

ANDROLOJİ BÜLTENİ

ISSN: 1304 - 6861



Mart 2016

Sayı 64



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL - 1992)

ANDROLOJİ

BÜLTENİ

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

Türk Androloji Derneği
Cemil Aslan Güder Sok. İdil Ap.
B Blok D.1 Gayrettepe 34349 Beşiktaş, İstanbul
Tel: 0212 288 50 99
Faks: 0212 288 50 98
E-posta: androloji@androloji.org.tr
Web: www.androloji.org.tr

TÜRK ANDROLOJİ DERNEĞİ ADINA SAHİBİ

Prof. Dr. İrfan Orhan

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. Barış Altay

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Doç. Dr. Ahmet Gökçe

YÖNETMEN YARDIMCISI

Doç. Dr. Cüneyt Adayener

YÖNETİM KURULU

İrfan Orhan	(Başkan)
Abdullah Armağan	(Genel Sekreter)
Memduh Aydın	(Sayman)
Ramazan Aşçı	(Üye)
Barış Altay	(Üye)
Ali Atan	(Üye)
Mustafa F. Usta	(Üye)

Yayın Türü: Yerel Süreli

Mart 2016

Sayı 64

3 Ayda Bir Yayınlanır

YÖNETİM KURULU ADINA BÜLTEN SORUMLUSU

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ VE GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Doç. Dr. Ahmet Gökçe

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sakarya

YÖNETMEN YARDIMCISI

Doç. Dr. Cüneyt ADAYENER

Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi Üroloji Kliniği, Gebze, Kocaeli

BİLİMSEL KURUL

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Samsun

Prof. Dr. Ali ATAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

Doç. Dr. Memduh AYDIN

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Önder CANGÜVEN

Department of Urology, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

Prof. Dr. Murat ÇAKAN

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

Prof. Dr. Melih ÇULHA

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmit

Prof. Dr. Oğuz EKMEKÇİOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kayseri

Prof. Dr. Fikret ERDEMİR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Prof. Dr. Haluk EROL

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

Doç. Dr. Ahmet GÖKÇE

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sakarya

Prof. Dr. Bilal GÜMÜŞ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Manisa

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

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

Prof. Dr. Muammer KENDİRİCİ

Liv Hospital-Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Zafer KOZACIOĞLU

Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir

Prof. Dr. Hakan KILIÇARSLAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bursa

Prof. Dr. Ahmet METİN

İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji AD, Bolu

Prof. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Tokat

Prof. Dr. Bülent SEMERÇİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Tahir TURAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Denizli

Prof. Dr. Mustafa Faruk USTA

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

Prof. Dr. M. Önder YAMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Ankara

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Prof. Dr. Barış ALTAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Prof. Dr. Kaan AYDOS

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

Prof. Dr. Selahittin ÇAYAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin

Prof. Dr. Sadık GÖRÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Hatay

Doç. Dr. Engin KANDIRALI

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

Prof. Dr. Ayhan KARABULUT

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kırşehir

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Elazığ

Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi Aziziye Araştırma Hastanesi Üroloji AD, Erzurum

Uzm. Dr. A. Arman ÖZDEMİR

Zeynep Kamil Kadın - Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Metin İshak ÖZTÜRK

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Sefa RESİM

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Kahramanmaraş

Prof. Dr. Tarkan SOYGÜR

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

Prof. Dr. Nihan Erginel-UNALTUNA

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik AD, İstanbul

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Doç. Dr. Abdullah ARMAĞAN

Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ

Doç. Dr. Esat KORGALI

Prof. Dr. Ercan YENİ

Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji AD, İstanbul

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Şanlıurfa

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Sivas

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Şanlıurfa

Kadın - Erkek Cinsel Sağlığı ve Erkek İnfertilitesi Hemşire Çalışma Grubu

Doç. Dr. Dilek AYGİN

Prof. Dr. Sevim BUZLU

Yrd. Doç. Dr. Gülbeyaz CAN

Prof. Dr. Nezihe KIZILKAYA BEJİ

Prof. Dr. Nuran KÖMÜRCÜ

Yrd. Dr. Leyla KÜÇÜK

Prof. Dr. Rukiye PINAR BÖLÜKTAŞ

Doç. Dr. Hicran YILDIZ

Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sakarya

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, İstanbul

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul

Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik ve Sağlık Hizmetleri, İstanbul

Uludağ Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Bursa

TÜRK CUMHURİYETLERİNDE ANDROLOJİ

Uzm. Dr. İlham AHMEDOV

Uzm. Dr. Firdovsi MEMMEDOV

Uzm. Dr. Zarifcan MURODOV

Uzm. Dr. Shavkat SHAVAKHABOV

Uzm. Dr. Erol UÇANER

Tıbb Üniversitesi, Baku, Azerbaycan

Azerbaycan Merkezi Klinik Hastanesi Üroloji Kliniği, Azerbaycan

Taşkent Diploma Sonrası Eğitim Enstitüsü - Taşkent Üroloji Merkezi, Özbekistan

State Specialized Center Of Urology (Uzbekistan) Chief Of Andrology Department, Özbekistan

Lefkoşa Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Kıbrıs

TÜRKİYE'DEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI VE KONGRE TAKVİMİ

Prof. Dr. M. Murad BAŞAR

Memorial Şişli Hastanesi Üroloji - Androloji Kliniği, İstanbul



Yayıncı

Kare Yayıncılık ve İletişim Hiz. Tic. Ltd. Şti.

Altayçeşme Mah., Samanyolu Sok., Mecit Varlı Apt.,

No: 19/6, 34843 Maltepe, İstanbul

Tel: (0216) 550 61 11

Faks: (0216) 550 61 12

<http://www.kareyayincilik.com>

Baskı: Birmat Matbaacılık

100. Yıl Mah., Massit Matbaacılar Sitesi

1. Cad., No 131, Bağcılar, İstanbul

Basım tarihi: Mart 2016

Baskı adedi: 250

Yayın türü: Süreli yayın

Dergide yayımlanan tüm yazıların tam metinlerine İnternet ulaşımı ücretsizdir (<http://www.androloji.org.tr>).

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur.

National Library of Medicine biyomedikal yayın organlarında asitsiz kağıt kullanılmasını önermektedir.

Değerli Meslektaşlarım,

Türk Androloji Derneği bilimsel yayın organlarından biri olan Androloji Bülteni, siz değerli üyelerimizin katkılarıyla yaklaşık 17 yıldır bilgi aktarımı ve güncel bilginin paylaşılmasında önemli bir fonksiyonu yerine getirmektedir. Teknoloji ve bilişim alanındaki hızlı ilerlemeler, günümüz bilgi aktarımında yazılı kaynak yerine elektronik ortamda yapılanmaları gerekli kılmıştır. Çoğu uluslar arası basın organı bile artık yayınlarını kağıt baskı değil elektronik ortamda sürdürmektedir. Türk Androloji Derneği de, bu gerekliliğe istinaden Androloji Bülteni'ni siz değerli üyelerimize Haziran 2014'ten itibaren elektronik ortamda ulaştırmaktadır. Bu konu ile ilgili görüş ve önerilerinizi tarafımıza iletmeniz bizleri mutlu edecektir.

Günümüzde bilimsel üretkenliğin etkinliği, ortaya konan verilerin yayınlandığı dergilerin impekt faktörleri ile değerlendirilmektedir. Özellikle ülkemiz için akademik yükseltme, atama ve performans ölçütlerinde bu değerlendirme kriterleri esas alınmaktadır. Androloji Bülteni'nin bu yönüyle yeni bir yapılanma ve formatla, farklı dizinlerde yer alması açısından gerekli çalışmalar başlatılmıştır. Ancak bu konuda esas önemli katkı sizlerin vermiş olduğu destekle mümkün olacaktır. Gerekli hassasiyeti göstereceğinize inancımın tam olduğunu bildirir saygılar sunarım.

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Türk Androloji Derneği Başkanı

Değerli Meslektaşlarım,

Her şeyden önce kendisiyle çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum önceki editörümüz sayın Prof. Dr. Barış Altay'a teşekkürlerimi sunmak isterim. Dergimizin geldiği bu yüksek seviyede kendisinden görevi devralmak üzerimizdeki sorumluluğu bir kat daha artırıyor.

Bu yılki ilk sayımızda oldukça zengin konularla birlikteyiz. Erkek cinsel sağlığı bölümünde sünnetin ejakülasyon kontrolü üzerine etkileri tarafımdan ve prematür ejakülasyon tedavisine güncel yaklaşım Dr. Metin ve ark. tarafından ele alınıyor. Son yıllarda ön plana çıkan fitoterapinin BPH'da kullanımı Dr. Kadioğlu ve ark. tarafından ele alınırken erektil disfonksiyondaki yeri Dr. Ortaç ve ark. tarafından güncel literatür eşliğinde özetleniyor. Dr. Küçük ve ark. bize penil protez cerrahisi komplikasyonları ve başa çıkma yöntemlerini anlatırken, üretral darlık cerrahisi ve erektil disfonksiyon ilişkisi ise Dr. Turkan tarafından ele alınıyor. Bu bölümde yine oldukça ilginç güncel makale özetleri de sizlerin beğenisine sunulmakta. Erektil fonksiyonun ele alındığı iki adet deneysel hayvan çalışması ile birlikte Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erkeklerde sildenafil kullanımı ve artmış melanoma insidansı riski bu sayımızda yer alan konu başlıklarıdır.

Erkek infertilitesi bölümünde ise kromozom anomalilerinin fertilitate problemleri ile ilişkisi Dr. Karakucak tarafından oldukça ayrıntılı bir şekilde güncellendi. Yine idiopatik erkek infertilitesinde güncel medikal tedavi Dr. İlbey ve ark. tarafından kaleme alındı. Bu bölümde son olarak sigaranın erkek infertilitesi üzerine olan etkileri Dr. Doğanekin tarafından sunuldu.

Kadın cinsel sağlığı bölümünde Dr. Kömürcü ve ark. kadın cinselliğinde kanıt temelli yaklaşımları anlatırken, infertilite hemşireliğinin tarihçesi Dr. Kızılkaya ve ark. tarafından derlendi. Bu bölümdeki güncel makale özetleri ise terminal dönem hastalıkta cinsellik ve cinsel ilişki deneyimleri, yine sık görülen bir durum olan polikistik over sendromlu kadınlarda klinik bulguların seksüel fonksiyonla ilişkisi ve kronik yaygın ağrı çeken kadın örnekleminde seksüel sorunlar ve seksüel distres prevalansı ve risk faktörleri olarak sıralanmakta.

Bu yıl onikincisi Ulanbatur-Moğolistan'da yapılacak olan Avrasya Androloji Zirvesi'nde buluşmak ümidiyle.

Saygılarımızla,

Doç. Dr. Ahmet GÖKÇE

Genel Yayın Yönetmeni

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

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI

Sünnetin ejakülasyon kontrolü üzerine etkileri [Derleme] <i>Aydemir H, Gökçe A.....</i>	1
Prematür ejakülasyon tedavisinde güncel yaklaşım [Derleme] <i>Metin A, Özyalvaçlı ME.....</i>	4
Kavernöz sinir hasarlanması sonrası major pelvic ganglionda artmış galanin ekspresyonu <i>Çeviri: Ekin G, Çelik O.....</i>	8
Breviscapin ile kombine icariin spontan hipertansif ratlarda erektil işlevi iyileştirir <i>Çeviri: Fatih Tarhan.....</i>	12
Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi [Derleme] <i>Erdem S, Kadioğlu A.....</i>	13
Erektil disfonksiyon tedavisinde fitoterapi [Derleme] <i>Ortaç M.....</i>	20
Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erkeklerde sildenafil kullanımı ve artmış melanoma insidans riski: Prospektif çalışma <i>Çeviri: Erdemir F.....</i>	24
Penil protez cerrahisi komplikasyonları ve başa çıkma yöntemleri [Derleme] <i>Küçük EV, Bindaylı A.....</i>	25
Üretral darlık cerrahisi ve erektil disfonksiyon [Derleme] <i>Turkan S.....</i>	30

ERKEK ÜREME SAĞLIĞI

Kromozom anomalileri ve fertilitate problemleri [Derleme] <i>Karkucak M.....</i>	33
İdiopatik erkek infertilitesi güncel medikal tedavi yaklaşımı [Derleme] <i>Keskin MZ, Budak S, İlbey YÖ.....</i>	40
Sigara ve erkek infertilitesi [Derleme] <i>Doğantekin E.....</i>	44

KADIN CİNSEL SAĞLIĞI

Kadın cinselliği ve kanıt temelli yaklaşımlar [Derleme] <i>Bilgin Z, Kömürcü N</i>	48
Terminal dönem hastalıkta cinsellik ve cinsel ilişki deneyimleri: olgusal çalışma <i>Çeviri: Aygin D, Acar K</i>	56
Polikistik over sendromu olan İranlı kadınlarda klinik bulguların seksüel fonksiyonla ilişkisi <i>Çeviri: Karakuş S, Bozoklu Akkar Ö</i>	57
Kronik yaygın ağrı çeken kadın örnekleminde seksüel sorunlar ve seksüel distres prevalansı ve risk faktörleri <i>Çeviri: Sert H, Çetinkaya S</i>	58
İnfertilite hemşireliğinin tarihçesi [Derleme] <i>Partovi Meran HE, Kızılkaya Beji N</i>	60

TÜRKİYEDEKİ ANDROLOJİ YAYINLARI.....	65
KONGRE TAKVİMİ.....	68

1. Androloji Bülteni, Türk Androloji Derneği'nin resmi yayın organı olup, üç ayda bir yayınlanır.
2. Bültenin amacı, erkek ve kadın cinsel sağlığı, erkek infertiltesinde sürekli bilgi akışını sağlamaktır. Bültende kongre ve konferans bildiri özetleri, literatür özetleri ve derlemeler yayınlanır. Tek satır aralığıyla ve 12 punto ile hazırlanmalıdır.
3. Yayın için yazı gönderen yazarlar, yazıların çeviri içeriğinden sorumludurlar.
4. Bültene gönderilen yazılar, anlam ve yazım kuralları yönünden incelenecektir. Yayın kurulu yazılarda düzenlemeler yapabilecektir.
5. Bültene gönderilecek güncel makale özetlerinin akıcı bir çeviri ile Türk Dil Kurumu Türkçe sözlüğü ve yazım kurallarına uygun olarak yazılması gereklidir. Yazılarda bilimsel içeriği bozmayacak şekilde kısaltmalar ve düzeltmeler yapma hakkı yayın kuruluna aittir.
6. Yazıda kullanılan tablolar numaralandırılmalı, başlık içermeli, tablo altında gerekli açıklama yapılmalı, yazı içindeki yerleri belirtilmelidir.
7. Sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltma standart bir ölçüm birimine ait değilse, metinde ilk kullanıldığı yerin önünde kısaltmanın ait olduğu tam terim bulunmalıdır.
8. Derlemelerde kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır ve NLM'nin 'Index Medicus'ta kullandığı format esas alınarak hazırlanmış aşağıdaki örnek stiller kullanılmalıdır.
1. Dergiler: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Derginin adı veya Index Medicusa'a göre kısaltılmış şekli; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); Cilt numarası (arabik) (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results. J Androl 2003 Jan-Feb;24: 27-32.
2. Kitaplar: 1) Yazarın adı (nokta); 2) Kitabın adı (nokta); 3) (Varsa) kaçınıcı baskı olduğu (nokta); 4) Yayınlandığı şehir (Birkaç taneyse yalnızca ilki) (virgöl); 5) Yayınevi (virgöl); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl ve boşluk); 7) İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Culley Carson, Roger Kirby, Irwin Goldstein. Textbook of Erectile Dysfunction. 3. Oxford, Isis Medical Media, 1999; 133-140.
3. Kongre bildileri: 1) Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harfle) (nokta); 3) Yayınlandığı bilimsel konferans; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); Cilt numarası (iki nokta üst üste ve boşluk); İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta). Örnek: Carson C. American contributions to the treatment of erectile dysfunction. ISSIR Montreal 26th September 2002; 145: 13-14.
9. Güncel makale özetlerinde makale başlığının altına orijinal literatürün yazarı, yayınlandığı dergi yılı ve dergideki sayfa numarası; makale sonuna ise özetleyeninin adı -soyadı, çalıştığı kurum belirtilmelidir. Orijinal literatürün kaynak formatı, Medline ile birebir olmalıdır.
10. Yazarlar TTB ve YOK Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği İlkelerine uygun davranmalıdır.
11. Yazılar "Word for Windows" formatında, e-posta ile androloji@androloji.org.tr adresine gönderilmelidir.

Sünnetin ejakülasyon kontrolü üzerine etkileri

Uzm. Dr. Hüseyin Aydemir, Doç. Dr. Ahmet Gökçe
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sünnetin cinsel fonksiyonlar üzerine olan etkisi halen tartışma konusudur. Prematür ejakülasyon ve sünnet ilişkisi bu konulardan birisidir. Bu derlemenin amacı, sünnetin ejakülasyon kontrolü üzerine olan etkisini güncel literatür ışığında değerlendirmektir.

Sünnet

Sünnet tüm dünyada uygulanan en eski ve en yaygın cerrahi girişimlerden biridir (1). Ülkelere göre oranları değişmekle birlikte tüm dünyada erkelerin yaklaşık yüzde yirmisi sünnet olmaktadır (2). Kökeni kesin olarak bilinmemekle beraber, milattan önce 2300 yıllarında Mısırlıların sünnet yaptıklarına dair kanıtlar vardır (3). Sünnet antik çağlardan bu yana dini, kültürel ve bazı toplumlarda sağlık nedenleri ile uygulanmaktadır (4). Özellikle son yıllarda genital hijyen, penil kanser koruyucu etkisi gibi nedenlerle uygulama insidansı giderek artmaktadır (5,6). Öte yandan prepsiyumun seksüel işlevdeki rolü tartışmalı olmaya devam etmektedir. Normal cinsel fonksiyon için prepsiyumun gerekli olduğunu, bu sayede glansın daha fazla kayganlaştırılması ve koitusun kolaylaştırıldığını savunan gruplar da vardır (7,8).

Prematür ejakülasyon

Prematür ejakülasyon (PE) erkeklerde oldukça yaygın görülen organik veya psikolojik nedenlerin bir sonucu olabileceği düşünülen ve henüz patofizyolojisi net olarak ortaya konamamış bir cinsel bozukluktur (9,10). Prematür ejakülasyonun gelişme sürecinde çeşitli fizyolojik ve psikolojik nedenler rol oynayabilmektedir. Ejakülasyonu kontrol altına almayı güçleştiren cinsel eyleme yönelik kaygı psikolojik nedenlerin başında gelmektedir. İki önemli teori bu konuda yaygın olarak kabul gören fizyolojik nedenler arasındadır. İlk 5-hidroksitriptamin reseptör duyarlılığı, ikincisi ise aşırı penil duyarlılıktır. İlk teori hipotalamus ve beyin gibi nöral seviyede bozuklukların ejakülasyonu kolaylaştırması üzerine kurulmuştur. İkinci teoride ise penil hipersensitivitenin, penisin vibrasyonu algılama eşikliğini düşürdüğü ve sonuçta PE'nin meydana geldiği kabul edilir (11).

sitivitenin, penisin vibrasyonu algılama eşikliğini düşürdüğü ve sonuçta PE'nin meydana geldiği kabul edilir (11).

Histolojik yapı ve sünnet sonrası değişiklikler

Prepsiyum dokusu dışta keratinize doku içte ise mukozal katmandan meydana gelen zengin sinir ağı olan eksternal genitalyanın anatomik bir parçasıdır ve normal uzunluğu ortalama 6.4 cm (4.8–9.2 cm) dir (12). Yoğun sinir ağına sahip olması prepsiyumun yüksek duyarlılıklı olmasını ve erojen bir doku fonksiyonu göstermesini açıklamaktadır (13). Glans mukozasında, glandüler mukozal epitel hücre tabakalarının sayısında sünnet sonrasında artış olmakta bu da anormal keratinizasyon ile sonuçlanmaktadır (14). Böylece duyarlılığı sağlayan sinir uçları kalınlaşmış mukozal katmanın altında kalmaktadır. Bu teori penis duyarlılığının sünnet ile azaltılabileceği fikrini akla getirmektedir. Ancak, Szabo ve arkadaşları az sayıda hasta ile yaptıkları değerlendirmede bu keratinizasyonu tespit edemediklerini bildirmişlerdir (15). Diğer yandan sünnet sonrasındaki duyu farklılıklarının nedeninin, prepusiyal dokuda kesilerek budanan sinir liflerinin tekrar organize olması, farklı dallanmalar göstermesi ile sinir dermatomunun bölünmesi nedeniyle olabileceği de öne sürülmüştür (16). Jannini ve Lenzi ise peniste yapısal bir değişikliğe (glansın duyarsızlaşması ve keratinize olması) neden olan sünnetin PE üzerinde olumlu bir etkisinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca yazarlar sünnetin yetişkin erkeklerde boşalma kontrolünü birebir etkilemeyebileceğini, ancak çocukluk çağında sünnet geleneği olan toplumlarda bu durumun yetişkinlik dönemi cinselliğine olası etkilerinin de olabileceğine dikkat çekmişlerdir (9).

Sünnetin penil hijyeni iyileştirdiği, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunma sağladığı yaygın kabul görse de, penil duyarlılık ve seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Sünnetin cinsel bozukluklar üzerindeki etkisi çeşitli araştırmaların konusu olmuştur. Bazı

araştırmalarda penil duyarlılığın arttığı bildirilirken kimi yayınlarda ise azaldığı, prepisyumun rolü ve çeşitli mekanizmalar öne sürülerek ifade edilmektedir. Bu bağlamda literatürde sünnet ile PE ilişkisini irdeleyen çalışmalarda da farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bir klinik araştırmada, olguların %31.8'inde sünnet öncesinde PE sorunu varken, sünnet sonrasında bu oran %13.6'ya gerilemiştir (17). Yine sünnet derisinin PE ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkili olduğu, sünnetin PE'nin tedavisinde etkili yöntemlerden biri olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (18). Bunların tersine, 600 Koreli erkekle yapılan bir araştırmada ise sünnetli olmanın PE ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir (19).

Hollanda, İngiltere, İspanya, Türkiye ve Amerika Birleşik Devletleri'nden beş yüz çiftin değerlendirildiği çalışmada sünnetli olan erkeklerde İELT (intravaginal ejaculatory latency time) 6.7 dk (0.7–44.1 dk) sünnetsiz erkeklerde ise 6.0 dk (0.5–37.4 dk) olarak tespit edilmiş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Bu değerlendirmede Türkiye'den olan olgular (tümü çocuk yaşta sünnet edildiğinden) dışlanmıştır. Türkiye'de ise bu değerler 3.7 dk (0.9–30.4 dk) olarak tespit edilmiştir. Türk olgular çıkarıldığında İELT ve PE arasında ilişki tespit edilmemiştir (16). Sünnet ile erkek seksüel fonksiyonları arasındaki ilişkinin irdelendiği bir meta analizde ise PE prevalansı ile sünnet arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (20). Prepusyal mukozanın aşırı eksizyonunun penisin duysal innervasyonunu azaltabileceği öne sürülmüştür (21). Ancak sünnetli erkeklerde penis hassasiyetine ilişkin değerlendirmelerde bu bilgi yeterince desteklenememiştir (14,22).

Sünnet yaşı ile PE ilişkisi

Sünnet yaşı ve PE ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda da farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Şenkul ve ark. 42 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında ileri yaşta sünnet olmanın olumsuz bir etkisine rastlanmazken sünnet öncesi duruma göre sünnetin boşalma süresini uzattığı gözlenmiştir (23). Aydur ve arkadaşlarının çalışmasında da sünnet yaşı ve PE arasında ilişki olmadığı ifade edilmiştir (24). Ülke-mizden Armağan ve ark.'nın yaptığı, fallik dönemde sünnet yapılan 135 non-fallik dönemde sünnet edilen 167 olgunun değerlendirildiği çalışmada PE ile sünnet yaşı arasında ilişki kurulamamıştır (25). Bu çalışmalardan farklı olarak sünnet yaşı ile PE arasında ilişki olduğunu öne süren çalışmalar da vardır (26). Bu çalışmada yedi yaş ve üzerinde sünnet edilenlerin PE açısından daha fazla risk taşıdıkları, ayrıca en

uygun sünnet yaşının 0–3 yaş aralığı olduğunu vurgulanmıştır. Masood ve ark. çalışmalarında yetişkin yaşta sünnet olmuş erkeklerin %64'ü, sünnet öncesinde ya da sonrasında PE sorunu yaşamadıklarını belirtmişlerdir. Diğer yandan %13'ü sünnet öncesi yaşamlarına göre PE açısından iyi yönde bir ilerleme olduğunu, %33'ü ise PE'nin daha olumsuz seyir gösterdiğini bildirmişlerdir (22). Kenya'dan yapılan ve 2304 olgunun değerlendirildiği çalışmada 24 ayın sonunda erişkin dönemde sünnet yapılanlar ile sünnetsizler arasında (sırasıyla %3.9 ve %4.6) PE prevalansı yönüyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (27). Fink ve ark. erişkin dönemde yapılan sünnet sonrasında penil duyarlılığın önemli ölçüde azaldığını, seksüel aktivitenin değişmediğini, erektil fonksiyonun olumsuz etkilendiğini, cinsel doyumun iyileştiğini ve hastaların %62'sinin sünnetten memnun kaldığını göstermişlerdir (14).

Sünnetin PE tedavisinde kullanılması

Sünnetsiz bir penisin daha duyarlı olduğu inancına dayanarak sünnet PE tedavisinde kullanılmıştır. Yetersiz sünnet yapılmış 216 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada sağlıklı popülasyona göre bu grupta PE oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28). Namavar ve ark. sünnet derisi üzerinde düzeltme cerrahisi uygulanan 47 olguluk çalışmalarında, cerrahi sonrası IELT'in 64.25 saniyeden 731.49 saniyeye çıktığını ve PE'de anlamlı iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada ejakülasyon kontrolünün %95.7 oranında arttığı bildirilmiştir (29). Kısa frenilumu olan hastalarda frenulektomi sonrasında IELT'de iyileşme olduğu tespit edilmiş, PE'li hastalarda frenilumun değerlendirilmesi ve kısa frenilumlu olgularda cerrahi tedavi önerilmiştir (30).

Sünnet sonrası mukozal uzunluğun PE ile ilişkili olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (31). Telli ve ark. 180 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında doktorların mukozayı daha fazla kısalttıklarını ancak sünnet sonrası bırakılan mukozanın uzunluğu, penil deri uzunluğu ya da sünnet yaşı ile PE arasında ilişki olmadığını ifade etmişlerdir (32).

Sonuç

Sonuç olarak, yapılan araştırmalar incelendiğinde sonuçların birbiriyle çok tutarlı olmadığı görülmektedir. Sünnetin, PE için bir risk faktörü olmadığı bilgisi daha fazla kabul görmekle birlikte olumlu ve iyileştirici etkisi için henüz elimizde yeterli kanıt olmadığı görülmektedir. Bu konuda yapılacak daha fazla sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Alanis MC, Lucidi RS. Neonatal circumcision: a review of the world's oldest and most controversial operation. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:379-395.
2. Burgu B, Aydogdu O, Tangal S, Soygur T. Circumcision: pros and cons. *Indian J Urol* 2010;26(1):12-5.
3. Massry SG. History of circumcision: a religious obligation or a medical necessity. *J Nephrol* 2011;24:100-102.
4. Glass JM. Religious circumcision: a Jewish view. *BJU Int* 1999;83:17-21.
5. Hirji H, Charlton R, Sarmah S. Male circumcision: a review of the evidence. *JMHG* 2005;2:21-30.
6. Nelson CP, Dunn R, Wan J, Wei JT. The increasing incidence of newborn circumcision: data from the nationwide inpatient sample. *J Urol* 2005;173:978-981.
7. Denniston GC, Hill G. Circumcision in adults: effect on sexual function. *Urology.* 2004;64:1267.
8. Dalton JD. Male circumcision see the harm to get a balanced picture. *JMHG.* 2007;4:312-317.
9. Jannini EA, Lenzi A. Epidemiology of premature ejaculation. *Curr Opin Urol.* 2005;15:399-403.
10. Rosenberg MT, Sadovsky R. Identification and diagnosis of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2007;61(6):903-908.
11. Safarinejad MR. Analysis of association between the 5-HITTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene and clinical response to a selective serotonin reuptake inhibitor (sertraline) in patients with premature ejaculation. *BJU Int* 2010;105:73-78.
12. Aslan G, Sarifakioglu N, Tuncali D, Terzioglu A, Bingul F. The prepuce and circumcision: Dual application as a graft. *Ann Plast Surg* 2004;52:199-203.
13. Tuncali D, Bingul F, Talim B, Surucu S, Sahin F, Aslan G. Histologic characteristics of the human prepuce pertaining to its clinical behavior as a dual graft. *Ann Plast Surg* 2005;54:191-195.
14. Fink KS, Carson CC, DeVellis RF. Adult circumcision outcomes study: Effect on erectile function, penile sensitivity, sexual activity and satisfaction. *J Urol* 2002;167:2113-2116.
15. Szabo R, Short RV. How does male circumcision protect against HIV infection? *BMJ* 2000;320:1592-1594.
16. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005;2:492-497.
17. Cortes-Gonzalez JR, Arratia-Maqueo JA, Martinez-Montelongo R et al. Does circumcision affect male's perception of sexual satisfaction? *Arch Esp Urol* 2009;62(9):733-736.
18. Zhang SJ, Zhao YM, Zheng SG et al. Correlation between premature ejaculation and redundant prepuce. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;12(3):225-7.
19. Song SH, Kim SW, Paick JS et al. Self-reported premature ejaculation prevalence and characteristics in Korean young males: Community-based data from an internet survey. *J Androl* 2010;31(6):540-546.
20. Tian Y, Wang J, Wazir R, Yue X, Wang K. Effects of circumcision on male sexual functions: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2013;15(5):662-666.
21. Taylor JR, Lockwood AP, Taylor AJ. The prepuce: specialized mucosa of the penis and its loss to circumcision. *Br J Urol* 1996;77:291-295.
22. Masood S, Patel HR, Himpson RC, Palmer JH, Mufti GR, Sheriff MK. Penile sensitivity and sexual satisfaction after circumcision: are we informing men correctly? *Urol Int* 2005;75:62-66.
23. Senkul T, Iseri C, Sen B, Karademir K, Saracoglu F, Erden D. Circumcision in adults: effect on sexual function. *Urology* 2004;63:155-158.
24. Aydur E, Gungor S, Ceyhan ST, Taiimaz L, Baser I. Effects of childhood circumcision age on adult male sexual functions. *Int J Impot Res* 2007;19:424-431.
25. Armagan A, Silay MS, Karatag T, Akman T, Tepeler A, Ersoz C, Akcay M. Circumcision during the phallic period: Does it affect the psychosexual functions in adulthood? *Andrologia* 2014;46(3):254-257.
26. Cüceloğlu EA, Hoşrik ME, Ak M, Bozkurt A. The effects of age at circumcision on premature ejaculation. *Turk Psikiyatri Derg* 2012;23:99-107.
27. Krieger JN, Mehta SD, Bailey RC, Agot K, Ndinya-Achola JO, Parker C, Moses S. Adult male circumcision: Effects on sexual function and sexual satisfaction in Kisumu, Kenya. *J Sex Med* 2008;5:2610-2622.
28. Yang L, ruan LM, Yan ZJ, Chen Y, Wang GY, Ji YX. Sexual function and mental state in patients with redundant prepuce or phimosis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010;16:1095-1097.
29. Namavar MR, Robati B. Removal of foreskin remnants in circumcised adults for treatment of premature ejaculation.; *Urol Ann.* 2011;3:87-92.
30. Gallo L, Perdona S, Gallo A. The role of short frenulum and the effects of frenulectomy on premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:1269-1276.
31. Hosseini SR, Khazaeli MH, Atharikia D. Role of postcircumcision mucosal cuff length in lifelong premature ejaculation: a pilot study. *J Sex Med* 2008;5:206-209.
32. O Telli, T Karakan, H Sarici, M Kabar, BC Ozgur, M Eroğlu. Can circumcision be a risk factor in premature ejaculation? *Rev Int Androl* 2014;12(3):100-103.

Prematür ejakülasyon tedavisinde güncel yaklaşım

Prof. Dr. Ahmet Metin, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin Özyalvaçlı
Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Prematür ejakülasyon (PE) erkek cinsel fonksiyon bozuklukları arasında ilk sırada yer almakta olup, kişi ve partnerinin cinsel ve cinsellik dışı yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Hasta hekime başvurmadan önce; ilişki esnasında bir başka konuya odaklanma, ilişki esnasında bir süre durup tekrar ilişkiye devam etme, ilişki öncesi masturbasyon, daha sık ilişkide bulunma, ilişki öncesi alkol veya diğer keyif verici maddeler alma gibi birçok yöntemle kendi kendini tedavi etmeye çalıştıktan sonra hekime başvurmaktadır.

PE de güncel tedavi seçenekleri şunlardır:

Davranış tedavileri

“Dur-başla” ve “sıkma” yöntemlerine odaklanmıştır. Cinsel uyarılma ve ejakülasyon refleksinin modifiye edilebilirliği ve kişinin ejakülasyon kontrolünü öğrenebileceği fikrine dayanmakta ve orgazm en az 3 kez geciktirilmeye çalışılmaktadır. Prematür ejakülasyonda eskiden ilk tedavi yöntemiymi, günümüzde ise etkinliği sınırlı olup başarısı kısa dönemde %60, uzun dönemde ise %25 bulunmuştur. Yaşam boyu PE’de ilk basamak tedavi değildir. Davranış tedavileri ilaç tedavisinin etkinliğini artırmakta (1) ancak monoterapi olarak düşük etkilidir (2). Davranış tedavilerinin etkili ve etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (3).

Davranış tedavilerinde partner desteği gerekli olup zor, zaman alıcı ve pahalıdır. Etkinliği ise zamanla azalabilmektedir. Ayrıca davranış tedavileri konusunda randomize kontrollü çalışmalar yoktur.

Topikal tedaviler

En eski tedavi yöntemidir. Glans penisin duyarlılığını azaltarak etkili olmaktadır. Anestezik madde glansa uygulandıktan sonra 20 dakika beklenmekte, kondom kullanılmayacaksa penis yıkanmaktadır. Gereğinde kullanım ve sistemik etkisinin olmama avantajlarına karşın cinsel ilişkide doğallığı engellemektedir. Glans yıkanmazsa vajende

uyuşukluk ve anorgazmiye sebep olmakta, uygulandıktan sonra 45 dakikanın üzerinde beklendiğinde peniste uyuşukluk ve ereksiyon kaybına yol açmaktadır. Penis ve vajende cilt reaksiyonlarına ve transvajinal kontaminasyona neden olabilmektedir.

Bu amaçla kullanılan topikal ajanlardan bazıları şunlardır;

a) Lidokain/prilokain (EMLA) krem;

b) SS Cream;

c) Lidokain/prilokain (TEMPE) sprey; 7.5 mg lidokain ve 2.5 mg prilokain içermektedir. Etkisi daha kısa sürede başlamaktadır, keratinize dokudan penetrasyonu yoktur, sadece glansı etkilemektedir. İlişkiden 5 dk önce glansa 3-5 kez sıkıldığında IELT (intravajinal ejaculatory latency time, boşalma süresi) 6.3 kat artmaktadır (5).

d) PSD502 sprey

PDE5 (fosfodiesteraz tip5) inhibitörleri

Sertleşme bozukluğunda endike olup, PE de etkinliği tam ortaya konulamamıştır (6). Sildenafil ereksiyon sağladığı için kişinin koitus esnasında güveni artmakta, ejakülasyon olsa bile yeniden ereksiyon sağlanım düşüncesiyle ejakülasyon gecikebilmektedir. Bir diğer hipotez ise PDE-5 inhibisyonunun NO (nitrik oksit) salınımını arttırdığı, sempatik tonusu azalttığı, vaz deferens ve seminal vezikül düz kaslarında oluşan dilatasyon sonucu ejakülataın posterior uretraya akamadığı ve böylece ejakülasyonun geciktiği hipotezidir.

Sertleşme bozukluğu olmadığı zaman kullanıldığında etkisi yoktur, fakat refrakter dönemi kısaltmaktadır (6). Sildenafil her türlü kombinasyonda etki artırıcı özelliğe sahiptir. SSRI (paroksetin 20 mg) + Tadalafil (20 mg) kombinasyonunun sonuçları tek başına kullanımlarından daha iyi bulunmuştur (7).

Tramadol

Santral yolla etkili bir opioid analjezik olup noradrenalin ve serotonin geri alınımını engellemektedir. Pik kon-

santrasyona 1.6 saat sonra ulaşmaktadır, yarılanma ömrü 5–7 saattir. İlk aşamada μ opioid reseptörleri uyarır, ikinci aşamada serotonin geri emilimini azaltır ve sonra α adrenajik reseptörlere uyarıcı etki etmektedir. FDA 2009 da Tramadolün alışkanlık ve solunum zorluğu yaptığı konusunda bir uyarı yayınlamıştır. Hızlı emilim ve eliminasyona sahiptir. İhtiyaç anında kullanım için uygun olabilir. Ülkemizde Contramal 50 mg kapsül mevcut olup, yeşil reçete ile satılmaktadır.

Tramadol yaşam boyu PE nin uzun süreli tedavisinde önerilmemekte, 12. hafta sonra etkinin azaldığı, doz artımına gidildiği, bunun da opioid olduğu için alışkanlık ve bağımlılık yapabileceği bildirilmiştir (8) Yaşam boyu PE'de, genç hastalar daha fazla kullanacağı için, PE'de çok desteklenmemelidir (9). Çok sayıda kişi üzerine yapılan çalışmalarda ilişkiden 2 saat önce 62 ve 89 mg dozlarda kullanıldığında boşalma süresinin 2.4 ve 2.5 kat arttığı gösterilmiştir (10). İlişkiden 2 saat önce 25 mg, 50 mg ve 100 mg dozların kullanıldığı bir diğer çalışmada ise sürenin 4.5, 8.1 ve 12.6 kat arttığı bildirilmiştir (11). SSRI ile kombine edilmemeli, öldürücü serotonin sendromu riski taşımaktadır (12). Diğer tedavilerden sonuç alınmadığında alışkanlık yapıcı özelliği ve yan etkileri dikkate alınarak 25 ve 50 mg dozlarda önerilebilecek bir seçenektir (13). Etkinlik ve güvenliği için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)

PE etyolojisindeki faktörlerden biri de santral serotonin nörotransmisyon bozukluğudur. Serotonin boşalmanın kontrolünde önemli bir nöro transmitter olup serotonin artışı boşalmayı geciktirmektedir. SSRI lar ve trisiklik antidepresanlar serotoninin aksonda geri emilimini engellemekte ve 5HT nörotransmisyonu artmakta, postsinaptik membran 5HT reseptörler uyarılmakta ve boşalma gecikmektedir.

SSRI'lar ihtiyaç anında kullanım, günlük kullanım ve bir süre günlük kullanımı takiben (10–20 gün) ihtiyaç anında kullanım olmak üzere üç şekilde kullanılmaktadır. Sabit ilişkisi olanlar genellikle günlük kullanımı tercih etmektedir. İhtiyaç anında kullanılanlar: Dapoksetin ve ruhsat dışı olarak clomipramin, paroksetin, sertraline ve fluoksetindir. Günlük kronik kullanılanlar: Ruhsat dışı olarak clomipramine, sertraline, fluoksetin, citalopramdır. Günlük kullanımda; Paroksetin: 10–40 mg dozda süreyi 8 kat, Clomipramine: 12.5–50 mg dozda 6 kat, Sertraline: 50–200 mg dozda 5 kat, Citalopram: 20–40 mg dozda 2 kat artırmak-

tadır. SSRI'lar peak konsantrasyona 2–8 saatte ulaşır ve yarılanma ömrü 1–3 gündür. Ejakülasyon gecikmesi 5–8. günlerde başlamakta, 2-3 haftada belirginleşmektedir. Yan etkiler ise ilk haftada ortaya çıkmakta ve 2–3 haftada düzelmektedir.

SSRI'lar PE'de ilk basamak tedavidir. Mevcut SSRI farmakokinetiği ihtiyaç anında kullanıma uygun değildir. AUA ve Uluslararası Seksüel Disfonksiyon Konsültasyon Grubu endikasyon dışı olsa da PE tedavisinde kullanımını önermektedir. SSRI bırakma oranı %29–71 olup, en yüksek bırakma oranı %71 ile dapoksetin, en az paroksetinlerdir (14). SSRI'ların birikim riski vardır, doz arttıkça etki ve yan etki artmaktadır. Yan etkilerden serotonin sendromu; myoklonus, hiperrefleksi, terleme, koordinasyon bozukluğu ve mental durum değişiklikleriyle seyreden bir sendrom olup çok tehlikelidir. Cinsel yan etkiler olarak sertleşme kaybı ve libido azalması görülebilir. Çocuk sahibi olmayı düşünenlerde kullanılmamalıdır. Sperm motilite, morfolojisi ve sayısı etkilenmez fakat DNA fragmentasyon artışı ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısını azaltmaktadır (15). SSRI kullananlarda intihar ve kendine zarar verme eğiliminde artış tespit edilmiştir. PE hayatı tehdit edici bir olay olmadığı için fayda ve risk analizi yapılmalıdır. On sekiz yaşın altında çok dikkatli kullanılmalıdır.

SSRI'lar kesilince, 5–8 günlerde kesilme sendromu bulguları ortaya çıkmaktadır. İlaç yavaş kesilmeli, anksiyete, depresyon bulguları ortaya çıktığında tekrar başlanmalıdır. Kesilme sendromu en sık paroksetinde olmaktadır. SSRI'ların kür sağlayıp sağlamadığı günlük veya ihtiyaç halinde ideal kullanım dozları, ihtiyaç halinde kullanım öncesi yükleme dozları, tedavi süresi, tedavinin nasıl kesileceği veya kesilip kesilmeyeceği konularında görüş birliği yoktur fakat ilaç kesildiğinde PE'nin tekrar başlayacağı konusunda deneyim fazladır.

Dapoksetin

Kısa etkili SSRI dır, 1–2 saat içinde ve ilk dozda etkilidir. Farmakokinetiği ihtiyaç anında kullanıma uygundur. Birikimi minimal olup 24 saat sonra %95'i atılmaktadır. Yan etkileri kısa süreli ve fark edilmemektedir. Aralık 2008'de Avrupa'da birçok ülkede PE'nin spesifik ilacı olarak onaylandı (EMA onayı). FDA onayı ve ABD de kullanımını yoktur.

Dapoksetinle ilgili olumlu veriler olarak; IELT yanı sıra boşalmanın kontrolü, cinsel tatmin, kişiye verdiği rahatsızlık, partnerle ilişkiler düzelmektedir. Hem yaşam boyu

hem de kazanılmış PE'de etkilidir (16). PDE5 inhibitörleriyle etkileşimi yoktur. Antidepresan SSRI'larda görülen serotonin sendromu dapoksetinle gözlenmemiştir. Kesilme sendromu görülmemektedir. Dapoksetine bağlı intihara eğilim bildirilmemiştir.

Dapoksetinle ilgili olumsuzluk olarak; vakaların %20'si antidepresan başlamak istememekte veya fiyatı nedeniyle başlamamaktadır. Başlayanların %90'ı bir yıl içinde ilacı kesmektedir. Neden olarak ilacın beklentileri karşılamaması (%25) ve pahalı oluşu (%22) sayılabilir (17). Bir diğer çalışmada ise vakaların %50'si ilacın beklentilerini karşılamadığını bildirmiştir (18).

Diğer tedaviler;

Oksitosin

Oksitosin boşalmayı hızlandırmaktadır. PE'de antiok-sitosin kullanılabilir mi konusu gündeme gelmiş, hayvan çalışmalarında intraventriküler oksitosin etkili bulunmuş fakat canlıda selektif oksitosin antagonisti epelsiban ile yapılan çalışmada IELT üzerine etki gösterilememiştir (19).

Dorsal penil sinir kriyoablasyon ve nöromodulasyonu

Penisin afferent somatosensorial yolu dorsal penil sinir olup bu sinirin paralizisiyle penis duyarlılığının azaltılabileceği öne sürülmüştür. Tek taraflı CT eşliğinde perkütan dorsal sinir ablasyonu yapılan 24 PE olgusunda IELT 1 yılın sonunda 54 sn den 140 sn ye yükselmiştir (20). Bilateral dorsal penil sinirin perkütan pulsed radyo frekans ablasyonu yapılan 15 PE olgusunda, IELT 3 hafta sonunda 18 sn den 140 sn ye yükselmiş, hastaların bildirdiği olumsuz sonuçlar da düzelmiştir (21). Bu işlemler IELT'yi artırmaktadır, fakat invaziv ve irreversibledir. Bu tedavi yöntemini PE'de önermek için güvenliği iyi analiz edilmelidir.

Duloksetin: 40 mg tablet (22), akupunktur, botulinum nörotoksini, dorsal penil sinir kesilmesi, hyaluronik asitle glans penis augmentasyonu, pelvik taban rehabilitasyonu tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Fitoterapi: Çinde geliştirilen ve 11 değişik madde içeren Yumusake tablet 8 hafta süreyle gece yatmadan önce 2 tablet alındığında IELT'nin 62.5 saniyeden 4. hafta sonunda 169 saniyeye, 8. hafta sonunda ise 172 saniyeye yükseldiği bildirilmiştir (23).

Prematür ejakülasyon konusunda kılavuzların önerilerini incelediğimizde ise;

1) AUA (American Urology Association) 2004

Guideline'ı; PE tedavisinde ilaç kullanımı ilk defa bu kılavuzla gündeme gelmiştir. 2010'da tekrar gözden geçirilerek geçerliliği onaylanmıştır.

PE tanısı tek başına öyküye dayanır.

PE+ED varsa önce ED tedavi edilmelidir.

Hastayla tüm tedavi olanaklarının artı ve eksileri tartışılmalıdır.

PE nin spesifik tedavisi için FDA'nın onay verdiği ilaç yoktur.

PE; SSRI, trisiklik antidepresan veya topikal anesteziklerle tedavi edilebilir.

Etkin SSRI olarak Fluoksetin, Paroksetin veya Sertralin kullanılabilir.

Trisiklik antidepresan Clomipramin (Anafranil) kullanılabilir.

2) International Society for Sexual Medicine (ISSM) PE Guideline'ı (2014);

Yaşam boyu ve kazanılmış PE'de ihtiyaç anında dapoksetin kullanılabilir (EMA onaylı) (Kanıt Derecesi (KD): 1a).

Yaşam boyu ve kazanılmış PE'de ruhsat dışı günlük paroksetin, sertralin, citalopram, fluoksetin, klomipramin ve ihtiyaç anında paroksetin, sertralin, klomipramin kullanılabilir (KD: 1a).

Yaşam boyu PE'de topikal anestezikler kullanılabilir (KD:1b).

ED yoksa PDE-5 İnhibitörleri kullanılmamalıdır (KD:4d).

Tramadol diğer tedavilerden sonuç alınmazsa alışkanlık yapıcı özelliği ve yan etkileri dikkate alınarak önerilebilir (KD:2d).

Tramadol SSRI ile kombine edilmemelidir. Öldürücü serotonin sendromu riski taşır. Etkinliği ve güvenliği için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Psikolojik ve davranış tedavileri orta derecede etkilidir (KD:2b).

Yaşam boyu PE'de faydasına inanılıyorsa psikolojik ve davranış tedavileri medikal tedaviye eklenmelidir (KD:2a).

PE+ED varsa ED farmakoterapisi etkindir (KD:2a).

Dorsal penil sinir kriyoablasyonu/nöromodulasyonu IELT'yi uzatır fakat invaziv ve irreversibledir, güvenlik çalışmalarına ihtiyaç vardır (KD:4).

IC vazoaktif ajan enjeksiyonu önerilmemektedir (KD:4).

Akupunkturun etkinliği konusunda bilgiler sınırlıdır (KD:3b).

3) PE tedavisinde EAU 2014 Guideline göre;

Öncelikle ED, diğer cinsel fonksiyon bozuklukları ve

enfeksiyonlar (kronik prostatit) tedavi edilmelidir (KD:2) (Öneri Derecesi (ÖD):B).

Kazanılmış PE'nin tedavisinde davranış ve seks terapilerinin yeri vardır ve farmakolojik tedaviler ile kombine edildiğinde daha iyi sonuçlar alınabilir (KD:3) (ÖD:C)

Yaşam boyu PE de birinci basamak tedavi farmakoterapidir (KD:1) (ÖD:A).

PE'nin birinci basamak tedavisi; İhtiyaç anında dapoksetin veya prospektüs dışı günlük SSRI ve clomipramin kullanımınıdır.

Mevcut SSRI'ların farmakokinetiği ihtiyaç anında kullanıma uygun değildir (KD:1 a) (ÖD:A).

Tedavi kesilince rekürrens söz konusudur (KD:1b) (ÖD:A).

Dapoksetinin Avrupa'da ihtiyaç anında kullanımı için EMEA onayı mevcuttur (KD:1 a) (ÖD:A).

Topikal anestezi ajanlar SSRI'ya uygun alternatif (ruhsat dışı) (KD:1 b) (ÖD:A).

Tramadol ihtiyaç anında kullanılabilir (KD:2b) (ÖD:B).

PDE-5 İnhibitörleri kullanımı (KD:3)(ÖD:C) düzeyindedir.

Kaynaklar

1. Perelman MA. A new combination treatment for premature ejaculation; a sex therapists perspective. *J Sex Med* 2006;3:1004–12.
2. Porst H. An overview of pharmacotherapy in premature ejaculation. *J Sex Med* 2011;8:335–41.
3. Berner M. Efficacy of psychosocial interventions in men and women with sexual dysfunctions; a systematic review of controlled clinical trials:part 1-the efficacy of psychosocial interventions for male sexual dysfunction. *J Sex Med* 2012;9:3089–107.
4. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation(TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *British Journal of Urology, International*. 2007;99:369–75.
5. Efficacy of sildenafil citrate in men with premature ejaculation. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie S, *J Sex Med* 2005;2:368–75.
6. Mondaini N, Ponchietti R, Mon torsi F, LoroFD. Sildenafil does not improve sexual function in men without erectile dysfunction but reduce the postorgasmic refractory time *Int J Import* 2003;15:225–8.
7. Polat EC, Ozbek E, Otunctemur A, Ozcan L, Simsek A. Combination therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation *Andrologia* 2015;47:487–92.
8. Raffa RB. Basic pharmacology relevant to drug abuse assessment: tramadol example. *J Clin Pharmacol* 2008;33:101–8.
9. Palmer NR. Tramadol for premature ejaculation *J Sex Med* 2009;6:299.
10. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, Winkler JV. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol* 2011;61:736–43.
11. Eassa BI, Shazly MA. Safety and efficacy of tramadol hydrochloride on treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl* 2013;15:138–42.
12. Takeshita J. Serotonin syndrome associated with tramadol *J Clin Psychiatry* 2009;11:273.
13. Kirby EW. Tramadol for the management of premature ejaculation: a timely systematic review *Int J Import Res* 2015;27:121–7.
14. Jern P, Johansson A, Piha J, Westberg L. Antidepressant treatment of premature ejaculation; discontinuation rates and prevalence of side effects for dapoxetine and paroxetine in a naturalistic setting *Int J Import Res* 2015;27:75–80.
15. Adverse effect of paroxetine on sperm Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. *Fertil Steril*. 2010; 94:1021–6.
16. Porst H, Mc Mahon CG, Althof SE, Sharlip I, Bull S, Aquilina JW. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials *J Sex Med* 2010;7:2231–42.
17. Mondaini N, Fusco F, Cai T, Benemei S, Mirone V, Bartoletti R. Dapoxetine treatment in patients with lifelong premature ejaculation: the reasons of a "waterloo". *Urology* 2013;82:620–4.
18. Jiann BP, Huan g YJ . Assessing satisfaction in men with premature ejaculation after dapoxetine treatment in real world practice. *Int J Clin Pract* 2015; 69:1326–33.
19. Shinghal R, Barnes A, Mahar KM, Stier B, Giancaterino L, Condreay LD, Black L, Mc Callum SW. Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomised, double blind, placebo controlled, fixed dose study. *J Sex Med* 2013;10:2506–17.
20. David Prologo J, Snyder LL, Cherullo E, Passalacqua M, Pirasteh A, Corn D. Percutaneous CT-guided cryoablation of the dorsal penile nerve for treatment of symptomatic premature ejaculation. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:214–9.
21. Basal S, Goktas S, Ergin A, et al. A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency *J Androl* 2010;31:126–30.
22. Ozcan L, Polat EC, Otunctemur A, Ozbek E. Duloxetine, dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, versus paroksetine, selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment for premature ejaculation. *Int Urol Nephrol* 2015;47:283–7.
23. Zhao LM, Jiang H, Hong K, Li FB. Yimusake tablet:safe and efficacious for premature ejaculation. *ZhongghuaNan Ke Xue* 2014;20(11)1029–34.

Kavernöz sinir hasarlanması sonrası major pelvik ganglionda artmış galanin ekspresyonu

Weyne E, Albersen M, Hannan JL, et al
J Sex Med 2014;11:1685-1693

Radikal prostatektomi öncesinde erektil fonksiyonları iyi olan hastaların operasyon sonrasında erektil fonksiyonların korunması ile ilgili beklentileri yüksektir. Ancak, erektil disfonksiyon (ED) radikal prostatektomi sonrasında korpus kavernozumdaki erektil dokuların inervasyonunu sağlayan kavernöz sinirlerin (CN) hasarlanmasına bağlı sık görülür.

Bazı çalışmalar, fosfodiesteraz 5-inhibitörü kullanımı ile korpus kavernozumun yapısal bütünlüğünü ve fonksiyonlarını korumayı amaçlarken, bu çalışmaların fonksiyonel sonuçları hayal kırıklığıdır. Bundan dolayı, araştırmacılar erektil dokuların inervasyonsuz kaldığı zamanı azaltmak amacı ile CN rejenerasyonunun artırılması ile ilgilenmektedir. Sinir hasarı sonrasında major pelvik ganglion (MPG) ve CN'lerde meydana gelen değişiklikler bu girişimlerin arka planını oluşturmaktadır. Nöropraksi ve aksonotmezis sonrasında MPG ve CN hücrelerinde moleküler yollardaki değişiklikleri anlamak uygun tedavileri geliştirmek için yardımcı olur. Bu düşünce ile, CN hasarı sonrasında fare MPG'lerinde mRNA ekspresyonundaki önemli değişiklikleri tanımlayan yeni bir mikroarray çalışması yapıldı. Galanin nöropeptidi en dikkat çekici şekilde upregüle olan gendi.

Galanin, 29 aminoasit içeren peptid (N-terminal glisin ve C-terminal alanin) olup, ilk defa 1983 yılında domuz bağırsak ektresinde tanımlanmıştır ve ağırlıklı olarak inhibitör bir nöropeptittir. Galaninin, kedilerdeki erektil biyolojide NO-cGMP sinyali ile sinerjistik etkili bir kotransmitter olduğu gösterilmiştir. Santral sinir sisteminde (CNS) ve arka kök gangliyonlarının sensörial nöronlarında galanin peptidinin üç reseptörü eksprese edilmektedir. Galanin ekspresyon ve regülasyonu ile onun parasempatik sinir sistemindeki reseptörleri hakkında bilinenler sınırlıdır. Otonom nöronların aksonal hasara yanıtı sıklıkla çeşitli nöropeptitlerin ekspresyonunu artırma şeklindedir. Hasar sonrasında artmış peptid ekspresyonunun, nöron sağkalı-

mını ve sinir rejenerasyonunu arttırdığına inanılmaktadır. Galanin ve diğer nöropeptidlerin upregülasyonu, nörorejeneratif ve nöroprotektif mekanizmaların çalışması için önerilmektedir. Girard ve ark. galanin ve onun reseptörlerinin MPG'de olduğunu yakın zamanda onaylamıştır ve tek taraflı CN transeksiyonu ve MPG eksplantasyonundan sonra MPG'de galanin upregülasyonunu göstermişlerdir. Ancak bu modeller radikal prostatektomi sırasında oluşan nöropraksiyi yansıtmamaktadır ve bundan dolayı galanin ile in vivo nörorejenerasyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için uygun değildir. Bu çalışmada, bilateral CN ezilme hasarı (BCNI) sonrasında MPG'deki geçici galanin ekspresyonunu ve galaninin fonksiyonel sinir rejenerasyonu ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Erişkin Sprague-Dawley cinsi 150-250 gr. ağırlığında (7-9 haftalık yaşında) erkek fareler kullanıldı (n=66). Hayvanlara intraperitoneal ketamin/xylazine (100+10 mg/kg) karışımı ile anestezi uygulandı. Orta hat abdominal insizyon ile prostat açığa çıkartıldı. Prostatın posterolateralinde CN ve MPG'lar bulundu. MPG'da CN hasarındaki moleküler sinyal patofizyolojisini çalışma amacı ile deney fareleri şu gruplara ayrıldı: (i) bilateral CN'ler bulundu ve sinirlere herhangi bir işlem uygulanmadı, (ii) bilateral CN'ler bulundu ve sinirlerde ezilme hasarı oluşturuldu. Ezilme hasarı daha önceden tanımlandığı şekilde Dumont #5 forceps (Fine Science Tools, Foster City, CA, USA) ile sinirin MPG'dan 2-3 mm distaline yapıldı. Klinik nöropraksi ve aksonotmezisi gösteren orta ezilme hasarını oluşturmak amacı ile forceps üç sefer ve her seferinde 15 saniye olacak şekilde kapatıldı.

Farelere intraperitoneal ketamin/xylazine (100+10 mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi uygulandıktan sonra fareler termoregülasyonlu cerrahi masaya konuldu ve basınç kaydeden iğnenin krus kavernozumuna yerleştirilmesi ile standart in vivo deney protokolü uygulandı (n=6-8/

grup). Kısaca, CN, 20 Hz sıklıkta kare darbe uyarımı ile distalde ezilme hasarı oluşturularak uyarıldı. 8V uygulanması ile anlamlı ve uygun maksimal erektil yanıt ulaşıldı. Uyarımın verildiği süre, ardışık üç sikludan oluşuyordu ve her siklus 1 dakikalık uyarım ile 5–10 dakikalık dinlenme periyodundan oluşmaktaydı. Analize en iyi uyarım alındı. Maksimal intrakavernozal basınç (ICP) ile ortalama arteriyel basıncının (MAP, [2X diastolik + 1 sistolik kan basıncı]/3 ile hesaplandı) oranı ile tepe erektil yanıt elde edildi. Tepe erektil yanıtının hesaplanması ile sistemik kan basıncındaki varyasyonlar normalize edildi. Sistemik kan basıncı karotid arterin kanülasyonu ile ölçüldü.

Sahte opere edilen hayvanlar ve CN-hasarlı farelerden hasardan 48 saat sonra mikroarray analizi için izole RNA alındı ve Agilent 44K ile farenin tüm genom dizilimi incelendi. Amplifikasyon, etiketleme, hibridizasyon, ve 400 ng'lık total RNA örneklerinin tespiti üretici talimatları doğrultusunda uygulandı. Mikroarraylar Agilent SCAN CONTROL yazılımı versiyon 7.0 tarafından kontrol edilen Agilent G2565A Scanner ile tarandı. Veriler orijinal mikroarray analizinden seçildi.

Sahte opere edilen ve CN hasarlı farelerin MPG ve CN'de galanin, galanin reseptörleri ve c-JUN ekspresyonlarını belirlemek için eş-zamanlı kalitatif PCR (qPCR) kullanıldı. Dondurulmuş MPG'ler homojenize edildi ve total RNA RNeasy sistemi ile saflaştırıldı, kalitatif hale getirildi, sonra Superscript 2 ile ters transkripsiyon yapıldı. StepOnePlus sistemi ile eş zamanlı qPCR yapıldı. TaqMan gen ekspresyon dizisi galanin, galR1, galR2, galR3, c-JUN ve gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz (GAPDH) ile endojen kontrol olarak GAPDH kullanıldı. Her örnek PCR ile çoğaltıldı ve üç kopya tekniği ile beş (T= 14,21,30 ve 60. gün) veya 10 (T=48 saat, 7 gün ve sahte operasyon) farenin MPG hücre kesitlerinin tümü ile tüm deneyler ayrı ayrı yapıldı.

CN elektrostimülasyonu ile oluşan erektil yanıt BCNI sonrasında farklı zamanlarda ölçüldü. Sinir ezilme hasarı sonrasında 48. saatten itibaren erektil fonksiyonlar azaldı. BCNI yapılan fareler ile yaşa göre eşleştirilen sahte opere edilen farelerin intrakavernozal basınçları çalışmanın tüm zaman dilimlerinde karşılaştırıldığında BCNI grubunda anlamlı azalma olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Hasar sonrasında 60. günde ICP/MAP oranı 14. ve 30. gün ile karşılaştırıldığında erektil yanıtta anlamlı olarak daha iyi düzelme başladı.

Mikrodizi analizinde hasar sonrası 48. saatte 12-kat galanin up regülasyonu saptandı ($p=0.0004$). Üç galanin spesifik reseptör kodlayan mRNA tespit edildi, ancak hasar sonrası erken dönemde anlamlı değişiklik saptanmadı. Hasar 48. saatte, c-JUN 1.7 kat artmıştı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hasar sonrası erken dönemde MPG'de galanin mRNA'sının up regülasyonu gözlemlenmiş olup sahte opere edilen gruba göre 186 ± 27 kat ve 185 ± 36 kat, BCNI sonrasında sırası ile 48. saat ve 7. günde artmaktadır ($p<0.0001$). Hasar sonrasında takip eden zaman dilimlerinde, galanin ekspresyonu kademeli olarak azaldı. Sahte opere edilen gruba göre hasar sonrasında 30. ve 60. günde galanin ekspresyonunda anlamlı farklılık yoktu.

Spearman's rank korelasyon katsayısı (Rho, ρ) -0.645 idi, bu da galanin ekspresyonu ve CN elektrostimülasyonuna bağlı erektil cevap arasında negatif korelasyonu göstermektedir. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($p>0.0001$).

Galanin reseptör mRNA ekspresyonu hasarlanmadan sonra zamanla azaldı ve 60 gün sonunda galR2 seviyesi sahte opere edilenlere göre anlamlı olarak azdı. Muhtemelen bireylerin nörojeneratif yanıtlardaki biyolojik varyasyonları ve tam aksonotomi yerine ezilme hasarı oluşturulması nedeni ile diğer iki reseptörün 14 ve 21. günlerdeki seviyesinde belirgin farklılık saptanmadı.

c-JUN molekülünün galanin transkripsiyonunu indüklediğine inanılmaktadır ve nöron hücreleri gövdesindeki sinir büyüme faktörü (NGF) azalmasına bağlı salınmaktadır.

Sahte opere edilenler ile CN'de hasar yapılanlar arasında 5. günde galanin için yapılan immunohistokimyasal boyamada farklı ekspresyon paterni tespit edildi. Kontrol grubundaki hayvanlarda galanin ile boyanma olmazken, CN hasarı olan MPG'lerde galanin ile boyanan nöronal hücre gövdeleri saptandı. İmmunoflorasan incelemenin, galanin ve nNOS ile üç galanin reseptörünün aynı lokalizasyonda olduğunu göstermesi, korpus kavernoza düz kasında innervasyonu sağlayan nöronların varlığına işaret etmektedir.

Bu çalışma CN'in ezilme yaralanması sonrası erken dönemdeki nöroprotektif yanıtındaki gen ekspresyonundaki değişiklikleri aydınlatmayı amaçlayan bir dizi araştırmanın bir parçasıdır. Bu çalışmada farelerdeki CN yaralanmasının

erken dönemde, MPG'de galanın ekspresyonunun up-regülasyonu gösterilmiştir. Zamanla galanın ekspresyonunun kademeli olarak bazal düzeye inmesi ve buna paralel olarak erektil fonksiyonda düzelme, fonksiyonel sinir yenilenmesini gösteriyor. Galanın ekspresyonu ve erektil iyileşme arasındaki güçlü ters korelasyon galanın endojen sinir yenilenmesinde rolü olduğunu düşündürüyor. Bu korelasyon, erektil fonksiyon bozulduğunda galanın ekspresyonunun artmasının gerektiğini gösterir. Erektil fonksiyon 60 gün sonunda düzelince, azalmış galanın ekspresyonu, galanın up-regülasyonunun hücre yenilenmesinden sonra biyolojik olarak önemsiz olduğunu gösteriyor.

Galanin up-regülasyonu sinir hasarlanmasından sonra çeşitli sinir hücresi popülasyonlarında gösterilmiştir. Hasarlanma bölgesindeki retrograd sinyaller, c-JUN gibi aksonal rejenerasyon için gerekli olan transkripsiyonel değişiklikleri başlatan transkripsiyon faktörlerinin transkripsiyonunu düzenler. Galanın promotor bölgesi c-JUN için spesifik cevap elementi olarak bilinen aktivatör protein-1 ve CRE (cAMP cevap elementi) içerir ve bu aksotomi sonrası c-JUN'u galanın promotorunun aktivasyonu için önemli bir aday yapar. Ayrıca, c-JUN ekspresyonu siyatik sinir transeksiyonundan sonra artar ve DRG nöronlarında galanın ile aynı lokalizasyonda görülür. Bu çalışmada, c-JUN CN hasarlanmasından sonra belirgin olarak artmıştır. Hipoteze göre hedef organ derivasyonlu NGF azalmasına bağlı artan c-JUN, galanın transkripsiyonunu sağlar.

Ezilme hasarı sonrası oluşan siyatik sinir hasarında, yetişkin galanın üretimi hasarlanmış hayvanlarda, kontrol grubuna göre sinir rejenerasyonu azalmıştır ve bu da uzun dönem sensörimotor fonksiyonlarda defisitle ilişkili bulunmuştur. Galanın üretimi hasarlı hayvanlardaki nöron uzantılarındaki eksiklik, galanın peptidinin eklenmesi ile kurtarılabilir. In vitro çalışmalar, galanın uyarımı ile sensöriyal nöronlarda oluşan nöronal filizlenmeyi ve farelerin dorsal kök gangliyonlarının kesilmesi sonrasında galR2 eksikliğine bağlı erişkin sensöriyal nöron uzantılarında azalmayı göstermiştir. Bu sonuçlar galR2'nin galanine bağlı nörorejeneratif rolü olabileceğini göstermektedir. Benzer sonuçlar galR1 üreteimi bozulmuş farelerde gözlenmemiştir.

Immunofloran mikroskopisi galR1-, galR2-, ve galR3-pozitif nöronların MPG'de nNOS ile aynı yerlerde (lokalizasyon) olduğunu göstermiştir. Bu üç reseptör içinde, galR2'nin nörorejenerasyon için en önemli faktör olduğu

düşünülmektedir. Nörorejeneratif etkileri sensöriyal nöronlarda protein kinaz C'nin aktivasyonu, cdc42 inhibisyonuna bağlı nöron uzantılarının uyarımı, rho GTPaz ve cofilin aktivasyonu aracılığı ile olmaktadır. Bunların sonucunda büyüme faktörlerinde artış ve hedef organda tekrar innervasyon oluşmaktadır. Çalışmada, galanın boyası sonrasında normal mikroskopi incelemesinde, galanın proteinin BCNI grubunda sahte opere edilenlere göre daha güçlü eksprese olduğu gösterilmiştir. Bulgularımız transkripsiyonel seviye ile benzerlik göstermekteydi. Immunofloran incelemede nNOS-pozitif nöronlar, nöron hücresinin gövdesi kadar galanın eksprese ederken, benzer patern galanın reseptörü içinde gözlenmiştir. Daha önceki çalışmalarda galanın rejeneratif etkisinin galR2 aktivasyonu aracılığıyla olduğu gösterilmişti, bu çalışma galanın erektil dokular içerisindeki düz kas hücreleri içine yayılan nöronda nNOS ekspresyonu etkileyerek otokrin veya jukstakrin nörorejeneratif etkili olabileceği, bundan dolayı nöropraksi sonrasında endojen CN rejenerasyonunda rol oynayabileceği hipotezini doğrulamıştır.

Galanin reseptör ekspresyonu hasarlanma sonrasında zamanla azalmaktadır, ancak sahte opere edilen gruba göre galR2 ekspresyonu sadece hasarlanma sonrasındaki 60. günde anlamlı olarak azdır. Anlamlı farklılık diğer galanın reseptörlerinde saptanmamıştır. Komplet aksotomi yerine ezilme hasarı yapıldığında, nöronal hücre cisimlerinde sınırlı apoptozis meydana geldiğini varsaydık, ve buna bağlı olarak da nöron gövdesinde galanın reseptörler ekspresyonunda orta seviyede azalma görüldü.

Farelerin MPG'lerinde nNOS ve galanın reseptörlerinin birlikte bulunması, kedilerde in vivo olarak ekzojen galantide (galanın antagonisti) verilmesine bağlı erektil aktivitenin NO-cGMP sinyali ile sinerjistik arttığını açıklayabilir. Galanın reseptörlerinin nNOS immunoreaktif nöronlarda bulunması, bu reseptörlerin nitrik oksit salınımında düzenleyici olması ile uyumludur. Çalışmamızda sahte opere edilen farelerin MPG'sinde az miktarda galanın immuno-ekspresyonu görülsede, galanın pelvik pleksus hasarı olmayanlarda erektil fonksiyonun kontrolünde fizyolojik ana rolü yoktur. Galanın ve nNOS'un erektil aktivitede koordineli rolünü tanımlamayı amaçlayan daha ileri in vitro ve in vivo çalışmalara başlanmıştır.

Çalışmanın ele alınması gereken sınırlılığı, hasar sonrasında CN rejenerasyonunda galanın rolü hakkında kesin

sonuç vermemesidir. Çalışma, BCNI sonrasında MPG'de galanin regülasyonu hakkında bilgi versede, galaninin nöroprotektif yada nörorejeneratif rolü hakkında kesin kanıt içermemektedir. Bu konuyu ele alabilmek için, şu anda enstitülerimizde yapılmakta olan galanin veya c-JUN sisteminin farmakolojik inhibisyonu ile sinir rejenerasyonundaki fonksiyonel rolü doğrulanmalıdır.

CN hasarı sonrasında erken evrede MPG'de galanin up regülasyonu olur ve kademeli olarak azalır. CN hasarını takiben nNOS içeren nöronlarda galanin ortaya çıkar. Galanin ekspresyonu, fonksiyonel son organ ile temasını

kaybeden nöronlarda galanin transkripsiyonunu harekete geçirmeyi amaçlayan c-JUN'un up regülasyonu ile paralellik gösterir. Sonuçlarımıza göre,galanin up regülasyonu CN hasarına endojen nörorejeneratif yanıtta ve galanin peptidi ile reseptörlerinin düzenlenmesinde önemli bir faktördür, veya CN hasarı sonrasında erektil fonksiyonların iyileşmesinde galanin up regülasyonuna yol açan yollar ilgi çekici yeni bir yol sunmaktadır.

Çeviri

Dr. Gökhan Ekin, Uzm. Dr. Orçun Çelik

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Breviscapin ile kombine icariin spontan hipertansif ratlarda erektil işlevi iyileştirir

Li Y, Jiang J, He Y, Jiang R, Liu J, Fan Z, Cheng Y.
J Sex Med 2014;11:2143–2152.

Yüksek tansiyon, kavernoöz dokuda nitrik oksit (NO) üretiminin azalması ve RhoA/, Rho-kinaz sinyal aktivitesinin artması ile erektil işlevi bozar. Bu grupta tedavi için bir başka yaklaşım, düz kas kasılmasını kontrol eden yolların inhibisyonudur. Çeşitli nedenlere bağlı erektil disfonksiyonda RhoA/Rho-kinaz yolunda artış gösterilmiştir. Farklı Rho-kinaz inhibitörleri, in vitro ve in vivo olarak ereksiyon işlevini düzeltmiştir. RhoA/Rho-kinaz inhibitörleri RhoA/Rho-kinaz yoluyla aşırı aktivesi olan erektil disfonksiyonlu hastalar için alternatif bir tedavi olabilir. Icariin'in etki mekanizması doza bağımlı olarak fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5) inhibisyonu, düz kas hücresi oranında artış ve nöronal nitrik oksit sentataz (nNOS), endotelial nitrik oksit sentataz (eNOS) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) sunumunda artmadır. Breviscapin ise serebral kan damarlarında vazodilatör etkilidir. İskemik serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, anjina pektoris ve miyokardiyal enfarktüsün tedavisinde faydalıdır. Breviscapin ROCK1 mRNA, ROCK 2 mRNA, ve Rho-kinaz proteininin sunumunu anlamlı olarak azaltır. Korpus kavernozumda düz kas hücre fonksiyonlarında iki yolağın (NO/cGMP ve RhoA/Rho-kinaz) çaprazlaşmasının erektil işlevde anahtar bir rolü olabilir. Baskılanmış RhoA/Rho-kinaz yoluyla birlikte aktive edilmiş NO/cGMP yolağının sinerjik bir etkisi olabilir. Bu çalışmada spontan hipertansif rat (SHR) de erektil işlevi üzerinde icariin ile birlikte breviscapin etkisi ve mekanizması araştırılmıştır.

Çalışmada beş adet 12-haftalık erkek Wistar-Kyoto (WKY) rat ve 20 adet SHR kullanıldı. SHR'ler; SHR kontrol grubu (taşıyıcı solüsyon 10 ml/kg); icariin ile tedavi edilen grup (2.5 mg/kg, 10 mg/ml); breviscapin ile tedavi edilen grup (80 mg/kg, 20 mg/ml); ve kombine tedavi grubu (icariin 10 mg/ml, 2.5 mg/kg ve breviscapin 20 mg/ml, 80 mg/kg) olmak üzere dört gruba (n=5) randomize olarak dağıtıldılar. WKY-ratlarına SHR kontrol grubu ile aynı protokol uygulandı. Icariin ve/veya breviscapin, salin ve dimetil sülfoksitin 50:50 karışımı (taşıyıcı) içinde çözüldü. Ratlara dört hafta boyunca gavaj ile taşıyıcı, icariin, breviscapin ve

icariin+ breviscapin verildi. Tedavi sonrasında vücut ağırlığı, serum testosteron düzeyi ve kavernoöz sinir uyarımı ile maksimum intrakavernoöz basınç/ortalama arter basınç (ICPmaks/MAP) ölçümü, kavernoöz dokularda eNOS, nNOS, ROCK1, ROCK 2 ve (PDE5) sunumunun immünohistokimyasal analizi ve ayrıca Western Blot analizi yapıldı.

Gruplar arasında vücut ağırlıkları ve testosteron düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). WKY rat kontrol grubunda, MAP düzeyi diğerlerinden anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). ICPmaks/MAP, kombine tedavi grubunda SHR kontrol grubu, icariin ile tedavi edilmiş grup ve breviscapin ile tedavi edilen grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$). eNOS ve nNOS'un sunumu, kombine tedavi grubunda SHR kontrol grubu, icariin ile tedavi edilmiş grup ve breviscapine ile tedavi edilen gruba göre önemli ölçüde daha yüksekti ($p<0.05$). PDE5 sunumu icariin ile tedavi edilen grupta SHR kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşüktü. ROCK1 sunumu, kombine tedavi grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). ROCK2 sunumu, SHR kontrol grubunda WKY rat kontrol grubundan, icariin tedavi edilen gruptan ve kombine tedavi grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). ROCK 2 protein sunumu icariin ile tedavi edilenlerde ($p<0.05$) breviscapin ile tedavi edilenlerden önemli ölçüde daha düşüktü. Kombine tedavi grubu ve breviscapin ile tedavi edilen grup ($p>0.05$) arasındaki ROCK 2 protein sunumu bakımından anlamlı bir fark yoktu. Bu gruplar arasında, WKY-rat kontrol grubunda eNOS ve nNOS'un sunumu en güçlü ve ROCK 1 sunumu en düşüktü.

Breviscapin ile kombine icariin farklı sinyal yollarını aracılığı ile SHR da ereksiyon işlevi üzerinde sinerjistik etkiye sahiptir.

Çeviri

Doç. Dr. Fatih Tarhan

**Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği**

Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi

Uzm. Dr. Selçuk Erdem,¹ Prof. Dr. Ateş Kadioğlu²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı İskilip Atıf Hoca Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Androloji BD

Fitoterapi; bitkilerin kök, tohum, polen, kabuk ya da meyvelerinden elde edilen ekstralarının tedavi amacıyla kullanılması olarak tanımlanmaktadır (1). Tek bir bitkiden elde edilen mono-preparatlar veya iki ya da daha fazla bitki karışımı ile oluşturulan kombinasyon preparatları birçok farklı hastalığın tedavisinde geçmişten günümüze kullanılmaktadır. Benign prostat hiperplazisi (BPH) de ürolojide fitoterapi ajanlarının tercih edildiği hastalıkların başında gelmektedir.

Uluslararası üroloji kılavuzları (Amerikan Üroloji ve Avrupa Üroloji Dernekleri) BPH tedavisinde fitoterapiye yer verirken; fitoterapötiklerin heterojen yapısı, çalışmalarındaki ve metaanalizlerdeki metodolojik problemler ve ajanların ruhsatlandırılmasındaki sınırlamalar nedeniyle spesifik önerilerde bulunmamaktadır (1,2).

Kısaca patofizyolojiye değinecek olursak; BPH, erkeklerde artan yaş ile androjenlerin birincil sorumlu olduğu, prostatın hem stromal hem de glandüler (epitelyal) dokularının proliferasyonudur (3). Bu süreçte, stromal doku glandüler dokuya kıyasla daha fazla proliferat olmaktadır ki histopatolojik analizlerde stroma/epitel oranının 5 kata kadar çıkabildiği gösterilmiştir (4). Artan yaş ile androjenlere bağlı görülen bu değişikliklere kronik bir inflamasyonun eşlik ettiği yine histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bu kronik inflamasyonun viral ya da bakteriyel bir enfeksiyona sekonder mi yoksa bir otoimmün yanıt sonucu mu oluştuğu sorusuna cevap aranmaktadır (5). Bununla birlikte; yaygın hipotez prostatik sekresyonların otoantijen olarak rol oynadığı bir otoimmün reaksiyon olabileceği yönündedir. Prostat spesifik antijenin (PSA) timus toleransından kaçan epitoplalarının tanımlanması ve BPH spesmenlerinde Otoimmün Tiroidit ya da Romatoid Artrit'te olduğu gibi kronik immün CD4+ T lenfositlerin gösterilmesi de bu hipotezi güçlendirmektedir. Kronik immün CD4+ T lenfositler; sitokinler ve büyüme faktörleri (stromada fibroblast growth factor [FGF]-2; epitelde FGF-7) aracılığıyla prostatik büyü-

mede rol oynamaktadır (4,5). Sonuç olarak, bir otoantijene ya da ekzojen (viral bakteriyel vb.) antijene karşı oluşan immün yanıtta sekonder kronik inflamasyonun şiddeti ve süresi, BPH'da prostatik dokunun ne kadar büyüyeceğini belirleyen önemli etken olarak rol oynamaktadır.

Fitoterapötik ajanlarda etken maddelerin biyokimyasal yapıları bilinmemekle birlikte etkili olan aktif komponentlerinin içerdiği lipitler olduğu düşünülmektedir. Bunlar; fitosterol, β -sitosterol, yağ asitleri ve lektin olarak tanımlanmıştır. Fitoterapötik ajanların, bu aktif komponentleri ile BPH patofizyolojisinin neredeyse her basamağında etkili olabileceği birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (6). Bu etkileri, Tablo 1'de özetlenmektedir.

Benign Prostat Hiperplazisi'nde tedavi amaçlı birçok fitoterapi ajanı yıllardır kullanılmaktadır. Bunlar arasından, Amerika ve Avrupa Üroloji Dernekleri'nin kılavuzlarında da ortak olarak yer verilen altı fitoterapi ajanı (Cucurbita pepo, Hypoxis rooperi, Secale cereale, Pygeum africanum, Urtica dioica ve Serenoa repens) kanıta dayalı tıp zemininde araştırılmıştır. Bu derlemede, bu altı fitoterapi ajanının BPH tedavisindeki yeri mevcut literatür eşliğinde irdelenecektir.

Cucurbita pepo

Cucurbita pepo; ekstresi kabak bitkisinin çekirdeklerinden elde edilen fitoterapi ajanıdır. Bach ve ark.'larının yaptığı plasebo kontrollü klinik çalışmada; Cucurbita pepo verilen

Tablo 1. Fitoterapötiklerin deneysel çalışmalarda gösterilen etki mekanizmaları

Anti-inflamatuar
Sex hormon bağlayıcı globülin düzeyinde düşüş
Aromataz enzim inhibisyonu
Kolesterol metabolizma değişikliği
5 α redüktaz enzim inhibisyonu
Antiandrojen/östrojen etki
Serbest radikalleri temizleyici

hastalarda (n=233), Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)'nda plasebo verilen hasta grubuna göre (n=243) istatistiksel anlamlı düşüş (6.3'e karşı 5.5, p<0.05) bulurken maksimum idrar akış hızı (Qmax) ve post-miksiyonel rezidüel idrar (PMR) miktarında iki grup arasında fark tespit etmemiştir (7). Güncel bir klinik çalışmada, Vahlensieck ve ark.'ları; IPSS 13—19, Qmax ≤ 12 ml/sn, prostat volümü (PV) <40 cm³ ve 2'den fazla nokturi olan 1431 BPH hastasını 3 gruba ayırarak değerlendirmiştir: Plasebo, Cucurbita pepo toz preparat (5 gr x 2) ve Cucurbita pepo ekstresi tablet formu (500 mg x 2). Yazarlar, 12 ay takip ettikleri grupların üçünde de IPSS ve noktüride düşüş olduğunu gözlemleyen; hem toz formülasyonun hem de ekstre tabletlerin plasebodan üstün olduğunu göstermiştir (8). Öte yandan araştırmacılar; Qmax, PMR, PV ve PSA karşılaştırmasının üç grup arasında farklı olmadığını bildirmiştir.

Cucurbita pepo ile ilgili yapılan deneysel bir çalışmada sıçanlara testosteron ve prazosin verilerek prostatik büyüme indüklenmiş; plasebo, Cucurbita pepo ve Cucurbita pepo + Fiosterol-F kombinasyonu verilen üç grup karşılaştırılmıştır (9). Bu çalışmada hem Cucurbita pepo hem de kombinasyon verilen sıçanlarda prostatik protein sentezinin plasebo grubuna göre anlamlı derece inhibe edildiği bulunurken prostatik ventral lob büyümesinin de bu iki grupta azaldığı tespit edilmiştir. (p=0.01, p=0.004, sırasıyla) Bununla birlikte yazarlar, Cucurbita pepo'nun yurkardaki etkileri hangi mekanizma üzerinden gösterdiğinin bilinmediği yorumunu yapmıştır.

Hypoxis rooperi

Hypoxis rooperi; ekstresinin 'Güney Afrika Yıldız Bitkisi' adı verilen Afrika Patatesi'nin olgunlaşmadan önceki bitki halinin köklerinden elde edilen fitoterapi ajanıdır. Berges ve ark.'larının yayınladığı randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada Hypoxis rooperi (n=96) ve plasebo (n=91) verilen hastalar 6 aylık takip sonrasında karşılaştırılmış; Hypoxis rooperi'nin, yaşam kalite skoru ve Qmax'ta sağladığı artış ile modifiye Boyarsky skoru, IPSS, PMR ve işeme süresini azaltıcı etkisinin plaseboya göre anlamlı üstün olduğu gösterilmiştir (10). Bununla birlikte, Hypoxis rooperi'nin PV'ye etkisi olmadığı saptanmıştır. Bir başka çalışmada; Hypoxis rooperi (n=88) ve plasebo (n=89) verilen AÜSS'li hastalar yine 6 aylık takip sonrasında karşılaştırılmış; benzer şekilde Qmax (8.9'a karşı 4.4 ml/sn, p<0.01) artışı ile IPSS (8.2'e karşı 2.8 puan, p<0.01)

ve PMR düşüşünün (37.5'e karşı 4.1, p<0.01) plasebodan üstün olduğu bulunmuştur (11). Hypoxis rooperi'nin etkisini içerdiği Beta-sitosterol ile gösterdiği düşünülmektedir. Deneysel bir çalışmada, transuretral prostat rezeksiyonu (TURP) sonrası 8 ayı hastadan elde edilen patolojik specimenlerden primer prostat stromal hücre kültürü üretilmiş ve Hypoxis rooperi ekstresinden elde edilen %70 Beta-sitosterol'un bu kültürdeki etkisi araştırılmıştır (12). Yazarlar, Beta-sitosterol'un stromal proliferasyona direkt etkisinin olmadığını; bununla birlikte 8 hücre kültüründen 6'sında transforming growth factor-β1 (TGF-β1) ekspresyonunu artırdığını, sitozolik protein kinaz C-α (PKC-α)'yı ise inaktive ettiğini göstermiştir. Bu bulgular; Hypoxis rooperi'nin TGF-β1 artışı ile epitelyal proliferasyonu, PKC-α inaktivasyonu ile stromal proliferasyonu inhibe ettiği şeklinde yorumlanmış ve Hypoxis rooperi'nin potansiyel etki mekanizmasının anti-inflamasyon olduğu öne sürülmüştür.

Secale Cereale

Secale Cereale, ekstresinin çavdar bitkisinin polenlerinden elde edildiği fitoterapötiktir. Secale Cereale ile plasebo karşılaştırmalı çalışmalar Cochrane veritabanında bir metaanaliz şeklinde yayınlanmıştır (13). Bu metaanalizde; Secale cereale'nin semptom skorlarında (p=0.012) ve noktüride (p=0.00017) plaseboya üstünlük sağladığı, bununla birlikte Qmax ve PMR'deki değişimin plasebodan farksız olduğu bildirilmiştir.

Benign prostat hiperplazisinde, patofizyolojiye kronik bir inflamasyonun eşlik ettiğine daha önce değinilmişti. Buradan yola çıkarak yapılan bir çalışmada, sıçanlarda kastasyon yapıldıktan sonra 17-β Estradiol verilerek deneysel non-bakteriyel prostatit modeli oluşturulmuş; bu modelde Secale cereale'nin iki farklı dozu ile Secale cereale'den elde edilen iki alt fraksiyonun (suda çözünen T60 ve yağda çözünen GBX) etkileri testosteron verilen grupla karşılaştırılarak araştırılmıştır (14). Yazarlar, Secale cereale'nin GBX fraksiyonunun siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazı inhibe ederken (anti-inflamasyon), T60 fraksiyonunun stromal apoptozisi indüklediğini göstermiş ve Secale cereale'nin non-bakteriyel prostatitte anti-inflamatuvar ve apoptotik etkili olabileceğini bildirmiştir. Bu deneysel çalışmadan sonra, Wagenlehner ve ark.'ları, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu 18—65 yaş arası erkeklerde Secale cereale'nin etkilerini plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada araştırmıştır (15). Yazarlar, hastaları 12 hafta takip

ettikten sonra yaptıkları karşılaştırmada, *Secale cereale*'nin kronik prostatit semptom indeksi (CPSI) toplam skorunda ($p=0.0003$), ağrı ($p=0.0009$) ve yaşam kalitesi ($p=0.0005$) alt değerlendirilmesinde ve IPSS'de ($p=0.0418$) plaseboya üstün olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, 4 tüp testinin ejakulasyon sonrası idrar örneğindeki lökosit sayısı bakımından plaseboya üstün olmadığı bulunmuştur. Literatürde kronik prostatitte *Secale cereale*'nin etkisini gösteren başka klinik çalışmalar da mevcuttur (16,17). Bu çalışmalardan da yola çıkarak, *Secale cereale*'nin BPH'da anti-inflamatuar rol oynayabileceği söylenebilmektedir.

Pygeum Africanum

Pygeum Africanum, 'Afrika Eriği' isimli meyvenin ağaç kabuklarından ekstresi elde edilen fitoterapi ajanıdır. Cochrane veritabanında plasebo karşılaştırmalı çalışmalara yer verilen ve 1562 örneklemin değerlendirdiği metaanaliz, *Pygeum Africanum*'un klinik etkileri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır (18). Bu metaanaliz, *Pygeum Africanum*'un semptom skorlarında (2.07 katlık gelişim, $p=0.00024$), Q_{max} 'ta (2.5 ml'sn artış, $p=0.027$) ve PMR'de (13.1 ml'lik düşüş, $p=0.011$) plaseboya üstün olduğunu göstermektedir. Chatelain ve ark.'ları, *Pygeum Africanum*'un iki farklı doz uygulamasını (50 mg x 2 ve 100 mg x 1) karşılaştırmış; 10 ay sonra her iki dozun da IPSS, yaşam kalite skoru, noktüri ve Q_{max} 'ta plaseboya üstün gelişim sağladığını, PMR ve PV bakımından fark olmadığını saptamışlardır (19). Öte yandan, gelişim kaydedilen parametrelerde her iki doz uygulaması birbirine karşılaştırıldığında birbirine üstün olmadığı gösterilmiştir.

Klinik çalışmalarda bu sonuçlar bulunurken *Pygeum Africanum*'un olası etki mekanizmaları sıçanlarda ve insan prostat hücre kültüründe yapılan deneysel çalışmalarda araştırılmıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmada; *Pygeum Africanum*'un FGF-2 ve EGF yolları üzerinden stromal proliferasyonu, PKC- α inhibisyonu ile epitelyal proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (20). İnsan prostat hücre kültürü çalışmasında ise *Pygeum Africanum*'un myofibroblast ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği ifade edilmiştir (21). Bu çalışmalardan yola çıkılarak *Pygeum Africanum*'un BPH'da anti-proliferasyon ve apoptozis etki mekanizmaları üzerinden rolü olabileceği yorumu yapılabilmektedir.

Urtica Dioica

Urtica Dioica, ısırganotu olarak bilinen bitkinin kökle-

rinden ekstrelerinin elde edildiği fitoterapi ajanıdır. Literatürde, *Urtica Dioica*'nın BPH'daki rolünü araştıran çalışma Safarinejad ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (22). Plasebo kontrollü bu çalışmada, *Urtica Dioica* ($n=305$) ve plasebo ($n=315$) verilen hastalar 18 ay takip edildikten sonra karşılaştırılmış; IPSS düşüşü (%40' a karşı %9, $p<0.05$), Q_{max} artışı (%77'ye karşı %31, $p<0.05$) ve PMR düşüşü (%51'e karşı %9, $p<0.05$) *Urtica Dioica* lehine anlamlı bildirilmiştir. Prostat volümündeki %10'luk düşüş plaseboya üstün bulunmazken, serum PSA ve testosteron düzeyleri de benzer bulunmuştur.

Urtica Dioica'nın etki mekanizmasına bakılacak olursa, esas etkisini sex-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ile testosteron bağlanmasını ve SHBG'nin prostattaki reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek gösterdiği bildirilmektedir (23). Bununla birlikte, zayıf da olsa aromataz ve 5 alfa redüktaz (5-AR) enzim inhibisyonu ile lökosit elastaz inhibisyonu (anti-inflamatuar) etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Serenoa repens (saw palmetto)

Serenoa Repens, ekstresinin 'Amerikan Cüce Palmiye' ağacının meyvelerinden elde edildiği, BPH'da en çok bilinen ve en yaygın kullanıma sahip fitoterapötiktir. *Serenoa Repens*'in BPH'da kullanılan yüze yakın ekstresi bulunurken bunların yetmişe yakını Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunmaktadır. En çok çalışılan ekstre; lipid yapıdaki n-hexan liposterol'dür. Birçok etki mekanizması öne sürülmekle birlikte *Serenoa repens*'in esas etkisini 5-AR enzim inhibisyonu veya dihidrotestosteronun sitozolik reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek gösterdiği düşünülmektedir (24). Ayrıca; anti-inflamatuar, anti-proliferatif ve apoptotik etkiler de tanımlanan diğer mekanizmalar olarak öne çıkmıştır.

Serenoa Repens'in BPH'daki rolü kanıta dayalı tıpta birçok farklı çalışma ile araştırılmıştır. Cochrane veritabanında plasebo karşılaştırmalı 19 çalışma 3295 örneklem üzerinden bir metaanalizle sunulmuştur (25). En az 4 an fazla 60 haftalık takibin bulunduğu bu metaanalize göre; *Serenoa Repens* sadece noktüri düşüşünde plaseboya üstün bulunurken ($p=0.0061$) IPSS'de ($p=0.47$), Q_{max} 'ta ($p=0.084$) ve PV'de ($p=0.26$) plaseboya üstün bulunmamıştır. Aynı metaanalizde, *Serenoa Repens*+*Urtica Dioica* kombinasyonunun IPSS'de (3.5 puanlık düşüş, $p=0.035$) ve Q_{max} 'ta (2.48 ml/sn'lik artış, $p=0.054$) plaseboya üstün olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde *Serenoa Repens*+*Secale*

Cereale kombinasyonu da AUA semptom skorunda (2.93 puanlık düşüş, $p=0.0071$) ve Qmax'ta (1.3 ml/sn'lik artış, $p=0.00022$) plaseboya üstün bulunmuştur. Bu bulgular-dan hareketle, Serenoa Repens'in diğer fitoterapötiklerle kombine edildiğinde monoterapiye göre daha etkili oldu-ğu söylenebilmektedir.

Serenoa Repens'in BPH'da etkili olduğunu bildiren bir-çok çalışma mevcut olmakla birlikte; Bent ve ark.'larının New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan plasebo kontrollu, randomize, çift kör çalışması Serenoa Repens'in plaseboya üstün olmadığını göstermiştir (26). Oldukça iyi tasarlanmış bu çalışmaya ciddi ve orta AÜSS (AUA-SS>8) olan, 49 yaş üstü 225 erkek hasta dahil edilerek 1 yıl takip edilmiştir. Bu çalışmayı, diğer çalışmalardan ayıran en önemli özellik; Serenoa Repens preparatlarının kimyasal olarak standardize edilmiş kompozisyonda olmasıdır. Bu çalışmada yazarlar, 1 yıllık takip sonunda Serenoa Repens kullanan hastaların birincil değerlendirme parametreleri olan AUA-SS ve Qmax'ta sırasıyla 1.2 puanlık düşüş ve 0.4 ml/sn'lik artış saptandığını ancak bu bulguların istatistiksel olarak plaseboya üstün olmadığını (sırasıyla, $p=0.73$ ve $p=0.65$) bildirmiştir. Çalışmanın ikincil parametreleri olan PV, PMR, seksüel fonksiyonlar ile serum PSA ve testosteron düzeyleri bakımından da Serenoa Repens plaseboya üstün bulunmamıştır. Tamsulosin ile karşılaştırmalı çalışmada ise Debruyne ve ark.'ları her iki kolda 270 hastayı 1 yıl takip etmiş ve Serenoa repens'in IPSS düşüşü (4.4'e karşı 4.4 puan, $p=0.9$) ve Qmax artışı (1.9'a karşı 1.8 ml/sn, $p=0.79$) etkilerinin tamsulosin ile benzer olduğunu göstermiştir (27). İkincil değerlendirme parametreleri olan PV ve serum PSA düzeylerine ne Serenoa repens'in ne de Tamsulosin'in etki etmediği belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Hızlı ve ark.'ları AÜSS olan 60 erkek hastayı 3 gruba [Tamsulosin ($n=20$), Serenoa repens ($n=20$) ve Tamsulosin+Serenoa repens ($n=20$)] ayırarak 6 ay takip etmiştir (28). Yazarlar; IPSS düşüşü (-4.6, -6.1 ve -4.9, sırasıyla, $p=0.16$), Qmax artışı (3.7, 3.2 ve 4.2 ml/sn, sırasıyla, $p=0.38$) ve PMR düşüşü (-23.6, -28.1 ve -25.4 cc, $p=0.42$) bakımından Tamsulosin ve Serenoa repens monoterapilerinin, kombinasyon tedavisi ile benzer düzeyde etkisi olduğunu göstermiştir.

Serenoa repens'in 5-AR enzim inhibisyon rolünün tanımlanması patofizyolojiye yönelik bir etki olması bakımından önem taşımaktadır. Carraro ve ark.'ları finasterid ile yaptıkları randomize, çift kör, karşılaştırmalı çalışmada

1098 hastayı 6 ay takip etmiş; IPSS düşüşü (6.2'e karşı 6.6 puan, $p>0.05$), Qmax artışı (2.1'e karşı 2.8 ml/sn, $p>0.05$) ve yaşam kalitesinde artış (%38'e karşı %41, $p>0.05$) bakımından Serenoa repens'in finasterid ile benzer etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (29). Öte yandan, serum PSA düşüşü (0'a karşı %41, $p<0.001$) ve PV düşüşü (%6'ya karşı %18, $p<0.001$) bakımından finasteridin Serenoa repens'e üstün olması, Serenoa repens'in 5-AR enzimi üzerine etkisini sorgulatmıştır. Bununla birlikte, erektil disfonksiyon yan etkisi Serenoa repens grubunda finasterid grubundan daha az (%1.1'e karşı %4.9, $p<0.001$) görülmüş; bu durumun Serenoa repens'in AÜSS'ye yönelik kullanımda hastaların uyumunu artıracak düşünülümüştür. Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada ise, Tuncel ve ark.'ları, TURP yapılan hastalarda perioperatif kanamaya etkileri bakımından Serenoa repens'i, 5-AR inhibitörlerinden dutasterid ile karşılaştırmıştır (30). Yazarlar, operasyondan 5 hafta önce dutasterid ve Serenoa repens verilen hastaların toplam kanama miktarı (172, 238 ve 271 ml, $p=0.124$), serum hemogloblin düzeyi değişikliği (1.58, 1.23 ve 1.21 g/dl, $p=0.912$) bakımından kontrol grubundan farklı olmadığını göstermiştir. Yazarlar, ayrıca, kanamaya reaksiyon olarak gelişen prostatik ve suburetral mikroskobik damar yoğunlukları bakımından da üç grup arasında fark olmadığını tespit ederek; TURP öncesi kısa dönem dutasterid veya Serenoa repens tedavisinin kanamayı azaltıcı etkisi olmadığını vurgulamıştır.

Yukarıda kanıta dayalı tıp zemininde ayrı başlıklar altında değerlendirilen fitoterapi ajanları bazı özellikleri üzerinden Tablo 2'de özetlenmiştir. Tablo 3 ise, BPH'da kullanılan farmakolojik ajanlar ile tüm fitoterapötiklerin etkilerini özetlemektedir. Bu tablo yorumlanacak olduğunda, fitoterapi ajanlarının semptom skorlarında düşüş ve Qmax artışı bakımından alfa blokör monoterapisi ile karşılaştırılabilir etkisinin olduğu; öte yandan prostat hacmi ve serum PSA düzeylerinin sadece 5-AR inhibitörlerinin mono veya alfa blokörlerle kombine tedavisi ile düşürülebileceği görülmektedir.

Fitoterapi ajanlarının yukarıda özetlenen çalışmaların tümünde iyi tolere edildiği görülmekle birlikte yan etkiye bağlı ilacı bırakma oranlarının %2 ile %12 arasında değiştiği bildirilmektedir. Öte yandan, alfa blokörlerde görülen ejakulatuar problemler ile ortostatik hipotansiyon ve 5-AR inhibitörlerinde görülen libido kaybı, erektil ve ejakulatuar problemlerin fitoterapi ajanlarında görülmemesinin hasta uyumundaki rolü de önemli görünmektedir (Tablo 4). Bu

Tablo 2. Benign Prostat Hiperplazisi'nde kullanılan fitoterapi ajanları

Fitoterapi ajanı (Kullanım doz)	Ekstre	Potansiyel etki mekanizması	Klinik etki
Cucurbita pepo	Kabak çekirdeği	?	?
Hypoxis rooperi (1 x 20 mg)	Güney Afrika Yıldız Bitkisi (Afrika patates çiçeği)	TGF- β 1 --- Epitelyal proliferasyon inhibisyonu PKC- α --- Stromal proliferasyon inhibisyonu	Anti-inflamatuar Anti-inflamatuar
Secale cereale (2 x 63 mg)	Çavdar poleni	Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu	Anti-inflamatuar
Pygeum africanum (2 x 50 mg)	Afrika erik ağacı kabuğu	FGF-2 ve TGF- β 1 inhibisyonu PKC- α inhibisyonu	Anti-inflamatuar Apoptotik
Urtica Dioica (3 x 120 mg)	Isırganotu kökü	SHBG ile testosteron bağlanmasını inhibisyonu Aromataz ve 5-AR inhibisyonu Lökosit elastaz inhibisyonu	Prostat hacmini küçültücü Anti-inflamatuar
Serenoa repens (Saw palmetto) (2 x 160 mg)	Amerikan palmye ağacı meyvesi	5-AR inhibisyonu Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu FGF-2 inhibisyonu	Prostat hacmini küçültücü Anti-inflamatuar Apoptotik

durum, hastaların BPH tedavisinde fitoterapi ajanlarına eğilimini açıklayan önemli bir faktör olarak da ayrıca akılda tutulmalıdır.

Hastaların fitoterapi ajanlarına ilgisi değerlendirilecek olursa bu konuda Bales ve ark.'larının yaptığı çalışmayı irdelemekte fayda olacağını düşünmekteyiz. Yazarlar; herhangi bir nedenle üroloji polikliniğine gelen 40 yaş üstü 1264 erkek hasta üzerinde yaptıkları anket çalışmasında 738 hastanın BPH'ya bağlı AÜSS ya da bir başka benign prostat hastalığı nedeniyle başvurduğunu; bu hastaların %13'ünün fitoterapi kullandığını, %37'sinin kullanmadığını ancak fitoterapötikler hakkında bilgisi olduğunu, %50'sinin ise hem kullanmadığını hem de farkındalığının olmadığını bildirmiştir (31). Bu çalışmaya göre; 40 yaş üstü erkek hastalarda AÜSS ya da benign prostat hastalıklarına yönelik fitoterapi ajanı kullanım oranı %14 ile en fazla 51–60 yaş grubundaki erkeklerdedir. Yazarlar, ayrıca üniversite

ya da daha yüksek eğitim düzeyli hastalarda; diğerlerine göre fitoterapi ajan kullanımının daha yüksek olduğunu (%12'e karşı %8, p=0.0029) bildirirken; bu durumu hastaların eğitim düzeyinin arttıkça hastalıklarını kendi imkanlarıyla yönetme eğilimlerinin artmasıyla ilişkilendirmiştir. Bu konuda literatürde başka bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte bazı yorumlarda bulunmak mümkün görünmektedir. Başvuru şikayeti alt üriner sisteme yönelik semptomlar olduğu için hastaların ürologlardan genel beklentisi sadece semptomların düzeltilmesi yönündeyken; hastalığa sekonder ileri komplikasyonlar (akut üriner retansiyon, kronik böbrek yetersizliği vb.) hastalar tarafından çok önemsenmemektedir. Öte yandan, mevcut farmakolojik ajanlardan yeteri kadar yanıt alamayan, cerrahi ve ilişkili komplikasyonlardan çekinen ya da yüksek ko-morbidite nedeniyle cerrahiye uygun olmayan hastalar da fitoterapi tercihi yapabilmektedir. Bununla birlikte; yıllardan beri

Tablo 3. Benign Prostat Hiperplazisi'ne bağlı AÜSS'de kullanılan farmakolojik ajanlarla fitoterapötiklerin klinik etkileri

	Süre	Semptom Skorlarında Değişim (%)	Qmax Değişimi (ml/sn)	Prostat Hacminde Değişim (%)	PSA değişimi (%)
Alfa Blokörler	3-6 ay	-36.6	+2.23	—	—
5 Alfa redüktaz inh.	1-2 yıl	-24.7	+1.79	-21.2	≈ 50
Fosfodiesteraz 5 inh. (Tadalafil 5 mg)	3 ay	-28.4	+1.51	—	—
Alfa Blokör + 5 ARI	6 ay-2 yıl	-41.1	+2.96	-20.78	≈ 50
Fitoterapötikler	3 ay-1 yıl	-35.4	+2.56	—	—

Tablo 4. Benign Prostat Hiperplazisi'ne bağlı AÜSS'de kullanılan farmakolojik ajanlarla fitoterapötiklerin yan etkileri

Alfa Blokör	5 Alfa Redüktaz inh.	Fosfodiesteraz 5 inh.	Fitoterapötikler
Asteni	Libido Kaybı	Flushing	Baş ağrısı
Baş dönmesi	Eretil Disfonksiyon	Gastroözefageal reflü	Dispepsi
Ortostatik Hipotansiyon	Ekajulasyon Patolojileri	Baş ağrısı	Diyare
Ejakulasyon Patolojileri	Jinekomasti	Dispepsi	Rinit
Floppy İris Sendromu		Sırt ağrısı	
		Nazal konjesyon	

süregelen doğal ürünlerin daha az yan etkisi olduğu inancı, fitoterapötiklerin görece ucuz olması ve reçetesiz elde edilebilmesi ile reklam ve pazarlama stratejileri de hastaların fitoterapi ajanlarına ilgisini artıran önemli faktörler olarak gösterilebilir.

Dünya'da BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde fioterapi kullanımı incelenecek olursa; Almanya ve Avusturya'da hafif-orta şiddette AÜSS tedavisinin birinci basamağında fitoterapötiklerin olduğu görülmektedir (32). Öyle ki; bu ülkelerde medikal tedavi ile takipli hastaların %90'ı fitoterapötik kullanmaktadır ve fitoterapi ajanları hekim reçetesi ile alınabilmektedir. İtalya'da ise BPH'ya yönelik medikal tedavinin %50'sini fitoterapi ajanları içermektedir (33). Amerika Birleşik Devletleri'nde medikal tedavi ile takipli AÜSS hastalarından sadece fioterapi ajanı kullananların oranı %14 iken farmakolojik bir ajanla kombine kullananların oranı %20 olarak bildirilmiştir (31). Toplam %34'lük kullanım oranı; yukarıdaki Avrupa ülkelerine göre az olmakla birlikte fitoterapötiklerin Amerika Birleşik Devletleri'nde de AÜSS'ye yönelik medikal tedavide önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde, BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde fioterapi ajanlarının kullanım oranları hakkında bir çalışma ya da veri bulunmamakla birlikte; Türk Androloji Derneği'nin 2012 yılında ön sonuçlarını yayınladığı erkek pelvik sağlığına yönelik prevalans çalışması bu konuda yol gösterici olabilir. Bu çalışmada; Türkiye'de 40 yaş üstü erkeklerin %60'ı hafif (IPSS: 1–7), %15'i orta (IPSS 8–19) olmak üzere %75'inde hafif-orta AÜSS olduğu rapor edilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine bakıldığında bu tanıma uyan (hafif-orta AÜSS olan 40 yaş üstü erkekler) oranın 9.700.000 nüfus ile temsil edildiği görülmektedir. Diğer bir ifadeyle; ülkemizde BPH'ya yönelik fioterapi ajanı önerilebilecek hafif-orta AÜSS'li erkek hastaların 10 milyona yakın olduğu söylenebilir. Öte yandan, bu hastaların birçoğunun eczanelerden, aktarlardan, görsel, yazılı veya internetteki medya ortamı ve pazarlama firmalarından kendi

imkanlarıyla fitoterapi ajanlarına ulaştıkları bilinmektedir; ve kullanım oranının azımsanmayacak düzeyde olduğu tahmin edilmektedir. Ancak, biz ürologlar ve androloglar; tavsiye niteliğinde olsa dahi hastaları bu ajanların kullanımına yönlendirmede diğer ülkelerde olduğu gibi etkin rol oynamamaktayız.

Mevcut literatür irdelendiğinde fitoterapi ajanlarının BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde kullanılmakla birlikte önemli sınırlamalar olduğu da görülmektedir. Bunların başında fitoterapötiklerin etken maddesine ait biyokimyasal yapısının ve etki mekanizmasının bilinmemesi gelmektedir. İn vitro çalışmalarda anti-inflamatuar ve anti-androjen etkiler, 5-AR, aromataz ve lipooksijenaz enzim inhibisyonları, SHBG düşüşü gibi etki mekanizmaları tanımlanmış olsa da bu etkilerin hiçbirisi in vivo kanıtlanmamıştır. Çalışmalarda takip sürelerinin ve hasta sayılarının sınırlı olması bir başka sınırlayıcı etmen olarak gösterilebilmektedir. Endüstrinin de standart bir yaklaşımının olmamasından dolayı fioterapötiklerin BPH tedavisindeki yeri konusunda ileri yorumlar yapılamamaktadır. Farklı firmalarda üretilen aynı fitoterapi ajanı, farklı biyolojik veya klinik etkiye yol açmakta iken; aynı firmada üretilen fioterapi ajanı farklı konsantrasyonlarda aktif komponent içerebilmektedir. Ayrıca; ajanların uygulanmasına yönelik standart bir formül bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; kanıta dayalı tıp zemininde BPH'ya yönelik AÜSS tedavisinde fioterapi ajanlarının -noktürü dahil- semptomlarda düzelme sağladığı söylenebilmektedir. Öte yandan; Qmax ve PMR bulgularının fayda gördüğü hastalar olduğu gibi, bu parametrelere etki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Fitoterapi ajanlarının etki mekanizmalarından biri olarak 5-AR enzim inhibisyonu gösterilmesine rağmen literatürdeki bulgular prostat hacmini ve serum PSA düzeylerini düşürücü etkilerinin olmadığı yönündedir. Fitoterapi ajanları ile ilgili en önemli sınırlama etki mekanizmalarının bilinmiyor olmasıdır. Bununla birlikte; fitoterapötikler BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle Avrupa ülkelerinde has-

aların fitoterapi kullanımını sağlık sisteminin ve hekimlerin kontrolünderken ülkemizde hastalar kendi imkanlarıyla bu ajanlara ulaşmaktadır. Hekimler ve ürologlar her ne kadar etki mekanizmasının ve yan etki profilinin bilinmemesinden dolayı hastalara fitoterapi ajanlarını önerme bakımından temkinli bir tutum sergilese de hastaların fitoterapi

ajanlarına ilgisi artarak devam etmektedir. Bu bakımdan; yakın gelecekte, özellikle hafif-orta AÜSS'li hastaların sadece semptomatik iyileşme beklentilerine cevap vermek bakımından fitoterapötiklerin de tedavi planına dahil edilmesi düşüncesine —kanıta dayalı tıp çerçevesinden uzaklaşmadan- açık olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KA, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol.* 2015 Jun;67(6):1099–109.
2. McVary FT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Foster HE, Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DR, Ulchaker JC, Wei JT. American Urological Association: Management of Benign Prostatic Hyperplasia 2014 update
3. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol.* 1992 May;147(5):1293–7.
4. Story MT. Regulation of prostate growth by fibroblast growth factors. *World J Urol.* 1995;13(5):297–305.
5. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007 May;51(5):1202–16.
6. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol.* 2008 Jan;18(1):16–20.
7. Bach D. Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B* 2000. 40: p. 437–43.
8. Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E, Patz B, Banik N, Engelmann U. Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU study. *Urol Int.* 2015;94(3):286–95
9. Tsai YS, Tong YC, Cheng JT, Lee CH, Yang FS, Lee HY. Pumpkin seed oil and phytosterol-F can block testosterone/prazosin-induced prostate growth in rats. *Urol Int.* 2006;77(3):269–74.
10. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. *Lancet.* 1995 Jun 17;345(8964):1529–32.
11. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp BA. Multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group. *Br J Urol.* 1997 Sep;80(3):427–32.
12. Kassen A, Berges R, Senge T. Effect of beta-sitosterol on transforming growth factor-beta-1 expression and translocation protein kinase C alpha in human prostate stromal cells in vitro. *Eur Urol.* 2000 Jun;37(6):735–41.
13. Wilt TJ, Macdonald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5):CD001042.
14. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *Prostate.* 2001 Oct 1;49(2):122–31.
15. Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Brähler E, Weidner W. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol.* 2009 Sep;56(3):544–51.
16. Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L, Buck AC. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol.* 1993 Apr;71(4):433–8
17. Buck AC, Rees RW, Ebeling L. Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract. *Br J Urol.* 1989 Nov;64(5):496–9.
18. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD001044.
19. Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparison of once and twice daily dosage forms of Pygeum africanum extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind study, with long-term open label extension. *Urology.* 1999 Sep;54(3):473–8.
20. Edgar AD, Levin R, Constantinou CE, Denis LA. A critical review of the pharmacology of the plant extract of Pygeum africanum in the treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(4):458–63; discussion 464.
21. Boulbès D, Soustelle L, Costa P, Haddoum M, Bali JP, Hollande F, Magous R. Pygeum africanum extract inhibits proliferation of human cultured prostatic fibroblasts and myofibroblasts. *BJU Int.* 2006 Nov;98(5):1106–13.
22. Safarinejad MR. Urtica dioica for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother.* 2005;5(4):1–11.
23. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik SA. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: urticae radix. *Phytomedicine.* 2007 Aug;14(7–8):568–79. Epub 2007 May 16.
24. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1792–9.
25. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD001423.
26. Bent SI, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, Avins AL. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):557–66.
27. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol.* 2002 May;41(5):497–506; discussion 506–7.
28. Hizli F, Uygur MC. A prospective study of the efficacy of Serenoa repens, tamsulosin, and Serenoa repens plus tamsulosin treatment for patients with benign prostate hyperplasia. *Int Urol Nephrol.* 2007;39(3):879–86.
29. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, Da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, Kallinteris A, Marencak J, Perier A, Perrin P. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate.* 1996 Oct;29(4):231–40; discussion 241–2.
30. Tuncel A, Ener K, Han O, Nalcacioglu V, Aydin O, Seckin S, Atan A. Effects of short-term dutasteride and Serenoa repens on perioperative bleeding and microvessel density in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(5):377–82.
31. Bales GT, Christiano AP, Kirsh EJ, Gerber GS. Phytotherapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of awareness and use at the University of Chicago. *Urology.* 1999 Jul;54(1):86–9.
32. Buck AC. Phytotherapy for the prostate. *Br J Urol.* 1996 Sep;78(3):325–36.
33. Di Silverio F, Flammia GP, Sciarra A, Caponera M, Mauro M, Buscarini M, Tavani M, D'Eramo G. Plant extracts in BPH. *Minerva Urol Nefrol.* 1993 Dec;45(4):143–9.

Eretil disfonksiyon tedavisinde fitoterapi

Uzm. Dr. Mazhar Ortaç

Bahçelievler Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

Giriş

Eretil disfonksiyon (ED) tatmin edici cinsel birliktelik için ereksiyonun tam sağlanamaması yada devam ettirilememesi olarak tanımlanmaktadır (1). Yapılan prevalans çalışmalarında ABD'de 40–70 yaş arası erkeklerde ED görülme oranı %52 olarak saptanırken, Türk Androloji Derneğinin yaptığı çalışmada ise ED prevalansı %33 olarak bildirilmiştir (2,3). ED patofizyolojisinin net olarak anlaşılmasından sonra tedavide önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Farmakoterapideki gelişmeler özellikle etkinliği ve tolere edilebilir olması nedeniyle fosfodiesteraz inhibitörlerinin (PDE 5-I) birinci basamak yöntem olarak kullanıma girmesini sağlamıştır. Ancak bu ilaçların bazı hastalarda kontrendike olması, başarı oranının diyabetik hastalarda veya radikal prostatektomi cerrahisinden sonra daha düşük olması, tedaviyi bırakma nedeni olabilecek yan etkilerin görülebilmesi ve bu tedavi yönteminin küratif olmaması nedeniyle alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılmasına neden olmuştur (4).

Ayrıca geleneksel olarak Uzak Doğu ve Asya ülkelerinde geçmişten gelen kültürel nedenlerle bitkisel kökenli ilaçlara ilgi oldukça yüksektir. Fakat son yıllarda modern tıpta da kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılında yayınladığı raporda bitkisel ilaçların dünya ilaç pazarının %20'sini oluşturduğu, Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayan insanların yaklaşık yarısının alternatif—tamamlayıcı tedavi yöntemlerinden birini kullandığı ve bunlardan en sık kullanılanın bitkisel ilaçlar olduğunu bildirmiştir (5).

Bu derleme kanıta dayalı tıp zemininde ED tedavisinde en sık kullanılan etkinlik ve güvenilirliği klinik ve/veya prelinik çalışmalarla araştırılmış 5 fitoteropatik ajanın değerlendirmesini içermektedir.

Ginseng (Panax)

Panax ginseng (Asya veya Kore ginseng) ve Panax

quinquefolium (Amerikan ginseng) olarak bilinen bitki doğu geleneksel tıbbında yaklaşık 2000 yıldır kullanılarak dünyada en çok kullanılan ve araştırılan bitkisel ilaçların başında gelmektedir. Özellikle hipertansiyon, diyabet, kanser ve asteni gibi hastalıkların tedavisinde yaygın kullanılmıştır (6). Ginsenozid ve saponin glikozid asıl aktif birleşenleridir. Panax Ginseng bitkinin durumuna göre taze ginseng (<4 yaş), beyaz ginseng (4–6 yaş) ve asıl afrodisyak etkiye sahip olan red ginseng (>6 yaş, kuru) olarak 3 gruba ayrılmaktadır (7).

Ginsengin etkinliğinin değerlendirildiği 7 randomize plasebo kontrollü çalışmadan oluşan 24–70 yaş arası, toplam 363 hastanın dahil edildiği bir meta-analize yayınlanmıştır. Çalışmanın analizinde, 3 çalışmada psikojenik ED, 1 çalışmada organik ED, 3 çalışmada mikst ED olan hasta grubu değerlendirilirken, tedavi süresi 4–12 hafta, ginseng dozu 600–1000 mg x 3/gün olarak belirlenmiştir. Meta-analiz sonucuna göre ginseng kullanan grubun plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağladığı, subgrup analizinde ise sadece psikojenik ED olan hastalarda plaseboya göre anlamlı üstünlük sağladığı gösterilmiştir. Ginsengin optimum tedavi dozu net olarak belirlenemezken, hafif gastrointestinal şikayetlerin yan etki olarak görüldüğü gösterilmiştir (8).

Ginsengin etki mekanizması hala net olarak bilinmemektedir. Fakat yapılan hayvan çalışmalarında ginseng etkisinin kavernozaal düz kaslarda NO seviyesini artırarak kavernozaal relaksasyon yapabileceği gösterilmiştir (9). Yakın zamanda ginsengin kavernozaal doku üzerinde ki etkisinin araştırıldığı bir hayvan çalışmasında, sıçanlar kontrol grubu, metabolik sendromu+salin tedavisi alan grup ve metabolik sendrom+ginseng tedavisi alan grup şeklinde 3'e ayrılmışlardır. On iki haftalık tedavi sonunda ginseng alan grupta intrakavernozaal basıncın (ICP) ve düz kas oranlarının salin alan gruba göre daha yüksek olduğu, kontrol grubu ile benzer olduğu gösterilirken,

TGF- β 1 düzeylerinin ise ginseg grubunda istatistiksel anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (10).

Ginsegin organik kaynaklı ED tedavisindeki etkinliğini literatürde sık işlenen bir konu olarak karşımıza çıkarmaktadır. Fakat bu çalışmalarda hasta sayısının az olması, çalışma dizaynı ile ilgili sorunlar, retrospektif ve subjektif değerlendirmeler nedeniyle çalışmaların kanıt düzeyi öneri derecesine ulaşmamaktadır. Bu bitkisel tedavinin etkinliğinin net olarak ortaya konması için geniş hasta serilerinin olduğu prospektif randomize plasebo kontrollü ve iyi kurgulanmış çalışmalara gereksinim vardır.

Ginkgo biloba

Ginkgo ağacı dünya üzerindeki en eski bitki olup yaklaşık 150 milyon yıllık bir geçmişi bulunmaktadır (11). Ginkgo bilobanın ana etki mekanizması vasorelaksasyon olarak gösterilmiştir. Bu nedenle periferik damar hastalığı, Alzheimer, demans, azalmış serebral ve okuler kan akımı gibi kronik vasküler yetmezlik olan hastalıklarda kullanılabileceği gösterilmiştir. Amerika'da kognitif bozukluklarda en fazla kullanılan ek tedavi yöntemidir (12). Ginkgo yaprak ekstresinde Flavonoid glikozitler (%24) ve terpen laktonlardan (%6) oluşan 2 ana bioaktif içerik bulunmaktadır. Ginkgo yaprak ekstresinin önerilen günlük dozu 150 mg olup kronik hastalıklarda minimum 8 hafta kullanımı önerilmektedir (13).

Ginkgo biloba antioksidan, antiplatelet, antihipoksik ve mikrosirküler düzenleyici bir mekanizmaya da sahiptir. Antioksidan etkisini direkt serbest radikal temizleyici ve antioksidan enzimleri artırarak serbest radikal oluşumunun azaltılması şeklinde göstermektedir. Bu etkiden primer olarak flavonoidler (quercetin ve kaempferol) ve terpenoidler (ginkgolides ve bilobalide) sorumludur (5,6). Flavonoidler ve terpenoidler hidroksil radikali (OH), peroksil radikali (ROO) ve superoksit anyonunu süpürerek direkt etki gösterirken, antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, katalaz ve hemoksijenazı artırarak indirekt etki gösterir (12).

Ginkgo bilobanın kognitif fonksiyonları düzenleyici etkisi ise MAO enzim inhibisyonu ile santral sinir sisteminde noradrenalin ve serotonin salınımını artırarak yaptığı gösterilmiştir (14). Fakat 28 çalışmadan oluşan meta-analizde sağlıklı bireylerde ginkgo biloba kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (15). Ginkgo bilobanın seksüel fonksiyonlar üzerin-

deki etkisi ise beyin ve genital bölge kan akımı arttırması ve NO biyoyararlanımını arttırması üzerinden olabileceği gösterilmiştir (16).

Ginkgonun özellikle anti-depresan bağlı ED tedavisinde kullanımı ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur. Fakat 2013 yılında yayınlanan Cochrane very tabanına göre bu hastalarda kullanımı ile ilgili plaseboyla arasından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (17).

Wu Y. ve ark yakın zamanda bilateral kavernozaal sinir hasarı yapılan sıçanlarda ginkgo biloba kullanımının erektil fonksiyonlar üzerinde ki etkisinin incelendiği, NOS, ICP ve düz kas oranlarının değerlendirildiği çalışmada; Ginkgo biloba kullanılan grupta ICP kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Kavernozaal doku incelenmesinde ise tedavi grubunda nNOS miktarı, düz kas oranları daha yüksek iken apoptotik indeks ve kollajen miktarının daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre ginkgo bilobanın kavernozaal doku üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve erektil fonksiyonları düzeltileceği sonucuna varılmıştır (18).

Epimedium yaprak ekstresi

Epimedium Berberidaceae ailesinin bir üyesi olup, E. grandifloem ve E. Sagittatum seksüel disfonksiyon tedavisinde kullanılan türlerdir. Epimedium ekstreğinin major bileşenlerini flavonol glikozitler (icariin,epimedin A,B,C) oluşturur (19). Icarin, epimedin C'den sonra epimediumun içinde en fazla bulunan ve ereksiyonu sağlayan major flavonoid glikozittir (3.04±0.30 g/100g). Anjiogenezi VEGF'den bağımsız olarak aktive etmektedir. Ekstraselüler sinyal-düzenleyici kinaz (ERK) ve serin/treonin kinaz (Akt) yolağının aktivasyonu ve tirozin kinaz aşırı ekspresyonunu sağlayarak anjiogenezi doza bağımlı indükler (9).

Icariinin bu etkisinin dışında PDE5 enzimini spesifik olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (20). İcariinin PDE5 A1, A2 ve A3 enzimi için IC50 değerleri sırasıyla 1.0, 0.75, ve 1.1 μ M olarak bulunmuştur (21). Bu değerler sildenafil sitrat için sırasıyla 1.20, 2.83, ve 2.28 nM olarak saptanmıştır. Her iki etken maddenin molekül ağırlıkları ve IC 50 değerleri göz önüne alındığında icariin için 1 litre çözeltide 5×10^8 gr bulunurken bu değer sildenafil sitrat için 134×10^8 gr'dır. Sildenafil sitratın icariinden en az 373 kat daha fazla etkiye sahip olduğu hesaplanmıştır. İcariinin yapısal modifikasyonu ile PDE5i etkisini artırdığı gösterilmiştir (20).

İcariin insan kavernoza dokusunda eNOS ve NO miktarını artırdığı aynı zamanda kaspaze 3 ekspresyonunu azalttığı ve apoptozisi engellediği gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise ICP ve nNOS miktarlarını arttırdığı gösterilmiştir.

Yakın zamanda Shindel A. ve ark.nın yaptığı, bilateral kaverozal sinir hasarı sonrası İcariin ile tedavi edilen sıçanlarda erektil fonksiyonların ve kavernoza doku değişikliklerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmaya göre; İcariin alan grupta ICP daha yüksek olduğu, nNOS ve e NOS miktarlarının kontrol grubuna göre anlamlı yükseldiği apoptozisin ise azaldığı gösterilmiştir (22).

Liu T v ark. ise benzer bir çalışma ile diyabetik farelerde İcariinin erektil fonksiyonlar üzerinde ki etkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada sıçanlar kontrol, diyabetik kontrol ve icariin ile tedavi edilen diyabetik tedavi grubu şeklinde ayrılmışlardır. Çalışmanın sonucunda icariin alan grupta ICP basıncın, düz kas/ kollagen oranlarının ve nNOS miktarlarının diyabetik kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu TGF β 1/Smad2 yolağında ise down-regulasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda icarinin penil hemodinamiyi koruduğu ve ereksiyon fonksiyonlarında anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (23).

Epimediumun klinik kullanımı ile ilgili literatürde yerli çalışma bulunmadığından ED tedavisinde etkinliği net değildir. Mevcut çalışmalar ise hasta sayısının az olduğu vaka sunumları şeklindedir.

Lepimedium meyenii (Maca)

Uzun yıllardır geleneksel tıpta erkek cinsel sağlığı ve infertilite için kullanılan bitkisel tedavi yöntemidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber spermatogenesis ve cinsel istek üzerinde olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Gonzales GF ve ark. yaptığı çalışmada toplam 45 sağlıklı erkek 12 hafta boyunca Maca ile tedavi edilirken diğer grup plaseboya ile takip edilip, cinsel istek açısından subjektif ölçüm ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda maca alan grupta %42 oranında cinsel istekte artış olduğu saptanırken plasebo grubunda her hangi bir artış olmadığı görülmüştür (24).

Maca etkisinin değerlendirildiği meta-analizde toplam 4 randomize plasebo kontrollü çalışmanın dahil etme kriterlerini taşıdığı, bu çalışmaların sadece bir tanesinin ED olan hastalarda yapıldığı ve IIEF ile değerlendiril-

diği görülmüştür. Bu çalışmada toplam 50 Hafif ED olan hasta 12 hafta boyunca günlük 2400 mg Maca ile tedavi edilirken 36 hasta ise plasebo ile takip edilmiştir. Çalışma sonunda maca ile tedavi edilen grupta plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı IIEF artışı elde edildiği gösterilmiştir (25).

Tribulus terrestris

Diğer bitkisel tedaviler gibi Tribulus terrestris (TT) uzun zamandır afrodisyak etkisi nedeni ile kullanılan bir alternatif tedavi yöntemidir. Daha çok Akdeniz çevresi, subtropikal bölgeler ve çöl iklimi olan yerlerde kullanımı yaygındır. Afrodisyak etkisinin yanında üriner sistem enfeksiyonları ve enflamasyonda da kullanıldığı bildirilmiştir (26). Etki mekanizması net olarak bilinmemekle beraber bazı hayvan deneylerinde testosteron seviyesini arttırarak erektil kapasitesiyi arttırdığı gösterilmiştir. Fakat insan çalışmalarında testosteron arttırıcı etkisi ortaya konamamıştır (27).

Son zamanlarda Kam SC ve ark TT'in tavşan korpuz kavernoza üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Toplam 40 tavşan 1 ay boyunca TT ile tedavi edilmiş olup, tedavisi sonrası ICP ve kavernoza dokuda cAMP ve cGMP seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda TT alan grupta ICP istatistiksel olarak yükseldiği, cAMP ve cGMP ekspresyonlarında da artış sağlandığı gösterilmiştir (28).

Sansalone S ve ark yaptığı toplam 200 hastanın iki gruba ayrıldığı prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmada tedavi grubuna 300 mgAlga Ecklonia bicyclis, 450 mg Tribulus terrestris, ve 250 mg Glucosamine Oligosaccharide karışımından oluşan tek tablet ile 3 ay boyunca takip edilmiş. Hastalar penil doppler usg ve IIEF-15 ile değerlendirilmiştir. Tedavi alan grupta IIEF-15 subgrup analizine EF domain dışında tüm skorlarda (Genel memnuniyet $p<0.05$, Orgazm $p<0.05$, istek $p<0.05$, cinsel ilişki memnuniyeti $p<0.05$, Erektile fonksiyon $p>0.05$) kontrol grubuna göre istatistiksel artış sağladığı gösterilmiştir. Doppler USG de hafif ve orta derece arterial yetersizlik olan hastalarda IIEF-15 anlamlı artış sağlanırken, normal ve ağır arterial yetersizlik olan hastalarda ise anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi sonunda her iki grupta testosteron seviyeleri arasında fark olmadığı da gösterilmiştir (29).

Sonuç olarak TT ereksiyon üzerinde direkt etkisi ol-

masa bile net olarak ortaya konamayan bir mekanizma ile seksüel fonksiyonları düzeltebileceği gösterilmiştir.

Sonuç

Alternatif — tamamlayıcı tıp alanında kullanılan tedavi yöntemlerinden olan bitkisel ilaçların etki mekanizmaları hala net olarak ortaya konmasada, insanlarda genel bir

iyilik hali sağladığı gösterilmiştir. ED tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak ise etki mekanizması üzerinde hayvan deneyleri olmasına rağmen benzer iyi dizayn edilmiş çalışmalar henüz kliniğe yansımamıştır. Bu tedavi yönteminin rutin kliniğe yansması için prelinik- deneysel araştırmaların yanında iyi dizayn edilmiş prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, Vardi Y, Wespes E. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: 2014.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54–61.
- Kendirci M, Asci R, Yaman Ö, Çayan S, Orhan I, Usta MF, et al. Prevalence of male pelvic dysfunction: results from the Turkish society of andrology male sexual health study group. *Andrology* [Internet]. 2014;2:219–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2047-2927.2013.00176.x>
- Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliogy A, Hatzimouratidis K, McVary K, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:524–40.
- Malviya N, Jain S, Gupta VB, Vyas S. Recent studies on aphrodisiac herbs for the management of male sexual dysfunction - A review. *Acta Pol Pharm - Drug Res* 2011;68(1):3–8.
- Shergis J, Zhang A. Panax ginseng in randomised controlled trials: a systematic review. *Phyther* 2013;965(May 2012):949–65.
- Coon JT, Ernst E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf* 2002;25:323–44.
- Jang D-J, Lee MS, Shin B-C, Lee Y-C, Ernst E. Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:444–50.
- Shamloul R. Natural aphrodisiacs. *J Sex Med* 2010;7:39–49.
- Kim SD, Kim YJ, Huh JS, Kim SW, Sohn DW. Improvement of erectile function by Korean red ginseng (*Panax ginseng*) in a male rat model of metabolic syndrome. *Asian J Androl* 2013;15:395–9.
- Al-Yahya A a, Al-Majed A a, Al-Bekairi a M, Al-Shabanah O a, Qureshi S. Studies on the reproductive, cytological and biochemical toxicity of *Ginkgo Biloba* in Swiss albino mice. *J Ethnopharmacol* 2006;107:222–8.
- Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of *Ginkgo biloba* L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci* [Internet]. 2008;73(1):R14–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18211362>
- Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwei N, Matheis RJ, Noskin O, Richards J a, et al. *Ginkgo biloba* extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:668–78.
- Fehske CJ, Leuner K, Müller WE. *Ginkgo biloba* extract (EGb761) influences monoaminergic neurotransmission via inhibition of NE uptake, but not MAO activity after chronic treatment. *Pharmacol Res* [Internet]. 2009;60(1):68–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427589>
- Laws KR, Sweetnam H, Kondel TK. Is *Ginkgo biloba* a cognitive enhancer in healthy individuals? A meta-analysis. *Human Psychopharmacology* 2012. p. 527–33.
- Ude C, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M. *Ginkgo biloba* extracts: A review of the pharmacokinetics of the active ingredients. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(9):727–49.
- MJ T, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for Managing Sexual Dysfunction Induced by Antidepressant Medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5).
- Wu Y-N, Liao C-H, Chen K-C, Liu S-P, Chiang H-S. Effect of *Ginkgo biloba* Extract (EGb-761) on Recovery of Erectile Dysfunction in Bilateral Cavernous Nerve Injury Rat Model. *Urology* [Internet]. 2015;85(5):1214.e7–1214.e15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429515001016>
- Shen P, Guo BL, Gong Y, Hong DYQ, Hong Y, Yong EL. Taxonomic, genetic, chemical and estrogenic characteristics of *Epimedium* species. *Phytochemistry* [Internet]. 2007;68(10):1448–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434191>
- Agli MD, Gallii G V, Cero ED, Belluti F, Matera R, Zironi E, et al. Potent Inhibition of Human Phosphodiesterase-5 by Icaria Derivatives Potent Inhibition of Human Phosphodiesterase-5 by Icaria Derivatives. *J Nat Prod* [Internet]. 2008;71:5–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18778098>
- Ning H, Xin Z-C, Lin G, Banie L, Lue TF, Lin C-S. Effects of icariin on phosphodiesterase-5 activity in vitro and cyclic guanosine monophosphate level in cavernous smooth muscle cells. *Urology* [Internet]. 2006;68(6):1350–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169663>
- Shindel AW, Xin Z-C, Lin G, Fandel TM, Huang Y-C, Banie L, et al. Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed (*Epimedium* spp.) in vitro and in vivo. *J Sex Med* [Internet]. 2010;7(4 Pt 1):1518–28. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3551978&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Liu T, Xin H, Li W-R, Zhou F, Li G-Y, Gong Y-Q, et al. Effects of icariin on improving erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sex Med* [Internet]. 2011;8(10):2761–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967314>
- Gonzales GF, Córdova a., Vega K, Chung a., Villena a., Góñez C, et al. Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia* 2002;34(6):367–72.
- Shin B-C, Lee MS, Yang EJ, Lim H-S, Ernst E. Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2010;10:44.
- Do J, Choi S, Choi J, Hyun JS. Effects and Mechanism of Action of a *Tribulus terrestris* Extract on Penile Erection. *Korean J Urol* [Internet]. 2013;54(3):183–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3604572&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Shin YS, Zhao C, Zhang LT, Park JK. Current Status and Clinical Studies of Oriental Herbs in Sexual Medicine in Korea 2015;33(2):62–72.
- Kam SC, Do JM, Choi JH, Jeon BT, Roh GS, Hyun JS. In Vivo and in Vitro Animal Investigation of the Effect of a Mixture of Herbal Extracts from *Tribulus terrestris* and *Cornus officinalis* on Penile Erection. *J Sex Med* [Internet]. 2012;9(10):2544–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1743-6109.2012.02889.x>
- Sansalone S, Leonardi R, Antonini G, Vitarelli A, Vespasiani G, Basic D, et al. *Alga Ecklonia bicyclis*, *Tribulus terrestris*, and glucosamine oligosaccharide improve erectile function, sexual quality of life, and ejaculation function in patients with moderate mild-moderate erectile dysfunction: a prospective, randomized, placebo-contr. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014;2014:121396. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4127274&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erkeklerde sildenafil kullanımı ve artmış melanoma insidans riski: Prospektif çalışma

Li WQ, Qureshi AA, Robinson KC, et al.

JAMA Intern Med. 2014;174(6):964-70

Melanom özellikle batı toplumlarında giderek önemli bir sağlık sorunu olmaya başlamıştır. Melanom gelişiminin altında yatan biyoloji oldukça kompleks olup RAS/AF/MEK/ERK sinyal yolu melanom hücre proliferasyonu ve gelişiminde oldukça önemlidir. Melanomların çoğunda ERK yolunun hiperaktivasyonu saptanmıştır. Bu yapı sıklıkla BRAF ve NRAS olarak bilinen somatik mutasyonlarla düzenlenmektedir. Melanomların yaklaşık olarak %50'sinin kinaz aktivasyonuna yol açan BRAF mutasyonlarına sahip olduğu ve bunlarında %90'a yakınının V600E mutasyonu olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle BRAF olmak üzere bu yolu inhibe eden ilaçların tedavi edici olduğu bilinmektedir. PDE5A'nın yakın zamanlarda BRAF'ın azaltılmasında hedef yol olduğu anlaşılmaktadır. MEK/ERK kaskadı yoluyla BRAF'ın PDE5A'yı azaltması cGMP'nin azaltılmasını engelleyerek hücre içi kalsiyumu arttırmakta bu da invazyonu ve melanom hücrelerinin metastazını tetiklemektedir. Buna karşın, melanom hücrelerinde PD5A'nın ekspresyonunun düzeltilmesi melanom hücrelerinin agresivite ve invazyonunu azaltır. PDE5A'nın downregülasyonu NRAS mutant hücre kültürlerinde de gösterilmiştir. Bu durum aktive olmuş MAPK yolunun melanom hücrelerinde PDE5A'nın downregülasyonuna yol açabileceğini göstermektedir. PDE5A'nın sildenafilin hedefi olduğu ve yıllardır erektil disfonksiyon tedavisi için reçete edildiği bilinmektedir. Sildenafil gibi fosfodiesteraz 5A inhibitörleri tedavisinin melanom hücre invazyonunu arttırabileceği bunu da özellikle BRAF mutasyone melanom hücrelerinde yapabileceği düşünülebilir. Bu duruma göre sildenafille

PDE5A inhibisyonunun BRAF/NRAS aktivasyonunu taklit ederek melanomagenesis yapabileceği söylenebilir. Yakın zamanlarda PDE5 inhibitörlerinin melatonin sentezini arttırdığı ve melanom gelişimini agra ve edebileceği ortaya konulmuştur.

Sunulan bu çalışmada erektil disfonksiyon için kullanılan sildenafilin Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışması'nda (HPFS) melanom riskini artırıp arttırmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır. HPFS çalışması 1986 yılında 51529 katılımcı ile başlatılmıştır. Bu çalışma için 14912 olgunun tüm temel parametreleri elde edilmiştir. Olguların ortalama yaşı 63.7±8.6 yıl olarak saptanmıştır. Buna göre, olguların %4.9'u ED için yakın zamanlara kadar sildenafil kullandığını %5.7'si ise daha önce kullandığını belirtmiştir. 2000-2010 yılları arasında yapılan değerlendirmelerde 79 olguda melanom, 305 olguda skuamöz hücreli kanser (SCC) ve 1720 olguda bazal hücreli karsinom (BCC) saptanmıştır. Yakın zamana kadar sildenafil sitrat kullananlarda melanom riski 2.24 kat daha fazla tespit edilmiştir. Buna karşın SCC ve BCC ile sildenafil sitrat kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Daha önceleri sildenafil kullanımının melanom riskini daha da arttırdığı belirtilmiştir. Sonuçta bu 10 yıllık takibi olan çalışmada sildenafil kullanımının melanom gelişim riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çeviri

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji AD

Penil protez cerrahisi komplikasyonları ve başa çıkma yöntemleri

Uzm. Dr. Eyüp Veli Küçük, Dr. Ahmet Bındaýı
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

Eretil disfonksiyon (ED), seksüel aktivite için yeterli penil ereksiyonu başlatamama veya devam ettirememeye ile karakterize bozukluktur (1). Yaşla birlikte prevalansı artan ve sık görülen bir hastalık olmasının yanı sıra hayat kalitesini düşüren bir durumdur. Günümüzde ED'nin birinci basamak tedavisi PDE5 inhibitörleri olsa da hastaların önemli bir kısmı medikal tedaviden fayda göremeyip penil protez implantasyonu (PPI) cerrahisine gitmektedir.

Penil protez implantasyonu, ED tedavisinde ilk kez 1936 yılında kullanılmıştır. Nikolaj Bogoraz kaburga kırık dokusunu kullanarak implantasyonu gerçekleştirmiştir. Fakat kırık dokusunun erken dönemde bükülerek pozisyonunu koruyamaması ve yıllar içinde absorbe olması nedeniyle pek fazla popülerize olamamıştır (2,3). Günümüzde kullanılan protezler semi-rijid (malleable), mekanik ve şişirilebilir olarak üçe ayrılır ve her protez tipinin kendine has avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır.

Penil protez implantasyonu cerrahisinden önce hasta ve partneri tedavi yöntemi, tedavinin sonuçları ve komplikasyonları hakkında detaylı olarak bilgilendirilmelidir. Hastaların mevcut komorbiditelerine göre komplikasyon oranının değişebileceği, ender durumlarda ise penil protezin çıkarıldıktan sonra tekrar implante edilemeyebileceği ve PPI cerrahisinden sonra sistemik PDE5 inhibitörlerinden fayda göremeyeceği anlatılmalıdır. Hastaların psikojenik ED olmadığı PPI yapılmadan önce gösterilmelidir. Hastalara erekte penis boyunun 1–2 cm kısalabileceği anlatılmalı ve oluşabilecek kısalmanın hastadan hastaya farklılık gösterebileceği bilgisi verilmelidir. Hastanın bu durumu daha iyi anlayabilmesi amacıyla, operasyon sonrası penis boyunun flask halindeki penisin glanstan çekilip uzatılarak aldığı boya yakın olacağı gösterilmelidir. Eğer şişirilebilir penil protez (ŞPP) kullanılacaksa protezin mekanik aksamalarının işleyişi hastaya anlatılmalıdır. Ayrıca hastalar bu aksamları

ı kullanıp kullanamayacağı yönünde değerlendirilmeli ve uygulanacak protezin tipi buna göre seçilmelidir.

Hasta hazırlığı, intraoperatif komplikasyonlar ve başa çıkma yöntemleri

Preoperatif hazırlık

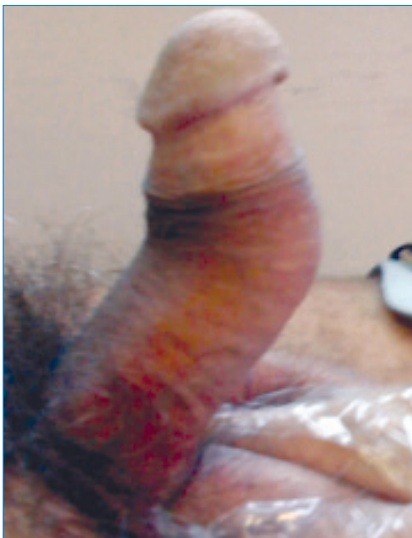
Postoperatif enfeksiyon komplikasyonunu engellemek amacıyla her hastaya antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Günümüzde PPI cerrahisi antibiyotik profilaksisi hakkında randomize klinik çalışma bulunmasa da ortopedik protez ve fitik meş cerrahilerinin meta-analizleri yabancı madde implantasyonu cerrahilerinde antibiyotik profilaksisinin yararlı olduğunu göstermiştir (4,5). Penil protez implantasyonu cerrahisi öncesi hasta tarafından farkına varılmayabilen ve penil protez enfeksiyonunun en önemli nedenleri olan diş problemleri (diş çürükleri), kronik üst solunum yolları enfeksiyonları ve cilt lezyonları mutlaka ilgili birimler tarafından tedavi edilmeli ve PPI bu tedavi sonrasında yapılmalıdır. Profilaktik antibiyotik tedavisi (gram pozitif ve negatif etkenleri kapsayacak) parenteral olarak operasyondan önce başlanmalı ve operasyondan sonra en az 24 saat, ardından oral olarak en az 5 gün devam edilmelidir (6). Cerrahi alan temizliği klorheksidin-alkol bazlı solüsyonlarla en az 10 dakika boyunca yapılmalı ve 3 dakika kurumaması beklenmelidir. Klorheksidin-alkol bazlı solüsyonların povidon-iyot bazlı solüsyonlara göre bakteriyel cilt florasını ve cerrahi alan enfeksiyonlarını azaltmada üstünlüğü gösterilmiştir (7,8). Hasta non-absorptif cerrahi örtü (drape) kullanılarak örtülmeli, tüm protez cerrahilerinde olduğu gibi ameliyat salonundaki personel sirkülasyonu asgariye indirilmeli ve protez kılıfından çıkarılmadan önce cerrahi ekip eldiven değiştirmelidir. İmplantın rifampisin veya gentamisin solüsyonuna batırılması, aynı solüsyonla yaranın irrije edilmesi ve çok-katlı yara kapatılmasının enfeksiyonu engellediği gösterilmiştir (9,10).

Antibiyotik kaplı protezler de benzer komplikasyon oranlarına sahiptir ve günümüzde güvenle kullanılmaktadır.

Penil protez implantasyonu subkoronal (sadece malleable protezler), infrapubik ve penoskrotal yoldan yapılabilir. Her yöntemin kendine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Penoskrotal yaklaşımda korpuslara hakimiyet daha iyi olmakta ve dorsal sinir zedelenme ihtimali azalmaktadır fakat rezervuar yerleşimi direkt görüş altında yapılamamaktadır. İnfrapubik yöntemde ise direkt görüş altında rezervuar yerleştirilebilirken, dorsal sinir zedelenme ihtimali bulunmakta ve korpuslara hakimiyet sınırlı olmaktadır. Özellikle majör pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda bölgedeki fibrozis infrapubik yaklaşım için dezavantaj oluşturmaktadır.

Korporal komplikasyonlar

Penil protez implantasyonu esnasında silindirlerin korpusları tam doldurmayacak şekilde yerleştirilmesi önem taşır. Olması gerekenden uzun olan silindirler korpuslarda eğilmeye ('S-şeklinde' deformite) (Şekil 1) yol açabilirken, kısa silindirler ise yetersiz glans desteğine ('Concorde' deformitesi) (Şekil 2) yol açabilir. Silindirlerin gerekenden daha uzun olması silindir anevrizmasına ve sıvı kaçışına sebep olabilir. Bunu engellemek amacıyla geleneksel ölçüm yöntemlerine alternatif olarak Montague ve ark. ölçüm esnasında corporotomi insizyonunu (yaklaşık 2 cm) ölçüme dahil edilmemesini önermişlerdir. Buna göre proksimal ve distal ölçümünün toplamı silindirin uzunluğunu oluştururken, arada kalan korporotomi insizyonu dahil edilmemektedir (11). Montague ve ark. tarif ettiği yönteme ek olarak tespit sütürlerinden biri baz alınarak protez boyunun hesaplanması ile sağlıklı ölçüm yapılabilir. Operasyon esnasında



Şekil 1. 'S-şeklinde' deformite



Şekil 2. "Concorde" deformitesi.

farklı boylarda penil protezler hazır bulunmalı, ideal boydaki protez yerleştirilmeli ve uzatma atuşmanları olabildiğince az miktarda kullanılmalıdır. Protez silindirlerine giren tüpler hasta tarafından cilt altında hissedilebileceğinden korporotomi insizyonu mümkün olan en proksimale yapılmalıdır.

Korporal dilatasyon esnasında korporal perforasyon olabilir. Eğer dilatatör meadan çıkarsa veya irrigasyon esnasında sıvı akışı gözlenirse distal perforasyondan şüphelenilmelidir. Bu durumda yapılacak en güvenilir ikinci manevra operasyonu sonlandırıp hasar görmüş üretrayı foley sonda üzerinden onarmak ve implantasyonu 6 hafta sonrasına ertelemektir. Diğer bir seçenek ise tunika albugineayı ve üretral defekti primer olarak onarıp protez implantasyonuna devam etmektir. Proksimal perforasyonlar da silindir üzerinden primer olarak veya meş yerleştirilerek onarılabilir (12). Fakat meşin enfeksiyonu arttıran bir etken olduğu göz ardı edilmemelidir. Enfeksiyon ihtimalini azaltmak ve geniş defektleri onarmak amacıyla organik doku greftleri (kadavra perikardı) kullanılabilir (13,14).

Dilatasyon esnasında oluşabilecek bir diğer komplikasyon ise dilatatörün kontralateral korpusa ('cross-over') geçmesidir. Bu durumda dilatatörün uç kısmını doğru plana yerleştirerek ipsilateral korpusu doğru biçimde dilate etmek yeterli olacaktır.

İkincil protez vakalarında veya Peyronie plak insizyonuna bağlı silindir etrafını saracak yeteri doku yokluğunda rektus fasya grefti kullanılarak bütünlük sağlanabilir. Bipolar koter ile dikkatli kanama kontrolü yapılmalı ve postoperatif hematomdan hasta korunmalıdır.

Rezervuar komplikasyonları

Rezervuar ile ilgili yaşanan komplikasyonların birçoğu penoskrotal insizyonla yapılan ŞPP implantasyonu esna-

sında olur. Rezervuar yerleştirilmesinden önce, mesane yaralanmasından kaçınmak amacıyla mesane mutlaka boşaltılmalıdır. Eğer mesane perforasyonundan şüphelenirse mutlaka sistoskopi yapılmalı ve hasarın derecesine bağlı olarak foley üretral kateter en az 3 gün mesanede bırakılmalıdır.

Fasya yeterli genişlikte açılmaz ise rezervuar retropubik alana yerleşemeyecek ve postoperatif olarak palpe edilebilir durumda olacaktır. Sıklıkla uygulanan teknik nazal spekulum kullanılarak rezervuar yatağını açığa çıkararak ve direkt görüş altında rezervuarın yerleştirilmesidir. Eğer rezervuar yerleştirilmesi esnasında periton açılmışsa barsak hasarı mutlaka kontrol edilmelidir. Ayrıca damar yaralanmasına çok dikkat edilmelidir. Özellikle majör pelvik cerrahi veya radyoterapi tedavisi almış hastalarda rezervuar yerleştirilmesi daha da zor olacaktır. Bu durumda ekto-pik rezervuar yerleştirilmesi alternatif olarak kullanılabilir.

Cihazın arızası veya bozulması

Penil protez implantasyonu cerrahisi öncesinde cihaz mutlaka kontrol edilmeli ve cihaz ve parçalarının düzgün çalıştığı görüldükten sonra implantasyon yapılmalıdır. Olası mekanik veya iyatrojenik bir arızanın operasyonu engellememesi amacıyla odada mutlaka en az 1 yedek cihaz bulundurulmalıdır.

Korpusların kapatılması esnasında silindirlerden sütür geçişini engellemek amacıyla sütürler korporotomiden önce atılmalıdır. Eğer silindir perforasyonundan şüpheleniliyorsa değiştirilmelidir.

Postoperatif komplikasyonlar

Enfeksiyon

Penil protez implantasyonu sonrası gelişen en çok korkulan komplikasyonlardan biri enfeksiyondur. Primer PPI'den sonra revizyon gerektirecek enfeksiyon oranı %1.2 ile %11.5 arasında değişmektedir. Revizyon cerrahisinden sonra ise enfeksiyon oranları artmaktadır (15). Protezler yabancı cisim olmasının yanında vücudun mikroorganizmalara karşı oluşturduğu defansif yanıtı engelleyen bir bariyer ve bakterilerin adezyonunu ve çoğalmasını kolaylaştıran biyofilm tabakası oluşturmaktadır (16).

Diyabetik hasta veya kötü glisemik kontrol enfeksiyon açısından öngörücü faktör olarak kabul edilmektedir. Yapılan birçok çalışmada diyabetik olmayan veya iyi glisemik kontrolü olan hastalarla enfeksiyon açısından istatistiksel

fark ortaya konamamıştır (17,18). Fakat, Mulcahy'nin diyabetik hastalarda PPI sonrası 7 yıllık takibi sonucunda diyabetik hastalarda enfeksiyona bağlı revizyon oranı daha fazla bulunmuştur (%1.88'e karşı %1.53) (19). Garber ve Marcus'un yaptığı çalışmada ise infrapubik ve penoskrotal yaklaşımlar karşılaştırılmış ve enfeksiyon açısından anlamlı fark bulunmamıştır (20).

İmplantasyondan sonra enfeksiyonlar erken (akut) veya geç (kronik) olarak gelişmektedir. Erken enfeksiyon ilk birkaç gün içerisinde gelişir ve silindir veya pompa etrafında palpe edilelen fluktuasyon, şişlik, kızarıklık, ateş ve pürülan akıntıyla seyredir. Geç enfeksiyon 6 ay ve 2 yıl arasında gelişebilir, genelde sistemik semptomlar yoktur ve penil veya skrotal ağrı ön plandadır.

Penil protez implantasyonundan hemen sonra gelişebilecek cerrahi yüzeysel cilt enfeksiyonlarıyla akut protez enfeksiyonları karıştırılmamalıdır. Genelde bu tip enfeksiyonlar yüzeysel ve lokaldir. Uygun antibiyotik tedavisini hızlı yanıt verir ve protezin çıkarılmasına gerek yoktur.

Protez enfeksiyonu olduğu zaman mutlaka protezin tüm parçaları çıkarılmalıdır. Görünürde enfekte olmamış parçaları bırakmak enfeksiyonu eradike etmeyecektir, bakteri tüpler vasıtasıyla yeni proteze migre olacak ve rekürrens gelişecektir (21). Protez çıkarılması esnasında önceki operasyona ait olan absorbe olmayan sütürler de çıkarılmalıdır. Enfeksiyon alanından mutlaka kültür alınmalıdır.

Geçmişte, protez çıkarıldıktan sonra tekrar implantasyon bir yıla kadar geciktirilmekte idi. Fakat günümüzde korporal fibrozis oluşacak, penis kontrakte olacak ve boyu kısılacaktır. Son yıllarda penil boy kaybı yaşamamak ve korporeal dilatasyonları fibrozis olgunlaşmadan yapabilmek amacıyla hızlı kurtarma operasyonları popülerize olmuştur. Buna göre enfekte implant yerinden çıkarıldığı zaman yerine yeni protez aynı seansta veya enfeksiyonun iyileşmesinden sonra erken dönemde (6–8 hafta) implante edilmektedir. Eş seanslı olarak re-implantasyon (kurtarma operasyonu) ilk kez Mulcahy tarafından tarif edilmiştir (22). Bu tekniğe göre penil protezin tamamıyla çıkarıldıktan sonra, aksamalarının yerleştirileceği tüm yataklar vankomisin-gentamisin solüsyonu, yarı güçte hidrojen peroksit ve povidon iyot solüsyonlarıyla yıkandıktan sonra yeni protezin implantasyonu gerçekleştirilmektedir. Bu teknikte birlikte başarı oranı %84'e kadar bildirilmiştir (23). Eğer kurtarma operasyonu başarılı olursa penil uzunluk korunacaktır. Operasyon sonrası oral antibiyotik tedavisi

kültür sonucuna göre 2–4 hafta devam etmesi önerilir (6).

Swords ve ark. korporal fibrozisi engellemek ve re-implantasyonu kolaylaştırmak amacıyla tobramisin ve vankomisinle kaplı kalsiyum-fosfattan yapılmış genişletici implante etmişler ve birkaç hafta sonra klinik tablo düzelince re-implantasyonu başarıyla gerçekleştirmişlerdir (24). Fakat bu teknik deneyseldir ve uzun dönem sonuçları mevcut değildir.

Normalden büyük silindir/çubuk (“S-şeklinde” deformite)

S-şeklinde deformite veya katlanma, olması gerekenden daha uzun silindir yerleştirilmesine bağlı olmaktadır. Hastalar süregelen penil ağrıdan yakınır. Bu durumda erozyon riski vardır. Silindirlerin veya çubukların çıkarılıp daha uygun boyutta yenisiyle değiştirilmesiyle sorun çözülür.

Yetersiz glans desteği (“Concorde” deformitesi)

Kısa silindir veya çubuk yerleştirilmesi durumunda glans ‘Concorde’ uçaklarının iniş esnasındaki halini alıp ventrale doğru bükülecektir. Eğer minör bir deformite mevcutsa subkoronal insizyonla absorbe olmayan sutürler kullanılarak dorsal plikasyon yapılarak sorun çözülebilir. Fakat majör bir deformite mevcut ise silindir veya çubuk çıkarılarak distal dilatasyon gerektiği kadar uygulanarak daha uygun boyutta protez implante edilir.

Erozyon

Günümüzde erozyon çok sık görülmemektedir. Hidrolik ŞPP'lerin kullanılmasından sonra insidansı azalmıştır. Distal erozyon için predispozan faktörler; gereğinden fazla dilatasyon yapılmış olması, gereğinden büyük silindir kullanılması, hastada penil hissizlik mevcut olması (soğuk glans) veya hastanın protezi kullanmadığı süre boyunca

silindirleri boşaltmaması ve korporal tunikanın yüksek basınca maruz kalmasıdır (Şekil 3 ve 4).

Eğer gereğinden fazla büyük bir protez kullanılmış ise (Şekil 4), protezi çıkarıp yerine daha küçük bir protez implante edilmelidir. Yeni cihaz için farklı bir dilatasyon alanı oluşturulmalı ve skarlı dokudan uzak durulmalıdır. Yetersiz dilatasyona bağlı erozyon oluşmuşsa Mulcahy'nin 1999 yılında tarif ettiği teknikle hemi-sirkumsizyonel insizyonla protezin distaline ulaşarak ve korporal transvers insizyonun ardından yeterli diseksiyon ve dilatasyonu takiben distal uca yeni bir boşluk oluşturarak silindirin ucuna bağlanan sutür ve Keith iğnesi yardımıyla silindir yeni yerine yerleştirilir ve primer olarak kılıfın arka duvarı ve korporotomi insizyonu sutüre edilir (25). Kavernozum dakron veya Gore-Tex gibi sentetik maddelerle de rekonstrükte edilebilir. Erozyon veya glanstaki perforasyon olan silindirin çıkarılması düşünülüyorsa ve kontrolateral silindir sağlam ise perforasyon silindir çıkarıldıktan sonra hasta kalan silindiri kullanarak protezi kullanmaya devam edebilir.

Üretral erozyonların tedavisinde ise suprapubik kateter yerleştirilip iyileşmeye bırakılması bir çözüm yöntemidir. Başarılı olunamazsa Shaeer'in tarif ettiği teknikle kaverno-üretral fistül primer olarak onararak, korpus kavernozum perforasyonu ise greft yerleştirilerek onarılabilir. Ardından protez tekrar yerleştirilir (26).

Mekanik komplikasyonlar

Pompa, rezervuar mekanik komplikasyonları ve silindirlerin sıvı kaçırma, bombeleşme veya anevrizmatik dilatasyonları gibi komplikasyonlar olursa cihaz değiştirilmelidir.

Pompa ve rezervuar komplikasyonları

Pompa migrasyonu veya malpozisyonu genelde skro-



Şekil 3. Masif glans nekrozuyla birlikte erozyon



Şekil 4. Perforasyon (Silindirin ucu kırmızı ok ile işaretlenmiş)

tal boşluğun yeterli derecede oluşturulmaması nedeniyle olmaktadır. Eğer pompa kullanılmayacak durumdaysa düzeltme operasyonu planlanmalıdır.

Postoperatif skrotal hematoma bazı durumlarda hastanın pompayı kullanmasını güçleştirebilir ve eksplorasyon gerekir. Hematomu engellemek amacıyla kapalı sistem 'hemovac' drenler kullanılabilir. Sadeghi-Nejad ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada kapalı sistem 'hemovac' drenlerin protez implantasyonundan sonra enfeksiyonu arttırmadığı gösterilmiştir (27).

Rezervuar migrasyonu veya malpozisyonu çok ender görülen bir durumdur ve genel olarak Retzius boşluğuna

girerken açılan fasyanın yeterli derecede kapanmaması sonucu oluşur. Suprapubik insizyonla rezervuar doğru paravezikal alana yerleştirilebilir.

Yetersiz silindir boşalması, parsiyel olarak boşalan rezervuar etrafında psödokapsül oluşması nedeniyle olabilir. Bu durumu engellemek için operasyondan 24 saat sonrasına kadar rezervuarın yarısını dolu bırakmak yeterli olacaktır. Protezi erken dönemde hastanede test etmek de önerilmektedir. Psödokapsül saptandığı zaman rezervuarı değiştirmek gereklidir. Eğer önceki alan yeterli olmazsa yeni rezervuar paravezikal boşluğa veya gerekiyorsa peritona konulmalıdır.

Kaynaklar

1. Impotence. NIH consensus statement. 1992;10(4):1-33.
2. Gee WF. A history of surgical treatment of impotence. *Urology*. 1975;05(3):401-5.
3. Schultheiss D, Gabouev AI, Jonas U, Nikolaj A, Bogoraz (1874-1952): pioneer of phalloplasty and penile implant surgery. *The journal of sexual medicine*. 2005;2(1):139-46.
4. Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, Cumming R, Cameron I, Brnabic AJ. Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a meta-analysis. *Clinical orthopaedics and related research*. 2004(419):179-84.
5. Sanabria A, Dominguez LC, Valdivieso E, Gomez G. Prophylactic antibiotics for mesh inguinal hernioplasty: a meta-analysis. *Annals of surgery*. 2007;245(3):392-6.
6. Darouiche RO, Bella AJ, Boone TB, Brock G, Broderick GA, Burnett AL, et al. North American consensus document on infection of penile prostheses. *Urology*. 2013;82(4):937-42.
7. Paocharoen V, Mingmalairak C, Apisarnthanarak A. Comparison of surgical wound infection after preoperative skin preparation with 4% chlorhexidine [correction of chlohexidine] and povidone iodine: a prospective randomized trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2009;92(7):898-902.
8. Yeung LL, Grewal S, Bullock A, Lai HH, Brandes SB. A comparison of chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for eliminating skin flora before genitourinary prosthetic surgery: a randomized controlled trial. *The Journal of urology*. 2013;189(1):136-40.
9. Katz BF, Gaunay GS, Barazani Y, Nelson CJ, Moreira DM, Dinlenc CZ, et al. Use of a preoperative checklist reduces risk of penile prosthesis infection. *The Journal of urology*. 2014;192(1):130-5.
10. Mandava SH, Serefoglou EC, Freier MT, Wilson SK, Hellstrom WJ. Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*. 2012;188(5):1855-60.
11. Montague DK, Angermeier KW. Cylinder sizing: less is more. *International journal of impotence research*. 2003;15 Suppl 5:S132-3.
12. Szostak MJ, DePizzo JJ, Sklar GN. The plug and patch: a new technique for repair of corporal perforation during placement of penile prostheses. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1203-5.
13. Hellstrom WJ, Reddy S. Application of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. *The Journal of urology*. 2000;163(5):1445-7.
14. Palese MA, Burnett AL. Corporoplasty using pericardium allograft (tutoplast) with complex penile prosthesis surgery. *Urology*. 2001;58(6):1049-52.
15. Bodin T, Bruyere F. [Penile prosthesis: Systematic review of infectious complications]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2015;25(7):381-9.
16. Abouassaly R, Montague DK, Angermeier KW. Antibiotic-coated medical devices: with an emphasis on inflatable penile prosthesis. *Asian journal of andrology*. 2004;6(3):249-57.
17. Wilson SK, Carson CC, Cleves MA, Delk JR, 2nd. Quantifying risk of penile prosthesis infection with elevated glycosylated hemoglobin. *The Journal of urology*. 1998;159(5):1537-9; discussion 9-40.
18. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*. 2011;38(2):217-25.
19. Mulcahy JJ, Carson CC, 3rd. Long-term infection rates in diabetic patients implanted with antibiotic-impregnated versus nonimpregnated inflatable penile prostheses: 7-year outcomes. *European urology*. 2011;60(1):167-72.
20. Garber BB, Marcus SM. Does surgical approach affect the incidence of inflatable penile prosthesis infection? *Urology*. 1998;52(2):291-3.
21. Mulcahy JJ. Current approach to the treatment of penile implant infections. *Therapeutic advances in urology*. 2010;2(2):69-75.
22. Brant MD, Ludlow JK, Mulcahy JJ. The prosthesis salvage operation: immediate replacement of the infected penile prosthesis. *The Journal of urology*. 1996;155(1):155-7.
23. Mellon MJ, Broghammer JR, Henry GD. The Mulcahy Salvage: Past and Present Innovations. *The journal of sexual medicine*. 2015;12 Suppl 7:432-6. doi: 10.1111/jsm.12986.
24. Swords K, Martinez DR, Lockhart JL, Carrion R. A preliminary report on the usage of an intracorporal antibiotic cast with synthetic high purity CaSO4 for the treatment of infected penile implant. *The journal of sexual medicine*. 2013;10(4):1162-9. doi: 10.1111/jsm.12060.
25. Mulcahy JJ. Distal corporoplasty for lateral extrusion of penile prosthesis cylinders. *The Journal of urology*. 1999;161(1):193-5.
26. Shaer O. Management of distal extrusion of penile prosthesis: partial disassembly and tip reinforcement by double breasting or grafting. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(5):1257-62.
27. Sadeghi-Nejad H, Ilbeigi P, Wilson SK, Delk JR, Siegel A, Seftel AD, et al. Multi-institutional outcome study on the efficacy of closed-suction drainage of the scrotum in three-piece inflatable penile prosthesis surgery. *International journal of impotence research*. 2005;17(6):535-8.

Üretral darlık cerrahisi ve erektil disfonksiyon

Uzm. Dr. Sadi Turkan

Özel Kastamonu Anadolu Hastanesi, Üroloji Kliniği

Üretral travmalar sık görülmemekle birlikte erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 5 kat daha fazla oluşmaktadır (1). Motorlu araç kazaları, ata biner tarzda düşmeler ve endüstriyel iş kazaları başlıca etyolojik faktörlerdir (2). Üroloji pratiğinde sıklıkla uygulanan üretral kateterizasyonlar, endoskopik enstrümanlar ve üretral dilatasyonlar da üretra yaralanmalarına neden olabilir. Pelvik fraktürlerin yaklaşık %4-14'ü posterior üretral rüptüre neden olup, daha sonra üretral striktür, üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon (ED) gibi önemli komplikasyonlar gelişebilir (3). Üretral darlıkların cerrahi tedavisinde internal üretrotomi, perineal üretral anastomoz ve substitüsyon üretroplastisi gibi teknikler kullanılmaktadır (4). Travmatik posterior üretra cerrahisinde iki temel yaklaşım uygulanmaktadır: birincisi suprapubik sistostomi tüpü yerleştirilerek 3-6 ay sonra geç cerrahi onarım, ikincisi ise 1-15 gün içinde uygulanan erken primer cerrahi onarım (5). Ancak bu yaklaşımlar üzerinde halen tartışmalar devam etmektedir.

Erektil fonksiyon, üretral darlıkların onarımı sonrası hasta memnuniyeti açısından önemli bir faktördür (6). Ancak buna rağmen üretral cerrahi sonrası erektil disfonksiyonu ve uzun dönem sonuçlarını değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda hastanın yaşı, cerrahi öncesi seksüel fonksiyonu, cerrahi sonrası geçen zaman, darlığın uzunluğu ve şiddeti tedavi sonrası ED gelişimini etkileyen önemli faktörler olarak belirtilmiştir (7).

Hastanın yaşı

Hastanın yaşı üretral darlıklarda uygulanacak cerrahi prosedürün seçiminde, erektil fonksiyon açısından oldukça önemlidir. Erickson ve arkadaşları üretroplastisi yapılan 50-59 yaş grubundaki erkeklerde yaşı, erektil fonksiyon üzerinde en yüksek etkiye sahip olduğunu, ancak 50 yaş altındaki grupta post-operatif herhangi bir değişim olmadığını ileri sürmüşlerdir (6). Anger ve arkadaşları da periferik vasküler hastalığa sahip olan yaşlı erkeklerin post-operatif

ED gelişimi açısından daha fazla riske sahip olduklarını bildirmişlerdir (8). Bundan dolayı özellikle ileri yaş grubunda olan ve komorbidite faktörlerine sahip olan erkeklerin cerrahi öncesi dikkatlice sorgulanıp, bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Darlığın uzunluğu

Üretral darlığın uzunluğu üretra ve etraf dokulardaki fibrozisin derecesi ile yakından ilişkilidir. Uzun üretral darlıkların başlıca nedenleri arasında; inflamatuvar hastalıklar, tekrarlanan üretral dilatasyonlar, uzun süreli üretral kateterizasyonlar ve travmatik üretral yaralanmalar sıralanabilir (9). Coursey ve arkadaşları uzun üretral darlığı olan erkeklerde daha geniş penil flep prosedürleri uygulanmasına bağlı olarak daha fazla ED geliştiğini rapor etmişlerdir (10).

Darlık lokalizasyonu

Anterior üretral darlık lokalizasyonunun cerrahi onarım sonrası erektil fonksiyon üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığına dair çalışmalar vardır (9). Anger ve arkadaşlarının 25 erkeği kapsayan çalışmasında, hastalara dört farklı tipte üretroplastisi yapılmış ancak erektil fonksiyon üzerinde anlamlı farklı bir etki olmadığı gösterilmiştir (8). Ancak Shenfeld ve arkadaşları membranöz üretral darlık onarımının erektil fonksiyon üzerinde minimal etki oluşturabileceğini bildirmişlerdir (11). Aynı şekilde Feng ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında bulber anastomoz yapılan olgularda, diğer operasyonlara göre ED gelişiminin hafif yüksek olduğu saptanmıştır (12). Kessler ve arkadaşları da membranöz, bulbo-membranöz ve bulböz lokalizasyonlu striktüre sahip 40 hastaya primer anastomoz yapmışlar, yalnızca iki hastada post-operatif ED geliştiğini rapor etmişlerdir (13). Bu seriler darlık lokalizasyonunun üretral rekonstrüksiyon sonrası ED gelişiminde anlamlı bir etkiye neden olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca bulböz üretral striktürlerde uç uca anastomoz yönteminin düşük seksü-

el disfonksiyon ve yüksek cerrahi başarı bakımından iyi bir yöntem olduğunu bildiren yazarlar da mevcuttur (14,15).

Yaralanma ve cerrahi arasındaki süre

Üretral yaralanma ile cerrahi arasında geçen süre de dikkate alınması gereken bir durumdur. Follis ve arkadaşları posterior üretral travma geçirmiş olan 33 hastanın 20'sine geç onarım, 13'üne erken primer onarım uygulamışlar potens oranlarını sırasıyla %50 ve %80 olarak bulmuşlardır (16). Yu ve arkadaşları posterior üretral yaralanma nedeniyle 24 saat içinde sistoskopik onarım ve uç uca anastomoz uyguladıkları hasta gruplarını karşılaştırmışlar, anastomoz yapılan grupta anlamlı oranda daha fazla ED saptamışlardır. Bu sonucu açık cerrahi sırasında oluşan pelvik sinir ve damar hasarına bağlamışlardır (17). Travma sonrası geç uygulanan cerrahilerde ikinci bir operasyona gereksinimin artması sonucu ED gelişiminin de artabileceği savunulmuştur (18).

Cerrahi sonrası süre

Hastalarda cerrahi sonrası zamanla psikolojik ve fizyolojik iyileşme gelişir. Bunun bir sonucu olarak anterior üretroplasti sonrası gelişen ED, daha çok geçici olma eğilimindedir (9). Çeşitli çalışmalarda erektil fonksiyonun düzelmesi için geçen süreler değerlendirilmiştir. Mundy ve arkadaşları uç-uca anastomoz ve üretral augmentasyon yapılan hasta gruplarını cerrahiden 3 ay sonra değerlendirmişler, geçen zamanla birlikte ED oranının sırasıyla %5 ve %9 oranında azaldığını bildirmişlerdir (19). Andrich ve arkadaşları anastomoz grubunda, augmentasyon yapılan gruba göre cerrahi sonrası daha fazla ED geliştiğini, ancak erektil fonksiyonun 2–3 ay içinde büyük oranda iyileştiğini ileri sürmüşlerdir (20). Dogra ve arkadaşları ise farklı tekniklerle yaptıkları anterior üretroplasti sonrası gelişen ED'un ortalama 6 ayda düzelmeye başladığını rapor etmişlerdir (21). Başka bir çalışmada posterior üretroplasti yapılan 41 hastaya post-operatif gelişen ED'u tedavi etmek amacıyla haftada 3 kere 100 mg sildenafil 3 ay süre ile uygulanmış olup oldukça yüksek oranda tatmin edici sonuçlar alınmıştır (22). Bu çalışma, radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon amacıyla uygulanan PDE-5 inhibitörlerinin, gelecekte üretroplasti sonrası rutin uygulaması açısından bir yol gösterici olabilir.

Cerrahi prosedür

Kısa (<2 cm) anterior üretral darlıklarda genellikle uç

uca anastomoz uygulanmaktadır. Bu prosedür sonrası ED gelişimi oldukça düşük oranda (%1–2,3) bildirilmiştir (23). Darlık uzunluğunun 2 cm'den fazla olması durumunda augmentasyon üretroplasti ve buccal mukozal greftler ve penil cilt flepleri ile onarım gerekmektedir. Bukkal mukozal graft ile yapılan onarımların seksüel fonksiyon üzerine önemli bir etkisi gösterilmemiştir (10). Dorsal veya ventral graft uygulaması amacıyla yapılan parsiyel rezeksiyon da ED riskini artırmamaktadır (24). Coursey ve arkadaşları buccal mukozal graft ve primer anastomoz yapılan gruba oranla penil cilt flepi kullanılan üretroplastiler sonrası ED gelişimini çok daha yüksek oranda saptamışlardır (10). Kessler ve arkadaşları da penil fleple yapılan üretroplastilerde daha yüksek oranda ED geliştiğini ileri göstermişlerdir (13).

Pelvik fraktürlere bağlı olarak gelişen posterior üretral darlıklarda sıklıkla kavernoza sinirler ve pudental arter dalları da zarar görmektedir (20,23). Posterior üretral onarımlarda inferior veya komplet pubektomi gibi ilave prosedürler erektil fonksiyonun bozulmasına neden olabilir (9). Pubik diastaz varlığı üretral yaralanmayı takiben ED gelişmesi yönünden bir risk faktörüdür (25). Başlangıçtaki üretral travmanın etkisi, cerrahiden daha fazla geç dönemde ED gelişiminden sorumludur (9). Aşçı ve arkadaşları geç ve erken cerrahi onarım sonrası her iki grupta erektil fonksiyon oranlarının benzer olduğunu göstermişlerdir (26). Berger ve arkadaşları da travmatik posterior üretral darlıklarda pre ve post-operatif ED oranlarını yaklaşık %17 olarak birbirine yakın değerlerde bulmuşlardır (27). Morey ve McAnich travma sonrası posterior üretroplasti yaptıkları 82 erkeğin bir yıldan daha fazla takip sonuçlarına göre %54 olan ED oranının uzun dönemde daha çok genç erkeklerde %38'e gerilediğini göstermişlerdir (28).

Sonuç

Anterior ve posterior üretra darlıkları nedeniyle yapılan cerrahi prosedürler seksüel fonksiyon üzerinde etkili olabilmektedir. Genç ve komorbiditesi olmayan erkeklerin erektil fonksiyonları belirgin oranda daha az etkilenmektedir. Cerrahi öncesi travmanın oluşturduğu etki de post-operatif ED gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca cerrahinin deneyiminin de operasyon sonrası tatmin açısından önemli rol oynadığına inanıyoruz. Ancak üretra cerrahisi sonrası gelişebilecek ED risk faktörlerinin daha geniş serilerde ve daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Perry MO, Husmann DA. Urethral injuries in female subjects following pelvic fractures. *J Urol* 1992;147(1):139-43.
- Koraitim MM, Marzouk ME, Atta MA, Orabi SS. Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. *Br J Urol* 1996;77(6):876-80.
- Haidari M, Azargoon A, Mahmoudvand H, Almasi V, Pournia Y, Shams Khorramabadi M. Complications of primary realignment of posterior urethral disruption after pelvic trauma. *Trauma Mon* 2014;19(2):e13523.
- Xie H, Xu YM, Xu XL, Sa YL, Wu DL, Zhang XC. Evaluation of erectile function after urethral reconstruction: a prospective study. *Asian J Androl* 2009;11(2):209-14.
- Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries: evaluation of various methods of management. *J Urol* 1996;156(4):1288-91.
- Erickson BA, Wysock JS, McVary KT, Gonzalez CM. Erectile function, sexual drive, and ejaculatory function after reconstructive surgery for anterior urethral stricture disease. *BJU Int* 2007;99(3):607-11
- Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163(2):460-3.
- Anger JT, Sherman ND, Webster GD. The effect of bulbar urethroplasty on erectile function. *J Urol* 2007;178:1009-11.
- Carlton J, Patel M, Morey AF. Erectile function after urethral reconstruction. *Asian J Androl* 2008;10(1):75-8.
- Coursey JW, Morey AF, McAninch JW, et al. Erectile function after anterior urethroplasty. *J Urol* 2001;166(6):2273-6.
- Shenfeld OZ, Kiselgorf D, Gofrit ON, et al. The incidence and causes of erectile dysfunction after pelvic fractures associated with posterior urethral disruption. *J Urol* 2003;169(6):2173-6.
- Feng C, Xu YM, Barbagli G, Lazzeri M, Tang CY, Fu Q, Sa YL. The relationship between erectile dysfunction and open urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2013;10(8):2060-8.
- Kessler TM, Schreiter F, Kralidis G, Heitz M, Ollanas R, Fisch M. Long-term results of surgery for urethral stricture: a statistical analysis. *Urol* 2003;170(3):840-4.
- Tang CY, Fu Q, Cui RJ, Sun XJ. Erectile dysfunction in patients with traumatic urethral strictures treated with anastomotic urethroplasty: a single-factor analysis. *Can J Urol* 2012;19(6):6548-53.
- Ekerhult TO, Lindqvist K, Peeker R, Grenabo L. Low risk of sexual dysfunction after transection and nontransection urethroplasty for bulbar urethral stricture. *J Urol* 2013;190(2):635-8.
- Follis HW, Koch MO, McDougal WS. Immediate management of prostatic membranous urethral disruptions. *J Urol* 1992;147(5):1259-62.
- Yu JJ, Xu YM, Qiao Y, Gu BJ. Urethral cystoscopic realignment and early end-to-end anastomosis develop different influence on erectile function in patients with ruptured bulbous urethra. *Arch Androl* 2007;53(2):59-62.
- Salehipour M, Khezri A, Askari R, Masoudi P. Primary realignment of posterior urethral rupture. *Urol J* 2005;2(4):211-5.
- Mundy AR. Results and complications of urethroplasty and its future. *Br J Urol* 1993;71(3):322-5.
- Andrich DE, Dunglison N, Greenwell TJ, Mundy AR. The long-term results of urethroplasty. *J Urol* 2003;170(1):90-2.
- Dogra PN, Saini AK, Seth A. Erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a prospective analysis of incidence and probability of recovery-single-center experience. *Urology* 2011;78(1):78-81.
- Fu Q, Sun X, Tang C, Cui R, Chen L. An assessment of the efficacy and safety of sildenafil administered to patients with erectile dysfunction referred for posterior urethroplasty: a single-center experience. *J Sex Med* 2012;9(1):282-7
- Eltahawy EA, Virasoro R, Schlossberg SM, McCammon KA, Jordan GH. Long-term followup for excision and primary anastomosis for anterior urethral strictures. *J Urol* 2007;177(5):1803-6.
- Guralnick ML, Webster GD. The augmented anastomotic urethroplasty: indications and outcome in 29 patients. *J Urol* 2001;165(5):1496-501.
- Feng C, Xu YM, Yu JJ, Fei XF, Chen L. Risk factors for erectile dysfunction in patients with urethral strictures secondary to blunt trauma. *J Sex Med* 2008;5(11):2656-61.
- Aşçı R, Sarıkaya S, Büyükalpelli R, Saylık A, Yılmaz AF, Yıldız S. Voiding and sexual dysfunctions after pelvic fracture urethral injuries treated with either initial cystostomy and delayed urethroplasty or immediate primary urethral realignment. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33(4):228-33.
- Berger AP, Deibl M, Bartsch G, Steiner H, Varkarakis J, Gozzi C. A comparison of one-stage procedures for post-traumatic urethral stricture repair. *BJU Int* 2005;95(9):1299-302.
- Morey AF, McAninch JW. Reconstruction of posterior urethral disruption injuries: outcome analysis in 82 patients. *J Urol* 1997;157(2):506-10.

Kromozom anomalileri ve fertilité problemleri

Doç. Dr. Mutlu Karkucak

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

İnsan genomu ile ilgili genel bilgiler

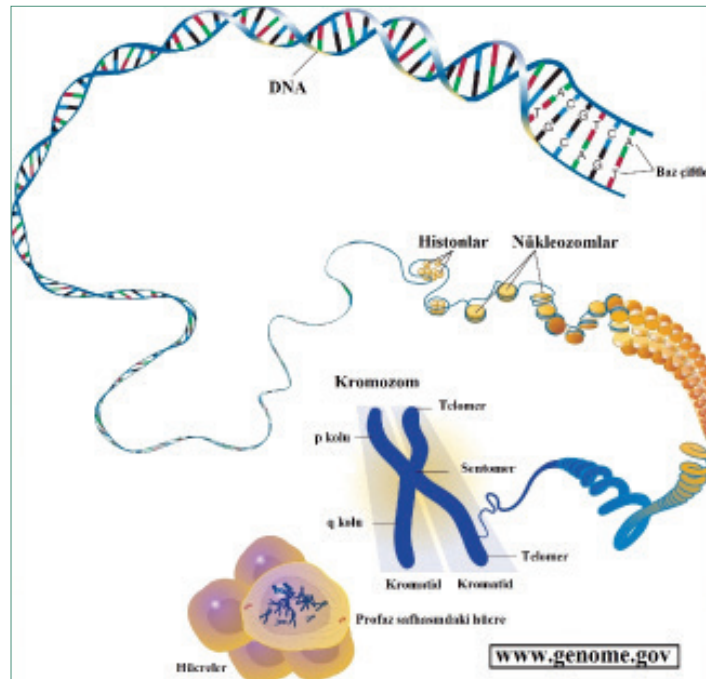
İnsan vücudunda trilyonlarca hücre bulunur. Yaklaşık 200 farklı hücre vardır. Benzer tip hücreler bir araya gelerek kas, sinir, kan, kıkırdak gibi dokuları meydana getirirler. Hücrelerin çekirdeklerinde, organizmanın büyümesi, gelişmesi ve işlevlerinin yerine getirebilmesi için gerekli bilginin depolandığı DNA (deoksiribonükleik asit) adı verilen yapı vardır. DNA, 6,4–6,6 milyar baz çiftinden oluşmaktadır. DNA'da hücrenin faaliyetlerinin yürütülmesi ve düzenlenmesi için gerekli genetik şifreyi taşıyan dizilere 'gen' denilmektedir. Yaklaşık olarak 20.000 protein kodlayan gen vardır (1–3).

Yaklaşık 2 metrelik DNA, proteinler ile paketlenerek hücre çekirdeğine sığmakta ve 'kromatin' (DNA+protein) adını almaktadır. Kromatinin hücre bölünmesi sırasında kısalıp yoğunlaşmış haline ise 'kromozom' denilmektedir.

Kromozomlar, kısa ve uzun olmak üzere iki koldan ve onları birbirine bağlayan sentromerlerden oluşmaktadır. Kromozomların her iki kolunun uç kısımlarında ise telomer bölgeleri vardır (Şekil 1) (4). İnsan hücrelerinde 23 çift anneden ve 23 çift babadan almak üzere toplam 46 (2n) kromozom vardır. Kromozomlar, boyutları, bant özellikleri, kısa kolunun varlığı, sentromer yerleşim yeri gibi özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Yirmi iki çift (1'den 22'ye kadar) 'otozomal' kromozom bulunup, geriye kalan kromozomlara (X,Y) ise 'gonozomal' kromozomlardır. Erkeklerde X ve Y, dişilerde ise iki adet X kromozomu bulunmaktadır (1,2).

Kromozomal anomaliler

Kromozomal anomaliler, sayısal ve yapısal anomaliler veya belirteç kromozom gibi her ikisinin de birlikte olduğu durumları kapsamaktadır. Kromozom anomalileri, yenidoğanda yaklaşık olarak 1/200 olarak gözlenir. Er-



Şekil 1. Kromozomun yapısı (4).

ken doğum ve düşüklerde bu oran daha yüksek olduğu bilinmektedir (1,2,5).

Kromozomal anomaliler iki ana grup altında incelenir:

Sayısal kromozomal anomaliler

Öploidi

Normal hücreler diploid ($2n=46$ kromozom) yapısındadırlar. Yirmi üç (n) kromozomun katlarının bulunması durumuna öploidi denir. Yirmi üç kromozoma haploid (n), iki katına diploid ($2n$), üç katına triploid ($3n$), dört katına ise tetraploid ($4n$) denilmektedir. İki (n) katından daha fazla n kromozomun katlarının bulunması durumuna poliploidi adı verilir. Triploidi ($3n=69$), bir ovumun genellikle iki ayrı sperm ile fertilize edilmesi sonucu oluşmaktadır. Tetraploidi ($4n=92$) ise bir hücrede bölünme olmaksızın nükleer bölünme sonucu ortaya çıkar (1,2).

Anöploidi

Normal bir hücrede diploid ($2n$) sayıda kromozom bulunmaktadır. "N" katı kadar olmaksızın, daha az veya fazla kromozom bulunması durumuna anöploidi adı verilir. Anöploidinin hücre bölünmesi sırasında homolog kromozomların ayrılamaması (non-disjunction) veya 'anafazda geri kalma' nedeniyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (1). Tek bir kromozomun fazlalığına 'trizomi', tek bir kromozomun kaybına ise 'monozomi' denilmektedir.

Miksoploidi (Mozaisizm, Kimerizm)

İki şekilde karşımıza çıkmaktadır (2,3).

Mozaisizm: Bir bireyde veya dokuda genetik olarak

farklı ancak tek bir zigottan meydana gelen en az iki farklı hücre dizisinin varlığına denir.

Kimerizm: Döllenenmiş olan iki adet yumurtanın birleşmesi ve iki zigot arasında hücre değişimi sonucunda meydana gelmesine denir.

Yapısal kromozomal anomaliler

Yapısal kromozomal anomaliler, temel olarak kromozomların kırılıp anormal biçimde tekrar yapışmasından kaynaklanmaktadır. Yapısal kromozomal anomaliler, translokasyonlar, inversiyonlar, delesyonlar, duplikasyonlar, izokromozom, insersiyon gibi birçok alt gruba ayrılır (Şekil 2) (1–3,6).

a. Translokasyonlar

Translokasyon, kromozom materyalinin kromozomlar arasında transfer edilmesine denir.

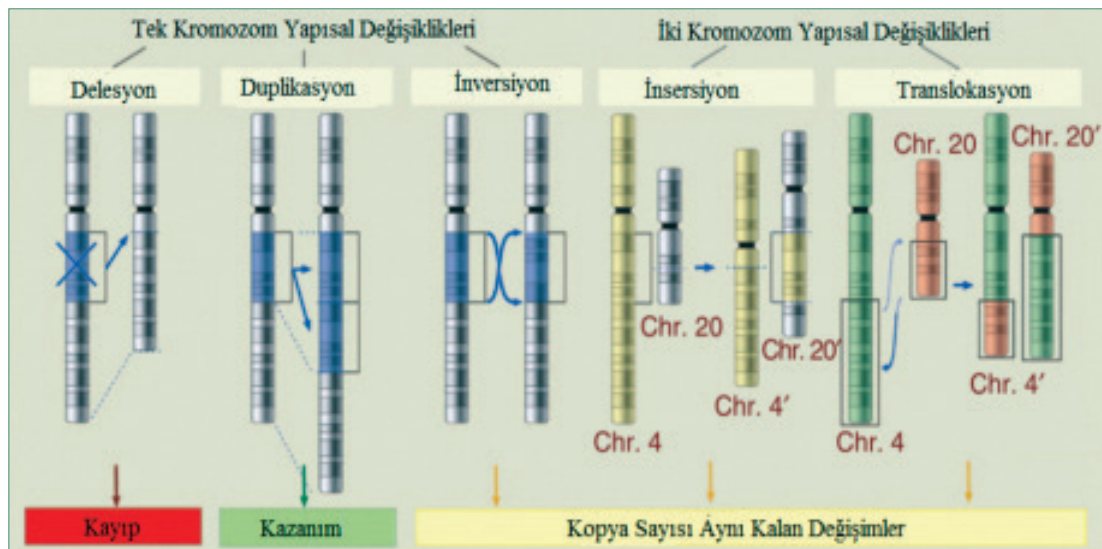
Genel olarak iki çeşit translokasyon tipi vardır:

1. Resiprokal translokasyon: Kromozomlarda kırılmalar sonucunda oluşan kromozom materyalinin karşılıklı değişimine denir. Genellikle bu değişimler sırasında kromozom materyal kaybı olmadığından dolayı dengeli bir translokasyon şeklinde olur.

2. Robertsonian translokasyon: İki akrosentrik kromozomun (13,14,15,21 ve 22) sentromeri üzerinden ya da sentromere yakın bölgeden kırılıp birbiri ile birleşme durumuna denir.

b. İversiyonlar (parasentrik, perisentrik)

İki bölgeden kırılan bir kromozomun kırılan parçasının 180 derece dönerek yapışması sonucu oluşur. Ters dönen



Şekil 2. Yapısal kromozom anomalilerinin gösterimi (6).

segment kromozomun bir kolunda oluşuyorsa buna paracentrik inversiyon denir. Eğer kırılmalar sentromerin iki yanında olmuş ise buna perisentrik inversiyon adı verilir.

c. Delesyonlar-duplikasyon

Kromozom herhangi bir bölümünün kaybına delesyon, ek bir kopyasının bulunmasında ise duplikasyon adı verilmektedir.

Kromozom anomalilerinin tespit için kullanılan sitogenetik yöntemler

Sitogenetik, kromozom işlev ve morfolojilerini mitotik/mayotik metafaz sürecinde inceleyen bilim dalıdır. Genetik materyalin hücresel düzeyde incelenmesidir. Amaç, kromozomal evreye girmiş olan DNA'da meydana gelen yapısal (translokasyon, delesyon, insersiyon, inversiyon, duplikasyon gibi), sayısal (anöploidi, poliploidi gibi) değişiklikleri ve köken farklılıklarını (kimerizm, mozaisizm, vs) saptamak, elde edilen sonuçla fenotip ile genotip arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir (2,7).

Günümüzde, periferik kan, kemik iliği, amniyon mayi hücreleri, buccal mukoza, deri fibroblast gibi örnekler kültüre edilerek kromozom elde edilebilir. Bu dokularından elde edilen kromozomların yapısal ve sayısal anomalileri tespit edilebilmektedir. Genellikle periferik kan dokusu kültüre edilerek kromozom analizi yapılmaktadır (7,8).

Sitogenetik testler iki ana grup altında incelenebilir.

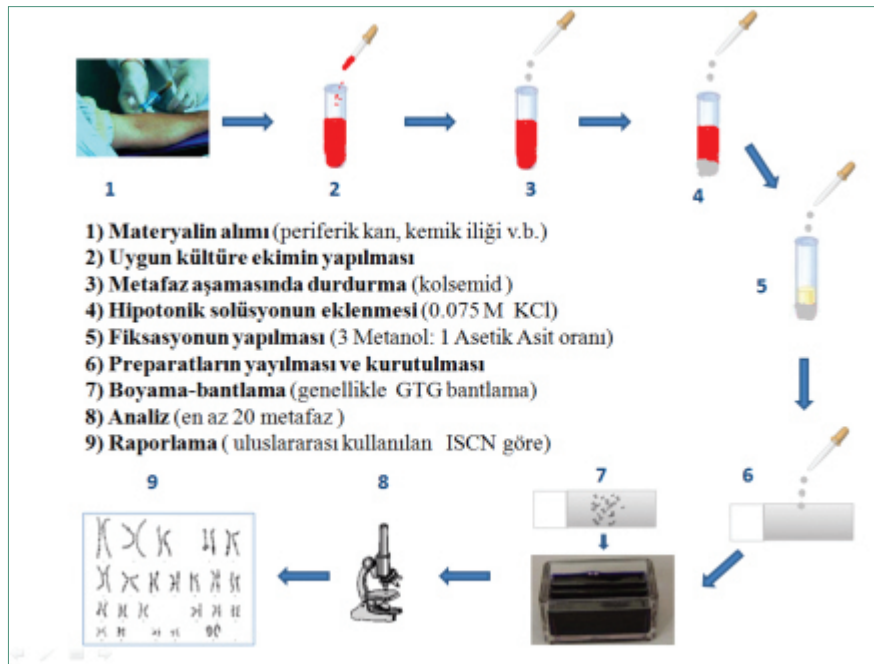
1) Klasik (konvansiyonel) sitogenetik testler

Dokuların uygun kültürde üretilerek elde edilen metafazlarda kromozomların tanımlanması ve anormalliklerin tespiti için yayılmış preparatların boyanması ve bantlanması gereklidir. Bantlama işlemleri kullanılan boyanın, boyanan bölgenin veya yöntemin ismiyle adlandırılır (GTG,CBG,RBG bantlama gibi). Karyotipleme için en çok kullanılan GTG bantlama (Giemsa ile boyanmış tripsin uygulanmış G bantlama) yöntemidir. G bantlama ile 400–700 arasında bant değerlendirilebilir ve genomdaki 5 Mb (Megabaz) boyutundaki anomalilere kadar tespit edilebilir. Bu açıdan klasik G bantlama yöntemi oldukça basit ve fiyatı uygun bir yöntemdir (2,7,8). Konvansiyonel sitogenetik olarak aşamaları Şekil 3'te gösterilmiştir.

2) Özelleşmiş sitogenetik testler

Klasik sitogenetik yöntemlerin dışında spesifik durumlar ve bazı kromozomal hastalıkların tanısı olarak kullanılan özelleşmiş teknikler de vardır. Bunlardan biri kardeş kromatid değişimidir. Mutajenlerin oluşturduğu genetik hasarın gösterilmesinde ve kromozom instabilite sendromlarını (Bloom Sendromu gibi) değerlendirmek amacıyla kullanılır. Bir diğeri ise mikronükleus (MN) tekniğidir. MN testi karsinogenlerin ya da farmasötik ajanların yaptığı sitogenetik harabiyetin tesbitinde yaygın kullanılan bir tetkiktir (7).

Ayrıca konvansiyonel sitogenetik teknikler ile en iyi 5 Mb kadar olan kromozomal değişimler tespit edilebilir.



Şekil 3. Kromozom analizinin aşamalarının genel olarak gösterimi.

Daha küçük ve spesifik değişimler için moleküler sitogenetik yöntemlerden olan floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) yöntemleri kullanılarak tespit etmek gerekebilir (3,8).

Erkekte fertilitate problemlerine yol açabilecek genetik faktörler

Erkek infertilitesinde, Y kromozomu mikrolelesyonları, Klinefelter sendromu, yapısal kromozom anomalileri (translokasyon, inversiyon v.b.), CFTR genindeki mutasyonlar gibi genetik faktörlerin rolünün olduğu bilinmektedir (9).

Y kromozomunun uzun kolundaki q11 bölgesinde sperm yapımı ile ilişkili AZF (AZFa, AZFb, AZFc) bölgeleri vardır. Bu bölgelerdeki mikrolelesyonların oligospermi veya azospermiye neden olduğu ve dolayısıyla fertilitate problemlerine yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle obstruktif olmayan veya şiddetli oligospermisi olan hastalarda, Y kromozomunun mikrolelesyonu moleküler genetik yöntemlerle araştırılmalıdır. Ayrıca Y kromozomu mikrolelesyonu saptanan erkeğin tüm erkek çocukları çoğunlukla benzer patoloji saptanacaktır, onun için aileye bu konu hakkında genetik danışma verilmeli ve bilgilendirilmelidir (10,11).

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Kistik fibrozis, gelişiminde 7. kromozomda bulunan CFTR genindeki mutasyonlar dolayı oluşmaktadır. Bu gen, iyon kanal fonksiyon gösteren ve epididimden itibaren spermatik kord ve seminal veziküllerin oluşumunu etkileyebilen bir proteini kodlamaktadır. Bu gende, yaklaşık 1500 mutasyon bildirilmiştir. En sık karşılaşılan F508, R117H ve W1282X mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların sıklığı ve diğer mutasyonların varlığı büyük ölçüde hastanın etnik kökenine ve yaşadığı bölgeye göre değişiklik gösterebilmektedir. Konjenital bilateral vas deferens agenezisi (CBVAD), obstruktif azospermili erkeklerin yaklaşık %2'inde bulunmuştur. CBVAD olan erkeklerin yaklaşık %85'inde mutasyon bulunur ve genellikle kistik fibrozisin hafif klinik bulguları (örneğin, göğüs enfeksiyonları öyküsü) gözlenir. CBVAD olan bir erkeğin ve eşinin CFTR geni mutasyonları araştırılması önemlidir. Eğer hastanın eşi de CFTR taşıyıcı çıkarsa, aileye bebeğin kistik fibrozis olma riski ile ilgili olarak genetik danışma verilmelidir (12–14).

Y kromozomu mikrolelesyonları ve kistik fibrozis dışında sperm fonksiyonlarını bozarak fertilitate problemlerine neden olan primer silier diskinezi, Myotonik distrofi,

Noonan sendromu, Kalmann sendromu gibi hastalıklar da vardır (15).

Bu derlememizde fertilitate problemlerine yol açabilen sitogenetik bulgular (sayısal ve yapısal kromozom anomalileri) üzerinde daha çok durulacaktır.

a) Sayısal kromozom anomalilerin fertilitateye etkisi

Poliploidili (triploidi=3n=69, tetraploidi=4n=92) olgularının yaşam şansı çok düşüktür, bu tür poliploidi olgularının hemen hemen hepsi gebelik kaybı ile sonuçlanır. Triploidiler sıklıkla düşük materyallerinde saptanmaktadır ve özellikle de fetal dokuya çok az rastlanan ve plasentanın ağırlıkla üzüm salkımı gibi daha büyük oranlara ulaştığı parsiyel (kısmi) molar gebeliklerde daha sık karşılaşılmaktadır. Kendiliğinden düşüklerin %2'sinde tetraploidik karyotip belirlenmekte ve daha sıklıkla embriyo bulunmayan boş kese (blighted ovum) şekline görülmektedirler (1,2).

Diploid (2n=46) sayıdan bir veya daha fazla kromozomun kazanılması yada kaybı, genellikle prenatal dönemde fetüsün kaybı ile sonuçlanır (sex kromozomlardaki artışlar hariç). Otozomal kromozomlarda en sık rastlanılan Down sendromudur (trizomi 21). Down sendromu (trizomi 21), klinik bulgularının ağırlığına bağlı olmak üzere %20 oranında ileri yaşlara kadar yaşayabilir. Bunların dışında Edwards sendromu (trizomi 18), Patau sendromu (trizomi 13) gibi trizomiler literatürde bildirilmiştir (1. kromozomun trizomisi hariç). Sex kromozomu fazlalığı gonozomal kromozomlarından (X,Y) birinde fazlalık olduğunda 47, XYY veya 47, XXY (Klinefelter sendromu) veya 47,XXX şeklinde gözlenmektedir. Genellikle gonozomal kromozomlardaki artış, otozomal kromozomlardaki artışlara göre daha hafif klinik tablolara yol açmaktadır. Somatik kromozomların monozomisi yaşamla bağdaşmaz. Gonozomal kromozomların (X,Y) kaybında ise Turner sendromu (45,X0) ortaya çıkar. Genellikle prenatal dönemde fetüs kaybı ile sonuçlanır (1–3).

Erkeklerde, cinsiyet kromozomları ile ilişkili olarak en sık Klinefelter sendromu (XXY) kromozom anomalisi gözlenmektedir. Özellikle infertil erkeklerde XXY anomalisi oranı daha yüksek gözlenmektedir (14,16,17). Azospermik hastaların %11'inin ve infertil erkeklerin %3'ünün etyolojisinde Klinefelter sendromunun rol oynadığı saptanmıştır. Klinefelter sendromu (XXY) yaklaşık olarak 1/500–1000 sıklığındadır. Klinefelter sendrom olgularının çoğunluğunda kromozom kuruluşu 47,XXY olmakla birlikte, %10–20 oranında 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY ve

47,XXY/46,XY mozaik kromozom yapısı gibi sayısal kromozom anomalileri de görülebilir (16). Klinefelter sendromlu hastaların klinik olarak değişken fenotipik özellikleri bulunduğundan normal karyotipli bireylerden ayırt edilmeleri zordur. Küçük hacimli testis (<10 ml postpubertal dönemde) tek değişmez bulgu olup jinekomasti, önükoid vücut yapısı (üst vücut segmenti/alt vücut segmenti oranı <1 ve açılmış kol uzunluğu ise yaklaşık boydan 5 cm daha uzundur) ve seyrek tüylenme bulguları değişkendir. Bu nedenle klasik Klinefelter sendromlu olgulara sıklıkla ancak puberte döneminde veya infertilite nedeniyle yapılan incelemeler sırasında tanı konulmaktadır (18).

Klinefelter hastalarında (non-mozaik) spontan fertilizasyon çok nadirdir ve literatürde çok az sayıda bildirilmiştir. Hastaların çoğunda ejakülasyon normal olmasına rağmen, ejakülatta nadiren sperm görülür. Klinefelter hastalarında TESE (testiküler sperm ekstraksiyonu) ile sperm elde edilmesi sonrası intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gebelikleri oldukça sık olarak görülebilmektedir. Mozaik formlarda ise ejakülatta sperm görülme olasılığı daha fazladır ve belirgin oligospermi ile karşımıza çıkabilir. Ejakülden elde edilen spermle uygulanan (ICSI) yöntemi ile %50 oranında gebelik elde edilebilmektedir (14,16,19). Kesin tanı periferik kandan yapılan kromozom analiz ile konulur ancak bu analizin nadiren normal bulunabilir (Şekil 4a). Cilt fibroblastlarının veya testis biyopsi örneklerinin kromozom analizinde mozaik yapı çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Bu hasta grubunda normal karyotipte çocuklar elde edilmiş olmakla birlikte, çiftler embriyo veya çocukta anöploid (X,Y,13,18,21 kromozomları) riskinin yüksek olduğu ile ilgili olarak genetik danışma verilmelidir. Ayrıca çiftlere preimplantasyon tanı veya prenatal tanı yöntemlerinin uygulanması da önerilebilir (14,17)

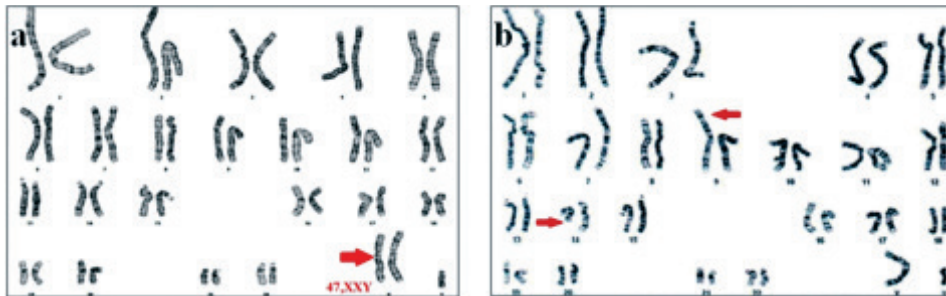
Ayrıca erkek fenotipinde XYY ve XX male sendromu anomalileri de bulunabilir. XYY anomalisi 1/1000–2000

sıklığında karşımıza çıkar. Büyük bir kısmı normal fenotipik özellik gösterir. Çoğunlukla da normal karyotipli çocuklara sahip olurlar. XX male sendromu ise çok nadirdir (yaklaşık 1/25.000). Olguların %90'ında erkek bireye ait olan iki X kromozomundan birinin üzerinde yer alan Y kromozomuna ait SRY geni yer alır. Bu bozukluğun yetişkinlerdeki tanısı, mevcut normal cinsiyet gelişimi nedeniyle zordur. Bu bireylerin yaklaşık %80'inde, puberte sonrası normal pubik kullanma ve normal penis boyutları mevcut iken, küçük testisler ve azospermi ile sonuçlanan infertilite görülmektedir. Bunun için tanıda kromozom analizinin yapılması önemlidir (14,20,21).

b) Yapısal kromozom anomaliler fertilitate etkisi

Kromozomlar arasında değişim sırasında kromozom materyali kaybı olmuyorsa ' dengeli translokasyon' denir. Bu bireyler genellikle klinik olarak normaldir. Ancak, bu değişim sırasında kromozom materyali kaybı oluyorsa 'dengesiz translokasyon' olarak adlandırılmaktadır ve ciddi klinik bulgular karşımıza çıkabilir (2,3). Karyotipte dengeli ya da dengesiz olması önemli olup, hem dengeli hem de dengesiz yapısal kromozom anomaliler erkek ve kadında fertilitate problemlerine yol açabilir (22). İnfertil erkeklerde saptanan yapısal kromozom anomali taşıyıcılık sıklığı, genel popülasyona göre altı kat daha yüksek bir yüzde (%2 civarında) olarak gözlenmektedir. En sık yapısal anomaliler olarak robertsoniyen translokasyonları (%0.7), resiprokal translokasyonlar (%0.6) ve inversiyonlar (%0.2) gözlenir (22,23).

Resiprokal translokasyonda kromozom materyal kaybı olmadığından dolayı dengeli bir translokasyon şeklindedir ve klinik sorun genelde karşımıza çıkmaz (Şekil 4b). Ancak translokasyon taşıyıcılarının kendilerinde herhangi bir problem olmamasına rağmen parental gamet oluşumu sırasında dengesiz kromozomal oluşumlara neden olurlar. Mayoz esnasında dengeli resiprokal translokasyonlu



Şekil 4. Kromozom anomalisi olan karyotip örnekleri; (a) 47,XXY (Klinefelter sendromu). (b) 46,XY, t(9;14)(p24;q24) translokasyonu.

kromozomlar bir quadrivalent şekli oluşur. Alternate (normal veya dengeli gametler), adjacent 1, adjacent 2 gibi farklı segregasyonlar gerçekleşebilir. Alternate ayrışmada oluşan gametlerin yarısı dengeli translokasyon taşıyıcısı olurken diğer yarısı normal kromozom içeriğine sahiptir. Adjacent 1 ve 2 segregasyonunda oluşan gametler dengersiz kromozom içeriğine sahip parsiyel monozomik ve parsiyel trizomik ürünler oluşturmaktadır (24,25).

Robertsonian translokasyonda kromozom sayısı 45 olarak gözlenir. 1/1000 oranı ile, 13. ve 14. kromozomlar arasındaki birleşme en sık rastlanılan translokasyon tipidir. Özellikle 21. kromozomun katıldığı robertsonian translokasyonlu bireylerin çocuklarında trizomi 21 olma riski artmaktadır. Yine 13. kromozomun katıldığı robertsonian translokasyonu taşıyan bireylerin çocuklarında da trizomi 13 riski artmaktadır (1,2).

İnversiyon sırasında genetik materyal kaybı veya artışı yoksa (dengeli) klinik olarak önemli sonuçlar karşımıza çıkmaz. Bu durumlarda genelde ters dönen gen diziliminde çok büyük farklılıklar olmamaktadır. Eğer yeni gen dizilimi bir artış veya eksilme ile sonuçlanmışsa (dengesiz ürün) bu hastalarda ciddi klinik tablolara neden olabilir. Perisentrik inversiyon taşıyan bireylerin delesyonlu ve duplikasyonlu gametler oluşabilir ve dolayısıyla anomalili bebek oluşumuna yol açabilir (1–3). İnsan kromozomlarında en yaygın görülen inversiyon, 9 numaralı kromozomun heterokromatin bölgesini içine alan perisentrik inversiyonudur. Genel olarak fenotipik bir etki beklenmemektedir. Bu heterokromatin bölgesi inversiyonun dışında, insanda saptanan en yaygın varyant inversiyon inv(2) (p11q13) (26,27). Diğer otozomal veya gonozomal kromozomlardaki inversiyonlarda ise olaya katılan genetik materyalin içeriğine göre klinik tablolar oluşabilmektedir.

Perisentrik inversiyon segregasyonu araştıran çok az

sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda dengersiz anomali taşıyan sperm oranı %1 ile %54 arasında olduğu gözlenmiştir. Robertsonian translokasyonları (Sadece akrosentrik kromozom içeren translokasyonlarda) olan 20 üzerinde olgu araştırılmış ve dengersiz anomalili spermatozoa oranı %3 ile %36 arasında olduğu bildirilmiştir. Resiprokal translokasyonlar ise 30 fazla olgu incelenen dengersiz anomalili spermatozoa oranı %29 ile %81 arasında olduğu bulunmuş olup Robertsonian translokasyonlar ve inversiyonlara göre daha yüksek gözlenmiştir (28,29).

Delesyonda klinik bulgular, kopan segmentin boyuna ve orada bulunan anlamlı genlerin etkilenimine bağlı olarak değişmektedir. Duplikasyonlar, delesyonlardan daha sık görülür ve genellikle daha az zararlıdır.

Olası bir kromozom anomalisinin tespiti ve genetik danışmanın önemi

Kromozom anomalili olan hastaların saptanması için üroloji, kadın hastalıkları ve doğum ve genetik kliniklerinin multidisipliner çalışması çok önemlidir. Kromozomal anomalili bebek öyküsü (prenatal veya postnatal olarak tanı alan), kendinde veya eşinde konjenital anomalileri, fertilitate problemleri (tekrarlayan düşük veya infertilite), soygeçmişinde kromozom anomalisi (özellikle anne-babakardeşler) gibi bulguları olan bireylerin kromozom analizi yaptırması olası kromozom anomalilerinin yakalanması açısından önemlidir. Eğer kendinde ve eşinde kromozom anomalisi saptanırsa, anomalinin nasıl oluştuğu, tekrarlama riski, potansiyel ve prenatal tanı seçenekleri gibi konularda bilgilendirilmelidir. Bu hastalar yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olabilirler. Ayrıca bu hastalara bir alternatif olarak preimplantasyon genetik tanı (PGT) önerilebilir. Bu sayede spontan düşük sayısının azaltılması sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Yirmibeş Karaoğuz M. İnsandaki genetik hastalıklar. MİSED (Türk Eczacılar Birliği Yayını/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi) 2007;19-20:5-15
2. Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard HF. Thompson ve Thompson Tıbbi Genetik. 6. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005; 17-32, 135-155, 157-178.
3. Edward S. Tobias, Michael Connor, Malcolm Ferguson-Smith. Tıbbi Genetiğin Esasları(Çeviri editörü:Prof. Dr. Uğur Özbek). 1. baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2014;14-17, 24-39, 58-71, 90-114.
4. www.genome.gov(credit: Darryl Leja, NCHRI)
5. Çınar Kuşkuç A. Fetal Kromozom Anomalisi Tarama Testleri. JOPP Derg 2010; 2(2):55-60.
6. Alqallaf AK, Alkoot FM, Aldabbous MS, Recent Advances in Autism Spectrum Disorders (chapter 16: Discovering the Genetics of Autism) - Volume 1, Prof. Michael Fitzgerald (Ed.), ISBN: 978-953-51-1021-7, InTech, 2013;341-358.
7. Zamani AG. Genetik tanı yöntemleri. Türk Toraks Derneği 10.Yıllık Kongresi, Kurs kitabı, Antalya 2007:143-161.
8. Zamani AG. Göğüs hastalıklarında araştırmalara genetik yaklaşım: genetik yöntemler. Turk Toraks Derg 2013;14(Supplement 2):15-19.
9. Carrell DT, Aston KI. The search for SNPs, CNVs, and epigenetic variants associated with the complex disease of male infertility. Syst Biol Reprod Med. 2011 Feb;57(1-2):17-26.
10. Koşar AP, Özçelik N. Erkek İnfertilitesinde genetik değerlendirme. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2007;14(3):48-51.
11. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F; European Academy of Andrology; European Molecular Genetics Quality Network. EAA/EMQN best

- practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*. 2014 Jan;2(1):5–19.
12. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, Hargreave TB. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol*. 1997 Jan;79(1):74–77.
 13. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M, et al. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med* 1995 Jun;332(22):1475–1480.
 14. Şamlı M. Erkek infertilitesinde genetik bilgilendirme. *Androloji Bülteni* 2014;56:44–51.
 15. Akdere H, Burgazlı M. Erkek infertilitesine genetik yaklaşım. *Androloji Bülteni* 2013;54:207–211.
 16. Peynirci H, Ertürk E. Klinefelter Sendromu. *Türk Jem* 2013;17:63–67.
 17. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004 Jul 17–23;364(9430):273–283.
 18. Pehlivan D, Çefle K, Öztürk Ş, Akbulut MF, palazduz Ş. Ender karyotipli (48, XYY) bir Klinefelter Sendromu olgusunda arteryel obstrüksiyon. *Türk Üroloji Dergisi* 2008;34(4):491–494
 19. Terzoli G, Lalatta F, Lobbiani A, Simoni G, Colucci G. Fertility in a 47,XXY patient: assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril*. 1992 Oct;58(4):821–822.
 20. Uçan B, Özbek M, Topaloğlu O, Yeşilyurt A, Güngüneş A, Demirci T, Delibaşı T. 46,XX Erkek Sendromu. *Türk Jem* 2013;17:46–48.
 21. Kara M, Kumbak Aygün HB, Tekedereli İ. 47,XY karyotipli infertil bir çiftte ICSI ile gebelik eldesi ve genetik danışmanlık süreci. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012;1:46–48.
 22. Anton E, Vidal F, Blanco J. Interchromosomal effect analyses by sperm FISH: incidence and distribution among reorganization carriers. *Syst Biol Reprod Med*. 2011 Dec;57(6):268–278.
 23. Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111(3–4):317–336.
 24. Erol D, Yüce H. 2;9 Translokasyonu Taşıyan Bir Olgu Sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14(2):132–133.
 25. Balcı A, Yirmibeş M, Bal F, ve ark. Ailesel resiprokal translokasyon ve tekrarlayan düşükler. *Perinataloji Dergisi* 1996;4:218–219.
 26. Bal F, Düzcan F, Münevver Atmaca M, Balcı A. İki ayrı ailede perisentrik inversiyon: inv(4)(p16q12). *Gülhane Tıp Dergisi* 2003;45(4):376–378.
 27. Soysal Y, Hekimler Öztürk K, Kurtgöz S, Avcı K. İnfertil Bir Olguda Homozigot Perisentrik İnversiyon 9. *Gazi Medical Journal* 2014;25:116–117.
 28. Yakut, T., Acar, H., Egeli, U. and Kimya, Y. (2003) Frequency of recombinant and nonrecombinant products of pericentric inversion of chromosome 1 in sperm nuclei of carrier: by FISH technique. *Mol Reprod Dev* 2003;66:67–71.
 29. Tempest HG. Meiotic recombination errors, the origin of sperm aneuploidy and clinical recommendations. *Syst Biol Reprod Med*. 2011 Dec;57(6):93–101.

İdiopatik erkek infertilitesi güncel medikal tedavi yaklaşımı

Uzm. Dr. Mehmet Zeynel Keskin, Uzm. Dr. Salih Budak, Doç. Dr. Yusuf Özlem İlbey
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

İnfertilite, 1 yıl korunmasız ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamama durumudur. İnfertilite vakalarının %50'sinde erkek faktör neden olarak saptanmaktadır. Çiftlerin %60-75'i 6 ay içinde gebelik elde edebilirken, 1 yıl içinde bu rakam %90 düzeyine ulaşmaktadır (1). İdiopatik infertilite ise hastada mevcut olan anormal semen analizini açıklayabilecek bir neden bulunamamasıdır ve %25 sıklıkla görülmektedir (2). Düzeltilebilir bir neden bulunmadığı için henüz hiç bir medikal tedavi yöntemi idiyopatik erkek infertilitesi için FDA onayı almamıştır (3). Fakat literatürde bu hastalara ampirik medikal tedavi veya yardımcı üreme yöntemleri (YÜT) önerilmektedir (4). İdiopatik infertilitenin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik, çevresel ve hormonal parametreleri içeren multifaktöriyel bir etyolojisinin olduğu düşünülmekte ve özellikle oksidatif stres ile DNA fragmantasyonu sorumlu tutulmaktadır (5-7). Fakat literatürde oksidatif stresin idiyopatik infertilitenin etiyolojisinde yer almadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (8).

İdiopatik İnfertilite de Ampirik medikal tedavi (AMT) kullanımı konusunda görüş birliği mevcut değildir. AMT kullanılan olgularda gebelik oranı ve sperm sayısının arttığını dair yayınlar olduğu gibi, etkisiz olduğunu belirten yayınlarda mevcuttur. (9-11). Vandekerckhove ve ark. Estrojen reseptör modülatörlerinin (klomifen, tamoksifen) gebelik oranlarını etkilemediğini raporlamışlardır (12). Bir başka çalışma da ise Attia ve ark. Gonadotropin kullanan olgularda spontan gebelik oranının %7-16 ve canlı doğum oranının ise %0-27 arttığını bildirmişlerdir (13).

Estrojen reseptör modülatörleri: (Klomifen)

En çok kullanılan ERM ajan klomifendir. Klomifen non-steroidal yapıdadır ve hipofizdeki negatif feedbacktan sorumlu estrojen reseptörlerini bloke ederek testisten androjen üretimini artırır. Sonuç olarak artan intratestiküler testosteron düzeyi ise spermatogenezisi uyarır (14). Klomifenin etkinliği ile ilgili Wiehle ve ark. yapmış olduğu

çalışmada, sabah T düzeyini artırarak spermatogenezisi uyardığı raporlanmıştır (15). İki bin dörtte yayımlanan The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine çalışmasında ise kontrol grubuna göre bir etkinliği gösterilememiştir (1). Önerilen başlangıç dozu 25 mg/gündür ve lüzum halinde 50 mg/gün düzeyine çıkılabilir. Whitten ve ark, hipogonadotropik hipogonadizmi olgularda özellikle sperm motilitesi üzerine etkili olduğunu raporlamışlardır (16). Tedavide yüksek doz verilmesi yüksek etkinlik anlamına gelmemektedir ve literatürde bir olgu takdiminde, ağır oligospermik olan hastada klomifen sonrası azospermi gelişmiş, klomifen tedavisi kesilince ağır oligospermi elde edilmiştir (17). Tedavi öncesi yüksek FSH, tedavi sonrası artmayan FSH, Klomifen alımı sonrası T/E2 oranı düşen hastalarda tedavi başarı daha düşük bulunmuştur (18-20). Sonuç olarak klomifenin idiyopatik infertilite tedavisinde etkinliği ile ilgili görüş birliği yoktur ve klomifen tedavisi açıklanamayan infertilite olgularında etkili gibi görünmektedir denilebilir (21).

Aromataz enzim inhibitörleri: (Anastrozol/Letrozol)

Erkeklerde estrojen hormonu çoğunlukla aromataz enzimi aracılığıyla androjenlerden üretilir. (Testosterondan Estradiol ve Androstenediondan Estron üretimi). Aromataz enziminin blokajı ile Estradiol düşer, Testosteron artar ve spermatogenez uyarılır (22). Testosteron/Estradiol oranı azaldıkça spermatogenezin olumsuz etkilendiği literatürde rapor edilmiştir (23). Özellikle T/E2 ≤ 10 olan olgularda AI tedavisi önerilmektedir (24). Schlegel ve ark, yaptığı çalışmada T/E2 artış sağlanan olgularda semen parametrelerinde iyileşme gösterilmiştir (25). Anastrozol için 1mg/gün ve letrozol için ise 2.5-5 mg/gün doz önerilmektedir (26,27).

Androjenler

Androjen hormonu erkek reproduktif organ gelişimi, puberte, seksüel fonksiyon ve fertilite için gereklidir ve tüm

erkek reproduktif sistem organlarında T reseptörü mevcuttur (28). Fakat beklenenin aksine eksojen androjen kullanımı fertilité üzerine olumsuz etkilidir ve fertilité isteği olan bireylerde tek başına kullanımı kontrendikedir (29). Ko ve ark, yaptığı çalışmada genel ürologların %25–30'u ve androloji yan dal uzmanlarının %7–10'u idiyopatik erkek infertilitesi olgularında ne yazık ki androjen preparatı tercih ettiklerini saptamışlardır (3). Halbuki, eksojen Testosteron alanların %40'ında azospermi gelişmektedir (30) ve androloji yan dal uzmanlarının bile %7–10'unun bu tedaviyi tercih etmeleri düşündürücü ve üzücüdür. Literatürde, Eksojen T ile birlikte düşük doz eksojen human koryonik gonadotropin (hCG) uygulaması, intratestiküler T düzeyini ve dolayısıyla spermatogenezi korumaktadır bilgisi de mevcuttur (31,32). Yanlış tedavi nedeniyle eksojen T başlanan veya anabolik steroid kullanan olgularda T hemen kesilmelidir ve 6. ayda %50, 18. ayda %98 hastada T düzeyinin normale dönmesi beklenmektedir. Eğer T düzeyi hala istenen düzeye gelmediyse hastaya hCG, ERM veya AI başlanabilir (33). Sonuç olarak Androjen kullanan hastalarda öncelikli androjen kesilmelidir eğer kesilemiyorsa yanına düşük doz hCG tedavisi eklenmelidir ve böylece intratestiküler T düzeyi korunarak spermatogenez üzerindeki baskı kaldırılmış olmaktadır.

Antioksidan tedavi

Pentoksifilin: Fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ve c-AMP düzeyini artırarak akrozom reaksiyonunu artırır (34) ve sperm motilitesini artırır (35). Bunun yanında trombosit aggregasyonunu inhibe ederek testiküler perfüzyonu artırır (36), IL-6 inhibisyonu ile serbest oksijen radikallerinin (SOR) üretimini azaltılması, sperm membran bütünlüğünün sağlanması ve DNA hasarının önlenmesi gibi etkileri de raporlanmıştır (37). Rizk ve ark, in vitro PF tedavisinin IVF başarısını artırdığını raporlamışlardır (38). Safarinejad yaptığı çalışmada oral PF tedavisinin sperm konsantrasyon, motilite ve morfolojide anlamlı iyileşme sağladığını belirtmişlerdir (34). Önerilen oral PF dozu ise 3x 400–600 mg/gündür (36).

Karnitin: Spermatozoa için enerji kaynağı, motilite ve konsantrasyon artırıcıdır (39). Lenzi ve ark karnitinin semen kalitesini artırdığını fakat lipid peroksidasyonunu önlemede yetersiz olduğunu raporlamışlardır (40). Dokmeci ise antioksidan tedavide alternatif olarak düşünölebileceğini raporlamıştır (41). Özellikle non-steroidal antiinflamatuar ilaçlarla kullanımının etkisini artırdığı raporlanmıştır

(42). Önerilen doz 2–3/gündür.

Arginin: Nitrik Oksit (NO) öncüsü olan bu molekül sperm canlılığı ve hareketi için temel maddelerden birisidir (43). Astenozoospermik erkeklerde invitro sperm motilitesini artırdığı gösterilmiştir (44).

Alfa-Tokoferol (Vitamin E): Suleiman ve ark, astenozoospermik ve oligoastenozoospermik erkeklerin sperminde lipid peroksidasyon belirtici olan malondialdehit (MDA) konsantrasyonunu yüksek saptamışlardır ve E vitamin tedavisi ile MDA düşüşü ve sperm motilitesinde artış raporlamışlardır (45). Eskenazi ve ark, E vitamini tedavisinin progressif motilite ve total progressif motil sperm sayısını (TPMSS) artırdığını raporlamışlardır (46). Greco ve ark, Vit E ve Vit C birlikte kullanımının sinerjik etki ile DNA fragmentasyon indeksini (DFI) düşürdüğünü ve DFI yüksek (>%15) olan vakalarda ilk ICSI başarısızlığından sonra uygulanan Vit E + Vit C tdv ile 2. ICSI'de başarının anlamlı oranda arttığını raporlamışlardır (47,48). Başka bir çalışmada ise Vit E (400 mg/g)+ Selenyum (225 µg/gün) birlikte kullanımı ile MDA konsantrasyonunun düştüğü ve sperm motilitesinin sadece E vit alanlara göre anlamlı oranda arttığı raporlanmıştır (49).

Askorbik Asit (Vitamin C): Seminal plazmada C vitamini düzeyi düşük olgularda DFI, C vitamini düzeyi normal veya yüksek olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (50). Eskenazi ve ark, Vit C destek tdv ile sperm sayısı, konsantrasyon ve TPMSS değerinde artışı raporlamışlardır (46). Önerilen başlangıç dozu 200–1000 mg/gündür.

Selenyum: Tek başına semen parametrelerine etkisi yok, fakat N-asetil Sistein ile birlikte kullanılan vakalarda semen parametrelerinde (motilite ve konsantrasyon) önemli iyileşme sağladığı raporlanmıştır (51,52). Keskes-Ammar ve ark, çalışmasında ise Vit E (400 mg/g)+ Selenyum (225 µg/gün) kullanımı ile MDA konsantrasyonu düşmekte ve sperm motilitesinin anlamlı oranda arttığı raporlanmıştır (49).

Pycnogenol: Pinus maritima kabuğundan elde edilen bu madde COX inhibisyonu yaparak Prostoglandin (PG) düzeyini azaltır ve sperm morfolojisini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (53).

Glutasyon (GSH): Kronik genital inflamasyonu olan ve Varikoseli olan hastalarda sperm motilitesini artırdığı raporlanmıştır (54).

Folik Asit: Lipit peroksidasyon inhibisyonu ve DNA'nın Serbest Oksijen Radikallerinden korunması gibi faydalı et-

kileri olsada semen parametreleri üzerine etkisi gösterilememiştir (55).

Çinko: Süper Oksit Dismutaz (SOD) gibi antioksidanların aktivitesini artırır ve astenospermik erkeklerde, DFI düşürdüğü ve apoptozisi azalttığı gösterilmiştir (56).

Non-Steroida Anti-İnflamatuar İlaçlar: Prostaglandinler gibi proinflatuar mediatörleri azaltarak etki gösterirler ve karnitin ile birlikte kullanıldığında semen parametrelerine olan etkisinin arttığı gösterilmiştir (42).

N- Asetil Sistein (NAC): Antioksidan ve germ hücresi apoptozis inhibitörü olarak etki gösterir. Comhaire ve ark, SOR ve DNA oksidasyonunu azaltarak sperm konsantrasyonu ve akrozom reaksiyonu artırdığını fakat motilite ve morfolojiye etkisiz etkisiz olduğunu raporlamışlardır (57). Fakat selenyum ile birlikte kullanılan olgularda motiliteye de etkisi gösterilmiştir (52).

Mast Hücresi Stabilizatörleri: Apa ve ark, İdiopatik infertilite olgularında yapılan testis biyopsilerinde testis intertisyumunda mast hücrelerinin arttığı ve Mast Hücre Stabilizatörlerinin IL ve PG sentezini azalttığını raporlamıştır (58). Hibi ve ark, 3ay Tranilast kullanan idiyopatik oligostenoteratozoospermili (iOAT) hastalarda sperm sayısı, motilite ve TMSS artışı olduğunu fakat semen volümü ve

morfolojide değişiklik olmadığını raporlamışlardır (59).

Koenzim Q10 (Co-Q10): İndirgenmiş formu olan Ubi-quinol güçlü bir antioksidandır. Balercia ve ark, iOAT'li 22 hastaya 6ay 200mg/gün Co-Q10 vermişler ve sonuçta TPMS artışı olduğunu fakat morfoloji ve konsantrasyonda değişiklik olmadığını raporlamışlardır (60). Safarinejad ve ark 228 hastalık çalışmasında ise 200 mg/gün Ubiquinol tedavisinin sperm konsantrasyon, motilite ve morfolojide artış sağladığını raporlamışlardır (61).

Likopen: Meyve ve sebzelerde bulunan doğal bir karotenoid olan likopen, güçlü bir antioksidandır. Gupta ve ark, idiyopatik infertilitesi olan hastalarda likopenin 2x2 g/gün kullanımının özellikle sperm konsantrasyonu >5 Million/mL olanlarda grupta sperm konsantrasyonunda ve motilitede artış sağladığını raporlamışlardır (62).

Diğer az bilinen moleküller: Sadece isim olarak bahsedeceğimiz bu moleküllerde (Linseed oil, Shao-Fu-Zhu-Yu-Tang, astaxanthin, Lepidium meyenii, Morindae officinalis ekstresi, Tribulus terrestris herba extractum siccum) bazen tedavide denenmektedir. Özellikle demir diken ekstresi olan Tribulus terrestris herba extractum siccum hem semen parametrelerine hemde cinsel performansa etkili görülmektedir (63).

Kaynaklar

1. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2004;82:161-3.
2. Cocuzza M and Agarwal A: Nonsurgical treatment of male infertility: spesific and empiric therapy. *Biologics* 2007; 1:259.
3. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol*. 2012 Mar;187(3):973-8. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.137. Epub 2012 Jan 20.
4. Schiff JD, Ramirez ML and Bar-Chama N: Medical and surgical management male infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 313.
5. Abid S, Maitra A, Meherji P, Patel Z, Kadam S, Shah J, et al. Clinical and laboratory evaluation of idiopathic male infertility in a secondary referral center in India. *J Clin Lab Anal* 2008;22:29-38.
6. Twigg JP, Irvine DS, Aitken RJ. Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998;13:1864-71.
7. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility—a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 2008;14:243-58.
8. Verit FF, Verit A, Kocuyigit A, Ciftci H, Celik H, Koksall M. No increase in sperm DNA damage and seminal oxidative stress in patients with idiopathic infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:339-44.
9. Ghanem H, Shamloul R. An evidence-based perspective to the medical treatment of male infertility: a short review. *Urol Int* 2009;82:125-9.
10. Ghanem H, Shaer O, El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93:2232-5.
11. Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J Urol* 2006;176:1307-12.
12. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000151.
13. Attia AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005071.
14. Chehab, M., Madala, A., & Trussell, J. C. (2015). On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertility and sterility*, 103(3), 595-604.
15. Wiehle RD, Fentent GK, Wike J, Hsu K, Nydell J, Lipshultz LI. ZA-203 Clinical Study Group. Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil Steril* 2014;102:720-7.
16. Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;86:1664 8.
17. Pasqualotto FF, Fonseca GP, Pasqualotto EB. Azoospermia after treatment with clomiphene citrate in patients with oligospermia. *Fertil Steril* 2008; 90:2014.e11-2.
18. Pasqualotto FF, Pasqualotto EB. Is there a special subgroup of males with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism who may respond with increase in sperm concentration after clomiphene citrate? *Fertil Steril* 2007;88:249.
19. Ross L, Kandel GL, Prinz LM, Auletta F. Clomiphene treatment of the idiopathic hypofertile male: high dose alternative-day therapy. *Fertil Steril* 1980;33:618-23.
20. Itoh N, Tsakamoto T, Nanbu A, Tachiki H, Nitta T, Akagashi K, et al. Changes in the endocrinological milieu after clomiphene citrate treatment for oligozoospermia: the clinical significance of the estradiol/testosterone ratio as a prognostic value. *J Androl* 1994;15:449-55.
21. Roth LW, Ryan AR, Meacham RB. Clomiphene citrate in the management of male infertility. *Semin Reprod Med* 2013;31:245-50.
22. Patry G, Jarvi K, Grober ED, Lo KC. Use of the aromatase inhibitor letrozole to treat male infertility. *Fertil Steril* 2009;92:829.e1-2.

23. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165:837-41.
24. Saylam B, Efesoy O, Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril* 2011;95:809-11.
25. Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril* 2012;98: 1359-62.
26. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 1):624-9.
27. Cavallini G, Beretta G, Biagiotti G. Preliminary study of letrozole use for improving spermatogenesis in non-obstructive azoospermia patients with normal serum FSH. *Asian J Androl* 2011;13:895-7.
28. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol* 2003;21:341-5.
29. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Tournaye H, et al. Guidelines on male infertility. *EAU Publ* 2013:35.
30. de Souza GL and J. Hallak: Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int* 2011; 108: 1860.
31. Coviello AD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Herbst KL, Amory JK, Anawalt BD, et al. Low-dose human chorionic gonadotropin maintains intratesticular testosterone in normal men with testosterone-induced gonadotropin suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2595-602.
32. Hsieh TC, Pastuszak AW, Hwang K, Lipshultz LI. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *J Urol* 2013;189:647-50.
33. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Hormonal male contraception summit group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet* 2006;367:1412-20.
34. Safarinejad MR. Effect of pentoxifylline on semen parameters, reproductive hormones, and seminal plasma antioxidant capacity in men with idiopathic infertility: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol* 2011;43:315-28.
35. Ahmad MK, Mahdi AA, Shukla KK. Effect of *Mucuna pruriens* on semen profile and biochemical parameters in seminal plasma of infertile men. *Fertil Steril* 2008;90:627-35.
36. Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Pentoxifylline in idiopathic male-factor infertility: a review of its therapeutic efficacy after oral administration. *Hum Reprod* 1994;9:996-1000.
37. Bhat VB, Madyastha KM. Antioxidant and radical scavenging properties of 8-oxo derivatives of xanthine drugs pentoxifylline and lysofylline. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:1212-7.
38. Rizk B, Fountain S, Avery S, Palmer C, Blayney M, Macnamee M, et al. Successful use of pentoxifylline in male-factor infertility and previous failure of in vitro fertilization: a prospective randomized study. *J Assist Reprod Gen* 1995;12:710-4.
39. Tang LF, Jiang H, Shang XJ et al. 2008 Seminal plasma levocarnitine significantly correlated with semen quality. *Zhonghua Nan Ke Xue* 14, 704-708.
40. Lenzi A, Lombardo F, Sgro' P et al. 2003 Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertility and Sterility* 79, 292-300.
41. Dokmeci D 2005 Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines. *Folia Medica (Plovdiv)* 47, 26-30.
42. Cavallini G, Ferraretti A. P., Gianaroli L, Biagiotti G, & Vitali G. (2004). Cinnocinam and L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine Treatment for Idiopathic and Varicocele-Associated Oligoasthenospermia. *Journal of andrology*, 25(5), 761-770.
43. Zhang, H., & Zheng, R. L. (1996). Possible role of nitric oxide on fertile and asthenozoospermic infertile human sperm functions. *Free radical research*, 25(4), 347-354.
44. Srivastava, S., & Agarwal, A. (2010). Effect of anion channel blockers on L-arginine action in spermatozoa from asthenospermic men. *Andrologia*, 42(2), 76-82.
45. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM et al. 1996 Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *Journal of Andrology* 17, 530-537.
46. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR et al. 2005 Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Human Reproduction* 20, 1006-1012.
47. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L et al. 2005 Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *Journal of Andrology* 26, 349-353.
48. Greco E, Romano S, Iacobelli M et al. 2005 ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment *Human Reproduction* 20, 2590-2594.
49. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T et al. 2003 Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Archives of Andrology* 49, 83-94.
50. Song GJ, Norkus EP, Lewis V 2006 Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. *International Journal of Andrology* 29, 569-575.
51. Iwanier K, Zachara BA 1995 Selenium supplementation enhances the element concentration in blood and seminal fluid but does not change the spermatozoal quality characteristics in subfertile men. *Journal of Andrology* 16, 441-447.
52. Safarinejad MR, Safarinejad S 2009 Efficacy of selenium and/or Nacetylcysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Urology* 181, 741-751.
53. Roseff SJ 2002 Improvement in sperm quality and function with French maritime pine tree bark extract. *The Journal of Reproductive Medicine* 47, 821-824.
54. Lenzi A, Lombardo F, Gandini L et al. 1992 Glutathione therapy for male infertility. *Archives of Andrology* 29, 65-68.
55. Ebisch, I. M. W., Thomas, C. M. G., Peters, W. H. M., Braat, D. D. M., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (2007). The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Human reproduction update*, 13(2), 163-174.
56. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO et al. 2008 Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Medical Principles and Practice* 17, 108-116.
57. Comhaire, F. H., Christophe, A. B., Zalata, A. A., Dhooge, W. S., Mahmoud, A. M. A., & Depuydt, C. E. (2000). The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 63(3), 159-165.
58. Apa, D. D., Cayan, S., Polat, A., & Akbay, E. (2002). Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 48(5), 337-344.
59. Hibi, H., Kato, K., Mitsui, K., Taki, T., Yamada, Y., Honda, N., & Yamamoto, M. (2002). Treatment of oligoasthenozoospermia with tranilast, a mast cell blocker, after long-term administration. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 48(6), 451-459.
60. Balercia G, Mosca F, Mantero F et al. 2004 Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertility and Sterility* 81, 93-98.
61. Safarinejad, M. R., Safarinejad, S., Shafiei, N., & Safarinejad, S. (2012). Effects of the reduced form of coenzyme Q 10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *The Journal of urology*, 188(2), 526-531.
62. Gupta NP, Kumar R 2002 Lycopen therapy in idiopathic male infertility - a preliminary report. *International Urology and Nephrology* 34, 369-372.
63. Nikolova, V., & Stanislavov, R. (2000). *Tribulus terrestris* and human reproduction clinical laboratory data. *Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences*, 53(12), 113.

Sigara ve erkek infertilitesi

Yrd. Doç. Dr. Engin Doğanekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Sigaranın genel sağlık ve özellikle erkek üreme sistemi üzerine olan olumsuz etkileri çok iyi bilinmesine rağmen dünya çapında yaygın bir fenomendir. Sigara kullanımının sperm parametreleri, seminal plazma ve infertilite ile ilişkili değişik faktörler üzerinde etkileri olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (1).

Dünya sağlık örgütü (WHO)'nun verilerine göre 15 yaş üstü tüm erkeklerin %30'u sigara kullanmaktadır (2).

Aktif sigara kullanımı ağızdaki sigaranın dumanının inhalasyon-exhalasyonunu tariflerken, pasif sigara içimi havadaki tütün dumanının istemsiz inhalasyonu olarak tanımlanır (3,4). Pasif sigara içiminin etkilerini epidemiyolojik çalışmalarla belirlemek kontrol gruplarının maruziyet dereceleri ile ilgili problemler nedeniyle güçtür (5).

Elektronik sigaralar da çok daha düşük seviyelerde ol- sada toksik ve karsinojen ajanlar barındırır ve güvenilirlikleri henüz yerleşmemiştir (6-8).

Tütün çiğneme alışkanlığı ise yaygın bir dumansız sigara tüketimi çeşidi olup sigara dumanının inhalasyonuna göre daha az zararlı olsada bu durum zararlı olmadığı anlamına gelmemektedir (9).

Erkek infertilitesi ve sigara içimi arasındaki muhtemel ilişkiyi ortaya çıkarmak için yapılan çalışmalarda çelişkili raporlar mevcuttur. Sigaranın semen parametreleri üzerine olumsuz etkilerini gösteren çalışmaların yanında, herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Çalışmaların bazılarında ise sigara kullanımının sperm motilitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (3,10-12).

Bu çelişkili ve şaşırtıcı sonuçların üç temel açıklaması olduğu söylenebilir. Bunlar çalışmada kullanılan metodların farklılığı, sigara içiminin erkek infertilitesine nasıl neden olduğunun mekanizmasının bilinmemesi ve birlikte alkol kullanımı, medikal eş zamanlı diğer hastalıklar, sosyoekonomik durum ve çevresel toksinler gibi eşlik eden faktörler nedeniyle çalışmaların kıyaslanmasındaki güçlüklerdir (1).

Sigara dumanı gazlar, vaporize likitler ve partiküller içermektedir. Tütünün yanması esnasında ise hidrojenasyon, pyrolizis, oksidasyon, dekarboksilasyon ve dehidratasyon gibi kimyasal prosesler nedeniyle yaklaşık 4000 bileşik salınır (13). Sigara dumanı nikotin ve metabolitleri, radyoaktif polonium, benzopyrene, dimethylbenzanthracene, naphthalene, ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi pek çok karsinojenik ve mutajenik toksik kimyasal içerir (14,15).

Primer psikoaktif komponenti nikotin olup tütün bağımlılığının temel sorumlusudur. Nikotinin büyük çoğunluğu insanlarda Cotinine'ye ve trans-3'-hydroxycotinine (3HC)'e matabolize olur (16).

Sigara içenlerde Cotinine ve 3HC'nin seminal ve serum seviyeleri benzer sınırlardayken, genelde seminal nikotin seviyesi serumdakinden daha yüksektir. Total sperm motilitesi seminal Cotinine ve 3HC seviyeleriyle negatif koreleyken, ileri sperm motilitesi seminal Cotinine seviyesiyle doğru ilişkilidir (17).

Sigaranın sperm parametrelerini etkileyen majör elementleri Cadmiyum ve Kurşun'dur. Cadmiyum'un sperm parametreleri üzerine negatif etkisi hayvan çalışmalarında da gözlenmiştir (18). Sigara içenlerde seminal Cadmiyum seviyelerindeki yükselme günde 20 adet sigara tüketildiğinde saptanmaktazken, kandaki sperm dansitesi ile negatif koreledir (19).

Ek olarak seminal plazmadaki kurşun seviyesinin infertil sigara kullanıcılarında fertil sigara kullanıcılarından ve infertil sigara kullanmayanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (20).

Sigara içimi ve sperm parametreleri ile ilişkisi

Ramlau-hansen ve arkadaşları sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı ve sperm motilitesinin sigara içenlerde önemli oranda düştüğünü rapor ettiler (21).

Bugüne kadar sigara içiminin sperm parametreleri üzerine etkilerini irdeleyen tek bir metaanaliz yayınlanmış

olup temelde sperm konsantrasyonuna odaklanılmıştır. Bu nedenle ilerdeki çalışmalar moleküler seviyede sperm fonksiyonlarını irdelemelidir.

Vine ve arkadaşlarının yaptığı bu metaanalizde sigara içenlerde sperm konsantrasyonunun içmeyenlere göre %13–%17 oranında daha düşük olduğu gösterildi. Yazarlar günde on adetten fazla sigara içenlerde bu etkinin belirgin olduğunu belirttiler (22).

Ghaffari ve Rostami sigara içenlerde sperm motilitesi ve fertilitiyi etkileyen Kreatin Kinaz aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir (23).

Akrozin proteolitik bir enzim olup sperm oosit bağlantısı gerçekleştiğinde salınır ve zona pellusidanın parçalanmasından sorumludur. Sigara içenlerde Akrozin aktivitesinin içmeyenlere göre normal semen parametrelerinin varlığında bile düşük olduğu gözlenmiştir (24,25).

Oksidatif stres reaktif oksijen radikalleri ile doğal antioksidan kapasite arasındaki dengesizlik sonucu oluşur ve bu durum reaktif oksijen türlerinde (ROS) yükselme ve total antioksidan kapasitede (TAK) azalma ile sonuçlanır. Sigara içenlerde seminal oksidatif stres belirteçlerinde artış gözlenmiştir (26).

Spermatozoa plazma membranlarında poliansatüre yağ asitlerinin etkisiyle artmış ROS üretimi nedeniyle hasara eğilimlidir (27).

ROS'nin ekzojen kaynakları sigara, alkol, hava kirliliği iken endojen temel kaynağı lökositlerdir (nötrofil ve makrofajlar) (28).

Tütün metabolitleri inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir ve lökositlerin seminal plazmaya infiltrasyonuna neden olabilir. Bu durum ROS artışına bağlı olarak seminal oksidatif stresle sonuçlanır (29,30).

Seminal plazma spermatozoayı Ascorbate, alpha-tocopherol, ürik asit gibi serbest radikal temizleyicileri ve Süperoksit Dismutaz (süperoksida karşı), Katalaz (Hidrojen peroksida karşı), Glutatyon Peroksidaz (glutathione peroxide karşı) gibi ROS metabolize edici enzimlerle korur ve destekler. Askorbik asit seminal sıvıdaki temel antioksidan olup kan plazmasına göre semende dokuz kat daha yüksek konsantrasyondadır (31,32).

Sigara içenlerde serum askorbik asit seviyeleri %20–40 daha düşüktür (32,33).

Sigara içen ve varikoseli olanlarda oligospermi insidansı sigara içmeyen ve varikoseli olanlardan on kat daha yüksektir (34).

Cao ve arkadaşları sigara içiminin erektil disfonksiyon riskini arttırdığını göstermişlerdir. Sigaranın bırakılması erektil disfonksiyonun mevcut seviyesi ne şiddette olursa olsun erektil fonksiyonu hem psikolojik hem de seksüel sağlığı olumlu yönde etkileyerek iyileştirir (35–37).

Nikotin Hipotalamo-Pitiuter aksı Growth Hormon, Kortizol, Vazopressin ve Oksitosin salınımını uyarıp, Luteinizing Hormon (LH) ve Prolaktin salınımını inhibe ederek değiştirebilir. Tütün içiminin hormon düzeylerine etkisini değerlendiren bir çalışmada sigara içenlerde ortalama Est-radiol seviyesi yüksekken, LH, Follicle-stimulating hormone (FSH) ve Prolaktin daha düşük tespit edildi. Testosteron ve Dehidroepiandrosteron seviyeleri açısından fark gözlenmedi (38,39).

Fertil 889 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada FSH, LH yada serum Total Testosteron seviyeleri açısından fark gözlenmedi (40).

Sigara içenlerde direkt toksik testiküler hasar testiküler endokrin ve spermatojenik fonksiyonu bozabilir. Testisin majör fonksiyonları spermatogenez ve androjen hormonlarının sekresyonudur. Sigara içiminin temelde androjenler olmak üzere hypothalamic–pituitary–gonadal aks (HPG) üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Sigara içiminin testiste sertoli ve leydig hücrelerini etkileyerek sperm kalitesini bozduğunu gösteren bazı kanıtlar mevcuttur.

Spermatik kordun vasküler kan desteğinin sigara içenlerde rölaf olarak düştüğü ve oksijen desteğini tehlikeye attığı bilinmektedir (41). Testis hipoksiye hassas olup sigara içimine bağlı oksijen yetmezliği testiküler fonksiyonu olumsuz etkileyebilir.

Sigara kaynaklı sperm DNA hasarı

Tütün dumanı ROS ve reaktif nitrojen türleri gibi genetik ve epigenetik değişikliklere neden olan pekçok zararlı bileşen içerir. Bu değişiklikler mutasyonlar, kromozomal anormallikler, mikronükleus formasyonu, kardeş kromatid değişimi ve promotor metilasyonudur. Sigara dumanı ve içerikleri aynı zamanda oksidatif DNA hasarına yol açar (42,43).

Tütünün yanması esnasında ve hedef endotel hücrelerinde benzopyrene and benzopyrene diol epoxide gibi PAH adı verilen bileşikler oluşur ve bu bileşikler Guanin'nin N2 pozisyonunda hem somatik hemde sperm hücrelerinde DNA eklerinin oluşumuna neden olur (43–45).

Sigara içiminin spermatozoa DNA'sını etkileyip etki-

lemediği konusunda konsensüs yoktur. Galagher ve arkadaşları DNA hasarı oluşumunda ağır kullanıcılar (≥ 20 sigara/gün), hafif kullanıcılar (< 20 sigara/gün) ve sigara içmeyenler arasında fark saptamadılar (46).

Ancak daha yeni bir çalışmada sigara içenlerin spermatozoalarında önemli oranda daha yüksek oranda DNA ekleri saptandığı belirtilmiştir (44).

Kardeş kromozom değişimi ile infertilite arasındaki ilişkiyi değerlendiren iki çalışma mevcuttur. Kardeş kromozom değişiminin sigara içenlerde görülebilmesi nedeniyle infertilitenin bu mekanizma ile oluşabileceği söylenmektedir (47,48).

Mikronükleus hem mayoz hemde mitozda anafaz esnasında kromozomal fragmanlar yada kromozomal geri kalışlar nedeniyle oluşabilen formasyonlar olup infertil popülasyonda kromozomal instabilitenin bir markını olarak kabul edilirler (49). Sigara içenler içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 1.7 kat daha fazla mikronükleus formasyonuna sahiptirler ve bu içilen günlük sigara sayısı ile ilişkili değildir. Bu bulgular sigara içme alışkanlığı

ve sıklığıyla mikronükleus oluşumu arasında ilişki olmadığını söyleyen diğer bir çalışmayla da desteklenmiştir (50).

Sonuçlar

Bu derlemede sigara içiminin erkek fertilitesi üzerine etkileri tartışıldı. Kesin sonuçlar olmamasına rağmen bazı çıkarımlar yapılabilir. Sigara içmenin semen parametrelerine kesin bir etkisi olmasa bile fertilitate normal semen parametrelerinin varlığında bile etkilenebilir. Sigara içimine bağlı olarak oluşan Oksidatif stres ve buna bağlı genetik ve epigenetik değişiklikler azalmış sperm sayısı ve azalmış fertilitateyle direkt olarak ilişkili olabilir ve bu korelasyon ileri araştırmalarla desteklenmelidir. Sigara içimi ve semen kalitesi ve sperm fonksiyonları arasında doz bağımlı korelasyon mevcuttur. Sigaranın bırakılması özellikle partneriy-le konsepsiyon beklentisi olan her sigara içen erkeğe kesinlikle tavsiye edilmelidir. Sağlık sunucuları konsepsiyon beklentisi olan erkek ve kadınlara sigaranın bırakılması yönünde eğitim programları düzenlemenin yanında gönüllü destekler sunulmalıdır.

Kaynaklar

1. Harlev A, Agarwal A, Gunes S, Shetty A, Plessis S. Smoking and Male Infertility: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health* 2015; 33(3):143-60.
2. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ Jr. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002;78:491-9.
3. Zinaman MJ, Brown CC, Selevan SG, Clegg ED. Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *J Androl* 2000;21:145-53
4. Meeker JD, Benedict MD. Infertility, pregnancy loss and adverse birth outcomes in relation to maternal secondhand tobacco smoke exposure. *Curr Womens Health Rev* 2013;9: 1-9.
5. Office on Smoking and Health (US). The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the surgeon general. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2006.
6. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:133-9.
7. Kim HJ, Shin HS. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatog* 2013;1291:48-55.
8. Harrell PT, Simmons VN, Correa JB, Padhya TA, Brandon TH. Electronic nicotine delivery systems ("e-cigarettes"): review of safety and smoking cessation efficacy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:381-93
9. Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P 3rd. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:23-8.
10. Lewin A, Gonen O, Orvieto R, Schenker JG. Effect of smoking on concentration, motility and zona-free hamster test on human sperm. *Arch Androl* 1991;27:51-4.
11. Chia SE, Lim ST, Tay SK, Lim ST. Factors associated with male infertility: a case-control study of 218 infertile and 240 fertile men. *BJOG* 2000;107:55-61.
12. Adelusi B, al-Twajiri MH, al-Meshari A, Kangave D, al-Nuaim LA, Younus B. Correlation of smoking and coffee drinking with sperm progressive motility in infertile males. *Afr J Med Med Sci* 1998; 27:47-50.
13. Hammond D, Fong GT, Cummings KM, O'Connor RJ, Giovino GA, McNeill A. Cigarette yields and human exposure: a comparison of alternative testing regimens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1495-501.
14. Colagar AH, Jorsaraee GA, Marzony ET. Cigarette smoking and the risk of male infertility. *Pak J Biol Sci* 2007;10:3870-4. (Richthoff J, Elzanaty S, Rylander L, Hagmar L, Giwercman. A. Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *Int J Androl* 2008; 31:31-9.
15. Richthoff J, Elzanaty S, Rylander L, Hagmar L, Giwercman. A. Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *Int J Androl* 2008; 31:31-9.
16. Zhu AZ, Zhou Q, Cox LS, Ahluwalia JS, Benowitz NL, Tyndale RF. Variation in trans-3'-hydroxycotinine glucuronidation does not alter the nicotine metabolite ratio or nicotine intake. *PLoS One* 2013; 8:e70938.
17. Pacifici R, Altieri I, Gandini L, Lenzi A, Pichini S, Rosa M, et al. Nicotine, Cotinine, and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: effects on sperm parameters. *Ther Drug Monit* 1993;15:358-63.
18. Oliveira H, Spanò M, Santos C, Pereira Mde L. Adverse effects of cadmium exposure on mouse sperm. *Reprod Toxicol* 2009; 28:550-5.
19. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption. *Int J Androl* 1994;17:24-8.
20. Chia SE, Xu B, Ong CN, Tsakok FM, Lee ST. Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994;39:292.
21. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007;22:188-96.
22. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994;61:35-43.
23. Ghaffari MA, Rostami M. The effect of cigarette smoking on human sperm creatine kinase activity: as an ATP buffering system in sperm. *Int J Fertil Steril* 2013;6:258-65.
24. Gerhard I, Fröhlich E, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Relationship of sperm acrosin activity to semen and clinical parameters in infertile patients. *Andrologia* 1989;21:146-54.

25. El Mulla KF, Köhn FM, El Beheiry AH, Schill WB. The effect of smoking and varicocele on human sperm acrosin activity and acrosome reaction. *Hum Reprod* 1995;10:3190-4.
26. La Maestra S, De Flora S, Micale RT. Effect of cigarette smoke on DNA damage, oxidative stress, and morphological alterations in mouse testis and spermatozoa. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218:117-22.
27. de Lamirande E, Gagnon C. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod* 1995;10 Suppl 1:15-21.
28. Agarwal A, Prabakaran SA. Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology. *Indian J Exp Biol* 2005;43:963-74.
29. Comhaire FH, Mahmoud AM, Depuydt CE, Zalata AA, Christophe AB. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update* 1999;5:393-8.
30. Aitken RJ, Buckingham DW, Brindle J, Gomez E, Baker HW, Irvine DS. Analysis of sperm movement in relation to the oxidative stress created by leukocytes in washed sperm preparations and seminal plasma. *Hum Reprod* 1995;10:2061-71.
31. Alvarez JG, Storey BT. Role of glutathione peroxidase in protecting mammalian spermatozoa from loss of motility caused by spontaneous lipid peroxidation. *Gamete Res* 1989;23:77-90.
32. Dawson EB, Harris WA, Teter MC, Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril* 1992;58:1034-9.
33. Smith JL, Hodges RE. Serum levels of vitamin C in relation to dietary and supplemental intake of vitamin C in smokers and nonsmokers. *Ann N Y Acad Sci* 1987;498:144-52.
34. Klaiiber EL, Broverman DM, Pokoly TB, Albert AJ, Howard PJ Jr, Sherer JF Jr. Interrelationships of cigarette smoking, testicular varicoceles, and seminal fluid indexes. *Fertil Steril* 1987;47:481-6.
35. Cao S, Yin X, Wang Y, Zhou H, Song F, Lu Z. Smoking and risk of erectile dysfunction: systematic review of observational studies with meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e60443.
36. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected? *Asian J Androl* 2015;17:5-10.
37. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, Maleki A, Mehrsai A. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping?: a prospective study. *BJU Int* 2004;94:1310-3.
38. Weisberg E. Smoking and reproductive health. *Clin Reprod Fertil* 1985;3:175-86.
39. Ochedalski T, Lachowicz-Ochedalska A, Dec W, Czechowski B. Examining the effects of tobacco smoking on levels of certain hormones in serum of young men. *Ginekol Pol* 1994;65:87-93.
40. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *BJU Int* 2006;97:324-6.
41. Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 1991;126:1131-4.
42. Perrin J, Tassistro V, Mandon M, Grillo JM, Botta A, Sari-Minodier I. Tobacco consumption and benzo(a)pyrene-diol-epoxide-DNA adducts in spermatozoa: in smokers, swim-up procedure selects spermatozoa with decreased DNA damage. *Fertil Steril* 2011;95:2013-7.
43. Phillips DH, Venitt S. DNA and protein adducts in human tissues resulting from exposure to tobacco smoke. *Int J Cancer* 2012;131:2733-53.
44. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999;5:125-31.
45. Begum S. Molecular changes in smoking-related lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2012;12:93-106.
46. Gallagher J, Mumford J, Li X, Shank T, Manchester D, Lewtas J. DNA adduct profiles and levels in placenta, blood and lung in relation to cigarette smoking and smoky coal emissions. *IARC Sci Publ* 1993;(124):283-92.
47. Papachristou F, Simopoulou M, Touloupidis S, Tsalikidis C, Sofikitis N, Lialiaris T. DNA damage and chromosomal aberrations in various types of male factor infertility. *Fertil Steril* 2008;90:1774-81.
48. El Ghamrasni S, Cardoso R, Halaby MJ, Zeegers D, Harding S, Kumareswaran R, et al. Cooperation of Blm and Mus81 in development, fertility, genomic integrity and cancer suppression. *Oncogene* 2015;34:1780-9.
49. Trková M, Kapras J, Bobková K, Stanková J, Mejsnarová B. Increased micronuclei frequencies in couples with reproductive failure. *Reprod Toxicol* 2000;14:331-5.
50. Fenech M. Micronuclei and their association with sperm abnormalities, infertility, pregnancy loss, pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in humans. *Mutagenesis* 2011;26:63-7.

Kadın cinselliği ve kanıt temelli yaklaşımlar

Öğr. Gör. Dr. Zümrüt Bilgin¹, Prof. Dr. Nuran Kömürçü²

¹Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

²İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

Giriş

Yaşamın doğal bir parçası olan cinsellik; biyolojik, psikolojik, sosyal, kültürel, geleneksel, ahlaki, dini, antropolojik ve ekonomik boyutları olan bir etkileşimdir. Üremeyi, cinsel zevk almayı ve zevk vermeyi içerir. Cinsellik doğum öncesi başlayıp ömür boyu devam eder. İnsan psikolojisini oluşturan temel tutumlar kişilik özellikleri, duygular, bilişsel işlevler, geçmiş yaşantılar travmalar, öğrenilmiş davranış modelleri vb. cinselliğe yaklaşımımızı ve seçimlerimizi belirler (1,2).

Bu makalede kadın cinselliği ve kanıt temelli yaklaşımlarla ilgili literatür incelenerek konuya katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yaşam boyu cinsellik

Intrauterin hayattan başlayıp ölüme kadar devam eden cinsellik yaşamın her evresinde sürekli bir gelişim ve değişim içindedir. Kadının cinsel deneyimleri, cinselliğini ifade etme yolu bireyseldir ve yaşamı süresince değişir. Doğumdan önce, insanda cinsel tepki döngüsünün başladığı bildirilmiştir. Dişi cinsel tepki döngüsü ise doğum öncesinde işlevleşmektedir (2-4).

Doğumdan sonra, altı aydan bir yıla kadarki dönemde kendi cinsel organlarının keşfi ve mastürbasyon her iki cinsiyet için de söz konusudur. Çocuklar 3-5 yaşında, kadın ve erkeğin nasıl davranması gerektiğine yönelik toplumun gönderdiği mesajları almaya başlar ve toplumsal cinsiyetlerinin gerektirdiği rolleri ortaya koyarlar. Bununla birlikte 5-12 yaş arasındaki çocuklar, kültürel faktörlere bağlı olarak romantik ilgi göstermeye başlarlar. 10-15 yaş arasındaki gençler ise genellikle romantik etkinliklerle uğraşır. Bu dönem önemli ölçüde kültürel faktörlere bağlıdır (2-4).

Ergenlik döneminde biyolojik farklılaşma ile kadın artık cinsel döngünün evrelerini yaşayabilir durumdadır. Mastürbasyonla ilgili kaygılar bu dönemde yoğun yaşanabilir. Erişkinliğe yaklaştıkça cinsiyetin toplumsal rolleri de yaşanmaya

başlar. Ergenlerin cinsel rolleri cinsiyet farklılıkları göstermekle birlikte davranışları kültürel beklentiler ile tutarlıdır. Bu dönemdeki ergenlerin cinsel aktivitelerin ahlakçı tutumlar ile sınırlandırılması ileri dönemlerde kadının cinsel sorunlar yaşama olasılığını arttırmaktadır. Mastürbasyonun bilinmemesi, konuşulmaması, olumsuz nitelendirilmesi birçok kadında uyarılma ve cinsel haz gelişimini olumsuz etkilemektedir (2-4).

Erişkinlik dönemi kadının cinselliği rahat yaşayabildiği, cinsel olarak aktif olduğu bir dönemdir. Bu dönemde düzenli partner ilişkilerinin kurulması ile kadının yaşamında toplumsal ve cinsel rolüne özgü değişiklikler olur. Cinsellik öğrenilen bir eylem olduğundan aktif cinsel yaşamı olan kadının yaşla birlikte orgazm olma ve haz alma becerileri artar. Ancak gebelik ve emzirmenin yanı sıra infertilite deneyimi cinsel işlevi etkileyebilir (2).

Menopoz döneminde yaşam stresleri ve kişilerarası ilişkiler, cinsel işlevde önemli bir rol oynamaktadır. Kadınların her geçen yıl partneri ile cinsel aktiviteye girme olasılığı azalır. Menopoz cinsel uyarılma evresini etkilerken cinsel istek üzerine olumsuz bir etkisi olmaz. Yaşlanma ise cinsel yaşam açısından sadece bir dönemdir. Bilinenin aksine yaşlanma ile birlikte kadında cinsel istekte azalma olmaması nedeniyle cinsel etkinlikte ciddi sorun yaşanmaz (2-4).

Yaşam boyu cinsellik ve kanıtlar

Kanıt, özel araştırma bulguları olarak tanımlanmaktadır. Literatürde kanıt anlamı değişik şekillerde ifade edilmektedir; Gerçek olarak kanıt, bilgi olarak kanıt (uzman görüşleri, sözel olarak ifade edilmeyen ancak açık olarak ortada olan deneyim), doğrulanmış ya da çürütülmüş inançlarla ilgili bilgi olarak kanıt, özel araştırma bulguları olarak kanıt ve meta analiz ve sistematik incelemelerdir. Kanıt temelli yaklaşımla bakımın kalitesini ve bakım sonuçlarını iyileştirmek, klinik uygulamalarda ve hasta bakım sonuçlarında fark yaratmak, bakımı standardize etmek ve hasta memnuniyetini artırmak mümkün olmaktadır (5-8).

Tablo 1. Kanada Koruyucu Sağlık Hizmetleri Çalışma Grubunun kanıt sıralamasında kullandığı anahtar ifadeler ve önerilerin sınıflandırılması (9)

Kanıt kalitesinin değerlendirilmesi	Önerilerin sınıflandırılması
I: İyi tasarlanmış en az bir tane randomize kontrollü çalışmadan elde edilen kanıtlar	A. Klinik önleyici eyleme yönelik önerilen iyi kanıtlar vardır
II-1: İyi tasarlanmış randomizasyon olmayan kontrollü çalışmalarda elde edilen kanıtlar	B. Klinik önleyici eyleme yönelik önerilen gerçeğe uygun kanıtlar vardır
II-2: İyi tasarlanmış birden fazla merkez/grup tarafından yapılmış, kohort (prospektif veya retrospektif) ya da vaka-kontrol çalışmalarından elde edilen kanıtlar	C. Varolan kanıtlar çelişkilidir ve önerilerin yapılmasına izin vermez ya da klinik önleyici eylemin kullanımına karşı, bununla birlikte diğer faktörler karar vermeyi etkileyebilir
II-3: Girişimsiz çoklu zaman serilerinden elde edilen kanıtlar.	D. Klinik önleyici eyleme yönelik önerilen açık kanıtlar vardır
II-3: Kontrolsüz deneysel çalışmaların etkileyici sonuçları (Örneğin 1940'larda penisilin tedavisi sonuçları gibi)	E. Klinik önleyici eylem aleyhine önerilen iyi kanıtlar vardır.
III: Klinik deneyimlere dayalı, saygın otoritelerin görüşleri, tanımlayıcı çalışmalar ya da uzman komite raporlarından elde edilen kanıtlar.	L. Bir öneriyi yapmak için (nicelik ve kalite olarak) yeterli kanıt yoktur, ancak karar vermeyi diğer faktörler etkileyebilir.

Bu kılavuzda bildirilen kanıtların kalitesi Kanada Koruyucu Sağlık Hizmetleri Çalışma Grubunca açıklanan kanıt kriterleri değerlendirilmesinden uyarlanmıştır. Bu kılavuzlarda bulunan öneriler Kanada Koruyucu Sağlık Hizmetleri Çalışma Grubunca açıklanan öneri kriterleri sınıflamasından uyarlanmıştır.

- Çocukların doğumda cinsellikleri vardır. Cinsellik gelişimsel bir süreçtir. (II-2)
- Cinsellik normal ve sağlıklı bir deneyimdir. Ancak, genç kızlarda iletişim ihmal edildiğinde genellikle ergenin cinselliği ile ilgili çoğu söylemi cinsel sömürü, cinsel saldırı, istenmeyen gebelik ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar gibi potansiyel olumsuz sonuçlara odaklanır. (II-2)
- Cinselliğin yaşa uygun ifade edilmesi ergen kızların gelişiminin olumlu bir parçasıdır. Negatif zorlayıcı ve ayrımcı deneyimlerin cinsel sağlığa zararlı etkisi olabilir. (II-2)
- Kadınlar cinselliği, partneriyle ve mastürbasyonda dahil olmak üzere değişik yollarla ve çeşitli şekillerde açıklayabilir. (II-2)
- Cinsel bir partneri olan veya olmayan kadınlarda mastürbasyon, kendi kendine tatmin ve cinsel boşalma cinselliğini tanımada önemli olabilir. (III)
- Cinsellikle ilişkili faktörler bir kadının iyilik durumunda önemli bir etkiye sahiptir. (II-2)
- Gebelik ve emzirmenin yanı sıra infertilite deneyimi cinsel işlevi etkileyebilir. (II-2)
- Menopozda cinsel aktivite sıklığında düşüş olmaz ancak kadınların arzu, uyarılma, orgazm, cinsel zevk ya da cinsel doyum potansiyeli değişir. (II-2)
- Kadınların cinsel iyilik durumunu etkileyen faktörler; biyolojik yaşı, psikolojisi, sosyo-kültürel ilişkisi ve me-

nopoz deneyimidir. (II-2)

- Partneri olan çoğu kadının cinsel aktivitesi devam eder ancak kadının partneri olmadığına ya da ilgi eksikliğinde genellikle cinsel aktivitesi olmaz. (II-2)
- Kadın cinselliği, biyolojik olaylardan (örneğin; ergenlik, doğum, menopoza ve yaşlanma) kendi psikolojisi/psikolojik sağlığı, kendi etnik kültürü ve cinsel yöneliminden etkilenebilir. (III)
- Kadınların cinsel istek ve aktivitesinin devam etmemesi; gebelik, doğum, menopoza ve yaşlanma dönemleri, partnerin varlığı, partnerin cinsel fonksiyonu, ilişkinin kalitesi ve her iki partnerin genel sağlık durumuna bağlı olabilir. (III)
- Genç kız ve kadınların cinsellikle ilgili söylem ve deneyimlerinde partner farklılıkları önemlidir. (II-2) (6,10,11).

Kadın cinsel yanıt modelleri-desenleri

Cinsel yanıt döngüsünün ilk olarak tanımı Havelock Elis tarafından (1906) yapılmış iki aşamalı modeldir. Daha sonra (1966) "Masters ve Johnson insanda cinsel yanıt döngüsünü dört aşamalı olarak tanımlamıştır". Bu aşamalar uyarılma, plato, orgazm ve çözülme aşamalarıdır. Kaplan 1970'de cinsel işlev bozukluklarının sınıflandırılmasına temel oluşturan dört aşamalı cinsel yanıt modelini geliştirmiştir. Kaplan, modelinde platodan söz etmez (1,7).

İstek evresi: Cinsel döngünün en önemli evresidir. Cinselliğin birey tarafından istenmesi ve arzulanmasını

içerir. Bu evre cinselliğin psikojen yönünü ve öznel uyarılmayı içermektedir.

Uyarılma evresi: Bedendeki fizyolojik değişikliklerin ilk evresidir. Kadında ıslanma (lubrikasyon) ve cinsel organda kabarma, erkekte ereksiyon oluşur. Uzun süren bir evredir. Cinsel ilişki sırasında uygun olmayan bir uyarın ile azalabilir.

Orgazm evresi: Süre açısından en kısa, haz açısından en yoğun dönemdir. Bu evre kadında ise perine ve vajina etrafındaki kaslar ile vazokonjesyon sonucu büyüyen dokuların, refleks olarak ritmik kasılmaları ile karakterizedir.

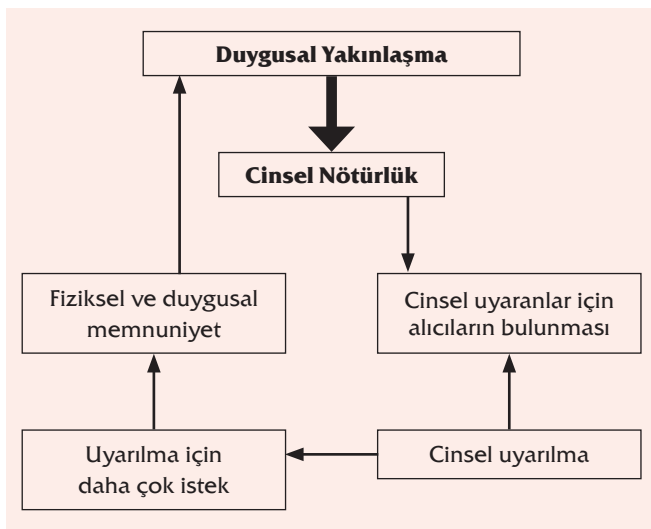
Çözülme evresi: Cinsel döngünün son evresidir. Yaşanan cinsellik sonrasında orgazmı takiben, vücut ve cinsel organlardaki uyarılmanın azalması ve ortadan kalkmasıdır (1,8,12,13).

Kadın cinsel yaşam sorunları

Kadınların daha çok cinsel istek ve uyarılma sorunu yaşadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda kadınların %30–60'ında yaşamları boyunca en az bir cinsel sorun yaşadığı belirlenmiştir (2). Cinsel sorunlar değerlendirildiğinde en çok psiko-sosyal nedenli olduğu belirtilmektedir. Ayrıca anksiyete, depresyon, ilaçlar ve organik faktörler cinsel sorunlara neden olan faktörler arasında sayılmaktadır. Cinsel işlev bozuklukları yaşam boyu ya da edinsel olabilir, genel (tüm durumlarda) ya da belirli durumlarda (bazı durumlarda) oluşabilir (6,11–13).

Kadında cinsel sorunların nedenleri

Cinsel sorunların nedenleri kişiden kişiye ve bir bozukluktan diğerine değişir. Biyopsikososyal modele göre



Şekil 1. Kadının cinsel ilişkisinde cinsel yanıt temelli bir model (11).

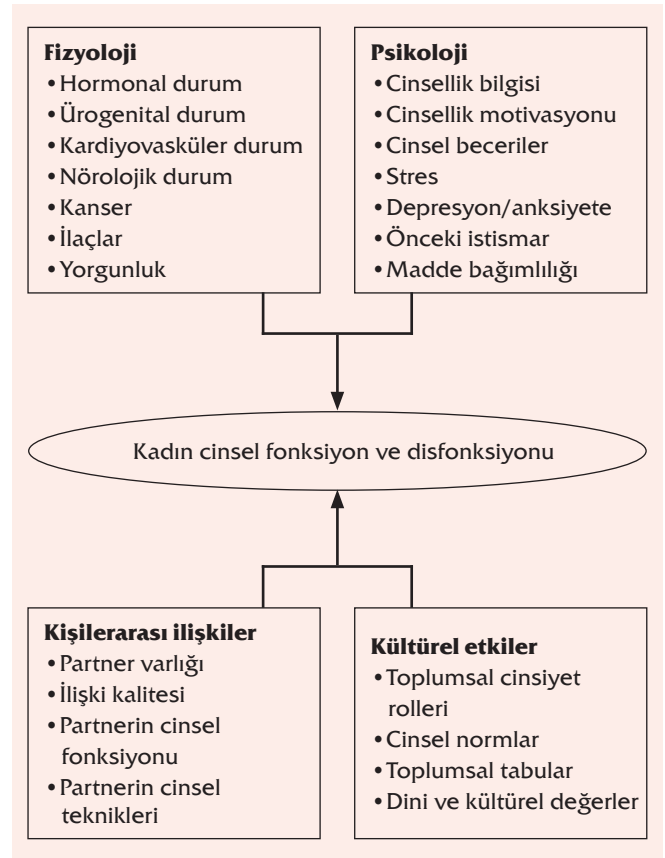
cinsel bozuklukların gelişimi ve sürdürülmesinde biyolojik, psikolojik, kişilerarası ve kültürel faktörlerin tümü rol oynayabilir (6).

Biyolojik nedenler: Bedensel hastalıklar, sürekli ilaç kullanımı, kadında hormonal değişikliklere neden olan doğal evreler (gebelik, menopoz vb), depresyon gibi sadece kişinin kendi sağlığı ile ilgili nedenler sayılabilir (6).

Psikolojik nedenler: Cinsel taciz ve tecavüze maruz kalma, edilgenlik, kendi taleplerini ve kimliğini ifade etmede zorluklar, cinsel yönelim ve kimlik sorunları, partnere ilgi kaybı gibi kişinin durumu ile ilgili nedenler.

Sosyal nedenler: En önemli sorunlardan biri kadınlarda cinsel eğitimin yetersizliğidir. Kadınların pek çoğu kendi cinselliklerinin farkında değildirler. Cinselliğin nasıl olduğu, nasıl yaşandığı bilinmemekte, bunun sonucunda kadın kendi cinselliğini ve bedenini tanımamaktadır.

Cinsel fanteziler: Cinsel gelişim açısından mastürbasyon ve fanteziler bireyin cinselliği anlamlandırmasını ve fark etmesini sağlamaktadır. Fanteziler sürekli bir partneri olan veya olmayan kadınların cinsel yaşamını monotonluktan, sıradanlıktan uzaklaştırıp, zenginleştirir (2,12,13).



Şekil 1. Kadının cinsel fonksiyonu ve disfonksiyonu ilgili biyopsikososyal bir model (11).

Tablo 2. DSM-V-TR Kadın cinsel işlev bozuklukları tanımları (17)

Hiperseksüel bozukluk	Bireyin kendisine veya başkalarına fiziksel veya duygusal zarar verici fantezi, dürtü ve cinsel davranışlara yönelmesidir.
Kadınlarda cinsel ilgi/uyarılma bozukluğu	Cinsel etkinlikte bulunma isteğinin veya fantezilerin az olması ya da hiç olmaması, cinsel etkinlik sırasında cinsel heyecan/hazzın az olması ya da hiç olmamasıdır.
Genitopelvik ağrı/birleşme bozukluğu	Vajinal giriş/birleşmenin olmaması, vajinal giriş/birleşme denemelerinde belirgin vulvovajinal, pelvik ağrı veya pelvik taban kaslarında belirgin gerginlik ve kasılmasıdır.
Kadınlarda orgazm bozukluğu	Neredeyse her cinsel etkinlikte gecikme, orgazmda belirgin gecikme veya yokluğu ya da orgazmın düşük yoğunlukta olmasıdır.
Madde ve ilacın yol açtığı bozukluk	Maddenin eksikliği ve yoksunluğunda ya da ilacın kullanımından sonra başlayan ve ortaya çıkan bozukluklar.
Tanımlanmış diğer bozukluklar	Cinsel işlev bozukluklarının belirli özelliklerinin baskın olduğu ancak diğer cinsel işlev bozukluklarının herhangi birinin tanı ölçütlerini tam karşılanmadığında bu kategori kullanılır.
Tanımlanmamış diğer bozukluklar	Cinsel işlev bozukluklarının baskın ancak diğer cinsel işlev bozukluklarının tanı ölçütlerini tam karşılanmadığında bu kategori kullanılır.

İlişki ile ilgili sorunlar: Partnere yönelik olumsuz duygular, partnere ilgi kaybı, partnerde cinsel sorun, aldatılma, eşler arası iletişim zorlukları ve benzerleri partner ile ilişkili sorunlar cinsel yaşamı doğrudan etkileyebilir (2).

Cinsel sorunların nedenleri ve kanıtlar

- Jinekolojik ameliyatların birçok türleri olmasına rağmen, postoperatif cinsel fizyolojik değişiklikler ve cinsel fonksiyona olan etkileri ile ilgili algımız iyi gelişmemiştir. (II-2A)
- Kanser hastalığı ve /veya tedavisindeki ağrı; cinsel acı, isteksizlik yapabilir ve cinsel aktiviteyi inhibe edebilir. Sağlık bakım saylayıcıları kanserde, cinsellikle ilgili olarak hem fiziksel ve hem de psikolojik bileşenleri ele almaları gerekir. (III)
- Tıbbi hastalıklar ve bunların tedavisi hem kadının ve hem de eşinin cinselliğini etkileyebilir. (II-3)
- Kronik hastalıklar hem fiziksel ve duygusal değişikliklere neden olabilir hem de kadının cinselliğini etkileyebilir. (II-3)
- Kronik hastalıklar hem fiziksel ve duygusal değişikliklere neden olabilir hem de kadının cinselliğini etkileyebilir. (II-3) (11–13).

Kadın cinsel işlev bozuklukları

Cinsel işlev bozuklukları, insanda cinsel yanıt evreleri

olan cinsel istek, uyarılma ve orgazm aşamalarındaki aksamalardan kaynaklanmaktadır. Kadın cinsel işlev bozukluğu yaygındır. Cinsel istek bozukluğu ve uyarılma bozuklukları en sık görülen cinsel işlev bozukluklarıdır (her 3 kadından 1'inde). 60 yaş üstünde kadınların %60–%80'i cinsel işlev bozukluğu yaşarken, batı ülkelerinde en sık yardım alan yaş grubu 50–59 yaşlar arası bulunmuştur (2). Ege ve ark. 2010 yılında yaptığı çalışmada kadınların %45.6'sının cinsel fonksiyon bozukluğu yaşadığını saptamıştır. Yaşlı ve bekar kadınlar daha çok cinsel işlev bozukluğu yaşamakta olduğu bildirilmiştir. Kanada'da doğum ve jinekoloji polikliniklerine başvuran ayaktan tedavi edilen 403 kadınının cinsel işlev kaybı yaşadığı gösterilmiştir. Amerikan Ürolojik Hastalıklar Vakfı kadın cinsel fonksiyon bozukluklarını; cinsel ilgi/istek azalması, uyarılma bozuklukları, orgazm bozuklukları, disparoni, vajinismus ve cinsel kaygı hastalığı olarak sınıflamıştır (2,14–16).

Azalmış cinsel istek bozukluğu: Cinsel istek bozukluğu kişinin yaşı ve yaşam koşulları dikkate alınarak, sürekli olarak ya da tekrarlayıcı bir biçimde cinsel fantezi ve cinsel etkinlikte bulunma isteğinin az olması ya da hiç olmaması durumudur. Genel olarak kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Batı toplumlarında tüm hastaneye başvuran kadınların %30–49'unda cinsel isteksizlik olduğu, ülkemizde ise bu oranın %8–15 arasında değiştiği saptanmıştır. Cinsel isteksizlik yaşam koşullarındaki zorluklar, eşle

yaşanan sorunlar, yas dönemi, depresyon, ilaç kullanımı, bedensel hastalıklar gibi nedenlere bağlı olarak sonradan da ortaya çıkabilir. Kadında cinsel isteksizlik sorunu varsa mutlaka yaşadığı ilişkinin cinsellik dışındaki boyutları da değerlendirilmelidir. Cinsel isteksizlik tedavisinde temel yaklaşım, kişinin cinsel arzuları ile uyumlu bir cinsel yaşam biçiminin sağlanmasıdır. Cinsel ilgi/istek azalması bozukluklarının tedavisinde organik nedenler dışlandıktan sonra bireysel veya eşli psikoterapi uygulanır (2,7,8,18).

Cinsel uyarılma bozukluğu: Sürekli olarak veya tekrarlayıcı biçimde cinsel uyarılmanın yeterli bir ısınma, kabarma tepkisini sağlayamama ya da cinsel etkinlik bitene kadar sürdürememe durumudur. Cinsel uyarılma bozukluğu tüm cinsel yakınmalarla başvuran kadınlar arasında %20—35 oranında saptanmıştır. En çok 50—59 yaşları arasında görüldüğü belirtilmiştir. DSM-IV-TR'ye göre cinsel uyarılma bozuklukları; subjektif, genital cinsel, kombine genital ve subjektif ve devamlı genital uyarılma bozukluğu olarak ifade edilir.

Subjektif uyarılma bozukluğu; cinsel uyarılmada hislerinde (cinsel heyecanlanma ve zevk) herhangi bir cinsel dürtüye rağmen önemli ölçüde azalma ya da hiç olmama halidir.

Genital cinsel uyarılma bozukluğu; bozulmuş ya da hiç olmayan genital cinsel uyarılma halidir.

Kombine genital ve subjektif uyarılma bozukluğu; cinsel uyarılma hislerinde (cinsel heyecanlanma ve zevk) herhangi bir cinsel dürtüye rağmen önemli ölçüde azalma ya da hiç olmama ve bozulmuş ya da hiç olmayan genital cinsel uyarılma halinin beraber görülme durumudur.

Devamlı genital uyarılma bozukluğu; bilinçli bir cinsel arzu olmadan, istemsiz bir şekilde devamlı genital uyarı halidir. Devamlı genital uyarılma sadece cinsel ilişki ile değil, aynı zamanda cinsellik dışı bir stimülasyonda olabilir. Cinsel uyarılma; çiftlerin ilişkisi, iletişiminden, bedensel rahatsızlıklara, ilaç kullanım durumuna ve psikiyatrik rahatsızlıklardan önemli dercede etkilenir. İlişki bir bütün olarak ele alınmalıdır. Tedavide öncelikle altta yatan organik ve psikolojik nedenler araştırılarak giderilir. Cinsel eğitim, bireysel ve eşle birlikte sürdürülen psikoterapi organik neden bulunamayan durumlarda gereklidir (1,2,7,8,18,19).

Orgazm bozukluğu: Olağan bir cinsel uyarılma evresinden sonra orgazmın sürekli olarak ya da yineleyici bir biçimde gecikmesi ya da hiç olmamasıdır. Genel toplum çalışmalarında %5—20 oranında görüldüğü belirtilmiştir

(7). Yirmili yaşlarında fazla cinsel deneyimi olmayan kadınlarda cinsel birleşimde orgazm olamamak çok yaygındır. Ancak ilerleyen yaşta menopoz, hastalıklar ve ilaç kullanımları ile birlikte özellikle 50'li yaşlardan itibaren yaş faktörü bir dezavantaja dönüşmeye başlar. Tedavide öncelikle altta yatan organik ve psikolojik nedenler araştırılarak giderilir. Cinsel eğitim, bireysel ve eşle birlikte sürdürülen psikoterapi de organik neden bulunamayan durumlarda gereklidir (1,2,7,8,20,21)

Disparoni: Erkek ya da kadında cinsel ilişkide, yineleyici bir biçimde ya da sürekli olarak eşlik eden genital ağrının olmasıdır. Richters'in yaptığı çalışmada cinsel işlev bozukluğu olan kadınların %20'sinin ağırlı cinsel ilişki yaşadığı bildirilmiştir. Ağırlı cinsel ilişki en sık 20—29 yaşları arasında görüldüğü belirtilmiştir. Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneğinin (2006) çalışmasında cinsel birleşme sırasında ağrı yaşadıklarını söyleyen kadınların oranı %5.4'tür. Aşırı yakınması olan bir kadında öncelikle fiziksel bir sorun olup olmadığı araştırılmalıdır. Eğer neden psikolojik ise, psikiyatrik destek ve tedaviler ile cinsel egzersizler kullanılarak çözüme gidilir. Disparoni;yüzeysel ve derin olarak değerlendirilir (22).

Yüzeysel disparoni; vajinanın hemen girişinde veya vajina içerisinde hissedilen ağrı ve acı hissi olarak tanımlanmaktadır. Ağrı tekrarlayıcıdır, perinenin herhangi bir alanında hissedilebilir ve sadece seksüel uyarılarla değil, günlük yaşamın her anında ortaya çıkabilir (23—26).

Derin disparoni; derin penetrasyonla ilişkili ağrıdır. Primer (yaşam boyu) veya sekonder, her penetrasyonla ilişkili veya sporadik olan şiddetli cinsel ilişki ile sınırlıdır. Herhangi bir cinsel pozisyonda oluşan veya derin penetrasyonu kolaylaştıran pozisyonlarla sınırlıdır. Tedavide etkene yönelik yaklaşımda bulunulur (7,8,15,22—26).

Vajinismus: Vajinanın dış üçte bir kaslarında koitusu engelleyici biçimde, yineleyici bir biçimde ya da sürekli olarak istem dışı kasılmaların olmasıdır. Vajinismus tüm kadınların yaklaşık %1'inde ortaya çıkan bir durumdur (7). Ülkemizde cinsel tedavi birimlerine başvuran hastaların yaklaşık %50'sinin vajinismus olduğu bildirilmiştir. Cinsellik konusunda yerleşmiş yanlış inanışların ve tabuların vajinismus gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Öncelikle çiftin yanlış inanışlarının düzeltilmesi, cinsel organlar ve "sağlıklı cinsellik"le ilgili bilgilendirilmesi hedeflenir. Vajinal penetrasyon öncesi gevşemesi için teknikler gösterilir. Vajinismus tedavisinde diğer bir yöntem de vajini-

Tablo 3. DSM-V-TR Tarafından tanımlanan kadın cinsel işlev bozuklukları alt tipleri (17)

Alt tipleri	Başlangıca göre tanımlama
Yaşam boyu/Edinilmiş	Cinsel işlev bozukluğu cinsel işlevin başlangıcından beri mevcut olmuştur
Yaygın/Durumsal	Yaygın cinsel işlev bozukluğu uyarınının türü, uyarılar ve partner durumu ile sınırlı değildir. Yaygın Cinsel işlev bozukluğu uyarınının türü, uyarılar ve partner durumu ile sınırlıdır
Partner faktörü	Partnerin cinsel sorunları ve partnerin sağlık durumu
İlişki faktörleri	İlişkide çatışma ve cinsel istek uyumsuzluğu
Bireysel faktörler	Depresyon, kaygı ve geçmişte istismara maruz kalınması
Kültürel/Dinsel etkenler	Cinselliğe yönelik yasaklardan kaynaklanan ket vurma

nanın parmaklarla ya da özel aletler (vajinal dilatatör) kullanılarak genişletilmeye çalışılmasıdır (27,28).

Pelvik muayene ile vajinismusun sınıflandırması;

- Birinci derece: perine ve levator spazmı, telkinle gide-rilebilir.
- İkinci derece: perine spazmı, pelvik muayene boyunca devam eder
- Üçüncü derece: kalçaların yükseltilmesi ile levator spazmı
- Dördüncü derece: yükseltme, adduksiyon ve geri çek-me ile levator ve perine spazmı.

Cinsel kaygı: Cinsel kaygı cinsel ilişki sırasında ya da öncesinde duyulan aşırı kaygı ve kendini kötü hissetme duygusu olarak tanımlanmıştır. Cinsel eğitim, bireysel ve eşle birlikte sürdürülen psikoterapi ile seksüel kaygı gide-rilebilir (7,8).

- Koital ağrı yaygındır, kadının cinsel fonksiyonu üzerine olumsuz etkisinin olması olasıdır. (II)
- Vulvar ağrı görünür, nadiren görünen veya görünmez lezyonlardan oluşabilir. (III)
- Kaygı ile birlikte olan istek azalması (hipoaktif cinsel istek bozukluğu) orta yaşlarda prevalansı oldukça yük-sek ve yaygındır. (II-1)
- İlişki sorunlarının medikal ve tıbbi tedavisinde; sosyo-kültürel konuların ele alınması, uygun olduğunda and-rojen terapinin sağlanması, kadın ve eşinin hipoaktif cinsel istek bozukluğu ile baş etmesinde etkili olabilir. (I)
- Kadının hipoaktif istek durumu bağlanma duygusuyla ilişkili olduğundan tedavi planlamasında dikkate alın-masını gerektirmektedir. Kadın ve eşinin istekli olma-sında, psikolojik bağlanma duygusu ve fiziksel sağlığı östrojen ve testosterondan daha çok ilişkilidir. (II-2)
- Cinsel kaygıların etkili yönetimi, hem tıbbi ve psikolojik

danışma becerileri hem de biyopsikososyal yaklaşım gerektirir. (II-3)

- Bazen sorun odaklı yirmi dakikalık sınırlı bir yaklaşım, cinsel endişelerin değerlendirmesi ve yönetiminde et-kili kullanılabilir. (II-3)
- PLISSIT yaklaşımı (izin, sınırlı bilgi, belirli öneriler, yo-ğun tedavi) gerekli müdahale seviyesini belirlemek için kullanılabilir. (II-3)
- Partnerin katılımı genellikle cinsel sağlık sorunları ba-kım sonuçlarını geliştirir. (II-3) (15).

Cinsel sorunlar ve genel değerlendirme

Daha öncede belirtildiği gibi kadınlarda cinsel işlev bo-zukluklarının yaygın ve sonuçsal klinik ihmalleri vardır (15).

Klinisyenin minimum olarak hem hasta hem de part-nerinin cinsel fonksiyonunu, ağrısını, cinsel istek, uyarıl-ma ve orgazma etkisini değerlendirmesi gerekir. Bu bilgi klinisyenin hastanın cinsel endişelerini anlamaya, psiko-lojik, ilişki ve/veya sosyal faktörlerin olup olmadığının belirlenmesine, tanısının yapılmasına ve tıbbi tedavinin sürdürülmesine yardımcı olur. Klinisyenin sorunun, tıbbi, psikolojik, ilişki ve/veya sosyal faktörler tarafından sür-dürülüp sürdürülmediğini belirlemesi gerekir. Daha sonra bakım planı oluşturulur. Önce geçici tanısının yapılması, sorunların sürdürücü faktörlerinin tanımlanması, yönetim yaklaşımı, klinisyenin konfor ve uzmanlık düzeyi içinde düşünülmalıdır. PLISSIT cinsel fonksiyon kaygı yönetil-mesi yaklaşımı bir çok hastaya önerilir ve basit girişme izin verilirse hastanın cinsel davranışa adapte olmasına yardımcı olabilir (29–32).

İzlenen model aynı zamanda cinsel kaygıların başlan-gıç yönetimi için bazı rehberler sağlar: Bu öneriler cinsel kaygılar ilgili soru sorma, sorunların sınırlandırılması, so-

Tablo 4. Kadınların cinsel sorunlarının tedavisi:cinsel işlev bozuklukları yönetiminde çok boyutsal yaklaşımlar (11)

Tedaviler	İstek	Uyarılma/Lubrikasyon	Orgazm	Cinsel ağrı bozuklukları
Biyolojik	Diğer koşulları ve/veya ilacın yan etkilerini ekarte etme SSRI yan etkileri için sildenafil düşünün Androjenlerin olası yan etkilerini düşünün	Hormonal olmayan, su bazlı kremler Östrojen düşünün; topikal lokal krem veya halka	Uyarımı artırmak: daha doğrudan +/- vibratör Androjen olasılığını düşünün	Diğer koşulları ekarte etme Atrofi varsa topikal östrojen Sinir modülatörü Amitriptilin Gabapentin Pregabalin
Psikolojik	Depresyon, diğer ruh sağlığı sorunlarını ekarte etme/tedavisi	Cinsel endişeleri gidermek	Cinsel eğitimle kaygıyı azaltma veya erotizmin kullanımı	Vajinismus: Cinsel terapi
İlişki	Çift etkileşimi ve partnerin cinsel fonksiyonunu değerlendirmek Partneri davranışı ve ilişki çatışması	Yaşlanma, cinsel yanıt yavaşlaması ile ilgili eğitim	Hastanın uyarım ve yardım gereksinimleri ve eşinin gereksinimlerini öğrenme	İstismarı ekarte etme (hasta tek başına iken)

*SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitors

runla ilgili sınırların belirlenmesi, tartışmaya açılması, potansiyel referansları içermesi sonunda doktor ve hasta ile ilgili ortak çalışma planının oluşturulmasıdır (10,15).

Cinsel sorunların değerlendirmesine yönelik kanıt ve öneriler

- Sağlık bakım vericileri bir kadının cinsel sağlık sorunlarının tanımlama ve bakımında klinik bakımın önemli ve yasal unsurlarını dikkate almalıdır. (II-2A)
- Sağlık bakım vericileri kadınların cinsel sağlık sorunlarını değerlendirmek ve yönetmek için gerekli bilgi, beceri ve uygulamaları sağlamalıdır. (III-A)
- Sağlık bakım vericileri kadınların kendilerini iyi hissedecekleri ve cinsel kaygılarını görüşebilecekleri klinik ortamı oluşturulmalıdır. (III-A)
- Sağlık bakım vericileri sevk gerektiğinde toplumdaki cinsel sağlık kaynaklarının klinik listesini oluşturmalıdır. (III-A) (15).

Cinsel işlev bozukluklarında tedavi

Cinsel işlev bozuklukları tedavisi, cinsel terapiden ilaç tedavilerine, cerrahi tekniklere kadar değişen ve multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Cinsel işlev bozukluklarında tedavi bilgilendirme ile başlar. Bilgilendirme kadın cinsel işlev bozukluklarında sorunun çözümü açısından son derece önemlidir. Birçok sorun bilgilendirme ile çözülebilir. Bilgilendirme ve eğitim sürecinde danışman tarafsız, yargılayıcı olmayan, önyargısız, basit ve anlaşılır

bir dil kullanmalıdır. Diğer bir tedavi yaklaşımı ise bilişsel davranışçı tedavilerdir. Soruna özgü teknikler, danışan birey ve çiftin özelliklerine ve gereksinimlerine göre verilir. Cinsel işlev bozukluklarında tedavi yaklaşımlarından bir diğeri ilaç tedavisidir. Cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılacak onaylanmış özel bir ilaç henüz mevcut değildir. Ancak cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılacak bir kaç ana farmakolojik ajan mevcuttur. Bunlar;Antidepresanlar, fosfodiesteraz enzim inhibitörleri (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil), testosteron, hormon replasmanı, lubrikan, vajinal kremlerdir. İlk olarak depresyonun tedavisi için geliştirilmiş olan merkezi etkili ajanlardan biri olan Flibanserin 5-HT1A agonisti ve 5-HT2A antagonistinin cinsel işlev bozukluklarının tedavisindeki potansiyel etkililiği kanıtlanmıştır (33–35).

Sonuç

Cinsellik ve cinsel sağlık sorunları toplumsal, kültürel, dini ve sosyal etmenlerin etkisi ile bastırılan, mahrem kabul edilip ifade edilemeyen ve yaygın olmasına rağmen yeterince ele alınıp değerlendirilmeyen bir durumdur. Kadının cinsel sağlığı ve cinsellik ile ilgili sorunların çözümü sürecinde bakımın kalitesini ve bakım sonuçlarını iyileştirmek, klinik uygulamalarda ve hasta bakım sonuçlarında fark yaratmak için cinsellikle ilgili değerlendirme ve tedavi aşamasında kanıt temelli yaklaşımların benimsenmesi ve standardize edilmesi bu açıdan önemlidir.

Kaynaklar

1. Arşaluys Kayır, Özyay Özdemir. *İnsanda Cinsellik. Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Baskı. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007;416-421.
2. CETAD Bilgilendirme dosyası 5. "Kadın Cinselliği". Ed: Yüksel Ş, Cindoğlu D, Şimşek F, Seyisoğlu H. *Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneği* 2006.
3. Nusbaum M, Rosenfeld JA. *Sexual health across the lifecycle a practical guide for clinicians*. Newyork:Cambridge University Press 2009;1-132.
4. Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü:Üreme Sağlığına Giriş, Katılımcı Rehberi. *Cinsel Sağlık/ Üreme Sağlığı* No:1-B, Ankara, 2009.
5. Yurtsever S, Altıok M. Kanıta dayalı uygulamalar ve hemşirelik. F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi 2006;20(2):159-166.
6. John L, Hamilton ON, Krisztina B, St. John's NL, Céline B, Quebec QC, Margaret B, et al. *Female sexual health consensus clinical guidelines*. *J.Obstet Gynaecol Can* 2012;34(8):1-4.
7. Yaşar H, Özkan L, Tepeler A. Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluklarına güncel yaklaşım. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2010;1(3):235-240.
8. Cem İncesu. *Cinsel İşlev Bozuklukları. Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Baskı. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007;422-436.
9. Woolf SH, Battista RN, Anderson GM, Logan AG, Eel W. *Canadian task force on preventive health care new grades for recommendations from the canadian task force on preventive health care*. *CMAJ* 2003;169:207-8.
10. Çeri Ö, Yılmaz A, Soykan A. *Cinsel işlev bozuklukları. Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics* 2008;1(2):71-78.
11. John L, Hamilton ON, Krisztina B, St. John's NL, Céline B, Quebec QC, Margaret B, et al. *Sexuality across the lifespan. Female sexual health consensus clinical guidelines*. *J. Obstet Gynaecol Can* 2012;34(8):8-14.
12. İncesu, C. DSM-V ve cinsel işlev bozuklukları. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011;48(1):1-6.
13. Kütmeç C. Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu ve hemşirelik bakımı. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2009;4(12):11-136.
14. John L, Hamilton ON, Krisztina B, St. John's NL, Céline B, Quebec QC, Margaret B, et al. *Approach to assessment. Female sexual health consensus clinical guidelines*. *J.Obstet Gynaecol Can* 2012;34(8):15-25.
15. John L, Hamilton ON, Krisztina B, St. John's NL, Céline B, Quebec QC, Margaret B, et al. *Koital ağrı. Female sexual health consensus clinical guidelines*. *J.Obstet Gynaecol Can* 2012;34(8):41-47.
16. Ege E, Akın B, Yaralı Arslan S, Bilgili N. Sağlıklı kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu sıklığı ve risk faktörleri. *Tübbav Bilim Dergisi* 2010;3(1):137-144.
17. Amerikan Psikiyatri Birliği, *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı*, 5. Baskı, (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Kitabından, Çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2014.
18. Akbulut MF, Üçpınar MB, Gürbüz ZG. Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluklarının sınıflaması ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2015;8(3):10-5.
19. Jayne C, Gago BA. *Diagnosis and treatment of female sexual arousal disorder*. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:675-81.
20. Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R, Hedges P, Lesko L, Garcia M Jr, et al. *Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial*. *J Sex Med* 2013;10(7):1807-15.
21. Frank E, Anderson C, Rubenstein D. *Frequency of sexual dysfunction in normal couples*. *N Eng J Med* 1978;299:111-5.
22. Bilgilendirme dosyası 1 "Cinsel yaşam ve sorunları". Ed: Şahin D, Şimşek F, Seyisoğlu H. *Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneği*, 2006.
23. Landry T, Bergeron S. *Biopsychosocial factors associated with dyspareunia in a community sample of adolescent girls*. *Arch Sex Behav* 2010;in pres DOI: 10.1007/s10508-010-9637-9.
24. Bergeron S, Corsini-Munt S, Aerts L, Rancourt K, Rosen NO. *Female sexual pain disorders: a review of the literature on etiology and treatment*. 2015;DOI 10.1007/s11930-015-0053-y
25. Ferrero S, Ragni N, Remorgida V. *Deep dyspareunia:causes, treatments, and results*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(4):394-9.
26. Steege JF, Zolnoun DA. *Evaluation and treatment of dyspareunia*. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1124-36.
27. Nazik E, Eryılmaz G. Kadında dispareuni ve hemşirelik yaklaşımı. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2011;4(1):211-215.
28. Borg C, de Jong PJ, Schultz WW. *Vaginismus and dyspareunia:Automatic vs. deliberate disgust responsivity*. *J Sex Med* 2010;7:2149-57.
29. Göğcegöz Gül I, Karlıdağ R, Özcan AC. *Vajinismus hastalarında P50 duyuşsal kapılama*. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2015;16:264-269.
30. İncesu C. *Cinsel işlevler ve cinsel işlev bozuklukları*. *Klinik Psikiyatri* 2004;3:3-13.
31. Bayram GO, Şahin NO. *Histerectomy's psychosexual effects in turkish women*. *Sex Disabil* 2008;26:149-58.
32. Leiblum SR. *Critical overview of the new concensus-based definitions and classification of female sexual dysfunction*. *J Sex Marit Ther* 2001;27:159-67.
33. Doğan S, Altınyazar V, Eker E. *Kadın cinsel işlev bozukluklarında farmakolojik tedavilerin yeri*. *Yeni Symposium Journal* 2008;46(4):188-199.
34. Akan H, Doğan S. *Birinci basamak sağlık hizmetinde cinsel işlev bozukluklarına yaklaşım*. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2011;15(2):69-76.
35. Ferger B, Shimasaki M, Ceci A, Ittrich C, Allers KA, Sommer B. *Flibanserin, a drug intended for treatment of hypoactive sexual desire disorder in pre-menopausal women, affects spontaneous motor activity and brain neurochemistry in female rats*. *Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol* 2010;381(6):573-9.

Terminal dönem hastalıkta cinsellik ve cinsel ilişki deneyimleri: Olgusal çalışma

Taylor B.

Palliat Med. 2014 May;28(5):438-47.

Cinsellik her birey için yaşamın ayrılmaz bir parçası ise palyatif bakımda da ele alınması gereken bir konudur. Terminal dönemdeki hastaların çeşitli cinsel işlev bozuklukları yaşadığı bilinmektedir. Ancak palyatif bakım hastalarında cinselliğin ve cinsel ilişkinin değerlendirildiği yeterince çalışma bulunmamaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada cinsel sorun bildirmiş olan palyatif bakım hastalarının hiçbirinin cinsel ihtiyaçlarının sorulmadığı belirlenmiştir. Hemşirelerinin cinselliği öncelikli görmediği ve bu hastaların çok yaşlı ve çok hasta olduğu varsayımının yaygın olduğu görülmüştür. Çalışmanın amacı terminal hastalığı olan hastaların cinsellik ve cinsel ilişki deneyimlerinin araştırılmasıdır.

Çalışma, yorumlayıcı çalışma metodu ve fenomenolojik bir yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 2008–2010 yılları arasında ayaktan ve yatan hastalardan seçilen grup çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar ile yüz yüze görüşülerek hastalara hastalıklarının normal yaşam ve cinselliklerini nasıl etkilediği, sağlık çalışanlarının kendileriyle bu konuda konuşup konuşmadıkları sorulmuştur. Çiflerle yapılan görüşmeler birbirlerinin tepkilerinden etkilenmemeleri için hasta ve partneriyle ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Kanser hastalığı ya da motor nöron hastalığı olan, İngilizce konuşabilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 27 hasta ve 14 hasta eşi (partneri) çalışmaya alınmıştır. Hastalıklarının yaşamlarını sınırladığının farkında olan hastalarla (Toplam 34) ilk görüşmede konuşulan-

ların ayrıntılarına girmek için 2–6 hafta sonra ikinci bir görüşme yapılmıştır. Dört hasta ile iki hastanın partneri hastalık nedeniyle ikinci görüşmeye katılmamış, bir hasta ise ikinci görüşmeye katılmak istememiştir.

Yaşamı sınırlayıcı hastalıklar hastaların ve partnerlerinin cinsel yaşamlarını yok etmektedir. Motor nöron hastalığı ve terminal dönem kanser hastalığı hastalar ve partnerlerinde cinsel isteğin kaybı, cinselliğe karşılık verememe ve reddetme gibi nedenlerle cinsel yaşamları oldukça kötü etkilenmektedir. Bu durumun nedenleri arasında tıbbi tedaviler, ekipmanların cinsel birleşmeyi engellemeleri ve figürasyonda bozulma yer almaktadır. Her ne kadar sürekliliği olmasada bazı çiftler ilişkilerinde yeniden yakınlaşma sağlamıştır.

Bu çalışma terminal dönemdeki hastaların ve partnerlerinin cinsellik ve cinsel ilişki deneyimlerine yeni bir ışık tutmaktadır. Bütüncül (holistik) bakım yaklaşımı için palyatif bakım veren uzmanların terminal dönem hastalarına ve partnerlerine çift olarak ilişkilerini değerlendirebilme ve semptomların kendileri için ne anlam ifade ettiğini anlama fırsatını vermeli ve cinsel yaşamlarını sürdürebilmeleri için destek olmalıdırlar.

Çeviri

Doç. Dr. Dilek Aygin¹, Uzm. Hem. Kadriye Acar²

¹**Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu**

²**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Öğrencisi**

Polikistik over sendromu olan İranlı kadınlarda klinik bulguların cinsel fonksiyonla ilişkisi

Hashemi S, Ramezani Tehrani F, Farahmand M, Bahri Khomami M.
J Sex Med. 2014 Jul 4.

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınlardan %5–10'unu etkileyen yaygın bir endokrin bozukluktur. İran popülasyonundaki prevalansı yaklaşık %15 olduğu tahmin edilmektedir. PCOS'un tanımı; düzensiz menstrüel sikluslar, ultrasonda gözlenen polikistik overler, hiperandrojeneminin biyokimyasal ve klinik belirtilerini (hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve infertilite) içerebilmektedir. Bu belirtiler belirgin bir emosyonel strese neden olmaktadır. PCOS'lu kadınlarda fiziksel, fizyolojik ve psikolojik değişiklikler, bunların sonuçları ve getirdiği sorunlar hayat kalitesinde azalma, kişinin kendine olan güveninde azalma, evlilikte ve sosyal hayatta yargılanmalar ve bozulmuş seksüel fonksiyonlara neden olmaktadır. PCOS'un cinsel fonksiyonlar üzerine olan etkisi; akne, hirsutizm, alopesi ve androjen bağımlı obezite sonucu hastaların kadın kimliğini etkilemesine bağlı olarak rapor edilmiştir. Obezite seksüel fonksiyonları tehdit etse de seksüel aktiviteyi azaltmamaktadır. Ayrıca, uzun dönem sağlık riskleri, infertilite, ve görünüş ve vücuttaki değişiklikler seksüel fonksiyonları psikolojik strese neden olarak da azaltmaktadır. PCOS'un sonuçları içerisinde yer alan infertilite seksüel fonksiyonları olumsuz etkileyen ana faktör olarak izlenmiştir. Diğer yandan, testosteronun yüksek fonksiyonel aktivitesi seksüel fonksiyonu artırırken androjenlerin cinsel istek ve tatmine etkisi tartışmalıdır. PCOS'un seksüel fonksiyonlara etkisini anlamak için yeterince kanıt bulunmaktadır.

Çalışmanın amacı PCOS'daki gelişmeleri ve PCOS'u olan, İranlı evli kadınların seksüel fonksiyonlarının, klinik bulgular ile ilişkisine bakmak.

Bu kesitsel çalışma, yaş ortalaması 18–45 arasında olan, PCOS'u olan 591 evli kadın üzerinde yapılmıştır. Hastalar, 1) Oligo/anovulasyon 2) hiperandrojenemi ve/veya hiperandrojenizm bulguları 3) PCOS'un ultrason bulgularından en az iki tanesi kabul eden Rotterdam kriterlerine göre seçildi. Seçilen hastalarda, kardiovasküler hastalığı ve psikolojik

problem varsa çalışmaya kabul edilmedi. Hastanın bilgileri, üreme durumu, demografik verileri ve kadın seksüel fonksiyon indeksine ait bilgileri içeren anketi uygulanarak elde edilmiştir. Tüm hastaların klinik muayeneleri yapılarak, bel ve kalça kalınlıkları, boyu, kilosu ve kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Toplanan veriler ki-kare testi, Mann-Whitney test ve lojistik regresyon analizi kullanılarak elde edilmiştir.

Katılımcıların ortalama yaşı 30.6 olarak belirlendi. PCOS bulguları arasında infertilite ve saç kaybı kadın seksüel fonksiyonlarına belirgin etkisi olan faktörler olarak izlenmiştir. Lojistik regresyon analizi infertil PCOS'lu hastalarda fertil olanlarla kıyaslandığında seksüel fonksiyonların belirgin olarak düşük olduğunu göstermiştir. Subgrup analizi, fertil katılımcılarla kıyaslandığında infertil PCOS'lu kadınlarda cinsel istek ve ağrı dışında belirgin seksüel disfonksiyon olduğunu göstermiştir. Hahn et al. çalışmasında tipik semptomları ile PCOS'la tanısı olan hastaların cinsel fonksiyonunun bozuk olduğunu ileri sürmektedir. Bunun yanı sıra diğer çalışmalarda, kontrol grubuyla kıyaslandığı zaman, PCOS'lu kadınlarla kontrol grubuna göre orgazm dışında benzer seksüel fonksiyonlara sahip olduğu izlenmiştir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada PCOS'la ilişkili semptomları olan kadınlarda seksüel fonksiyonlar açısından anlamı bir fark izlenmemiştir. Kadın kimliğine PCOS semptomlarının etki göstermesine rağmen, çalışmalar PCOS'u olan kadınlarda sosyal ve kişisel etkilerin daha çok kültürel ve din temelli olduğunu göstermiştir.

PCOS yaygın bir bozukluk olmasına ve klinik bulgularının seksüel fonksiyonları etkilemesine rağmen, bu konudaki kanıtlar ilginç bir şekilde kısıtlıdır.

Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Savaş Karakuş,

Yrd. Doç. Dr. Özlem Bozoklu Akkar

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Kronik yaygın ağrı çeken kadın örnekleminde cinsel sorunlar ve cinsel distres prevalansı ve risk faktörleri

Burri A, Lachance G, Williams FM.
J Sex Med. 2014 Nov;11(11):2772-84.

Kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı (KYA), genel popülasyonun %15'ini etkileyen sık görülen bir kas iskelet sistemi bozukluğu olup fibromiyaljinin başlıca semptomudur. Yapılan çalışmalarda KYA'nın kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla görüldüğü belirtilmektedir. KYA tanımında vücudun sağ/sol tarafında ve alt ve/üst kadranda ağrı olmasının yansıra ağrının özelliğinin sürekli ve aksiyal olduğu vurgulanarak KYA tanımı Amerikan Koleji Romatoloji Komitesi tarafından standardize edilmiştir. KYA depresyon, anksiyete, yorgunluk, psikolojik distres ve diğer somatik semptomlar gibi bir dizi fiziksel ve duygusal semptomla ilişkilidir. Son çalışmalarda etyoloji üzerinde durulmasına rağmen KYA'nın altta yatan nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak bir dizi epidemiyolojik çalışmadan elde edilen kanıtlar sosyodemografik, psikososyal, duygusal, fizyolojik ve genetik faktörlerin etkileşiminin KYA'da rol oynadığını göstermektedir. Kanıtların büyük çoğunluğu aile ve çiftler arası etkileşim gibi kişilerarası ilişkilerin kronik ağrının çeşitli boyutlarında önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. KYA hafife alınan büyük bir sağlık problemidir ve yaşam kalitesinde azalma ve yetersizlik ile ilişkilidir. Cinsellik insan yaşamının tamamlayıcı bir bölümüdür ve bu yüzden yaşam kalitesinin önemli bir yönü olarak düşünülür. Son zamanlarda çeşitli çalışmalarda fibromiyalji, KYA ve kadınlarda seksüel problemlerin prevalansının yüksek olması arasında belirgin bir bağlantı olduğu bildirilmiştir. Bugüne kadar sadece çok az sayıda çalışmada genel popülasyon örnekleminde KYA çeken kadınlarda seksüel problem yaygınlığı ve risk faktörleri incelenmiştir. Bu yüzden bu çalışma KYA olan kadınlarla kontrol grubu arasındaki seksüel problemlerinin dağılımını saptamak ve KYA'lı kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilecek psikolojik ve kişiler arası faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

2008–2010 yılları arasında toplam 853 kişiyle yapılan tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan bu çalışmada sosyo-demografik değişkenler, yaşam stili faktörleri ve aile yapısını içeren soru formu, Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI; Female Sexual Function Index). Kadın Cinsel Distres Ölçeği (FSDS; Female Sexual Distress Scale) ve Londra Fibromiyalji Semptom Tarama Anketi'nden KYA'ya özgü sorular alınarak hazırlanan (London Fibromyalgia Symptom Screening Questionnaire) soru formu kullanılmıştır.

Çalışmada kadınların yaş ortalamasının 57.7 ± 11.62 yıl, eğitim süresinin ise 10.51 ± 2.74 yıl olduğu, %51'inin evli, büyük çoğunluğunun (%76) menopozal dönemde olduğu görülmüştür. 853 katılımcıdan %19.46'sının (166 kişi) KYA'ya sahip olduğu, KYA'lı kadınlar ile sağlıklı kadınlar arasında yaş dışında diğer demografik ve yaşam stili değişkenleri arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmada KYA'nın yaşlı kadınlarda çok daha yaygın olduğu yaşın kronik yaygın ağrı prevalansı üzerinde büyük bir etkisi olduğu saptanmıştır.

KYA olan ve olmayan kadınlar arasında yaşam boyu lubrikasyon, seksüel ağrı ve seksüel distres, son dört hafta süresinde ise lubrikasyon ve seksüel distres açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. FSFI'ye göre KYA olan kadınların hem yaşam boyunca hem de son zamanlarda daha fazla lubrikasyon sorunu yaşadıkları ($p < 0.01$) ve yaşam boyu daha fazla seksüel ağrı deneyimledikleri belirlenmiştir ($p < 0.05$). Ek olarak KYA olan kadınlar da son zamanlarda ve yaşam boyu cinsellikle ilgili daha fazla distres yaşadıklarını ifade etmişler. Çalışmada KYA'lı kadınlarda duygusal zeka, uyarılma ve lubrikasyon arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Obsesif kompulsif davranış semptomları ile son 4 haftadan daha fazla süre cinsel ağrı deneyimlenmesi arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. Anksiyete duyarlılığının fazla olması ile istek azlığı arasında anlamlı ilişki olduğu ve seksüel problemlerin cinsel distresi

yordayan tek bağımsız değişken olduğu ortaya çıkmıştır. İlişki memnuniyetsizliği, isteksizlik ve cinsel doyum azlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada anksiyete duyarlılığı fazla olan kadınlarda daha fazla cinsel distres ve daha fazla lubrikasyon güçlüğü olduğu rapor edilmiştir.

Sonuç olarak; çalışmada cinsel ağrı problemlerinin yanı sıra cinsel distresin kronik yaygın ağrısı olan kadınlarda daha yüksek seviyede olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle

KYA'lı hastaların rutin bakımında seksüel problemlerin değerlendirilmesine de yer verilmesi önerilmiştir.

Çeviri

Yrd. Doç. Dr. Havva Sert,¹ Arş. Gör. Serap Çetinkaya²

¹Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Hemşirelik EABD

²Sakarya Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, İç Hastalıkları

Hemşireliği AD

İnfertilite hemşireliğinin tarihçesi

Arş. Gör. MSc. Halime Esra Partovi Meran, Prof. Dr. Nezihe Kızılkaya Beji

İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD

İnfertilitenin insanlığın varoluşundan beri olması muhtemeldir. İnfertilite sorunu asırlar öncesi dönemlerde kadının verimsizliği, Tanrı'nın cezalandırması şeklinde yorumlanmaktadır (1). Yapılan arkeolojik çalışmalarda Antik döneme ait fertilitte ile ilgili sembollerin olduğu ve üremenin erkek varlığı ile ifadelendirildiği görülmektedir. Uygurlık döneminde infertilite sorununun dua ederek ya da kutsal yerleri ziyaret ederek çözülmeye çalışıldığı bildirilmektedir (2). İnfertilite sorununa yönelik yapay fertilizasyonla ilgili ilk düşüncelerin M.S. 3. yüzyılda yaşamış İbrani filozoflara ait olduğu ve yapay fertilizasyon konusundaki çalışmaların 18. yüzyılın son yarısından beri yapıldığı belirtilmektedir (1-3).

Fertilite sorunu ile ilgili sistematik yazılı kaynaklar Mısır papirüslerinde (Kahun jinekolojik papirüs) yer almaktadır. Bu papirüslerde, infertilite sorununun çözümünün jinekolojik tedavi ile yapıldığı belirtilmektedir. Hipokrat da infertilitenin tedavisinde Mısır kaynaklarını temel almıştır (2).

İbni-Sina kitaplarında infertilitenin kadın ya da erkek orijinli olabileceğini belirtmiştir. Ayrıca infertilitenin genital yollardaki anormallik ve psikolojik durumlardan kaynaklanabileceğini belirtmektedir. İbni-Sina da infertilitenin tanı ve tedavisinde Mısır ve Yunan kaynaklarını temel almıştır (2).

Ortaçağ ve Rönesans döneminde de infertiliteden kadın sorumlu tutulmakta, dini ve kültürel yaptırımlar ön plandadır. Bu dönemdeki infertilite sorununa yaklaşım Yunan tıbbı ve Hipokrat temellidir. Yine bu dönemde Marian Sims infertilitenin tanı ve tedavisinde mikroskop kullanımını ve semen analizinin yapılmasını önermiştir (2).

Çoğu kez toplumun tepkisinden çekinilerek gizli tutulan infertilite çalışmaları, 20. yüzyılın başından beri başarılı sonuçların yanı sıra birçok komplikasyonu da beraberinde getirmiştir (3). 20. yüzyılda infertilitenin tedavisinde daha modern yöntemler bulunmuştur. Huhner 1937'de postkoital testini ve tubal tıkanıklıkların teşhisi için tubal

insuflasyonu önermiştir. 1905 yılında Halberstaedter tarafından infertilite tedavisi için ilk kez pelvik bölgedeki overial alana X radyasyonu denenmiştir. 1926'da Beclere ise hem pelvik alana hem de pitiuter alana X radyasyonu denemiştir. Her iki tedavi şekli de infertilite tedavisinde başarılı olup yaklaşık 25 yıl evrensel tedavi protokolü olarak kabul edilmiştir. Fakat 1980'lerin ortasında overiyal kanser insidansında artış olduğu için bu yöntem bırakılmıştır. İnfertilitenin tıbbi tedavisinde 1938'lerden günümüze kadar birçok hormonal ilaç kullanılmıştır. Özellikle infertilite tedavisinde 20. yüzyılın başlarında hormonal ilaç olarak hayvan gonadotropinlerinin kullanılması, kadında antikör oluşumu ve enfeksiyon gelişmesi gibi komplikasyonları ortaya çıkmıştır (2).

1877 yılında Avustralyalı bilim adamı Shenk tarafından ilk kez, oositin in vitro koşullarda fertilize edilmesi üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. 1950'lerde ratlar üzerinde IVF denemeleri yapılmıştır. 1970'lerin ortalarında, laparoskopik aspirasyonla oosit toplanması geliştirilmiş, invitro fertilizasyon ve zigotların veya preembriyoların transferi için deneylere başlanmıştır. 1970'lerin başında IVF ile ilk embriyo transferi luteal fazla ilgili (luteal faz desteği yapılmadığı için) sorundan dolayı başarısız olmuştur. Bu dönemde yüzlerce siklus fertilitte ilacı kullanılmadan IVF uygulanmıştır. Hormonal destekle embriyo transferi yapıldığında da ektopik gebelikle sonuçlanmıştır. 1970-1978 yılları arasında estradiol ve LH tayinleri ve USG ile siklusun periovulatuvar döneminin izlenebilmesi ve bu sayede matür ve fertilizasyon yeteneğindeki oositlerin elde edilmesi IVF'e bağlı gebelik ve doğum şansını artırmıştır. Bu dönemde IVF sonucunda oluşan sağlıklı bir gebelik ise amniyosentezden sonra 22. gebelik haftasında spontan doğumla sonuçlanmış ve bebek 4 gün yaşadıktan sonra ölmüştür. Bütün bu uğraşların sonunda Bourn Hall Kliniği'nde (İngiltere'deki dünyanın ilk IVF kliniği) doktor Robert Edwards, Robert Steptoe ve hemşire

Jean Purdy (ilk IVF hemşiresi)'nin ekip çalışması ile ilk IVF bebeği Louise Brown 25 Temmuz 1978'de dünyaya gelmiştir (4). Bu sonuç infertilite ve IVF'de bir dönüm noktası olmuş, konu ile ilgili çalışmalar hız kazanmış ve birçok başarılı sonuç elde edilmiştir. 1978'deki başarıdan sonra Bourn Hall kliniği Ocak 1980'de dünyanın her yerinden başvuran infertil çiftlerin tedavisi için kapılarını açmıştır. 1981'de uluslararası katılımlı ilk IVF toplantısı İngiltere'de Bourn Hall kliniğinde yapılmıştır. 1982'de 100 IVF gebeliği başarılmış, ayrıca overial folikülleri saptamak için Ms Gill Williams tarafından USG kullanılmıştır. 1983'te kriyoprezervasyon (embriyo dondurma) işlemi yapılmış, 1984'te dondurulmuş embriyo transferi sonucu ilk bebek doğmuştur. 1985'teki ikinci IVF toplantısında transvajinal USG ile oosit toplama yöntemi tanıtılmıştır. 1988'de ise IVF ile 1000 bebek dünyaya gelmiştir. 1992'de ise "A Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction" isimli ilk kitap yayımlanmıştır (5).

Ülkemizde ise ilk IVF-ET (In Vitro Fertilizasyon-Embriyo Transferi) merkezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 23 Haziran 1988 tarihinde Prof. Dr. Refik Çapanoğlu'nun başkanlığında kurulmuştur. Bu klinikte gerçekleştirilen ilk "Tüp Bebek", 18 Nisan 1989 tarihinde doğan Ece'dir (6,7). Sonuç olarak infertilite sorunu asırlar öncesine dayanmasına karşın, infertilite sorununun modern yöntemlerle çözümü 1970'lerde başlamış, 1980'den sonra günümüze kadar büyük bir ivme ile devam etmektedir. Bu süreçte infertilite sorununa yönelik gelişmeler arttıkça hemşireler infertilite alanında da branşlaşmaya başlamıştır.

Bu derlemenin amacı, infertilite tanısı, tedavisi ve infertilite hemşireliğinin tarihsel sürecini literatür bilgisi temelinde özetlemektir.

İnfertilite hemşireliğinin tarihçesi

1978'deki IVF başarısını sağlayan ekipte Jean Purdy isimli hemşirenin yer alması ile ilk kez infertilite hemşireliği başlamıştır. Jean Purdy insan blastosistinin tarifini yazan, oosit aspirasyon kateterini geliştiren ilk kişi olmasının yanı sıra üriner luteinize hormon tahlilleriyle çalışan ilk hemşiredir (8,9).

1981'de Amerika'da IVF kliniklerinin açılması sonucunda bu kliniklerde çalışacak hemşireleri yetiştirmek için Amerika'daki hemşirelik okullarında formal olmayan infertilite eğitimleri verilmeye başlanmıştır. 1985'te Chicago'daki konferansta 8 hemşire bir araya gelerek infertilite

hemşireliğindeki eğitim gereksinimlerini ifade etmiştir. 1986'da Houston'da IVF koordinatörleri konferansı yapılmış ve infertilite ile ilgili ilk hemşirelik bildirisi sunulmuştur. 1987'de Virginia eyaletinin Norfolk bölgesinde düzenlenen ASRM (American Society Reproductive Medicine) Dünya kongresinde ilk olarak lisans sonrası IVF hemşireliği kursu düzenlenmiştir (8). 1987'de İngiltere'de infertilite alanında çalışan hemşireler için profesyonel bir rehber ve iletişim aracı olmak amacıyla fertilitte hemşirelik grubu (FNG) kurulmuştur. Bu kapsamda FNG, fertilitte hemşireleri için bakımda standartlar oluşturarak ve bakım standartlarının geliştirilmesine odaklanmıştır. Bakım standartları kapsamında; profesyonel ilerleme ve sorumluluklar, infertil çiftin güvencesi, infertil çiftin bakımı, danışmanlık ve etik konular yer almaktadır (10). 1989'da NAACOG (Nurses' Association of the American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından üreme endokrinolojisinde hemşirelere uzmanlık için sertifikasyon sınavı yapılmıştır. 1990'da ASRM'de hemşirelerin infertilite ile ilgili özel bir grubu oluşturuldu ve yine bu dönemde hemşirelik eğitim ve sempozyumlarına destek verilmiştir. 2004'te Jean Purdy ödülü ve 2007'de Brezilya'da ilk olarak uluslararası hemşire ve mental sağlık profesyonellerinin toplantısı gerçekleştirilmiştir (8).

İnfertilite tedavisi ve YÜT prosedürü zaman ve enerji alıcı, infertil çifti duygusal ve maddi olarak zorlayan bir süreçtir. YÜT'e başlamadan önce infertil çiftin karar almasını etkileyen kültürel, dini, maddi ve duygusal birçok faktör vardır. Tanı ve tedavi sürecinin bu aşamasında infertil çiftle daha özel bir iletişime sahip hemşireler multidisipliner ekip içinde merkezi bir rol üstlenmektedir. Bu multidisipliner ekipte; YÜT'te uzmanlaşmış doktor ve hemşire, psikolog, embriyolog, reproduktif ürolog, finansman danışmanlar ve laboratuvar personeli yer almaktadır (9,11–13).

Son 24 yılda infertilite hemşireliği rolü, YÜT ve infertilite tedavisinde gelişen teknoloji ile birlikte yön ve biçim değiştirmiş ve bir uzmanlık alanı haline gelmiştir. Yani YÜT merkezlerinin aktif hale gelmesi, hemşirelere geleneksel hekim direktifli rollerinden sıyrılıp, daha spesifik ve özerk klinik becerileri gerektiren rollerini geliştirmesine yol açmıştır. İnfertilite hemşirelerinin ekip içerisinde değişen ve gelişen rollerinin bir gereği olarak, tıbbi bakımdaki rolün yanı sıra, psikolojik destek, kalite güvencesi, koordinatör, eğitmen/danışman, hasta hakları savunucusu, destekleyici, yönetici, araştırmacı rolleri yer almaktadır (12–15).

İnfertilite hemşiresinin klinik rolü

İnfertilite hemşireleri multidisipliner ekip içinde infertil çiftin, tanı, tedavisi ve bakımı konusunda çok önemli bir yere sahiptir. İnfertilite hemşireleri 21. yüzyılda bireyselleştirilmiş bakıma odaklanmıştır. İnfertil çiftin bakımı ve değerlendirilmesi sürecinde hemşire, bütüncül bir yaklaşım sergilemekte ve hemşirelik uygulamalarında kanıt temelli bakımı uygulamaktadır (13,14).

Klinik rolde hemşire; değerlendirme, tedavi planlama, danışmanlık, hasta eğitimi, psikolojik destek ve koordinatörlük yapmaktadır. Buna ek ülkemiz haricinde infertilite hemşiresi, çoğu YÜT merkezlerinde transvajinal ya da abdominal USG ile tedavi boyunca foliküllerin gelişip gelişmediğinin takibi, erken gebelik taraması, gebeliğin canlılığının onaylanması ve embriyo sayısının tespitini gerçekleştirmektedir. Hemşirenin USG değerlendirmesi için sürekli güncellenen spesifik bir eğitimden geçmesi gerekmektedir. “Üreme Teknolojisi Akreditasyon Komitesinin Ulusal Uygulama Kodu” hemşirenin USG uygulamasını geliştirmesine rehberlik etmektedir. USG değerlendirmesi sırasında infertil çiftlerle hemşire arasında daha güven verici bir iletişim gerçekleştiği bildirilmektedir (12).

Ayrıca İngiltere’de bazı YÜT kliniklerinde embriyo transferi hemşireler tarafından yapılmaktadır. İngiltere’de yapılan prospektif bir çalışmanın sonucunda; hekimlerin embriyo transferinden gebelik elde etme başarıları ile hemşirelerin embriyo transferinden gebelik elde etme başarıları arasında fark olmadığı saptanmıştır. İngiltere’de yapılan diğer araştırmalardan da benzer sonuçlar elde edilmiştir. İngiltere’deki YÜT kliniğinde çalışan hemşirelerin embriyo transferinde başarılı olmaları bu konuda eğitilmiş, uzman ve deneyimli olmalarına bağlıdır (9).

İnfertilite hemşiresi IVF tedavisi sırasında aşağıda sıralanan belirli teknik konuları da uygulamaktadır:

- İnfertil çiftle ilgili kapsamlı tıbbi öykü alma ve kayıt inceleme.
- Tedavi öncesi fizik muayene ile gerekli değerlendirmeleri (spekulum uygulama, pelvik muayene, abdominal USG gibi) yapar.
- Tedavi öncesi gerekli testleri uygular.
- Günlük laboratuvar sonuçlarını değerlendirir.
- Tedavi öncesi değerlendirme sonucuna göre uygun yönlendirmeleri yapar.
- Tedavi sırasında ilaçların uygulanması ve eğitimini yapar.

- Cerrahi işlem öncesi, sırasında ve sonrasında gerekli bakımı verir.
- Gebelik değerlendirmesi ve takibini yapar.
- Ovülasyon indüksiyonunu, olası komplikasyonlarını izler.
- İntrauterin inseminasyon izlemine yapar.
- Donör programlarının koordinatörlüğünü yapar (16).

İnfertilite hemşiresinin eğitici ve danışmanlık rolü

İnfertilite tanısı ve tedavisi infertil çiftler üzerinde yoğun bir duygusal baskı, stres ve panik durumu oluşturmaktadır. Bu aşamada infertilite hemşireleri yaşanan stresin azaltılmasında kilit rol üstlenmekte ve infertil çiftler için anahtar bilgi kaynağı olmaktadır (13,15). Hemşire infertil çiftte yardımcı olmak için şu soruları sorabilir:

- YÜT’ün ne kadar süredir denendiği.
- Düzenli cinsel ilişkinin (haftada 2–3 kez) olup olmadığı.
- Çiftin yaşı (özellikle kadının yaşı).
- Menstrual siklus düzeni, ovülasyon takibinin yapıp yapılmadığı.
- Çiftin yaşam tarzı (düzenli beslenme, alkol, sigara, kafein tüketimi, egzersiz yapma, stres yaşama durumu gibi) (12).

İnfertil çiftin değerlendirilme aşamasında hemşirelerin psikolojik desteği ve bilgi vermesi son derece önemlidir. Hemşirelerin bu aşamada hangi testin neden yapıldığı, nasıl uygulanacağı konusunda eğitimi stres faktörünü azalttığı için tedavi sonucunu olumlu yönde desteklemektedir (14). Bazı ülkelerde infertil çiftlerin tedavi aşamasına geçmeden önce hemşire ya da psikolog tarafından psikolojik destek ve danışmanlık hizmeti almaları zorunludur (9). Örneğin; Avustralya’nın bazı eyaletlerinde IVF ya da GIFT hatta en basit tedavilerde bile 1 saatlik danışmanlık hizmeti alınması, eğer gamet donörlüğü olacaksa daha yoğun danışmanlık hizmeti alınması zorunludur. Hemşirelerin danışmanlık hizmeti verebilmeleri için YÜT’le ilgili etik konuları, yaşadığı toplumun kültürü, inancı ve yasal düzenlemelerini bilmesi gerekmektedir (12). İnfertilite hemşireleri danışmanlık kapsamında psikolojik destek sağlamak şu konulara odaklanabilir:

- İnfertil çiftlerin yaşadıkları duruma karşı tepkilerini değerlendirme.
- İnfertil çiftleri yaşadığı stres kaynağını ortaya çıkarma (tanı aşaması, tedavinin başarısız olması gibi).
- İnfertil çiftlerin yaşadıkları anksiyeteyi azaltma.

- Tedavi seçenekleri konusunda konuşma.
- Tedavi konusunda gerçekçi beklentilere yönlendirme.
- İnfertil çiftlerin özgüvenlerini sürdürmelerini desteklemek, dikkatlerini başarılı oldukları konulara odaklamak (9,11).

İnfertilite hemşireleri tedavi protokolleri, ilaçların kullanım şekli, etkileri, komplikasyonları konusunda infertil çiftin eğitiminden sorumludur. İnfertil çiftin eğitimi bireysel olarak yüz yüze görüşerek veya grup terapisi içinde verilebilir. Tedavi stresli ve karmaşık bir süreç olduğu için infertil çiftin eğitiminde; sözel anlatımın yanı sıra, görsel (videolar, maketler gibi), işitsel teknikler, eğitim broşürleri, kitapçıklar, verilen eğitimin yazıya dökülmüş hali, güvenilir web siteleri ve kuruluşlar hakkında bilgilendirme yer almalıdır. İnfertil çiftlerin sorularına yanıt arayabilecekleri ve destek sağlayabilecekleri "RESOLVE" ve "AIA (Amerikan İnfertilite Birliği)" adlı iki kuruluş örnek verilebilir. Bu iki kuruluş 24 saat yardım hattı, eğitim seminerleri, doktor referans listeleri, terapistler, destek grupları, aylık yayınlar sunmaktadır (9,11–13).

İnfertilite hemşiresinin araştırmacı rolü

İnfertilite hemşireliğini spesifikleştiren ve uzmanlık alanı olarak görülmesini sağlayan en önemli rollerden biri araştırma yaparak, sonuçlarını uygulamaya yansıtılabilmektedir (12,14). İnfertilite alanında hemşirelik araştırmalarının sonuçları subjektifken, hekimler tarafından yapılan araştırmalar genellikle objektiftir. Örneğin; hemşireler infertilitede luteal faz desteği tedavisini hastanın nasıl tolere ettiğini, psikolojik durumunu değerlendirirken, aynı çalışmada hekimler luteal faz desteğinin endometriuma olan etkisi ile ilgilenirler (9,12). Hemşireler diğer disiplinler gibi infertilite ile ilgili klinik çalışmalara katılmakta ve Amerikan Reprodüktif Tıp Birliği gibi kurumlar tarafından desteklenmektedir (9).

İnfertilite hemşiresinin koordinatör ve yönetici rolü

Hemşirenin koordinasyon rolü geleneksel hemşirelik uygulaması kapsamındadır. İnfertilite hemşiresi ekip içinde ve ekiple infertil çift arasında koordinasyonu sağlar. İnfertilite hemşiresi hekim, laborant ve embriyolog ile uyum içinde çalışır. Ekip içindeki multidisipliner yaklaşım sonucunda alınan kararları ve uygulama protokollerini infertil çiftte doğru bir şekilde aktarır (9,13,17).

Hemşire yönetici rolünde, idari ve klinik işlerin uyum-

lu, etkili ve düzgün olarak sürdürülmesini sağlar. Yönetici hemşire hem ekip arkadaşlarının eğitiminden, hem de bu eğitimin devamlılığında ve bakım standartlarının sürekliliği ve kalitesinden sorumludur. İnfertilite hemşiresi infertil çiftin bakımının yönetiminden ve tıbbi prosedürlerle koordinasyonundan sorumludur (9,13,17).

İnfertilite hemşiresinin eğitimi ve geleceği

İnfertilite tedavisindeki gelişmelere bağlı infertilite alanında çalışan hemşirelerin rollerinin, bireysel ve yasal sorumluluklarının artmasının sonucunda hemşirelerin bu alanda eğitimi ve desteklenmesi zorunlu hale gelmiştir. HFEA (İnsan Fertilizasyon ve Embriyoloji Merkezi) infertilite hemşirelerinin ulusal düzeyde çalışabilecek yetkinliklerinin olması şartını savunmaktadır (18). 1987'den günümüze kadar infertilite hemşirelerinin eğitim gereksinimlerini karşılamak için çeşitli kurslar düzenlenmektedir (17). 1992 yılından bu yana "Döllenmeye Yardımcı Hemşirelik Bakım Kursu" (The Assisted Conception Nursing Care Course) (19), Biritany Fertilite Birliği (BFS), Royal Obstetrisyen ve Jinekolog Koleji (RCOG) tarafından infertilite alanında bakım standardı sağlamak için çeşitli kurslar düzenlemiştir (13,20). Hemşirelik Profesyonel Grubu üye hemşirelere 2 basamaklı kurs düzenlemeyi planlamaktadır. Birinci kurs daha az deneyimi olan hemşirelere yönelik "Temel İnfertilite Kurs"u, ikincisi ise Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Hemşireliği Sertifika Kurs"udur (8 modülden oluşan; üreme fizyolojisi ve patolojisi, fertilitenin değerlendirilmesi, infertilite farmakolojisi, yardımcı üreme teknikleri, donörlük, infertilitenin psikososyal yönü). Bu kurslar olumlu sonuç verirse infertilite hemşirelerinin uzaktan eğitimi söz konusu olacaktır (21).

Türkiye'de infertilite hemşireliği konusunda yüksek lisans ve doktora derslerinin verilmesi, bu konuda hemşirelik tezlerinin yürütülmesi, kongrelerin ve kursların düzenlenmesi infertilite alanında çalışan hemşirelere otonomi kazandırmaktadır. Ancak ülkemizde infertilite hemşirelerinin rollerine ilişkin standart ve protokoller, yasal düzenlemeler yoktur (18).

Ülkemizde infertilite ile ilgili hemşirelere yönelik bilgi, toplantı ve kurs düzenleyen 2 dernek bulunmaktadır. Bu derneklerden ilki 2006 'da "İstanbul İnfertilite Hemşireleri Grubu" adıyla kurulmuş ve 2008'de "Üreme Sağlığı ve İnfertilite Hemşireliği Derneği" olarak ismi değişmiştir.

İkinci dernek ise 2008'de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tüp Bebek Merkezi hemşireleri tarafından kurulan "İnfertilite Hemşireliği Derneği"dir (17,22). İnfertilite alanında çalışan ebe ve hemşirelerin temel eğitimi (5 haftalık 40 saat kuramsal, 160 saat uygulamalı eğitim) ve sertifikalandırılması amacıyla 2008'de İstanbul İl Sağlık

Müdürlüğü tarafından infertilite hemşireliği sertifika programı düzenlenmiştir (23).

Sonuç olarak infertilite ile ilgili araştırma ve tedavi seçenekleri arttıkça infertilite hemşiresinin rolü de gelişecektir. Bunun sonucunda profesyonel fırsatlar ve mesleki doyum artacaktır.

Kaynaklar

- Lewis JA, Jennifer JB. Fertility challenges. In: Orshan SA, Maternity, newborn, and women's health nursing: comprehensive care across the lifespan. USA, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer, 2008;322-327.
- Lunenfeld B, Elder K. Historical perspectives in the management of fertility and the use of gonadotropins. In: Brinsden PR, Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction: The Bourn Hall guide to clinical and laboratory practice, 3rd edn. UK, Informa Healthcare, 2007;129-152.
- Arda B, Pelin SŞ, Kayı AÇ. Yardımcı üreme tekniklerinin (IVF'nin) getireceği tıbbi etik sorunlar. T Klin Tıbbi Etik 1993;1:53-58.
- Edwards RG. An introduction to Bourn Hall: the biomedical background of Bourn Hall Clinic. In: Brinsden PR, Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction: The Bourn Hall guide to clinical and laboratory practice, 3rd edn. UK, Informa Healthcare, 2007;1-7.
- Brinsden PR. The Bourn Hall story continues. In: Brinsden PR, Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction: The Bourn Hall guide to clinical and laboratory practice, 3rd edn. UK, Informa Healthcare, 2007;9-14.
- Şirin A. Tüp bebek uygulaması ve bu uygulamalardan yararlanan çiftlere yaklaşım. Ege Üni.Hemş.YO Yay.No:9, İzmir, 2001.
- Mumcu A, Urman B. Yardımcı üreme teknikleri. Editör: Çiçek MN, Akyürek C, Çetin Ç, Haberal A, Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitapevi, 2006;1511-1520.
- The History of ART Nursing. Erişim: <http://www.docstoc.com/docs/81471883/Nursing-Roles-in-Infertility-Care>. Erişim tarihi: 02.04.2012.
- Libraro JL. YÜT hemşiresinin gelişen rolü: güncel bir inceleme. Çeviren: Baysal B, Baştu E. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, Yardımla üreme teknikleri temel kitabı: laboratuvar ve klinik görüşler. Çeviri editörü: İrez T, Arda O, Kaleli S, İkinci baskı, İstanbul, 2010;891-899.
- Rainsbury RA, Viniker DA. Practical Guide to Reproductive Medicine. 1998;337.
- Clapp DN, Adamson GD. Physicians and nurses: counseling the infertile patient. In: Hammer Burns L, Covington SN, Infertility counseling a comprehensive handbook for clinicians, 2nd edn. USA, New York, The Parthenon Publishing, 2000;513-526.
- Breindahl. The ART of fertility nursing in Australia. Australian Nursing Journal 2005;13 (4):1-3.
- Muirhead MA, Kirkland J. Nursing care in an assisted conception unit. In: Brinsden PR, Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction: The Bourn Hall guide to clinical and laboratory practice, 3rd edn. UK, Informa Healthcare, 2007;557-569.
- Beji N, Zengin M, Dinç H. İnfertilite hemşirelerinin değişen rolleri ve eğitim gereksinimleri. Editör: Beji N, İnfertilite hemşireliği. İstanbul, Acar Basım ve Cilt San. Tic.A.Ş., 2009;255-264.
- Royal College of Nursing. Competences: Specialist competences for fertility nurses. Royal College of Nursing, 2011;1-36.
- INSIGHTS (2010). Training & Educational Needs of Fertility Nurses in the 21st Century. Erişim: http://insightsmeeting.com/assets/pdf/Val_Peddie_Training_and_Educational_needs_of_Nurses_in_the_21st_century.pdf. Erişim tarihi:02.04.2012.
- Beji N. İstanbul İnfertilite Hemşireleri Grubu 2007-2008 yılı faaliyetleri. Ulusal Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Kongresi (TSRM 2008), İnfertilite Hemşireliği Kurs Notları, 2008;3-10.
- Beji N, Yavan T, Dikencik B, Akın N, Dinç A, Oskay Ü, Demirci H, Reis N. İnfertilite sorunu. Editör: Beji N, Yardımcı üreme teknikleri ve hemşirelik yaklaşımı. İstanbul, Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Yayın No:4, Rektörlük No: 4274, Emek Matbaacılık, 2001;93-102.
- Barber GD, Denton J. Educating nurses-The assisted conception nursing care course of the RCN Institute. Human Reproduction 1997;12:180-182.
- Denton J. Commentary: Models for future delivery of care in infertility. The British Fertility Society, Human Fertility, 2003;6:7-8.
- Nurses in Reproductive Medicine Professional Group, Message from the Chair. Erişim: <http://www.npg-asrm.org/message.html>. Erişim tarihi: 15.04.2012.
- İnfertilite Hemşireliği Derneği. Erişim: <http://www.inferder.org/kurulus.php>. Erişim tarihi: 15.04.2012.
- İnfertilite Hemşireliği Sertifika Programı. Erişim: <http://www.istanbulsağlik.gov.tr/w/sb/egt/egitim/infertilite.asp>. Erişim tarihi: 17.04.2012.

Uluslararası dergilerde Türk araştırmacılar tarafından yapılan "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Erkek İnfertilitesi", "Prostat hastalıkları" ve "Erkek Genital Sistemi Sorunları" ile ilgili yayınlar listesi. Bu liste 01.12.2015–29.02.2016 tarihleri arasında Pub-Med ve Ulakbim veri tabanı temel alınarak hazırlanmıştır. Bu listede yayını olmayan ve bu tarihten sonra uluslararası dergilerde yayını basılan araştırmacıların Türk Androloji Derneği sekreterliğine yayını künyelerini iletmeleri rica olunur.

1. Acar M, Kaya C, Catli T, Hancı D, Bolluk O, Aydın Y. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on partners' sexual lives. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Jan;273(1):133-7.
2. Adaş M, Tekin AÇ, Bayraktar MK, Çakar M, Aslan S, Esenyel CZ. Effects of the lower extremity external fixators on the sexual life of males. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016;50(1):76-81.
3. Akand M, Gencer E, Yaman Ö, Erişgen G, Tekin D, Özdiler E. Effect of sildenafil on platelet function and platelet cGMP of patients with erectile dysfunction. *Andrologia.* 2015 Dec;47(10):1098-102.
4. Altok M, Bağcı Ö, Umul M, Güneş M, Akyüz M, Uruç F, Uz E, Soyupek S. Chromosomal aberrations in benign prostatic hyperplasia patients. *Investig Clin Urol.* 2016 Jan;57(1):45-9.
5. Ates F, Malkoc E, Zor M, Demirer Z, Alp BF, Basal S, Guragac A, Yildirim I. Testis-Sparing Surgery in Small Testicular Masses Not Suspected to Be Malignant. *Clin Genitourin Cancer.* 2016 Feb;14(1):e49-53.
6. Ates U, Gollu G, Bingol-Kologlu M, Billur D, Kucuk G, Oruklu N, Bagracik U, Hasirci N, Dindar H. The Effects of Local and Systemic Growth Hormone Treatment on Germ Cell Population and Fertility in an Experimental Unilateral Testicular Torsion and Orchiectomy Model. *J Urol.* 2015 Dec;194(6):1816-22.
7. Aydın AF, Çoban J, Doğan-Ekici I, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M, Koçak-Toker N. Carnosine and vitamin E--a promising pair in the combat against testicular oxidative stress in aged rats. *Andrologia.* 2015 Dec;47(10):1131-8.
8. Aydın S, Onaran ÖI, Topalan K, Aydın ÇA, Dansuk R. Development and Validation of Turkish Version of The Female Sexual Distress Scale-Revised. *Sex Med.* 2016 Mar;4(1):e43-50.
9. Aydinoglu F, Ogulener N. Characterization of relaxant mechanism of H2 S in mouse corpus cavernosum. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016 Feb 4. doi: 10.1111/1440-1681.12554. [Epub ahead of print]
10. Aydos OS, Yükselten Y, Kaplan F, Sunguroğlu A, Aydos K. Analysis of the correlation between sperm DNA integrity and conventional semen parameters in infertile men. *Turk J Urol.* 2015 Dec;41(4):191-7.
11. Aydos SE, Yükselten Y, Sunguroğlu A, Demircan K, Aydos K. Role of ADAMTS1 and ADAMTS5 in male infertility. *Andrologia.* 2016 Feb 16. doi: 10.1111/and.12547. [Epub ahead of print]
12. Balta I, Karadag AS, Selek S, Onder S, Kanbay A, Burakgazi-Yilmaz H. General psychiatric symptoms, quality of sleep, and coping strategies in patients with psoriasis vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016 Jan;55(1):60-4.
13. Baytunca MB, Kose S, Ozbaran B, Erermis S. Risperidone, quetiapine and chlorpromazine may have induced priapism in an adolescent. *Pediatr Int.* 2016 Jan;58(1):61-3. doi
14. Bilecik T, Ensari C, Mayir B, Cakir T, Minareci E, Arslan U, Oruc T, Eryilmaz R. Effect of sildenafil on intestinal adaptation parameters in a rat model of short bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Feb;20(3):520-7.
15. Bozkurt A, Karabakan M, Keskin E, Hirik E, Balci MB, Nuhoglu B. Prostatic Urethral Lift: A New Minimally Invasive Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Int.* 2016;96(2):202-6.
16. Bulakci M, Tefik T, Kartal MG, Celenk E, Erol OB, Sanli O, Salmaslioglu A. Imaging Appearances of Paratesticular Fibrous Pseudotumor. *Pol J Radiol.* 2016 Jan 9;81:10-4.
17. Cayli S, Ocakli S, Senel U, Eyerci N, Delibas T. Role of p97/Valosin-containing protein (VCP) and Jab1/CSN5 in testicular ischaemia-reperfusion injury. *J Mol Histol.* 2016 Feb;47(1):91-100.
18. Cayli S, Ocakli S, Senel U, Karaca Z, Erdemir F, Delibas T. Role of an endothelin type A receptor antagonist in regulating torsion-induced testicular apoptosis in rats. *Histol Histopathol.* 2015 Dec 1:11698. [Epub ahead of print]
19. Celebi M, Paul AG. Assessment of ischaemia-reperfusion injury in the mice testis by using contrast ultrasound molecular imaging. *Andrologia.* 2016 Jan 21. doi: 10.1111/and.12531. [Epub ahead of print].
20. Coban S, Doluoglu OG, Keles I, Demirci H, Turkoglu AR, Guzelsoy M, Karalar M, Demirbas M. Age and total and free prostate-specific antigen levels for predicting prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia. *Aging Male.* 2016 Feb 12:1-4. [Epub ahead of print]
21. Culha MG, Pastuszak A, Serefoglu EC. Re: Effect of Tadalafil Once Daily on Penile Length Loss and Morning Erections in Patients After Bilateral Nerve-sparing Radical Prostatectomy: Results From a Randomized Controlled Trial (Urology 2015;85:1090-1096). *Urology.* 2015 Dec;86(6):1242-3.
22. Çınar L, Kartal D, Ergin C, Aksoy H, Karadag MA, Aydın T, Cinar E, Borlu M. The effect of systemic isotretinoin on male fertility. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015 Dec 11:1-4. [Epub ahead of print]
23. Deser SB, Onem K, Demirag MK, Buyukalpelli R. Surgical treatment of posterior nutcracker syndrome presented with hyperaldosteronism. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016 Feb 17. pii: ivw018. [Epub ahead of print]
24. Dilber Y, Inan S, Ercan GA, Sencan A. The role of CAPE in PI3K/AKT/mTOR activation and oxidative stress on testis torsion. *Acta Histochem.* 2016 Jan;118(1):31-7.
25. Dimopoulou C, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR, Rees M, van der Schouw YT, Senturk LM, Simonsini T, Stevenson JC, Stute P, Goulis DG. EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. *Maturitas.* 2016 Feb;84:94-9.
26. Dundar B, Dilbaz B, Karadag B. Comparison of the effects of voluntary termination of pregnancy and uterine evacuation for medical reasons on female sexual function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Feb 4;199:11-15.

27. Duymuş M, Menzilioğlu MS, Çetinçakmak M, Avcu S. A Rare Case of Polyorchidism: Four Testes. *Pol J Radiol.* 2016 Feb 5;81:39-41.
28. Efesoy O, Apa D, Tek M, Çayan S. The effect of testosterone treatment on prostate histology and apoptosis in men with late-onset hypogonadism. *Aging Male.* 2016 Feb 29;1-6. [Epub ahead of print]
29. Ener K, Aldemir M, Işık E, Okulu E, Özcan MF, Uğurlu M, Tangal S, Özayar A. The impact of vitamin E supplementation on semen parameters and pregnancy rates after varicocelectomy: a randomised controlled study. *Andrologia.* 2016 Jan 19. doi: 10.1111/and.12521. [Epub ahead of print]
30. Erdem M, Erdem A, Mutlu MF, Ozisik S, Yildiz S, Guler I, Karakaya C. The impact of sperm morphology on the outcome of intrauterine insemination cycles with gonadotropins in unexplained and male subfertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Feb;197:120-4.
31. Goren MR, Erbay G, Ozer C, Kayra MV, Hasirci E. Can We Predict the Outcome of Varicocelectomy Based on the Duration of Venous Reflux? *Urology.* 2016 Feb;88:81-6.
32. Gunes S, Hekim GN, Arslan MA, Asci R. Effects of aging on the male reproductive system. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Feb 11. [Epub ahead of print]
33. Gur S, Yurdaarmagan B, Bayatli N, Sikka SC. Effect of short- and long-term sildenafil treatment on erectile dysfunction in rats with partial bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn.* 2016 Jan;35(1):108-14.
34. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and Male Infertility: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health.* 2015 Dec;33(3):143-60.
35. Hazar AI, Cakiroglu B, Sakalli E, Balci MB, Eyyupoglu E, Tas T, Sinanoglu O, Tuzlali P, Cilesiz NC. The histology and the proapoptotic control in the ipsilateral and the contralateral testes following unilateral vasectomy. *Arch Ital Urol Androl.* 2015 Sep 30;87(3):198-203.
36. Hirik E, Bozkurt A, Karabakan M, Aydemir H, Aktas BK, Nuhoglu B. Safety and Efficacy of Bipolar Versus Monopolar Transurethral Resection of the Prostate: A Comparative Study. *Urol J.* 2015 Dec 23;12(6):2452-6.
37. Irkilata L, Aydin HR, Ozer I, Aydin M, Demirel HC, Moral C, Atilla MK. The efficacy of udenafil in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail.* 2016 Apr;38(3):357-61.
38. Kahraman CY, Tasdemir S, Sahin I, Marzioglu Ozdemir E, Yarali O, Ziyapak T, Adanur S, Kahraman M, Tatar A. The Relationship Between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene (NOS3) Polymorphisms, NOS3 Expression, and Varicocele. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016 Feb 11. [Epub ahead of print]
39. Karabakan M, Bozkurt A, Hirik E, Celebi B, Akdemir S, Guzel O, Nuhoglu B. The prevalence of premature ejaculation in young Turkish men. *Andrologia.* 2016 Jan 24. doi: 10.1111/and.12529. [Epub ahead of print]
40. Karakaya AE, Koklu E, Ozturk Ş. A rare entity: idiopathic priapism in a newborn and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Feb;29(3):440-2.
41. Kayhan F, Küçük A, Satan Y, İlgün E, Arslan Ş, İlik F. Sexual dysfunction, mood, anxiety, and personality disorders in female patients with fibromyalgia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 Feb 16;12:349-55.
42. Kidir V, Altuntas A, Inal S, Akpınar A, Orhan H, Sezer MT. Sexual dysfunction in dialysis patients: does vitamin D deficiency have a role? *Int J Clin Exp Med.* 2015 Dec 15;8(12):22491-6. eCollection 2015.
43. Kucuk EV, Bindayi A, Boylu U, Onol FF, Gumus E. Randomised clinical trial of comparing effects of acupuncture and varicocelectomy on sperm parameters in infertile varicocele patients. *Andrologia.* 2016 Jan 21. doi: 10.1111/and.12541. [Epub ahead of print]
44. Kucur Suna K, İlay G, Aysenur A, Kerem Han G, Eda Ulku U, Pasa U, Fatma C. Effects of Infertility Etiology and Depression on Female Sexual Function. *J Sex Marital Ther.* 2016 Jan 2;42(1):27-35. Epub 2015 Jan 28.
45. Kurt O, Yazici CM, Erbogla M, Turan C, Bozdemir Y, Akbas A, Turker P, Aktas C, Aydin M, Yesildag E. Mannitol has a protective effect on testicular torsion: An experimental rat model. *J Pediatr Urol.* 2016 Jan 30. pii: S1477-5131(16)00016-4.
46. Mertoğlu C, Senel U, Cayli S, Tas U, Küskü Kiraz Z, Özyurt H. Protective role of methylprednisolone and heparin in ischaemic-reperfusion injury of the rat testicle. *Andrologia.* 2015 Dec 2. doi: 10.1111/and.12503. [Epub ahead of print]
47. Mete F, Tarhan H, Celik O, Akarken I, Vural K, Ekin RG, Aydemir I, İlbey YO. Comparison of intraperitoneal and intratesticular ozone therapy for the treatment of testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Asian J Androl.* 2016 Jan 5. doi: 10.4103/1008-682X.171570. [Epub ahead of print]
48. Odacı E, Hancı H, Yuluğ E, Türedi S, Aliyazıcıoğlu Y, Kaya H, Çolakoğlu S. Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on 60-day-old rat testis and epididymal sperm quality. *Biotech Histochem.* 2016 Jan;91(1):9-19.
49. Ozkan B, Orhan E, Aktas N, Coskuner ER. Sexual dysfunction and depression among Turkish women with infertile husbands: the invisible part of the iceberg. *Int Urol Nephrol.* 2016 Jan;48(1):31-6.
50. Ozturk S, Sozen B, Uysal F, Bassorgun IC, Usta MF, Akkoyunlu G, Demir N. The poly(A)-binding protein genes, EPAB, PABPC1, and PABPC3 are differentially expressed in infertile men with non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Mar;33(3):335-48.
51. Özkaya AK, Dilber E, Gürgen SG, Kutlu Ö, Cansu A, Gedik Y. Effects of chronic amiodarone treatment on rat testis. *Acta Histochem.* 2016 Feb 29. pii: S0065-1281(16)30027-7.
52. Sakinci M, Ercan CM, Olgan S, Coksuer H, Karasahin KE, Kuru O. Comparative analysis of copper intrauterine device impact on female sexual dysfunction subtypes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Feb;55(1):30-4.
53. Schieck M, Schouten JP, Michel S, Suttner K, Toncheva AA, Gaertner VD, Illig T, Lipinski S, Franke A, Klintschar M, Kalayci O, Sahiner UM, Birben E, Melén E, Pershagen G, Freidin MB, Ogorodova LM, Granell R, Henderson J, Brunekreef B, Smit HA, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Genuneit J, Jonigk D, Postma DS, Koppelman GH, Vonk JM, Timens W, Boezen HM, Kabesch M. Doublesex and mab-3 related transcription factor 1 (DMRT1) is a sex-specific genetic determinant of childhood-onset asthma and is expressed

- in testis and macrophages. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb 20. pii: S0091-6749(16)00052-X. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1305. [Epub ahead of print]
54. Selcuk S, Cam C, Asoglu MR, Kucukbas M, Arinkan A, Cikman MS, Karateke A. Effect of simple and radical hysterectomy on quality of life - analysis of all aspects of pelvic floordysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Mar;198:84-8.
55. Serefoglu EC. On-demand d-modafinil may be an effective treatment option for lifelong premature ejaculation: a case report. *Andrologia*. 2016 Feb;48(1):121-2.
56. Sheth KR, Keays M, Grimsby GM, Granberg CF, Menon VS, Dajusta DG, Ostrov L, Hill M, Sanchez E, Kuppermann D, Harrison CB, Jacobs MA, Huang R, Burgu B, Hennes H, Schlomer BJ, Baker LA. Diagnosing Testicular Torsion before Urological Consultation and Imaging: Validation of the TWIST Score. *J Urol*. 2016 Feb 2. pii: S0022-5347(16)00224-X.
57. Taken K, Ekin S, Arisoy A, Günes M, Dönmez Mİ. Erectile dysfunction is a marker for obstructive sleep apnea. *Aging Male*. 2016 Jan 13:1-4.
58. Tan YZ, Ozdemir S, Bekler A, Akbas A, Gencer M, Celik F. Risk stratification using gated stress myocardial perfusion imaging: comparison between patients with and without sexual dysfunction. *J Investig Med*. 2016 Jan;64(1):39-44.
59. Tekin A, Meriç C, Sağbilge E, Kenar J, Yayla S, Özer ÖA, Karamustafaloğlu O. The relationship between childhood sexual/physical abuse and sexual dysfunction in patients with social anxiety disorder. *Nord J Psychiatry*. 2016 Feb;70(2):88-92.
60. Tepekoy F, Ozturk S, Sozen B, Ozay RS, Akkoyunlu G, Demir N. CD90 and CD105 expression in the mouse ovary and testis at different stages of postnatal development. *Reprod Biol*. 2015 Dec;15(4):195-204.
61. Turan O, Ure I, Turan PA. Erectile dysfunction in COPD patients. *Chron Respir Dis*. 2016 Feb;13(1):5-12.
62. Türk G, Çeribaşı AO, Şimşek ÜG, Çeribaşı S, Güvenç M, Özer Kaya Ş, Çiftçi M, Sönmez M, Yüce A, Bayrakdar A, Yaman M, Tonbak F. Dietary rosemary oil alleviates heat stress-induced structural and functional damage through lipid peroxidation in the testes of growing Japanese quail. *Anim Reprod Sci*. 2016 Jan;164:133-43.
63. Türk G, Çeribaşı S, Sönmez M, Çiftçi M, Yüce A, Güvenç M, Kaya ŞÖ, Çay M, Aksakal M. Ameliorating effect of pomegranate juice consumption on carbon tetrachloride-induced sperm damages, lipid peroxidation, and testicular apoptosis. *Toxicol Ind Health*. 2016 Jan;32(1):126-37.
64. Yaba A, Bozkurt ER, Demir N. mTOR expression in human testicular seminoma. *Andrologia*. 2015 Dec 9. doi: 10.1111/and.12504. [Epub ahead of print]
65. Yektaş Ç, Tufan AE. Spontaneous Ejaculations in an Adolescent With Olanzapine Use: Case Report. *Clin Neuropharmacol*. 2016 Feb 12. [Epub ahead of print]
66. Yılmaz S, Kuyumcu MS, Akboga MK, Sen F, Balcı KG, Balcı MM, Özeke Ö, Aras D, Aydoğdu S. The relationship between erectile dysfunction and paroxysmal lone atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016 Feb 16. [Epub ahead of print]
67. Yılmaz Y, Taken K, Atar M, Ergün M, Söylemez H. Protective effect of curcumin on priapism and ischemia-reperfusion injury in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Dec;19(23):4664-70.
68. Yuruk E, Temiz MZ, Colakerol A, Muslumanoglu AY. Mucosal cuff length to penile length ratio may affect the risk of premature ejaculation in circumcised males. *Int J Impot Res*. 2016 Mar;28(2):54-6.

6–9 Nisan 2016 San Antonio, ABD	125 th Annual Meeting of The American Association of Genitourinary Surgeons	Website: aagus.org
13–16 Nisan 2016 Puebla, Meksika	Annual Meeting Colegio Mexicana de Urologia Nacional	E-mail: drhp@urologo.com.mx
21–23 Nisan 2016 Kiev, Ukrayna	National Congress of the Ukraine Urological Society	E-mail: prof.Vozianov@mail.ru
23–25 Nisan 2016 Sendai, Japonya	104 th Annual Meeting of the Japanese Urological Association	Website: urol.or.jp
6–10 Mayıs 2016 San Diego, ABD	Annual AUA Meeting	Website: auanet.org
13–14 Mayıs 2016 Münster, Almanya	Future fertility for the male child and adolescent with cancer: best practice, research breakthroughs and current dilemmas	Website: www.eshre.eu
13–15 Mayıs 2016 Atina, Yunanistan	36 th Year Athenian Urology Days	Website: athenianurologydays.gr
25–28 Mayıs 2016 Dubrovnik, Hırvatistan	13 th Congress of the European Federation of Sexology	web.aimgroupinternational.com
27–28 Mayıs 2016 Tallin, Estonya	3 rd EAU Baltic Meeting	Website: baltic16.uroweb.org
8–11 Haziran 2016 Bükreş, Romanya	National Society Meeting of the Romanian Association of Urology	Website: aru.ro
15–17 Haziran 2016 Bratislava, Slovakya	Annual Meeting of Slovak Urological Society	E-mail: mincik.ivan@gmail.com
15–18 Haziran 2016 Toledo, İspanya	Spanish National Congress of Urology	Website: aeu.es
16–17 Haziran 2016 Ulanbatur, Moğalistan	12. Avrasya Androloji Zirvesi Güncel Androloji Sempozyumu	Website: eurasianandrologysummit.org
25–28 Haziran 2016 Vancouver, Kanada	71 st Annual Meeting of the Canadian Urological Association	Website: meeting.cua.org
5–7 Temmuz 2016 Tel Aviv, İsrail	3 rd Friends of Israel Urology Symposium	Website: comtecmed.com
21–24 Temmuz 2016 Singapur, Singapur	14 th Urological Association of Asia Congress	Website: uaacongress2016.sg
8–10 Eylül 2016 Saarbrücken, Almanya	28 th Annual Meeting of German Society of Andrology	Website: dga-jahrestagung.de
23–24 Eylül 2016 Sarajevo, Bosna&Hersek	12 th South Eastern European Meeting	Website: seem16.org
26–30 Eylül 2016 Avrupa	Urology Week 2016	Website: urologyweek.org
28 Eylül–1 Ekim 2016 Leipzig, Almanya	68 th Congress of German Society of Urology	Website: dgu-kongress.de