

Nörolojik hasarı olan hastalarda ejakülasyon bozuklukları ve infertilite

Dr. Fatih Uruç¹, Uzm. Dr. Gökçen Akar², Doç. Dr. Metin Öztürk³

¹Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

³Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

Nörolojik mekanizmalar, seksüel fonksiyon ve üreme fizyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Dolayısıyla herhangi bir nedenle nörolojik hasar oluşan erkeklerde sıklıkla erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozuklukları da ortaya çıkmaktadır. Nörolojik hasar santral veya periferik sinirleri etkileyen birçok durumda ortaya çıkabilir. Pelvik ve retroperitoneal cerrahi, diabetes mellitus (DM), konjenital spinal anomaliler, multipl skleroz (MS) ve spinal kord yaralanmaları (SKY) bunlar arasında sayılabilir. İlginç olarak spinal kord yaralanması olan erkeklerde ejakülasyon bozukluklarının yanı sıra sperm kalitesinde azalma da görülebilmektedir.

Ejakülasyon fizyolojisi

Ejakülasyon süreci emisyon ve ekspulsiyon fazlarından oluşmaktadır.

1-Emisyon: Ejakülat veziküla seminalis, duktus deferens ve prostat sıvılarını içerir ve bu organların kasılmasıyla arka üretrada birikir. Emisyon T10-L3'den köken alan sempatik nöronlar tarafından sağlanır.

2-Ekspulsiyon: Emisyonu takiben oluşur. Ejakülat, ekspulsiyon esnasında ritmik olarak pelvik taban kasları ve bulbospongios kasın kasılması ile üretra boyunca ilerler ve eksternal üretral meatustan dışarı atılır. "Asıl ejakülasyon" ya da "ekspulsiyon aşaması" olarak da isimlendirilen bu aşama S2-4'ten kaynaklanan somatik motor innervasyonla sağlanır (1). Ejakülatör refleks spinal kord, T10-L3 sempatik lifler ve S2-4 somatik lifler tarafından koordine edilmektedir. Bu refleks glans penisin stimülasyonu ile aktive olmaya başlar. Fonksiyonları kesin olarak anlaşılacak şekilde birlikte korteks, talamus, hipotalamus, orta beyin ve pontaki nöronların ejakülasyonda rol aldıkları düşünülmektedir (2,3).

Ejakülasyon bozuklukları; prematür ejakülasyon, retrograd ejakülasyon, anejakülasyon, ağrılı ejakülasyon ve

ejakülatör kanal tıkanıklıkları şeklinde olabilir (4,5). Anejakülasyon durumsal ve total anejakülasyon olmak üzere ikiye ayrılır. Total anejakülasyonda orgazmik ve anorgazmik anejakülasyon şeklinde karşımıza çıkabilir. Daha önce de belirtildiği gibi herhangi bir seviyedeki nörolojik hasar ejakülasyon bozukluğuna yol açabilmektedir.

Cerrahi/travma

Prostat, mesane ve testis kanseri nedeniyle yapılan major cerrahilerden sonra ejakülasyon bozuklukları gelişebilir. Radikal prostatektomide ve radikal sistoprotektomide, prostat ve veziküla seminalisler çıkarıldığı için fonksiyonel anejakülasyon meydana gelmektedir. Rektum kanseri nedeniyle yapılan abdominoperineal rezeksiyonlar da anejakülasyona yol açmaktadır (6). Ayrıca aort anevrizma cerrahisi, bypass cerrahisi ve retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu, lomber sempatik ganglionlara ve superior hipogastrik pleksusa hasar vererek ejakülasyon sorunlarına yol açabilirler. Son yıllarda giderek yaygınlaşan sinir koruyucu retroperitoneal cerrahi teknikler ejakülasyonu yüksek oranda korumaktadır (7).

Diabetes mellitus

Genitoüriner sistemin otonomik nöropatisi en iyi diabetik hastalıkta tanımlanmıştır. Ejakülasyon bozuklukları bu hastalarda progresif olarak gelişir ve kliniğin başlangıcı ejakülat miktarındaki azalmadır. Zamanla ilerleyerek anejakülasyona kadar gidebilir. Emisyon bozuklukları olmasına karşın hastalar orgazma ulaşabilirler (8). Tip 1 DM olan hastaların yaklaşık %40'ında ejakülasyon bozuklukları gözlenmektedir (9).

Konjenital spinal anomaliler

Nöral tüp defektleri spinal kordun konjenital anomalilerindedir. Lomber vertebralar olgularının % 90'ından faz-

lasında, torakal vertebralar ise yaklaşık %5'inde patolojiye iştirak eder (10).

Yaşam boyu ejakulatör disfonksiyonu olan olgularda spinal kordun okult displazisi saptanabilmekte ve bu olgular gergin omurilik sendromu ile karşımıza çıkabilmektedir (11).

Multipl skleroz

MS, beyin ve spinal kord gibi merkezi sinir sistemi organlarını tutan ve etyolojisi bilinmeyen demiyelizan, progresif bir hastalıktır. MS olan olguların yaklaşık %50'sinde ejakülasyon bozuklukları, yaklaşık %73'ünde ED ve yaklaşık %40'ında libido kaybı görülür (12). MS hastalarında sperm motilitesi ve sayısı da progresif olarak azalmaktadır. Bu bozukluklar MS hastasının infertilite ile başvurmasına da yol açabilir (13).

Spinal kord yaralanması

Ülkemizde ve dünyada artan şiddet olayları ve trafik kazaları nedeniyle SKY sık karşımıza çıkmaktadır. SKY sıklıkla insan üreme sağlığının en aktif olduğu genç yaş grubunda görülmektedir. ABD'de SKY'nın insidansı 40/1000000 olup bunların %80.9'unu erkekler oluşturmaktadır (14). Vakaların %80'ni 16–45 yaşları arasında olan genç popülasyon teşkil etmektedir. ABD'de 300000'den fazla SKY'lı hasta mevcuttur ve her yıl bu sayıya 11000 yeni yaralanma vakası eklenmektedir (15). Ülkemizde de trafik kazaları (%48.8), yüksekten düşmeler (%36.5), bıçaklanmalar (%3.3) ve ateşli silah yaralanmaları (%1.2) SKY'nın ana nedenleri olarak bildirilmiştir (16). SKY olan erkeklerin büyük bir kısmı ejakülasyon bozukluğundan yakınmaktadır. Antegrad ejakülasyon için gerekli mesane boynu kapanması sempatik stimülasyonla sağlanır. Semen üretradan dışarı atılması somatik innervasyon etkisiyle iskiokavernoz ve bulbokavernoz kas kontraksiyonu ve pelvik taban kas aktivitesiyle oluşur. SKY'lı erkeklerdeki ejakülasyon bozuklukları bu ardışık olaylardaki kopukluğun bir sonucudur. Ayrıca motor nöron hasarının seviyesine göre değişik oranlarda ejakülasyon görülmektedir. Komplet üst motor nöron lezyonlu hastaların %1'inde, komplet alt motor nöron lezyonlu hastaların %18'inde, inkomplet üst motor nöron lezyonlu hastaların %32'sinde ve inkomplet alt motor nöron lezyonlu hastaların %70'inde ejakülasyon olduğu rapor edilmiştir (17). Başka bir açıdan bakıldığında anejakülasyonlu olguların %80'inden spinal kord travması ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun sorumlu olduğu tespit edilmiştir (18).

Ejakülasyon bozukluklarının yönetimi

Retrograd ejakülasyon

Nörolojik hasarın derecesi retrograd ejakülasyonun kliniğini belirler. Bazen en az invazif yöntem olan medikal tedavi ile düzeltilebilir. Özellikle sempatomimetik ajanlar oldukça etkilidir (19). Bu ajanlar mesane boynunun kontraksiyonunu sağlayarak, ejakülataın mesane içerisine kaçmasını engeller. Retrograd ejakülasyonun farmakolojik tedavisi sadece mesane boynu cerrahisi geçirmemiş hastalarda düşünülmelidir. İmipramin, desipramin, efedrin, psödoefedrin, fenilpropanalamin, midodrin, bromfeniramin maleat bu amaçla kullanılabilir ajanlar arasındadır. Farmakolojik ajanlar özellikle DM veya inkomplet periferik lezyonlarda etkilidirler. SKY'da olduğu gibi komplet bir lezyon varsa etkinlikleri düşüktür (20). Sempatometik ilaç tedavisine dirençli olan retrograd ejakülasyonlu olgularda idrar alkalize edilerek sağlıklı sperm elde edilebilir. Bunun için hastaya ejakülat toplanmasından 12 saat ve 2 saat öncesi 500 mg sodyum bikarbonat verilir. Böylece spermelerin idrarla teması ile oluşacak hasar azaltılmış olur (21).

Anejakülasyon

Retrograd ejakülasyonda olduğu gibi hafif nörolojik hasar sonucunda gelişen anejakülasyonda sempatomimetik ilaçlar faydalı olabilir. Ancak daha ciddi olgularda penil vibratuar stimülasyon (PVS), elektroejakülasyon (EEJ) veya prostat masajı ile sperm elde edilebilir. Bu hastalarda TESE yapılmadan önce MESA yapılmalıdır.

Penil vibratuar stimülasyon

PVS'in başarılı olabilmesi için ejakulatör refleks yolunun (S2-4) sağlam olması gerekir. Bu yüzden en ideal hasta grubu torakal 10 vertebra üzerinde komplet lezyonlu hastalardır (22). Torakal 6 vertebra düzeyi ve üzerinde lezyonu olan hastalarda otonomik disrefleksi gelişebileceğinden PVS risklidir. Bu hastalara işlemden 15 dk önce nifedipin 20 mg oral olarak verilir (23). Vibrasyon cihazı penis frenulumu üzerine yerleştirilir ve ejakülasyon oluncaya kadar işleme devam edilir. Ejakülasyon öncesi hastanın bacaklarında ve karnı kaslarında tonik kasılmalar görülebilir. Stimülasyon birer dakika dinlenme periyodlarıyla üçer dakika süreyle verilir. Toplam 3–6 siklus stimülasyona rağmen ejakülasyon olmuyorsa PVS'nin başarısız olduğu kabul edilir (24). PVS tedavinin cevap vermeyen SKY olan hastalara alfa agonist olan midodrin verilerek bunların %64'ünde antegrad

veya retrograd ejakülasyon elde edildiği bildirilmiştir (25). SKY olan olguların %60–70'inde PVS ile sperm elde edilebilmiştir (26). Bir çalışmada 20 yıllık sürede PVS yapılan 140 SKY'lı olgu incelenmiştir. Ortalama sperm sayısının 29 milyon olduğu çalışmada 140 çiftin 60'ında (%43) toplam 83 gebelik elde edildiği bildirilmiştir. Bunlardan 72'si canlı doğumla sonuçlanmıştır (27). Başka bir çalışmada 500 vaka incelenmiş, PVS uygulamasının T10 ve üzerinde lezyonu olan hastaların %86'sında başarılı olduğu, bu hastaların %63'ünde sperm sayısının 5 milyon ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (28). ABD'de SKY nedeniyle Vibrect-X3 adlı yeni bir PVS cihazı ile yapılan tedavi ile %77 oranında başarılı ejakülasyon oranları bildirilmiştir (29). PVS tedavisinin yetersiz olduğu olgularda elektroejakülasyon düşünülebilir.

Elektroejakülasyon

Bu tedavi periprostatik sinirlerin rektal alanda uyarılmasını içermektedir. Bu durum refleks ark bütünlüğünden bağımsız görünmektedir. Hastada inkomplet spinal kord yaralanması varsa ve az da olsa alt ekstremitelerde his duyusu devam ediyorsa EEJ uygulaması esnasında anesteziye ihtiyaç duyulabilir. Bu yöntemde de T6 ve üzeri lezyonu olan hastalarda nifedipin tedavisi altında yapılmalıdır. EEJ lateral dekubit pozisyonda uygulanır. Prob rektuma yerleştirilir. Prostat ve vezikula seminalisleri görece pozisyona getirilir. Elektriksel uyarı dalgalı şekilde ejakülasyon olunca kadar verilir. Uyarı esnasında antegrad ejakülasyon olabileceği gibi retrograd ejakülasyon da oluşabilir. Bin dokuz yüz seksenlerden beri uygulanan bu yöntemle özellikle SKY'lı olgularda olguların yaklaşık üçte birinde başarılı bir şekilde sperm elde edilebilmektedir. İrlanda'da yapılan bir çalışmada 25 olguluk seride EEJ ile 9'unda (%36) canlı doğum elde edilmiştir (30). İsrail'de yapılan bir diğer çalışmada toplam 84 olguya EEJ uygulanmış ve %88.1 ora-

nında ejakülasyon sağlanmış ve intrauterin inseminasyon (IUI) ve in vitro fertilizasyon (IVF) ile %70 oranında gebelik bildirilmiştir (31). Başka bir çalışmada 121 olgu incelenmiş IUI ve IVF ile olguların 52'sinde (%43) gebelik sağlanmıştır (32). ABD'de yapılan, 34 SKY, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ve idiyomatik nedenlerle anejakülasyonu olan olgulara EEJ ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) uygulanan bir araştırmada bu olgular ejakulat sperm olan ve ICSI yapılan 620 olgu ile karşılaştırılmıştır. EEJ sonrası 11 olguda oligozoospermi ve 6 olguda ise normal sperm dansitesi saptanmıştır. Bu çalışmada gebelik oranları anejakülasyon grubunda ICSI ile %15, kontrol grubunda ise %39 olarak saptanmıştır (33).

Prostat masajı

SKY olan hastalarda sperm temininde başarılı bir yöntem olmasına karşın PVS veya EEJ yöntemine göre daha az miktarda sperm elde edilmesi dezavantajdır. PVS ya da EEJ başarısız olduğunda denenebilir (32).

Ejakülasyona yardımcı yöntemler başarısız olduğunda ya da yeterli miktar ve kalitede sperm elde edilemediğinde; TESE, testiküler sperm aspirasyonu (TESA), mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) ve perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) gibi cerrahi yöntemler gündeme gelmelidir (34). Buradan elde edilen spermle üremeye yardımcı yöntemler kullanılarak çiftin çocuk sahibi olması sağlanabilir. Gatve ark. SKY olan hastalarda EEJ ve ICSI kombine tedavisi ile %57 oranında fertilizasyon bildirmişlerdir (35).

Günlük pratiğimizde giderek artan sayıda karşılaştığımız nörolojik hasarlı hastalarda sıklıkla ejakülasyon bozukluğu ve infertilite görülmektedir. Gelişen teknoloji ve artan bilgi birikimi sayesinde bu hastaların önemli bir kısmı tedavi edilebilmektedir.

Kaynaklar

1. Levin RJ. The mechanism of human ejaculation—a critical analysis. *Sex Rel Threp.* 2005;20: 123.
2. Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annu Rev Sex Res.* 2005;16: 190–216.
3. Coolen LM, Allard J, Truitt WA, McKenna KE. Central regulation of ejaculation. *Physiol Behav.* 2004;83: 203–15.
4. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, Dohle G. EAU Working Party on Male Fertility. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol.* 2004;46: 555–8.
5. Brackett NL, Ohl AD, Sonksen J, Lynne CM. Abnormalities of ejaculation, Edit: Lipshultz L, Howards S, 4th Edition, *Infertility in the male*, Cambridge Univ Press. 2009; 454.
6. Murphy JB, Lipshultz LI: Abnormalities of ejaculation. *Urol Clin North Am* 1987;14: 583-96.
7. Ohl DA, Quallich SA, Sonksen J, Brackett NL, Lynne CM. An ejaculation and retrograde ejaculation. *Urol Clin North Am* 2008;35: 211–20.
8. Fedder J, Kaspersen MD, Brandslund I, Hojgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Andrology.* 2013 Apr 18. doi10.1111/j.2047-2927.2013.00083.x.
9. Dunsmuir WD, Holmes SA. The aetiology and management of erectile, ejaculatory, and fertility problems in men with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13: 700–8.
10. Bauer SB, Koff SA, Jayanthi VR. Voiding dysfunction in children: neurogenic and nonneurogenic. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan E Jr, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 2002; 2231–83.
11. 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* 1995;76: 747–51.

12. Haensch CA, Jorg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253 Suppl 1: 13-9.
13. Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Massobrio M et al. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci* 2006;27: 231-9.
14. Brackett NL, Lynne CM, İbrahim E, Ohl DA, Sonksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nat Rev Urol*. 2010;7: 162-72.
15. National Spinal Cord Injury Statistical Center, Birmingham Alabama. Spinal cord injury: Facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med*. 2007;30: 301-2.
16. Karacan D, Koyuncu H, Pekel O, Sumbuloğlu G, Kimap M, Dursun H, Kalkan A, Ceniz A, Yalcinkılıç A, Unalan Hİ. 1.Traumatic spinal cord injuries in Turkey: A national wide epidemiological study. *Spinal Cord*. 2000;38: 797-701.
17. Bors E, Comarr AE. Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. *Urol Surv*. 1960;110: 191-221.
18. Elliott S. Sexual dysfunction and infertility in men with spinal cord disorders. In: Lin V, editor. *Spinal cord medicine: principles and practice*. New York: Demos Medical Publishing; 2003. p. 349-65.
19. Kamischke A, Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl* 2002;25: 333-44.
20. Gilja I, Parazajder J, Radej M, Cvitkovic P, Kovacic M. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol* 1994;25: 226-8.
21. Ohl D, Qallich S, Sonksen J, Brackett N, Lynne C. Ejaculatory dysfunction. *Current clinical urology: Male Infertility: Problems and solutions*: Edit: E.S.Sabanegh Springer Science+Business Media. 2011; 31-8.
22. Fode M, Sonksen J. Management of male neurologic patients with infertility. *Handb Clin Neurol*. 2015;130: 435-49. doi: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00025-0.
23. Elliott S, Krassioukov A. Malignant autonomic dysreflexia in spinal cord injured men. *Spinal Cord* 2006;44: 386-92.
24. Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: definition, serotonergic neurotransmission and drug treatment. *World J Urol*. 2005;23: 102-10.
25. Soler JM, Prevaire JG, Denys P, Chartier-Kastler E. Midodrine improves ejaculation in spinal cord injured men. *J Urol*. 2007;178: 2082-6.
26. Beckerman H, Becher J, Lankhorst GJ. The effectiveness of vibratory stimulation in anejaculatory men with spinal cord injury. Review article. *Paraplegia*. 1993;31: 689-99.
27. Sonksen J, Fode M, Löchner-Ernst D, Ohl DA. Vibratory ejaculation in 140 spinal cord injured men and home insemination of their partners. *Spinal Cord*. 2012;50: 63-6.
28. Brackett NL, İbrahim E, İremashvili V, Aballa TC, Lynne CM. Treatment for ejaculatory dysfunction in men with spinal cord injury: an 18-year single center experience. *J Urol*. 2010;183: 2304-8.
29. Catle SM, Jenkins LC, İbrahim E, Aballa TC, Lynne CM, Brackett NL. Safety and efficacy of a new device for inducing ejaculation in men with spinal cord injuries. *Spinal Cord*. 2014 Aug;52 Suppl 2: S27-9. doi: 10.1038/sc.2014.110.
30. Mcguire C, Manecksha RP, Sheils P, McDermott TE, Grainger R, Flynn R. Electroejaculatory stimulation for male infertility secondary to spinal cord injury: the Irish experience in National Rehabilitation Hospital. *Urology*. 2011;77: 83-7.
31. Heruti RJ, Katz H, Menashe Y, Weissenberg R, Raviv G, Madjar I, Ohry A. Treatment of male infertility due to spinal cord injury using rectal probe electroejaculation: the Israeli experience. *Spinal Cord*. 2001;39: 168-75.
32. Ohl DA, Wolf LJ, Menge AC, Chritman GM, Hurd WW, Ansbacher R, Smith YR, Randolph JF. Electroejaculation and assisted reproductive technologies in the treatment of anejaculatory infertility. *Fertil Steril*. 2001;76: 1249-55.
33. Schatte EC, Orejuela FJ, Lipshultz LI, Kim ED, Lamd DJ. Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. *J Urol*. 2000;163: 1717-20.
34. Biering-Sorensen F, Sonksen J. Sexual function in spinal cord lesioned men. *Spinal Cord*. 2001;39: 455-70.
35. Gat I, Maman E, Yerushalmi G, Baum M, Dor J, Raviv M, Adjar I, Hourvitz A. Electroejaculation combined with intracytoplasmic sperm injection in patients with psychogenic anejaculation yields comparable results to patients with spinal cord injuries. *Fertil Steril*. 2012 May;97(5): 1056-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.129.