işlemleri başlatıldı. İnternet erişim ağı sağlandı.

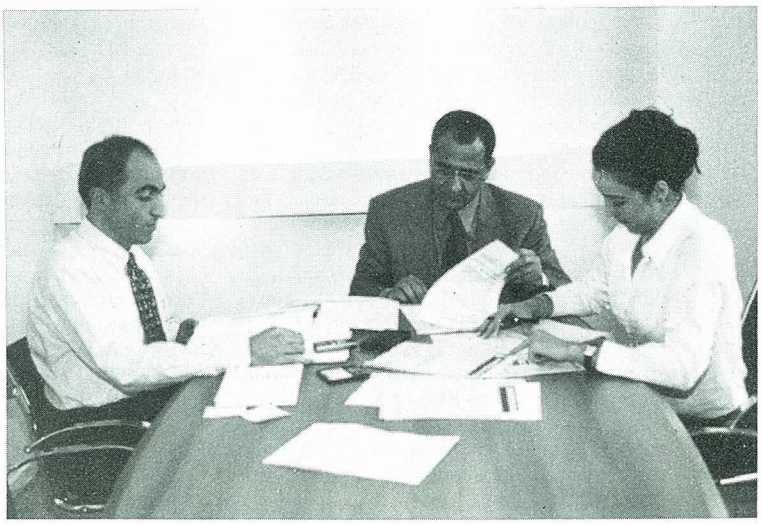
Yeni kurulan bu merkez ve sekreterya aracılığıyla üyelerimizle daha yakın iletişim içinde olabileceğimizi umuyoruz.



Dernek girişi.



Dernek sekreteryasından bir görünüm.



Androloji Bülteni'nin hazırlıkları sırasında...

Pelvik ablasyon cerrahisi sonrasında seksüel fonksiyon bozuklukları

Hem kadın hem erkekde pelvik ablatif cerrahiler çok çeşitlilik göstermektedir (Tablo 1). Bu cerrahi girişimler sonrasında yapılan çalışmalarda, bireylerin yaşam kalitesini en çok etkileyen faktör cinsel işlevlerinde olan değişikliklerdir. Özellikle onkolojik cerrahiler öncesinde hem doktorun hem de hastanın açısından ana amaç hayatın kurtarılması olduğundan, ne yazık ki cerrahi sonrası oluşabilecek seksüel işlev bozuklukları pek tartışılmaz. Ancak, sanırım hepimizin hayatında *"Doktor Bey, ben bu ameliyattan sonra böyle olacağını bilseydim, ameliyat olmazdım"* cümlesini duyduğumuz pek çok olay olmuştur. İşte bu kargaşanın ortadan kaldırılabilmesi için biz doktorların da ameliyat sonrasında hastaları nelerin bekleyebileceğini bilmemiz ve bunları hastalara anlayabilecekleri bir dille aktarmamız gerekmektedir. Bu yazıda, pelvik ablatif cerrahi sonrasında hastaların hayat kalitelerini ciddi bir şekilde etkileyebilen seksüel fonksiyon bozukluklarını başlıklar halinde ele almaya çalışacağız.

Tablo 1. Hem kadın hem de erkeklerdeki çeşitli pelvik cerrahiler.

Erkeklerde Pelvik Cerrahiler	Kadınlarda Pelvik Cerrahiler
Radikal prostatektomi	Sreviks kanseri ameliyatları
Radikal sistoprostatektomi	Uterin kanser ameliyatları
Açık prostatektomi	Ooferektomi
Rektum kanseri cerrahisi	Benign nedenli histerektomi
	Sectio
	İnkontinans cerrahisi

Tablo 2. Pelvik cerrahiler sonrasında görülen cinsel işlev bozuklukları.

Hem kadın hem erkeklerde görülen cinsel işlev bozuklukları	Erkeklerde görülen cinsel işlev bozuklukları	Kadınlarda görülen işlev bozuklukları
Cinsel isteksizlik	Ereksiyon kaybı	Uyarılma bozuklukları
Vücut imajındaki değişiklikler	Ejakülasyon bozuklukları	Disparonia
		Vajinal kanama
		Hormonal bozukluklar

Pelvik ablatif cerrahiler sonrasında oluşabilecek değişikliklerin bir kısmı hem erkek hem de kadında benzer şekilde ortaya çıkabilirken bazıları da cinse özgü özellikler taşıyabilmektedir (Tablo 2). Kısaca iki cinste de ortak olarak karşılaşılan değişikliklerden başlayarak, konuyu ele almaya çalışacağız.

Cinsel isteksizlik

Pelvik cerrahiler sonrasında cinsel isteksizlik sık karşılaşılan ve her iki cinsiyette de görülen bir cinsel işlev bozukluğudur. Etyolojide organik nedenlerin yanısıra ciddi piskolojik etkenler de rol oynayabilir. Özellikle onkolojik pelvik cerrahiler sonrasında bireylerin ameliyat sonrasında bir adaptasyon süreçleri vardır. Bu süreç içerisinde kişiler performans anksiyetesi, depresyon gibi psikolojik destek tedavisi gerektiren bazı şikayetler taşırlar. Bu şikayetlerle baş etme cinsel isteksizliği büyük ölçüde faydalı olabilir. Cinsel partnerin konuya yaklaşımı, tedavi başarısını direk etkileyen bir unsurdur. Tabii ki organik olarak ortaya çıkan bozukluklara bağlı olan başarısız cinsel deneyim, ağrı hissi gibi faktörlerin de ortadan kaldırılması gereklidir.

Kadınlarda aynı zamanda overleri içeren pelvik ablatif cerrahiler sonrasında hormonal nedenli cinsel istek azalması da görülebilir. Bu durumda hormon replasman tedavileri cinsel istek üzerine olumlu etkilerinden faydalanılabilir.

Operasyon öncesi hem hastanın hem de cinsel partnerinin bilgilendirilmesi aşamasında açık olarak tüm beklenilmesi gerekenler ve bunların ameliyat sonrası tedavi seçeneklerinin anlatılması ameliyat sonrasındaki cinsel isteksizliğin giderilmesindeki belki de en önemli basamağı oluşturmaktadır.

Vücut imajındaki değişiklikler

Pelvik cerrahiler, özellikle de ostomi taşınmasını gerektirenler, hastaların kendi vücutlarını algılamalarında değişiklikler yaratır. Organik olarak, sinir ve damar hasarları neden ile oluşan seksüel disfonksiyona, bir de hastaların kendi vücutlarını algılamalarındaki değişiklikler eklendiğinde hastaların yaşam kalitesinin ciddi derecede azalması söz konusu olur.

İnsanlarda vücut algılanması kültürel bazı özelliklere bağlıdır. Örneğin, mayo ile denize girme isteğinde olan birisinin taşıdığı torbadan dolayı yaşadığı rahatsızlık böyle bir kaygısı olmayan bireylere göre çok daha fazla olabilir. Bu durum özellikle, üriner diversiyonların seçiminde önem kazanmaktadır. Sürvi açısından birbirlerine anlamlı bir üstünlükleri olmayan "neobladder" ile "konduit" tarzı diversiyonların hangisinin hasta için en uygun olduğuna karar verirken hastalarla birlikte tartışarak karar vermek gerekir.

Postoperatif dönemde cinsel açıdan çekiciliğini kaybettiğini düşünen bireylerde cinsel isteksizlik doğal olarak daha çok ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda özellikle hastaların şikayet ettikleri stomalara bağlı idrar veya feçes kaçağının engellenmesi, koku konusunda bulunulacak öneriler ve torbaya hem partner hem de hastanın adaptasyonunun sağlanması cinsel sorunların azaltılmasında fayda sağlayabilir.

Benzer cerrahiler geçirmiş bireylerden oluşan destek ve dayanışma grupları, hastalara cinsel konularda da bilgi verebilen (örneğin seksüel birleşmede önerilmesi gereken pozisyonlar gibi) stoma hemşireliği kurumlarının oluşturulması tedavi açısından önem taşımaktadır.

Erkekte Ereksiyon Kaybı

Erkeklerdeki pelvik cerrahiler sonrasında yaşam kalitesinin en fazla etkileyen faktör olarak erektil disfonksiyon bu konudaki yayınların hepsinde ön plana çıkmaktadır. Günümüzde pelvik anatominin ve özellikle de damar-sinir ağının iyi tanımlanması ile cerrahi tekniklerde yapılan değişiklikler ereksiyonun korunması konusunda büyük adımları birlikte getirmiştir. Ancak bu gelişmelere rağmen, geniş serilerde pelvik cerrahiler sonrasında ED oranı % 38-88.5 arasında değişmektedir.

Sinir koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda bile % 38-65 arasında değişmektedir. Bunun nedenleri, sinir hasarının yansıra zaten var olan sınırdaki damar patolojilerinin de overt hale gelmesi veya cerrahi sırasında çok yönlü travmanın olması ile açıklanabilir.

Pelvik cerrahiler sonrasında, hastanı potensinin korunmasında etkili olan başlıca üç faktör olarak: Hastanın yaşı, ameliyat öncesinde erektil kapasite ve sinir korunma derecesi bildirilmiştir.

Pelvik cerrahilerde sinir hasarının önlenmesinde anatomik sinir koruyucu cerrahiler yanısıra, hasarlanan sinirlerin restorasyonuna yönelik yeni teknikler de ileri sürülmektedir (sural sinir repozisyonu gibi...). Ancak bu

konudaki çalışmalar henüz yeterli verileri verecek sayı ve deneyime ulaşmamıştır. Hem sinir koruyucu hem de sinir restorasyonuna yönelik cerrahilerde esas sorun sinirlerin ortaya konulabilmesindedir. Bu konuda da, teknik bazı gelişmeler yapılmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanı ve ticari olarak da bulunanı Cavermap adı verilen bir sinir uyarma sistemidir. Pelvik bölgedeki sinirleri uyararak erektil cevaba neden olan sinirlerin izole edilmesini ve diseksiyonunu sağlar. Bu aletin duyarlılığı % 88 iken ne yazık ki özgüllüğü ancak % 54 civarında bildirilmiştir.

Erektil disfonksiyon şikayeti ile başvuran hastalarda, uygulanacak tedaviye karar verirken, hastanın primer hastalığının, tedavi seçeneklerinin, hasta yaş ve beklentisinin, partner beklentisinin ne olduğunun ciddi bir şekilde irdelenmesi gerekmektedir. Sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda oral tedaviler ilk seçenek olarak sunulabilirken, sinir koruyucu cerrahi yapılmamış olanlarda, hatta tek taraflı sinir koruyucu yapılanlar da bile oral tedavilerden pek başarı beklenmemelidir. Diğer tedavi seçenekleri arasında en yaygın kullanılanlar, enjeksiyon tedavileri ve penil protez implantasyonudur. Son derecede etkin ve başarı ile uygulanabilen bu tedavi yöntemleri hasta-partner-doktor üçgeninde birlite verilebilecek bir karardır.

Ereksiyonun geri kazanılabileceği düşünülen olgularda (sinir koruyucu cerrahiler sonrasında), korporal düz kasların korunabilmesi amacı ile oksijenlenmenin sağlanması önemlidir. Bu amaçla hastalara vakum cihazı, çeşitli topikal vazoaktif ajan tedavileri (MUSE veya topikal PGE1) veya enjeksiyon tedavisi önerilebilir. Tüm tedavi seçeneğinin de amacı tam ereksiyon elde etme olmasa da maksimum arteryel kan akımının korpus kavernozumlara ulaşmasını sağlamaktır. Vakum cihazı sonda alınmasından hemen sonra uygulanmaya başlayabilir ve genellikle hastalara penis köküne bant takmamaları önerilir. Enjeksiyon tedavisinin ne zaman başlanması gerektiği konusunda çeşitli tartışmalar olmakla beraber bu tedavinin de mümkün olan en erken zamanda başlanması amacına hizmet eder. Enjeksiyon uygulaması sadece koruyucu değil aynı zamanda hastaların seksüel ilişkiye girebilmelerini sağlayabileceğinden hastaların kendilerine güvenini arttırarak psikolojik açıdan da faydalı olabilir. Sinir korunmasında rağmen erken dönemde ereksiyon kapasitesini tam kazanmamış hastalarda en az 6 ay süre ile definitif tedavi seçeneklerine geçilmeden beklenmesi konusunda çeşitli görüşler ileri sürülmektedir. Spontan ve doğal ereksiyonun kazanılması tabi ki en doğru seçenek olmasına rağmen biraz önce belirttiğimiz gibi ereksiyon mekanizması için son derecede önemli olan korporal düz kasların korunması ilk basamak olmalıdır.

Erkekte ejakülasyon Bozuklukları

Yine erkekte sıklıkla karşılaşılan cinsel işlev bozukluklarından birisidir. Özellikle, prostat dokusunu içeren pelvik cerrahiler sonrasında ortaya çıkar. Aynı şekilde otonomik sinir liflerinin korunmadığı rektal cerrahiler de benzer sonuçlara yol açabilir. İster onkolojik nedenli ister bengin nedenli prostatik cerrahiler sırasında hastaların ejakülasyon sorunları ile ilgili yeterli bilgilendirmenin yapılması postoperatif dönemde hasta-doktor ilişkileri açısından önem taşımaktadır.

Kuru ejakülasyon psikolojik olarak bazı hastalarda, yetersizlik duygusu oluşturabileceği gibi bazı durumlarda sekonder infertilite nedeni de olabilir. Birçok hasta kuru ejakülasyonu normal olarak kabul etmesine karşın, sekonder infertilite olguları hem doktor hem de hasta açısından tedavi edilmesi gereken ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Mesane boynunun kasılmasına yönelik medikal tedavilerden hastalar ancak kısıtlı fayda görmekte olup, esas olarak tedavi seçeneklerinde yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması önerilmektedir. Yardımcı üreme tekniklerinde sperm normal ejakülasyon sonrası mesaneden elde edilebileceği gibi, ejakülasyon olmadan perkütan epididimal aspirasyon veya tüm bunların başarısız olduğu durumlarda da testisin kendisinden elde edilir. Bu tedavilerin tabidir ki eşin de stimülasyonu ile beraber bir ekip tarafından üstlenilmesi gerekmektedir.

Kadında Uyarılma Bozuklukları

Başlıca vajinal ve klitoral kanlanmanın azalması, travmatik sinir hasarı gibi organik nedenler ve psikolojik etmenler rol oynar. Hastanın tek başına değil, partner ile birlikte tedavisi, uyarılmanın arttırılıp daha etkin hale getirilmesinde daha başarılı sonuçların elde edilmesini sağlamaktadır. Burada tedavi hem seks terapisi hem de vajinal, klitoral kanlanmanın arttırılmasına yönelik vazoaktif ajan tedavisi ile yapılabilir. Vajinal ve klitoral kan akımının arttırılması ile duysal sinir oranlarında ve dolayısı ile uyarılabilme oranlarında artış sağlanabileceği gösterilmiştir. Yine bunlara ek olarak eğer primer cerrahinin nedeni olan patoloji açısından bir kontrendikasyon yoksa hormon replasman tedavileri de vajinal kanlanmanın artırılmasında etkin bir tedavi seçeneğidir.

İlginç olarak endometriosis gibi kronik pelvik ağrı ve disparoni yapan veya veziko-vajinal fistül gibi ciddi cinsel çekiciliği azaltan durumlarda pelvik cerrahi sonrasında hastalarda uyarılmada artma olabildiği bildirilmiştir. Burada operasyonun etkisine rağmen şikayetler azalabilmektedir. Destek tedavisi ile iyi bir adaptasyon süresi geçiren hastalarda uyarılma bozukluklarının tedavisi başarı ile yapılabilmektedir.

Disparoni (ağrılı cinsel birleşme) ve Vajinal Kanama

Kadınlarda pelvik cerrahiler sonrasında en sık karşılaşılan bozukluklardır. Pelvik veya vajinal cerrahiler sonrasında kadınlarda hem hastanın hissettiği hem de anatomik olarak gösterilebilen introitus değişiklikleri oluşmaktadır. Vajinal boşluk (vault) genellikle daralmakta ve vajinal kanal kısalmaktadır. Özellikle hormonal eksiklik ile beraber olan durumlarda bu daha bariz hale gelebilmektedir. Kısa ve dar olan vajinal vault seksüel birleşme sırasında kadınlarda ağrı hissinin duyulmasına neden olmaktadır.

Bu anatomik bozukluğun ortadan kaldırılmasında doku koruyucu cerrahilerin tercih edilmesi söz konusudur. Örneğin, servikal kanserlerde total ekstirpasyon yerine konizasyon yönteminin hastanın survisi açısından anlamlı bir fark yapmazken, seksüel performansını iyileştirebileceği bildirilmiştir.

Buna karşı vajinal yolla yapılan antistress inkontinans cerrahileri sonrasında ağrılı seksüel birleşmenin abdominal girişimlere göre daha sık olarak görüldüğü de bildirilmiştir.

Tedavi aşamasında, hastalara yine vajinal duvarların elastikiyetlerinin sağlanması için hormon replasman tedavileri, topikal vazoaktif ajan (topikal nitrogliserin,vs..) uygulamaları önerilebilirken partner ile beraber uygulanabilecek dilatasyon ve gevşeme egzersizleri (seks terapisi), çeşitli kayganlaştırıcıların kullanılması ağrının azaltılmasında etkin tedavilerdir.

Kadınlarda Hormonal Bozukluklar

Overlerin alınması ile karşımıza çıkar. Overlerin alınması birçok karmaşık olayı tetikler. Bunların sonucunda hastalarda disparoni, vajen duvarında incelme ve kanamaya eğilim, lubrikasyonda azalma, uyarılma bozuklukları, ileri dönemlerde introitusun daralması ve kısalması ve osteoporoz (fiziksel olarak kişinin kısıtlanmasına yol açmaktadır).

Tedavide önerilen iki yaklaşımdan birincisi, daha baştan tam rezeksiyon yerine hastalarda hormonal dengeyi koruyabilecek kadar over dokusunun bırakılmasıdır (parsiyel rezeksiyon). Hastada altta yatan patolojiye göre karar cerrah tarafından verilmelidir. İkinci yöntem ise, eğer tam rezeksiyon gerekiyorsa hormon replasman tedavileridir (HRT). Hormon replasman tedavisi önerilirken hastaların hayat beklentileri ve yaşam kalitelerinde olabilecek değişikliklerin hasta açısından önemi göz önünde tutulmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, rutin olarak HRT alanlarda kardiak riskin azalmadığı gösterilmiştir. Sürekli, intermittant veya topikal hormonal tedaviler hastaya göre karar verilmesi gereken tedavi seçenekleridir.

Burada kısaca özetlenmeye çalışıldığı gibi, pelvik cerrahiler sonrasında hem kadın hem de erkekte ciddi cinsel işlev bozuklukları görülmektedir ve bu bozukluklar hastaların ameliyat sonrasında yaşam kalitelerini etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Bu nedenle, tüm pelvik cerrahiler sonrasında hastalarla ve partnerleri ile operasyon sonrası beklenmesi gereken durumlar, bunların süreci ve tedavi seçenekleri mutlaka tüm hastalarla tartışılmalı ve tedavi aşamasında da hastanın birincil doktorunun yanında bu konuda destek ve tedaviyi yönlendirebilecek ekibin bulunması gerekmektedir.

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

ARILAR VE KUŞLAR

Kadın kocasına:
- Bizim oğlan büyüdü artık. Ona bazı şeyleri anlatmalısın. Bu senin görevin.
- Yahu, ben nasıl anlatayım, utanırım.
- Kolayı var, bu işin arılar ve kuşlarda da aynı olduğunu söylersin.
Adam, oğlunu yanına çağırır ve anlatmaya başlar:
- Bak oğlum, geçenlerde annenle kavga etmiştim ya. Annen eşyalarını toplayıp annesine gitmişti.
- Evet baba, hatırladım.
Bana devam eder:
- O gün bu olayı kutlamak için seninle birlikte gece kulübüne gittik. İçerken iki bayanla tanıştık. İşi ilerlettik.
- Evet baba, hatırladım.
- Sonra bayanları kulüpten çıkartıp bir otele götürdük. Sen seninkini, ben benimkini alıp odalarımıza çekildik.
- Evet baba, hatırladım.
- Hah, işte bu iş arılarda ve kuşlarda da böyledir.

* * *

ÇARE YOK

Vaktin birinde bir doktorun yolu bir köye düşmüş... Bakmış köylüler dertli bir şekilde oturmuş düşünüyorlar, merak edip sormuş:
- "Ne var? Nedir derdiniz?"
- "Genç bir kadın var... Çok hasta... Ölüyor.."
Doktor:
- "Bir de ben bakayım" demiş.
Alıp doktoru genç kadının evine götürmüşler. Doktor hastanın odasına girmiş. Herkesi dışarı çıkarmış. Genç kadını muayene etmiş. Kadının hastalığı basit bir soğukalgınlığı. Ancak ateşi çok yükseldiği için baygın halde kendinde değil... Doktor hemen bir iğne yapmış. O sırada kadının bacakları açılmış. Güzel de bir kadın... Doktor dayanamayıp kadının koynuna girivermiş. Ama o sırada köylüler, pencereden doktoru seyrediyorlarmış. Bir süre sonra doktor kadının odasından çıkmış.
- "Yarın sabaha iyileşir." diye de köylüleri telkinde bulunmuş.
Gerçekten kadın ertesi sabah iyileşmiş. Doktor da birkaç gün sonra köyden ayrılmış.
Aradan bir yıl geçmiş doktorun yolu yine aynı köye düşmüş. Bakmış köylüler yine çok dertli.
- "Ne oldu? Ne var?"
- "Bizim ağanın karısı çok hasta ölüyor."
Doktor hemen "Bir de ben bakayım" demiş. Köylüler umutsuzca başlarını sallamışlar. "Hiç zahmet etme doktor bey, bütün köyün erkeklerine ağa emir verdi. Hepimiz sıra ile senin yöntemlerini uyguladık, ama nafile iyileşmiyor."

* * *

TEMEL HAMİLE

Midesi ağrıyan Temel, doktora gider. Tanıdık olan doktor, Temel ile biraz dalga geçmek için, kısa bir muayeneden sonra hemen teşhisi koyar:
- Temel sen hamilesin.
Temel, kendi kendine söylenir:
- Ne? Yaktın beni Fadime, sana kaç kere "Sevişirken üste çıkma" demiştim.

* * *

Adamın biri eczaneye gitmiş ve eczacıya:
- Beyefendi, sizden bir konuda yardım alabilir miyim?
- Tabi, şikayetiniz nedir?
- Eşim sürekli çocuk doğuruyor. Yok mudur bunun bir çaresi?
Eczacı?
- Sana prezervatif vereceğim, onu kullan.
- Peki.
Aradan on ay geçer. Adam gene eczaneye uğrar:
- Beyefendi, benim yine bir çocuğum oldu.
- Ama, bu imkansız. Nasıl olur? Doğru kullandığınıza emin misiniz?
Adam:
- Tabi, her akşam yemekten sonra bir tane yuttum.
Eczacı bu sefer nasıl kullanacağını göstererek anlatır. Aradan bir on ay daha geçer. Adam yine gelir:
- Beyefendi, benim yine bir çocuğum oldu. Eczacı:
-İmkansız, olamaz, öyle bir şey, Nasıl olur?
- Tıpkı dediğiniz gibi taktım. Hatta iki parmak uzun geliyordu, biraz da kestim.

* * *

DOĞUM KONTROL HAPI

İki bayan konuşmaktadırlar. Biri, arkadaşına sorar?
- Doğum kontrol haplarını muhtazam alıyor musun?
- Sen yağmur yağmadığı zamanlar şemsiye taşıyor musun?

Pfizer'e bültenin çıkarılmasına katkıları için teşekkür ederiz. AB