

ÜCD Güncelleme Serileri

Ocak 2018 // Cilt: 7 // Sayı: 1

Ürolojide Hedefe Yönelik Tedaviler

Sayı Editörü:

Dr. İlker TINAY

Yazarlar:

Dr. Oktay OZMAN

Dr. Sinharib ÇİTGEZ

Dr. Bahadır ŞAHİN

Dr. Haydar Kamil ÇAM

Dr. Tarık Emre ŞENER

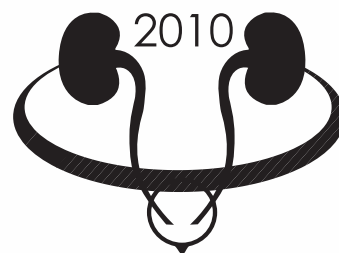
Dr. Çağrı Akın ŞEKERCİ

Dr. Yılören TANIDIR

Dr. Naşide MANGİR

Dr. Hasan Hüseyin TAVUKÇU

Dr. Asgar GARAYEV



Ürolojik
Cerrahi
Derneği



Editör:

Dr. Serdar TEKGÜL

Editör yardımcısı ve Genel Koordinatör:

Dr. Rasin ÖZYAVUZ

Sayı Editörü :

Dr. İlker TINAY

Yayımlayan:

Ürolojik Cerrahi Derneği

Sorumluluk:

Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.

Bilimsel Danışma Kurulu

Dr. Abdullah GEDİK

Dr. Ahmet Adil ESEN

Dr. Ahmet ERÖZENCİ

Dr. Ahmet METİN

Dr. Ahmet ŞAHİN

Dr. Ali ERGEN

Dr. Ali GÖKALP

Dr. Ali GÜNEŞ

Dr. Ali MEMİŞ

Dr. Ali TEKİN

Dr. Atilla TATLIŞEN

Dr. Aydın MUNGAN

Dr. Ayhan KARABULUT

Dr. Bedrettin SEÇKİN

Dr. Cavit CAN

Dr. Ceyhan ÖZYURT

Dr. Cenk Yücel BİLEN

Dr. Cüneyt ÖZKÜRKCÜGİL

Dr. Çağ ÇAL

Dr. Erdal KUKUL

Dr. Erim Erdem

Dr. Faruk ÖZCAN

Dr. Feridun ŞENGÖR

Dr. Ferruh ŞİMŞEK

Dr. Ferruh ZORLU

Dr. Güner Kemal ÖZGÜR

Dr. Hakan GEMALMAZ

Dr. Hakan ÖZKARDEŞ

Dr. Haluk ÖZEN

Dr. Hamit ERSOY

Dr. Hayrettin ŞAHİN

Dr. İbrahim CÜREKLİBATOR

Dr. İbrahim GÜLMEZ

Dr. Kaan AYDOS

Dr. Kadir Emre AKKUŞ

Dr. Kamil ÇAM

Dr. Levent EMİR

Dr. Levent TÜRKERİ

Dr. Lütfü TAHMAZ

Dr. M. Bülent ALICI

Dr. M.Zafer SINIK

Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL

Dr. Mesut ÇETİNKAYA

Dr. Mesut GÜRDAL

Dr. Nihat ARIKAN

Dr. Nihat SATAR

Dr. Oktay DEMİRKESEN

Dr. Osman İNCİ

Dr. Önder KAYIGİL

Dr. Öztuğ ADSAN

Dr. Reşit TOKUÇ

Dr. Rüknettın ASLAN

Dr. Şaban SARIKAYA

Dr. Serdar TEKGÜL

Dr. Sinan Sözen

Dr. Sümer BALTACI

Dr. Tahir Turan

Dr. Taner KOÇAK

Dr. Tarık ESEN

Dr. Tufan TARCAN

Dr. Turgut ALKİBAY

Dr. Uğur ALTUĞ

Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU

Dr. Üstünođ KARAOĞLAN

Dr. Zühtü TANSUĞ

Dr. Veli YALÇIN

Dr. Yaşar BEDÜK

Dr. Zafer AYBEK

Sayı Editöründen:

Değerli Meslektaşlarımız,

“Hedefe Yönelik Tedavi” deyince bir çoğumuzun aklına ilk gelen kanser tedavisi ve özellikle de Renal Hücreli Karsinom için geliştirilen tedaviler olmaktadır. Kanser tedavisinde bu başlık altında temel olarak küçük moleküllü ilaçları ve monoklonal antikorları görmekteyiz. Bu sayı için, yazarlarımızdan ürolojik kanserler dışındaki üroloji alanlarındaki “Hedefe Yönelik Tedavi” seçeneklerini gözden geçirmelerini talep ettik.

“Benign Prostat Hiperplazisinde Hedefe Yönelik Tedaviler” başlığı Dr. Oktay Ozman ve Dr. Sinharib Çitgez,

“Eretil Disfonksiyonda Hedefe Yönelik Tedaviler” başlığı Dr. Bahadır Şahin ve Dr. Haydar Kâmil Çam,

“Hedefe Yönelik Taş Hastalıkları Tedavisi” başlığı Dr. Tarık Emre Şener, Dr. Çağrı Akın Şekerci ve Dr. Yılören Tanıdır,

“İşlevsel Ürolojide Hedefe Yönelik Tedaviler” başlığı Dr. Naşide Mangır ve

“Erkek İnfertilitesinde Hedefe Yönelik Tedaviler” başlığı da Dr. Hasan Hüseyin Tavukçu ve Dr. Asgar Garayev tarafından derlendi.

Bu güncellemenin sizlere katkısı olması dileklerimizle.

Yazarlar adına,

Dr. İlker Tinay



Yazarlar:

Dr. Oktay OZMAN

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Üroloji AD, İstanbul*

Dr. Sinharib ÇİTGEZ

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Üroloji AD, İstanbul*

Dr. Bahadır ŞAHİN

*Marmara Üniversitesi Fakültesi
Üroloji AD, İstanbul*

Dr. Haydar Kamil ÇAM

*Marmara Üniversitesi Fakültesi
Üroloji AD, İstanbul*

Dr. Tarık Emre ŞENER

*Marmara Üniversitesi Fakültesi
Üroloji AD, İstanbul*

Dr. Çağrı Akın ŞEKERCİ

*Marmara Üniversitesi Fakültesi
Üroloji AD, İstanbul*

Dr. Yılören TANIDIR

*Marmara Üniversitesi Fakültesi
Üroloji AD, İstanbul*

Dr. Naşide MANGIR

*University of Sheffield Department of Materials Science and Engineering &
Sheffield Teaching Hospitals Department of Urology, Sheffield, İngiltere*

Dr. Hasan Hüseyin TAVUKÇU

*İstanbul Bilim Üniversitesi İstanbul Florence Nightingale Hastanesi
Üroloji Bölümü, İstanbul*

Dr. Asgar GARAYEV

*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD, İstanbul*

İçindekiler

Benign Prostat Hiperplazisinde Hedefe Yönelik Tedaviler	7
Erektile Disfonksiyonda Hedefe Yönelik Tedaviler	11
Hedefe Yönelik Taş Hastalıkları Tedavisi	21
İşlevsel Ürolojide Hedefe Yönelik Tedaviler	25
Erkek İnfertilitesinde Hedefe Yönelik Tedaviler	35
Sorular	40



Benign Prostat Hiperplazisinde Hedefe Yönelik Tedaviler

Dr. Oktay OZMAN ve Dr. Sinharib ÇİTGEZ

Prostatta hedefe yönelik tedavilerden ne anlaşılmalıdır? BPH (Benign Prostat Hiperplazisi) ve prostat volümü ile AÜSB (Alt Üriner Sistem Belirtileri) şiddeti arasında bir korelasyon yoktur (1). Hatta birçok patolojik BPH tanılı hastanın hiç belirti göstermemesi tedavide tek başına prostat volümünü azaltma hedefini yetersiz kılmaktadır.

Güncel olarak BPH'ye sekonder AÜSB tedavisinde önerilen onaylı altın standart medikal tedaviler alfa adrenerjik reseptör antagonistleri (α blokerler) ve 5 alfa redüktaz inhibitörleri (5ARI)'dir. Bunun yanında BPH'ye sekonder mesane kaynaklı dolum fazı belirtilerinin giderilmesinde antikolinerjik ajanlardan da faydalanılır. Son yıllarda fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (FDE5i) de BPH-AÜSB tedavisinde yer bulmaktadır.

Mevcut tedaviler ne derece hedefe yönelik tedavi tanımına girmektedir? Yeni çalışmalar antikolinerjik ajanların sadece dolum fazı semptomlarını iyileştirmediğini ayrıca mesane çıkım direncini de azalttığını işaret etmektedir (2). Antikolinerjik etki muhtemelen prostat hacmini ve kontraktiliteyi azaltmaktadır (3). Bu yeni tecrübeler antikolinerjiklerin BPH tedavisinde kullanımını kısıtlayan 'antikolinerjikler işleme sonrası rezidü idrarı artırır' gibi teorik çekinceleri de çürütmektedir. Giderek artan kanıtlar bu ilaçların BPH'nin mesaneye olan etkilerinin yanı sıra doğrudan prostata etki ederek tam anlamıyla bir hedefe yönelik ajan olduğunu göstermektedir.

Diğer bir hedef mekanizma prostat tonusunu azaltmaktır. Gerçekten de prostat kontraktilitesini azaltan α blokerler daha tolere edilebilir, hızlı etkili ve daha efektiftir (4). Ancak bu ilaçlar hastalığın progresyonunu azaltmaz.

BPH-AÜSB tedavisinde akılcı hedefler α blokerlerden daha fazla ya da α blokerlere ek prostat relaksasyonu sağlamak ve daha

az yan etkili ve hızlı prostat hacmi azaltıcı etkinlik yakalamak olmalıdır. Kombinasyon tedavisinin etkinliği bilinmektedir. Alfa bloker ve 5ARI'leri tek kapsül halinde formüle etmek için yapılan çalışmalar yakın geçmişte sonuç vermiştir. FDA dutasterid ve tamsulosin içeren bir tek kapsül olan Jalin'in BPH tedavisinde kullanımını onaylamıştır (3).

Birçok hayvan deneyinde α blokerlerin kontraktilitenin yarısını inhibe edebildiğini göstermektedir (5,6). Yani prostat hala gevşetilebilir. Sinir stimülasyonuna nonadrenerjik rezidüel cevaptan sorumlu birkaç ajan olabilir. Hayvan deneyleri β adreno reseptör agonistleri, PGE2 (prostaglandin E2) ve CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide)'nin α blokerler ile karşılaştırılabilir bir relaksasyon sağladığını göstermiştir (7-9). En potent relaksan adenozin reseptör agonisti gibi görünmektedir (10).

β adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu α 1 reseptör aracılı kontraksiyonu azaltmaktadır (11). Bu bilgi beta agonistleri de hedefe yönelik tedaviler için aday yapmaktadır. Henüz yeterli klinik kanıt mevcut olmasa da mirabegronun Aşırı Aktif Mesane tedavisinde giderek artan kullanımından doğan indirekt veri bu eksikliği kısa sürede giderecek gibi görünmektedir.

Prostatik düz kasta kasılmayı tetikleyen reseptör sonrası intraselüler yolaklar önemli bir hedefdir. FDE inhibitörleri bu alanda en önemli ajanlardır. Erektile disfonksiyonda yaygın kullanımları BPH-AÜSB kliniğine de hızla yerleşmelerini sağlamıştır. FDE5 inhibitörleri tadalafil ve sildenafil prostat semptom skorunu düzeltir (12). Kanıtların artması ile beraber Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında erkek AÜSB tedavisinde FDE5i kullanımı 'öneri derecesi A' düzeyinde önerilmektedir.

Diğer organ ve sistemler üzerindeki yan etkileri azaltmak da hedefe yönelik tedavi tanımına dahil edilmelidir. Nitekim alfa blokerler ve 5ARI'lerin bilinen bir çok yan etkisi mevcuttur. Alfa blokerler sıklıkla ortostatik hipotansiyona neden olur. Bu nedenle daha prostat-spesifik α 1A reseptör antagonistleri geliştirmeye yönelik çalışmalar da sürmektedir (13).

Prostat androjen bağımlı bir bezdir. Normal prostat bezlerini hiperplaziye iten büyüme yolaklarının BPH kaynaklı AÜSB tedavi-

sinde etkili bir strateji olabileceği 5ARI ile net bir şekilde gösterilmiştir. Henüz klinik kullanımda yeterince yaygınlaşmasa da BPH tedavisinde androjen yolakları dışındaki hedefe yönelik tedaviler yıldan yıla gelişme göstermektedir.

Endotelin

Erken preklinik çalışmalarda insan prostatının endojen endotelin içerdiği gösterilmiştir (14). Prostat epiteli tarafından stromal alana salgılanan endotelin parakrin mekanizma ile prostat düz kas hücrelerinde potent bir kontraksiyon sağlamaktadır. Bu durum endotelini BPH'ye bağlı semptomların giderilmesinde prostat düz kas relaksasyonu stratejisi için iyi bir hedef molekül haline getirmiştir.

Bir çok insan çalışmasında prostattaki endotelin reseptör (ETA) varlığı gösterilmiştir (15,16). Her ne kadar BPH'de prostat düz kasında endotelin reseptör yoğunluğunun arttığı gösterilse de endotelin antagonistlerinin kasılma üzerinde ya çok az etkisi vardır ya da hiç yoktur (17,18). Doksanlarda prostatta endotelin aktivitesine yoğunlaşan çalışmalar hayvan deneylerinde elde edilen bu olumsuz sonuçlar nedeniyle yerini hiçbir zaman klinik ilaç çalışmalarına bırakamamıştır.

RhoA/Rho Kinaz Yolağı

RhoA/Rho kinaz yolağı düz kas kontraktilitesi üzerindeki etkisi nedeniyle son yıllarda oldukça dikkat çekmektedir. RhoA noradrenalin, endotelin gibi uyarıcı moleküllerin prostat düz kasındaki membran reseptörlerine bağlı bir G proteinidir.

Rho kinaz inhibitörleri prostat düz kas hücrelerinde kontraktilite yanıtını azaltmaktadır. Ayrıca Rho kinaz inhibitörlerinin hücre proliferasyonunu da azalttığı gösterilmiştir. Hem antiproliferatif etkisi hem de düz kas relaksasyonu sağlaması ile potent bir terapötik etkinlik beklenen Rho kinaz inhibitörleri buna rağmen henüz klinik çalışmalarda yer bulamamıştır. Antiproliferatif etkisi dikkatleri bir Rho kinaz inhibitörü olan fasudilin prostat kanseri üzerindeki etkisine çekmiştir (19).

Prostaglandin E2

Seminal sıvıda 1935 yılında tespit edilip prostat kökenli oldukları sanıldığından prostaglandin olarak adlandırılan bile-

şiklerdir (20). Peki, prostaglandinler isim babalarına hakkını teslim edecek mi? Bu sorunun cevabı şimdilik belirsizdir.

Prostaglandin E2'nin fare prostatında kasılmaları inhibe ettiği gösterilmiştir (9). Buna rağmen vücutta yaygın etki göstermeleri BPH tedavisinde kullanımlarını kısıtlamaktadır.

Diğer organ ve sistemler üzerindeki yan etkileri azaltmak da hedefe yönelik tedavi tanımına dahil edilmelidir.

Oldukça yeni hedefe yönelik tedavi adaylarından biri de K(Ca)3.1 blokerdir. K(Ca)3.1 kalsiyum ile aktive olan aralıklı iletken bir potasyum kanalıdır. BPH durumunda K(Ca)3.1 ekspresyonu hem hayvan deneylerinde hem de prostat iğne biyopsi örnekleri ile cerrahi spesmenlerinde gösterilmiştir (21). Yeni geliştirilen K(Ca)3.1 blokleri TRAM-34 deneysel prostat dokusunda ağırlık kaybı sağlamıştır (22).

Sonuç

BPH'nin patogenezinin daha net ortaya konulması BPH-AÜSB tedavisinde yeni hedeflerin geliştirilmesini sağlamaktadır. Prostat kontraktilesini azaltmaya yönelik yeni ajanlar mevcut alfa bloker etkinlikten fazlasını henüz ortaya koyamamıştır. Öte yandan daha prostat-spesifik yeni ajanların geliştirilmesi de bu alanda alfa blokerleri öne çıkarmaktadır.

Antikolinergik ajanların doğrudan prostat dokusu üzerine olan etkilerinin gösterilmesi ürologların bu ilaçlara karşı davranışını kökten değiştirebilecek türdendir. FDA onaylı tedaviler içinde FDE5 inhibitörleri erektil disfonksiyondan doğan dolaylı data sayesinde BPH-AÜSB tedavisinde her geçen gün daha sık kullanılmaktadır.

Kaynaklar

1. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA. Symptoms and quality of life versus age, prostate volume, and urodynamic parameters in 565 strictly selected men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001;57(4):695-700.
2. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):999-1004; discussion
3. Ventura S, Oliver V, White CW, Xie JH, Haynes JM, Exintaris B. Novel drug targets for the pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia (BPH). *British journal of pharmacology*. 2011;163(5):891-907.
4. Hutchison A, Farmer R, Verhamme K, Berges R, Navarrete RV. The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries. *Eur Urol*. 2007;51(1):207-15; discussion 15-6.
5. Gray KT, Ventura S. Evaluation of the mouse prostate as a suitable model for the study of human prostate function. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2005;51(1):41-50.
6. Buljubasich R, Ventura S. Adenosine 5'-triphosphate and noradrenaline are excitatory cotransmitters to the fibromuscular stroma of the guinea pig prostate gland. *European journal of pharmacology*. 2004;499(3):335-44.
7. Ventura S, Lau WA, Buljubasich S, Pennefather JN. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) inhibits contractions of the prostatic stroma of the rat but not the guinea-pig. *Regulatory peptides*. 2000;91(1-3):63-73.
8. Kalodimos PJ, Ventura S. Beta2-adrenoceptor-mediated inhibition of field stimulation induced contractile responses of the smooth muscle of the rat prostate gland. *European journal of pharmacology*. 2001;431(1):81-9.
9. Tokanovic S, White CW, Malone DT, Exintaris B, Ventura S. Characterisation of the prostanoid receptor mediating inhibition of smooth muscle contractility in the rat prostate gland. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2010;381(4):321-8.
10. Preston A, Lau WA, Pennefather JN, Ventura S. Effects of adenine nucleosides and nucleotides on neuromuscular transmission to the prostatic stroma of the rat. *British journal of pharmacology*. 2000;131(6):1073-80.
11. Haynes JM, Hill SJ. Beta-adrenoceptor-mediated inhibition of alpha 1-adrenoceptor-mediated and field stimulation-induced contractile responses in the prostate of the guinea pig. *British journal of pharmacology*. 1997;122(6):1067-74.
12. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol*. 2008;180(4):1228-34.
13. Nishimune A, Suzuki F, Yoshiki H, Morishima S, Muramatsu I. Identification of cysteine-rich epidermal growth factor-like domain 1alpha (CRELD1alpha) as a novel alpha1A-adrenoceptor-down-regulating protein and establishment of an alpha1L-adrenoceptor-expressing cell line. *Journal of pharmacological sciences*. 2010;113(2):169-81.
14. Langenstroer P, Tang R, Shapiro E, Divish B, Opgenorth T, Lepor H. Endothelin-1 in the human prostate: tissue levels, source of production and isometric tension studies. *J Urol*. 1993;150(2 Pt 1):495-9.
15. Webb ML, Chao CC, Rizzo M, Shapiro RA, Neubauer M, Liu EC, et al. Cloning and expression of an endothelin receptor subtype B from human prostate that mediates contraction. *Molecular pharmacology*. 1995;47(4):730-7.
16. Moriyama N, Kurimoto S, Miyata N, Yamaura H, Yamazaki R, Sudoh K, et al. Decreased contractile effect of endothelin-1 on hyperplastic prostate. *General pharmacology*. 1996;27(6):1061-5.
17. Salamoussa A, Lau WA, Pennefather JN, Ventura S. The contractile effects of endothelins on the smooth muscle of the rat prostate gland. *European journal of pharmacology*. 2000;403(1-2):139-45.
18. Lau WA, Cox SL, Pennefather JN, Mitchelson FJ. Pharmacological characterization of endothelin receptor subtypes in the guinea-pig prostate gland. *British journal of pharmacology*. 1999;127(5):1091-8.
19. Gao QQ, Chen H, Chen Y, Xu ZP, Zhu LL, Yu W, et al. [Effects of the Rho-kinase inhibitor fasudil on the invasion, migration, and apoptosis of human prostate cancer PC3 and DU145 cells]. *Zhonghua nan ke xue*

- = National journal of andrology. 2016;22(6):483-90.
20. von Euler US. On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). The Journal of physiology. 1936;88(2):213-34.
 21. Mori F, Oda N, Sakuragi M, Sakakibara F, Kiniwa M, Miyoshi K. New histopathological experimental model for benign prostatic hyperplasia: stromal hyperplasia in rats. J Urol. 2009;181(2):890-8.
 22. Ohya S, Niwa S, Kojima Y, Sasaki S, Sakuragi M, Kohri K, et al. Intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel, $KCa3.1$, as a novel therapeutic target for benign prostatic hyperplasia. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2011;338(2):528-36.



Erektile Disfonksiyonda Hedefe Yönelik Tedaviler

Dr. Bahadır ŞAHİN ve
Dr. Haydar Kâmil ÇAM

Erektile disfonksiyon cinsel ilişki için yeterli düzeyde sertliğe ulaşamama veya sertliği sürdürmemeye durumu olarak tanımlanabilir. Erektile disfonksiyonun görülme sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmektedir (1). Bununla birlikte yetişkin erkeklerin yaklaşık %20-30'unun hayatlarının bir döneminde en az bir kez cinsel işlev bozukluğu yaşadıkları tahmin edilmektedir (1,2). Bir halk sağlığı sorunu olarak ED'nin 1995 yılında dünya genelinde 152 milyon erkeği etkilediği ve bu sayının 2025 yılında 322 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (3). Dolayısıyla ED, ilaç endüstrisi açısından da üzerinde en çok çalışılan sağlık sorunlarından biridir.

Esasen penil kavernöz düz kasları ilgilendiren ereksiyon fizyolojisinin moleküler düzeyde açıklığa kavuşması bu alanda hedefe yönelik tedavilerin gündeme gelmesine yol açmıştır. Hatta bu tedavilerin genel damar yapısına ve alt ürener sistem üzerine olumlu etkileri de giderek artan bir kapsamda gündeme gelmektedir. Nitekim fosfodiesteraz 5 (FDE5) inhibitörlerinin erektile disfonksiyon tedavisinde kullanılmaya başlaması ile bu hasta grubunun tedavisinde devrimsel değişiklikler yaşanmıştır. Bununla birlikte FDE5 inhibitörlerinin özellikle vasküler sebeplere bağlı gelişen ED olguları ile sinir koruyucu olmayan radikal prostatektomi operasyonlarından sonraki etkinliklerinin düşük olması (4-6), ED tedavisinde yeni moleküler hedeflerin bulunmasını ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesini zorunlu hale getirmektedir.

ED tedavisinde günümüzde birinci basamakta hayat tarzı değişiklikleri, psikoterapi ve FDE5 inhibitörlerinin yer aldığı medikal tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bunların yanında vakum tedavileri, şok dalga tedavileri ve intrakavernozal enjeksiyon tedavileri kılavuzlarda ED tedavisinde kullanılabilecek seçenekler arasında yer almaktadır. Günümüzde tedavinin son

basamağında ise penil protez implantasyonu bulunmaktadır. Mevcut tedavi seçeneklerinin yanında çalışmalara konu olan gen ve hücre bazlı tedavileri de içeren pek çok moleküler hedefe yönelik tedavi erektile disfonksiyonda araştırma konusu olmaktadır.

Fosfodiesteraz 5 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri hücre içerisinde cGMP yıkımının gerçekleşmesi için gerekli enzim aktivitesini engelleyerek cGMP artışına neden olurlar. Bu sayede FDE5 inhibitörleri dolaylı olarak ereksiyonun sağlanması için gerekli korpus kavernozum düz kas gevşemesinin sinyal iletimini kolaylaştırmış olurlar. Bu ilaçlar ereksiyon oluşmasında uyarı iletiminde görevli nitrik oksit salgılanmasını indükleyen değil, cinsel uyarı varlığında nitrik oksit salgılanmasını kolaylaştıran moleküllerdir (7). Dolayısıyla FDE5 inhibitörlerinin etkilerini gösterebilmeleri için cinsel uyarı varlığı şarttır.

Erektile disfonksiyon tedavisinde ilk kullanılan molekül 1998 yılında ruhsatlanan sildenafildir (8). Sildenafil ED tedavisinde kullanılmaya başlanması bu hasta grubunun tedavisinde devrimsel değişikliklere yol açmıştır. Etki mekanizmaları aynı olsa da FDE5 inhibitörlerinin ED tedavisindeki olumlu sonuçları nedeni ile farklı farmakokinetik özelliklere sahip yeni FDE5 inhibitörü moleküller geliştirilmiştir. Moleküller arasında görülme sıklıkları değişmekle birlikte FDE5 inhibitörü kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, yüz kızarması, dispepsi, nazal konjesyon, baş dönmesi, sıcak basması ve görme bozukluklarıdır. Ayrıca FDE5 inhibitörlerinin nitrat kullanılan hastalarda kullanılması kontraendikedir.

Erektile disfonksiyon tedavisinde ilk ruhsatlanan FDE5 inhibitörü olan sildenafilin 25, 50 ve 100mg olmak üzere üç kullanım dozu bulunmaktadır ve ED tedavisi için önerilen başlangıç dozu 50mg'dır. Doza bağlı ilaç etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 24 haftalık kullanım sonrasında 25,50 ve 100mg dozları için ereksiyonda iyileşme oranları sırası ile %56, %77 ve %84 olarak izlenmiştir (8). Doz ayarlamasının hastanın klinik cevabı ve yan etki profilinine göre yapılması önerilmektedir (8).

Tedavide kullanılmaya başlanan en eski FDE5 inhibitörü olması nedeni ile silde-

nafilin etkinliği üzerine çok fazla çalışma yapılmıştır. Yapılan bir meta-analizde sildenafil tedavisi alan erektile disfonksiyon hastalarında plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde başarılı cinsel ilişki gözlemlendiği gösterilmiştir (9). Değişik hasta grupları arasında yapılan çalışmalarda da benzer şekilde sildenafil ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Diyabet hastaları üzerinde yapılan randomize klinik bir çalışmaya göre 12 haftanın sonunda sildenafil alan hastaların %61'inde en az bir kere başarılı cinsel ilişki öyküsü izlenirken bu oran plasebo grubunda %22 olarak gözlenmiştir (10).

Benzer şekilde prostat kanserine bağlı prostatektomi ya da radyoterapi öyküsü olan hasta gruplarında da sildenafilin etkinliği gösterilmiştir (11). Bununla birlikte radikal prostatektomi sonrası özellikle sinir koruyucu cerrahi yapılan hasta grubunda sinir korunmayan gruba göre sildenafilin daha etkin olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca yapılan çalışmalarda sildenafilin ED şikâyeti olmayan ancak ED için risk faktörleri taşıyan ve uluslararası erektile fonksiyon endeksi (IIEF) 25'in altında olan hasta grubunda hayat kalitesi üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (13,14). Bununla birlikte ED için sildenafil tedavisi verilen hastaların duyu durumlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların tedaviden psikolojik ve duygusal açıdan da fayda gördükleri gösterilmiştir (15).

Sildenafilin yarılanma zamanı 3-5 saat arasındadır ve ilaç, alındıktan sonraki 30-60 dakikalar arasında maksimum etkinliğine ulaşır. Bu nedenle cinsel ilişkiden yaklaşık 1 saat önce alınması tavsiye edilmektedir. Özellikle yağlı yemeklerle ve dolu mide ile birlikte alındığında emiliminin gecikmesine bağlı ilaç etkinliğinde düşüş olacağı bilinmektedir. Uygun kullanım sonrasında ilacın 12 saate kadar etkinliğini sürdürebileceği gösterilmiştir (16).

Sildenafil ya da vardenafil gibi diğer PD5 inhibitörleri ile bire bir karşılaştırıldığı bir çalışma olmasa da 2003 yılında erektile disfonksiyon tedavisi için ruhsatlanan tadalafilin, yapılan çalışmalarda diğer moleküller gibi ED tedavisinde etkili olduğu ve diğer ilaçlardan daha uzun yarı ömüre sahip olduğu gösterilmiştir (17,18). Tadalafilin etkisi ilaç alındıktan 30 dakika sonra başlar ve yaklaşık olarak 2 saat sonra maksimum etkinlik düzeyine ulaşır. Yaklaşık 36 saate kadar etkinliği devam eden tadalafilin

günlük kullanım için 5mg ve talep halinde kullanım için 10 ve 20mg'lık formları bulunmaktadır. Başlangıç dozu olarak 10mg önerilmekte yan etki ve ilaç etkinlik profiline göre dozun 20mg'a çıkarılması önerilmektedir (19). Diğer FDE5 inhibitörlerinin aksine tadalafil etkinliğinin yemek alımı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (20).

Tadalafil tedavisinin değişik hasta popülasyonlarında diğer FDE5 inhibitörü ajanlara benzer şekilde diyabet hastaları gibi tedavi edilmesi zor gruplar dahil etkin olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (21).

Talep üzerine kullanılan 10 ve 20mg formlarının yanında tadalafilin günlük kullanım için ruhsatlandırılmış olan 2,5 ve 5mg formları bulunmaktadır. Günlük kullanım için başlangıç dozu 5mg olarak önerilmektedir (22). Günlük tadalafil kullanan hastalarda 12 hafta sonunda plaseboya göre anlamlı ölçüde klinik düzleme gözlemlendiği bildirilmiştir (23). Benzer şekilde günlük tadalafil 5mg tedavisi altında tedavi öncesi hiç başarılı cinsel girişimi bulunmayan hasta grubunda %46'lık başarılı cinsel ilişki girişimi bildirilmektedir (24).

Günlük tadalafil kullanımının ED dışında benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde de etkili olduğu saptanmış ve bu endikasyon için tadalafil ruhsatlandırılmıştır. Yapılan çalışmalarda tadalafil tedavisi ile maksimum işeme hızlarında ve semptom skorlarında anlamlı iyileşmeler olduğu saptanmıştır.

Tadalafil gibi 2003 yılında ruhsatlanarak ED tedavisinde kullanılmaya başlanan vardenafilin etkinliği ilacın alınmasından sonraki 30 dakika içinde başlamaktadır. Sildenafil benzer şekilde vardenafilin etkinliği de ağır yağlı yemek sonrası alındığında azalmaktadır. Vardenafilin 5,10 ve 20mg olmak üzere üç dozu bulunmaktadır. Başlangıç için önerilen doz 10mg olup hastanın tedavi yanıtı ve yan etki durumuna göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir (25).

Yapılan etkinlik çalışmalarında 12 haftalık tedavi sonunda genel ED popülasyonunda; vardenafil 5,10 ve 20mg kullanan bireyler arasında ereksiyonda düzleme oranları sırası ile %66, %76 ve %80 olarak gözlenmiştir (25). Diğer FDE5 inhibitörü moleküllere benzer şekilde diyabeti olan ve radikal prostatektomi öyküsü olan hastalar gibi tedavi edilmesi zor olan hasta

gruplarında da vardenafilin etkin bir tedavi seçeneği olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (26,27).

Avanafil 2013 yılında kullanıma giren ve en yüksek seçicilikte FDE5 inhibisyonu yapan moleküldür. Avanafilin diğer FDE5 inhibitörleri ile kıyaslandığında daha yüksek FDE5 seçiciliği olması yan etkilerin minimize edilmesini sağlamaktadır (28,29). Avanafilin 50, 100 ve 200mg dozları bulunmaktadır. Önerilen başlangıç dozu 100mg'dır ve cinsel ilişkiden 15-30 dakika önce kullanılması tavsiye edilmektedir (30,31). Yapılan etkinlik çalışmalarında avanafil 50,100 ve 200mg için başarılı cinsel ilişki oranları sırası ile %47, %58 ve %59 olarak saptanmıştır (30). Çalışmalarda ilacın ilişkiden 15 dakika önce alınması durumunda başarılı cinsel ilişki oranlarının artırılabilirliği gösterilmiştir (31).

Yeni nesil FDE5 inhibitörleri arasında yer alan udenafilin maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 1-1,5 saat ve yarılanma süresi 11-13 saattir. Diğer FDE5 inhibitörlerine benzer etkinlik ve yan etki verileri mevcuttur. Udenafilin etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analiz sonucunda IIEF skorlarında plaseboya oranla anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Aynı analizde udenafille bağlı görülen yan etkilerin hafif veya orta şiddette olduğu ve hiç ciddi bir yan etki görülmediği bildirilmektedir (32).

Ayrıca tadalafille benzer şekilde uzun etkili bir FDE5 inhibitörü olan udanafilin de günlük kullanımının 50 ve 75mg dozlarında plaseboya oranla IIEF skorlarında anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (33). Yakın zamanda udenafilin günlük kullanımının 1 yıllık takip sonunda etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu faz üç çalışması ile gösterilmiştir (34). Bunların dışında geliştirme aşamasında bulunan lorenafil ve mirodenafil gibi kısa etkili FDE5 inhibitörleri bulunmaktadır. Her iki molekül için de etkinlik çalışmaları diğer FDE5 inhibitörlerine benzer oranlarda etkinliğe sahip olduklarını göstermektedir (21).

Alfa Reseptör Antagonistleri

Bu grupta bulunan ilaçlardan fentolamin mesilat, korporal post sinaptik alfa 1 reseptörlerini inhibe edip düz kas gevşemesi yaparak ereksiyon oluşmasına katkıda bulunur (35). Yapılan klinik çalışmalarda

ED tedavisindeki etkinliğinin yaklaşık %40 olduğu gösterilmiştir (36).

Alfa antagonist sınıfında yer alan ilaçlardan yohimbin ED tedavisinde FDE5 inhibitörlerinin kullanıma girdiği döneme kadar dünya genelinde en fazla reçete edilen moleküller arasında yer almaktadır. Temel etkinliğini santral sinir sisteminde alfa 2 inhibisyonu yaparak göstermektedir (37). Yohimbin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde ilacın ereksiyon sağlanmasında plaseboya göre üstün olduğu saptanmıştır (38). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda yohimbin ile plasebo arasında başarılı cinsel ilişki oranları arasında fark görülmemektedir (39). Yohimbinin ED dışında gecikmiş orgazm ve ejakülasyon gibi orgazmik bozuklukların tedavisinde de etkili olabileceği gösterilmiştir (40).

Yohimbine bağlı yan etkiler oldukça nadir görülmeyle birlikte en sık hipertansiyon, taşikardi, anksiyete ve baş ağrısı görülmektedir. Yan etkilerinin oldukça az ve tolere edilebilir olmasına rağmen yapılan çalışmalarda tedavi etkinliğinin orta düzeyde olması nedeni ile ED tedavisinde sadece psikojenik ED vakalarında kullanım için uygun olabileceği bildirilmekte ve rutin kullanımı önerilmemektedir (21).

Dopaminerjik Agonistler

Apomorfın santral seviyede paraventricüler nükleusta D1 ve D2 reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayan psikojenik ED üzerinde etkili bir moleküldür (41). Apomorfın 2, 4 ve 6mg'lık formları bulunmaktadır ve ilaç maksimum plazma konsantrasyonuna alındıktan sonraki 50 dakika içinde varmakta, etkisi yaklaşık 2 saate kadar devam etmektedir. Apomorfın 4mg tedavisi altında genel ED popülasyonunda başarılı cinsel ilişki yüzdesi %50,6 olarak bildirilmektedir (42). İlacın en sık görülen yan etkileri; bulantı, baş dönmesi, uyku hali ve terlemedir. Apomorfın Avrupa'da 2001 yılında ED tedavisi için ruhsatlandırılmıştır ancak ilacın FDE5 inhibitörleri ile karşılaştırıldığında tedavideki başarı yüzdesinin düşük olması nedeni ile kullanımı oldukça sınırlıdır (21).

L-Arginin

Nitrik oksit sentezinde öncül molekül olarak görev alan L-argininin oral yolla

verilmesi ED tedavisinde denenmektedir. Yapılan plasebo kontrollü randomize bir klinik çalışmada; yüksek dozda 6 haftalık tedavi sonrasında tedavi grubunda cinsel ilişki %31 oranında gerçekleşirken plasebo grubunda bu oran %12 olarak bildirilmiştir (43). Yapılan daha yakın tarihli plasebo kontrollü çift kör randomize bir klinik çalışmada hafif veya orta düzeyde ED şikayeti olan hastalarda 6 aylık L-arginin tedavisi sonrası plasebo ile karşılaştırıldığında ortalama IIEF skorlarında belirgin artış olduğu bildirilmiştir (44). Yapılan çalışmalarda L-arginin tedavisi başarılı ve yan etki oranı oldukça düşük bir moleküler tedavi olarak görülse de daha çok hastanın dahil edildiği ve değişik hasta grupları üzerinde gerçekleştirilecek çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Melanin Reseptör Agonistleri

Santral sinir sistemi düzeyinde melanokortin (MC) reseptörlerinin uyarılması penil ereksiyonun başlaması ve sürdürülmesinde rol oynamaktadır. Beş tip melanokortin reseptörü bulunmaktadır ve bunların içinden ereksiyon oluşmasında en etkili olan alt tipin MC4R olduğu düşünülmektedir (45). Subkütan olarak kullanılan ve bir alfa melanosit uyarıcı hormon analogu olan melanotan II'nin psikojenik ED vakalarında proerektil etkilerinin olduğu gösterilmiştir (46). Ayrıca yapılan çalışmalarda bir MC reseptör agonisti olan PT141'in sildenafil ile kombine kullanımının tek başına sildenafil kullanımından üstün olduğu gösterilmiştir (47).

Bu grup ilaçlarla yapılan çalışmalarda etkinlikleri gösterilmiş olsa da başta sıcak basması ve mide bulantısı olmak üzere yan etki görülme sıklıklarının yüksek olması bu moleküllerin kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle ED tedavisinde ruhsatlanarak satılan bu guruba ait bir ilaç bulunmamaktadır.

RhoA – Rho ilişkili Kinaz Yolu

Yapılan araştırmalarda hücrede GTPase olarak görev yapan ve ras homolog gen ailesi üyesi olan RhoA ile Rho ilişkili kinazın düz kas kasılmasında kalsiyumdan bağımsız düzenleyici olarak görev yaptığı gösterilmiştir (48). Rho kinaz antagonizminin nitrik oksitten bağımsız olarak ereksiyon oluşmasında rol oynadığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (49). Ayrıca yapılan

çalışmalarda RhoA ve Rho ilişkili kinaz aktivitesinin diyabete bağlı gelişen ED olgularının patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (50). Benzer şekilde Vignozzi ve arkadaşlarının yürüttüğü bir hayvan deneyinde diyabet ilişkili hipogonadizme bağlı ED olgularında hipogonadizmin düzeltilmesi ile RhoA/Rho aktivitesinin normalizasyonu sonucunda erektil fonksiyonların sağlanabileceği gösterilmiştir (51). RhoA inhibitörlerinin kronik kullanımının vasküler ED gelişimini önleyici etkisi olabileceği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (52). Yapılan daha yeni bir başka hayvan deneyinde ise bilateral kavernoöz sinir hasarı sonrası Rho kinaz inhibisyonu sonucunda nitrik oksit(NO) sinyalinde artış ve dolayısıyla penil apoptoziste azalma olduğu gösterilmiştir (53). RhoA/Rho ilişkili kinaz inhibisyonunun erektil disfonksiyon tedavisi ve önlenmesinde etkili olmaya aday moleküler hedefler olduğu gösterilmiş olsa da bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri gerek angiogenezis gerekse nöromodülasyon yoluyla ED tedavisinde kullanılmaya aday moleküller arasında yer almaktadırlar. Günümüzde ED oluşumunda vasküler fonksiyonların ve vasküler yolla salgılanan başta NO gibi vazoaaktif maddelerin önemi bilinmektedir. Bu nedenle ED tedavisinde angiogenezis amacıyla büyüme faktörlerinin kullanımına yönelik deneyler yapılmaktadır. Bu amaçla kullanılan büyüme faktörlerinin başında gelen vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) diyabet modeli oluşturulmuş sıçanlarda intrakavernöz enjeksiyon ile verilmesinin intrakavernöz basınçta belirgin artışa neden olduğu ve diyabete bağlı ED'de iyileştirici etkisi olabileceği gösterilmiştir (54).

Yaşla birlikte korpus kavernozumda VEGF eksprese eden hücre sayısında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle erektil disfonksiyon patogenezinde VEGF'in önemli bir yeri olabileceği ve ED tedavisi ve önlenmesinde VEGF hedefli yöntemlerin önemli bir alternatif olabileceği düşünülmektedir (55). Ancak bu tedavinin sistemik inflamatuvar yan etkileri, belirgin doku ödemi yapması ve tümörögenезis gibi yan etkilerinin bulunması ED tedavisinde VEGF kullanımını sınırlamaktadır.

Bunun dışında temel fibroblast büyüme faktörü (56) ve angiopoietin-1 (57) gibi büyüme faktörlerinin de angiogenezis yoluyla ED tedavisindeki etkinliğini araştıran çalışmalar bulunsada bu alandaki çalışmaların büyük çoğunluğu VEGF üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunun dışında santral sinir sistemi hasarı modelinde yapılan hayvan deneylerinde beyin derive nörotropik faktörünün (BDNF), adeno-ilişkili virüs ile transferi sonrası penis üzerine önemli iyileştirici etkileri olduğu saptanmıştır (58). Ayrıca glial hücre kaynaklı nörotropin, persefin ve artemin gibi nörotropik faktörler de herpes simpleks vetörlüğünde ereksiyon oluşturulması için kullanılması denenmiştir (59). Benzer şekilde sonic hedgehog (SHH) ismi verilen, shwann hücrelerinden salgılanan ve peniste düz kas apoptozisini düzenlediği saptanan bir nörotropinin; santral sinir sistemi hasarı modelinde penis dokusunda azaldığı saptanmış ve bunun sonucunda penil düz kas apoptozisinin arttığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada santral sinir sistemi hasarı oluşturulduğu sırada SHH tedavisi başlanan deneklerde sinir hasarı kaynaklı penil düz kas apoptozisinde doza bağımlı olarak 3 kata kadar azalma olduğu gösterilmiştir (60).

Bir sitokin hormon olan eritropoietinin de hem santral sinir sistemi hasarı modelinde hayvan deneyi ile (61) hem de radikal prostatektomi yapılan hasta grubunda (62) erektil fonksiyon üzerine koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Büyüme faktörü tedavilerinin sonuçları ümit verici olsa da ileri derecede inflamatuvar yanıt oluşturabilme potansiyelleri, karsinojenезis riski, bu moleküllerin uzun dönem etkilerinin belirsiz olması, uygun molekül, uygun dozaj ve uygun kullanım şeklinin henüz bilinmiyor olması bu moleküller üzerinde daha çok çalışılma yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Gen Tedavileri

Genetik tedavilerin temeli doku onarımını sağlayan genlerin upregülasyonunu sağlayarak erektil fonksiyonun sağlanması ya da korunmasıdır. Erektile disfonksiyon tedavisinde genetik tedaviler üç hedef üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bunlar; niterjik-nöral sistem aktivasyonu, endotelial büyüme faktörlerinin salınımının artırılması ve düz kas iyon kanallarının modülasyonudur. Gen tedavilerinde kod aktarımı temelde çıplak

plazma DNA ve viral ya da organik virüs dışı vektörler yardımı ile gerçekleştirilebilir. Bu yöntemlerden plazma DNA'sı ile aktarımda genetik materyalin direkt olarak hücreye ulaştırılması mümkün olsa da bu şekilde hücreler arası kodun iletilme hızı düşüktür. Bununla birlikte viral vektörlerle genetik kod aktarımı uygulaması kolay ve hızlı bir yöntemdir. Viral vektörlerle hücreler arası genetik mateyal aktarımı hızlı olsa da artmış iltihabi cevap ve toksisite riski bu yöntemi kısıtlayan temel etmenlerdir. Lipozomal oluşumlar gibi virüs dışı organik vektörlerle de çıplak plazma DNA'sına benzer şekilde hücreler arası iletim hızı verimli değildir (49).

Nitrik oksit ereksiyon oluşmasındaki etkinliği düşünüldüğünde endojen NO salınımının sağlanması ve NO düzeyini artırmanın ereksiyon üzerinde büyük bir etkisinin olacağı açıktır. Arginin metabolizması sonucu ortaya çıkan NO güçlü bir vazodilatördür. Nitrik oksit sentezinde görevli enzim nitrik oksit sentetaz(NOS) olarak isimlendirilir ve günümüzde endotelial NOS(eNOS), nöronal NOS(nNOS) ve indüklenebilir NOS(iNOS) olmak üzere 3 çeşit NOS enzimi olduğu bilinmektedir. Hem eNOS hem de nNOS kalsiyum bağımsız çalışırlar ve penil ereksiyonda görevlidirler.

Adenovirüsün vektör olarak kullanıldığı hayvan deneylerinde hem yaşlı hem de diyabet modelindeki deneklerde kavernoza enjeksiyonla eNOS geni verildikten sonra penil dokuda eNOS transgen ekspresyonunda, cGMP düzeyinde ve tepe kavernoza basınçta artış olduğu gözlenmiştir (63,64). Ayrıca adenovirüs vektör aracılı eNOS gen transferi yapılan diyabet modelindeki deneklerde eş zamanlı sildenafil verilmesi ile her iki tedavinin tek başına verilmesine göre daha belirgin ereksiyon yanıtı alındığı bildirilmiştir (65). Bunun yanında adenovirüs aracılı nNOS gen transferi de yaşlı deney hayvanlarında başarılı ereksiyon yanıtı oluşturmuştur (66). Nöronal NOS ve eNOS dışında plazmid DNA aracılı iNOS transferinin de NOS aktivitesini arttırdığı ve penil hemodinami üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (67). Chancellor ve arkadaşlarının çalışmasında ise myoblast aracılı iNOS gen transferinin adenovirüs aracılı transfere göre daha üstün sonuçlar verdiği ortaya konulmuştur (68). Yapılan daha yeni bir çalışmada ise saRNA aracılı

iNOS upregülasyonunun erektil fonksiyon üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (69). Direkt olarak NOS enzim türlerinin indüklenmesinin yanında kavernoza ve dorsal penis sinirlerinde yaygın bulunan nNOS protein inhibitörü (PIN) de genetik tedavilerin hedef molekülleri arasında yer almaktadır. Bu alanda yaşlı denekler üzerinde yapılan bir hayvan deneyinde, sitomegalovirüs aracılı gen transferi ile PIN düzeylerinin düşürülmesi sonucunda intrakavernoza basınç değerlerinin genç deneklerde görülen değerlerin üzerine çıktığı gösterilmiştir (70). Bunlar dışında bir diğer hedef ise arginaz aktivitesidir. Anti arginaz aktivitesi ile kavernoza düz kasların NO bağımlı gevşemesi sağlanmaktadır. Arginaz aktivitesinin diyabetik hastalarda arttığı bilinmektedir. Gen transferi yoluyla arginaz aktivitesinin düşürülmesinin fareler üzerinde cGMP üretimini arttırdığı ve erektil fonksiyonlarda iyileşmeye neden olduğu Bivalacqua ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile gösterilmiştir (71). Anti arginaz aktivite dışında cGMP bağımlı protein kinaz 1 (72) ve süperoksit dismutazın da genetik aktarımının cGMP miktarını arttırdığı ve erektil hemodinami üzerinde olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır.

Ayrıca glial gücre kaynaklı nörotropik faktör(GDNF), neurturin ve BDNF gibi nörotroik faktörlerin genetik aktarımları yoluyla yaşlı, diyabetik ve merkezi sinir sistemi hasarı bulunan hayvan modellerinde erektil fonksiyonun korunması ve iyileştirilmesinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (49).

Genetik kod aktarımı yolu ile angiogenezin indüklemesi ve dolayısı ile erektil disfonksiyonun tedavisi de araştırma konusudur. Diyabetik, kastre ve hiperkolestrolemik hayvan modellerinde VEGF gen transferinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (73-75). Ayrıca hiperkolestrolemik hayvan modelinde intrakavernoza enjeksiyonla verilen adenovirüs aracılı VEGF ve angiopoietin-1'in kombine kullanımının bu tedavilerin ayrı ayrı verilmesinden üstün olduğu gösterilmiştir (76).

Potasyum (K+) kanallarının penil ereksiyon için gerekli hücresel hiperpolarizasyonda önemi bilinmektedir. Korporal düz kaslardaki K+ kanallarının aktivitesi ile bu kasların çeşitli nörotransmitterlere daha duyarlı hale geldikleri bilinmektedir. Dolayısıyla

kavernoza düz kaslarda K+ kanal aktivitesinin artırılarak ED tedavisinin gerçekleştirilmesi de genetik tedavi yöntemlerinden birisi olarak araştırma konusu olmuştur.

Çeşitli çalışmalarda K+ kanalı üretiminden sorumlu genetik kodun kavernoza enjeksiyonla aktarılması ile kavernoza sinir uyarımı sonrası intrakavernoza basınçlarda belirgin artış olduğu saptanmıştır (77-79). Potasyum kanalı gen transferi üzerine yapılan faz bir çalışmanın ön sonuçlarında; özellikle yüksek dozlarda hastaların IIEF skorlarında tedavi başlangıcına göre artış olduğu bildirilmiş ve ilaca bağlı yan etki izlenmemiştir (80).

Bunların dışında hücre için kalsiyum modülasyonu da ereksiyon sağlanması için önemlidir. Buradan hareketle yapılan bir çalışmada yaşlı deneklere intrakavernoza adenovirüs aracılı preproCGRP (kasitonin gen-ilişkili peptit) enjeksiyonu sonrasında kavernoza sinir uyarımı sonucunda artmış intrakavernoza basınçlar gözlenmiştir. Ayrıca yapılan daha yeni bir hayvan çalışmasında diyabet modelinde 4. haftadan sonra korporal CGRP düzeylerinde kontrol grubuna göre belirgin artış olduğu saptanmıştır (81).

Kök Hücre Tedavileri

Günümüzde her alanda olduğu gibi ED tedavisinde de kök hücre kullanımı araştırma konusu olmaktadır. Etik kaygılar nedeni ile fetal kök hücre kullanımı ile ilgili araştırmalar sınırlı olsa da kemik iliği veya yağ doku gibi çeşitli dokulardan elde edilen kök hücrelerin ED tedavisinde kullanımını araştıran çalışmalar mevcuttur (82,83).

Bu alanda özellikle yağ doku kaynaklı kök hücre enjeksiyonu hiperlipidemi ve tütün kullanımı gibi pek çok farklı araştırma modelinde çalışma konusu olmuştur (83,84). Yağ doku kaynaklı kök hücrelerin radikal prostatektomi sonrası ED hastaları üzerinde kullanıldığı bir faz 1 çalışmada altıncı ayın sonunda tedaviye bağlı belirgin bir yan etki gözlenmezken idrar kaçırması olmayan hasta grubundaki katılımcıların büyük çoğunluğunda (11 hastadan 8 tanesi) IIEF skorlarında belirgin artış gözlenmiştir (85). Bu alanda yapılan daha yeni bir hayvan çalışmasında diyabet modeli oluşturulan deneklerde adipoz doku kaynaklı kök hücrelerden elde edilen ekzomların (fonksiyonel proteinler, mRNA, mikroRNA ve tRNA türleri içeren mikrove-

ziküler salgılar) ED tedavisinde iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir (86).

Bu alandaki çalışmalar ümit vaat etse de kök hücre tedavisinin uzun dönem etkilerinin bilinmemesi, çoğu çalışmada kök hücrelerin uygulamadan birkaç hafta sonra etkinliklerini kayb ettiklerinin bildirilmesi, kök hücrelerin salgıladıkları sitokin ve kemokinlerle hücre sel farklılaşma yoluyla potansiyel karsinojen etkilerinin olabilmesi gibi nedenlerle bu tedavilerin rutin tedavide kullanılmaya başlaması için daha fazla temel bilim çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Doku Mühendisliği

Hasar görmüş organların yenisi ile değiştirilmesi günümüzde pek çok alanda araştırmaların konusu olmaktadır. Kollejen matrisler içine ekilen otolog kavernoza l düz kas ve endotel hücrelerinin korpus kavernoza dokusu oluşturabileceğini tavşan modelinde göstermişlerdir (87). Aynı çalışmada oluşturulan yeni korpus kavernoza dokusunun transplante edildiği deneklerde gerçek dokuya benzer fonksiyon gösterdiği ve bu tavşanların dişileri hamile bırakabildiği bildirilmiştir (87).

Bunun yanında kavenöz sinir hasarı modelinde schwann hücresi ile ekilmiş silikon tüp implantasyonu sonrası deneklerde sadece schwann hücre greftleri veya silikon tüple tedavi edilen gruplara göre daha yüksek oranda erektil cevap gözlenmiştir (88). Benzer şekilde bir uzun süreli SHH salınım platformu olarak görev yapan linear peptit amfil nonofiber implantasyonu sonrası bilateral kavernoza sinir hasarı yapılan deneklerde penil apoptozisin durduğu, sinir rejenerasyonunun izlendiği ve kontrol grubuna göre deneklerin %58'inde erektil iyileşme gözleendiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada peptit amfil nanofiberin emilebilir olması, aksonların gelişimleri sırasında yönelimleri için kılavuzluk etmesi ve proteinlerin uzun dönemli salınımını sağlama sı da bu tedavinin avantajları arasında gösterilmiştir (89).

Doku mühendisliği tunica albuginea üretimi için de kullanılabilir. Imbeault ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada doku mühendisliği yolu ile peyroni hastalığı modelinde sıçanlarda insan fibroblast tabakaları ve umbilikal ven endotel hücreleri kullanılarak eksize edilen plak dokusu yerine tunica albuginea ile benzer özellik-

leri olan endotelize tübül greft dokusu üretilmiştir (90).

Düşük Yoğunluklu Şok Dalga Tedavisi

Düşük yoğunluklu şok dalga tedavisinin (LI-SWT) temelde dokuda oluşturduğu mikrotravma neticesinde VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin salınımını uyarak anjiyenez oluşturduğu ve erektil fonksiyonda iyileşme oluşturduğu düşünülmektedir (94).

Bu tedavi yönteminin 10 yılı aşkın bir süredir araştırma sürecinde olmasının da etkisi ile tedavi etkinliğini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu alanda yapılan çoğu çalışma LI-SWT tedavisinin ED üzerinde kısa dönemde olumlu etkileri olduğunu bildirmektedir. Bununla birlikte LI-SWT tedavisinin değerlendirildiği az sayıdaki randomize klinik çalışmada elde edilen sonuçlar farklılık göstermektedir. Bu alanda en uzun takip süresine sahip randomize klinik çalışma olan Srini ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları 135 hastanın dahil edildiği çalışmanın sonuçlarına göre LI-SWT tedavisi bir yıllık takibin sonunda etkin bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmiştir (95). Buna karşılık daha yakın zamanda yayınlanan 126 ED hastasının dahil edildiği çift kör kontrollü bir randomize klinik çalışmada toplam 10 seans LI-SWT tedavisi sonrası IIEF skorlarındaki düzelme ve ereksiyon sertlik skalası bakımından tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık görülmediği bildirilmiştir (96). Ancak bu iki çalışmada dahil toplam 9 randomize klinik çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz sonucunda LI-SWT tedavisinin etkili bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir. Aynı analizde çalışmalarda kullanılan cihazın tedavi başarısında etkili olabileceği bildirilmiştir (94).

Intrakavernöz Enjeksiyonlar

Cinsel ilişkinin 5-15 dakika öncesinde ereksiyon oluşturmak için kullanılan enjeksiyon tedavileri; %70 ile %90 arasında değişen başarı ve %87 ile %93,5 arasında değişen tatmin oranlarına sahiptirler (95). Enjeksiyon tedavisinde değişik ajanlar tek başlarına veya kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

Bu amaçla en sık kullanılan molekülerden biri prostoglandin E1 (PGE1) olan alprostadildir. Tek başına veya kombinasyon tedavilerinde kullanılabilen alprostadilin

en sık görülen yan etkileri penil ağrı lokal hematoma, priapizm ve penil fibrozistir (96).

Spesifik olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörü olan papaverin ve bir alfa adrenejik reseptör antagonisti olan fentolamin de kombinasyon tedavilerinde yer almaktadırlar. Papaverinin penil ağrı yapma oranı alprostadile göre daha düşük olsa da daha yüksek oranlarda priapizm ve penil fibrozise neden olmaktadır (97).

Bunların dışında vazoaaktif intestinal peptit de enjeksiyon tedavisinde kullanılmıştır. Tek başına kullanımında yeterli başarı elde edilememiş olsa da fentolamin ile kombinasyon kullanımının tek başına kullanıma göre üstün sonuçlar verdiği gösterilmiştir ve bazı ülkelerde ED tedavisinde kullanım için onay almıştır (98).

Intraüretral/Topikal Alprostadil

Üretra içerisine MUSE (Medicated Urethral System for Erections) adı verilen bir cihaz yardımı ile alprostadil verilmesi ile hastaların %70'e yakınında cinsel ilişki için yeterli sertliğe ulaşıldığı bildirilmektedir (99). Tedavi için başlangıç dozu olarak daha düşük dozlarla benzer yan etki oranlarına sahip olan 500mcg önerilmektedir (100).

Intraüretral tedavinin en sık görülen yan etkisi lokal ağrıdır. Bunun yanında sersemlik ve hipotansiyon gibi sistemik yan etkiler de görülebilir. Penil fibrozis ve priapizm ise nadir görülür. Ayrıca uygulama yöntemine göre değişen oranlarda üriner enfeksiyonlara yol açabilir. Tedavi etkinliği intrakavernöz enjeksiyonla karşılaştırıldığında daha düşüktür (101) ve penis büzme halkaları ile birlikte kullanıldığında artmaktadır (102).

Alprostadilin ayrıca topikal formu da mevcuttur. Bu formula ilgili klinik veri sınırlı olsa da plasebo ile karşılaştırıldığında IIEF skorlarında artış bildirilmektedir. Penil eritem, yanma ve ağrı en sık görülen yan etkileridir. Sistemik yan etki nadirdir (103).

Diğer olası yeni ajanlar ve yöntemler

Multidrug Resistance Protein 4 cGMP molekülünün hücre zarından aktif transportunu sağlayan bir molekül olarak Multidrug Resistance Protein 4 (MRD-4) inhibisyonu tıpkı FDE5 inhibitörleri gibi ED tedavisinde hedefe yönelik bir tedavi alternatifini oluşturabilir. Nitekim deneysel rat modelinde MRD-4 inhibitörü olan MK-571

enjesiyonunun cGMP konsantrasyonlarını arttırdığı ve düz kas relaksasyonu sağladığı gösterilmiştir (104). Gelecekte klinik çalışmalar söz konusu olacaktır.

Nanoteknoloji

ED tedavisinde de nanoteknoloji gelecek vaat etmektedir. Tadalafil enakapsüle edilmiş parçacıkları ve diğer ajanların topikal kullanımı ile ilgili ön araştırmalar mevcuttur. (105). Öte yandan kavernoöz sinir hasarı onarımı açısından bu teknolojinin yeri olabileceğine dair ön veriler vardır.

Sonuç

Giderek artan bir prevalansa sahip ED tedavisinde, ereksiyon fizyolojisinin de daha iyi anlaşılmasına paralel, çok daha spesifik moleküler basamaklara yönelik ajanlar gündeme gelecektir. Hatta kişiye özel gen, kök hücre veya doku mühendisliği gibi çok daha özel tedavilerin olası olduğu görülmektedir. Bu açılardan ED ilaç endüstrisinin de ileri boyuttaki desteği ile hedefe yönelik ajanlar için çok önemli bir model teşkil etmektedir.

Kaynaklar

1. 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. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2000;163(2):460–3.
2. Lewis RW, Fugl Meyer KS, Bosch R, Fugl Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med*. Wiley Online Library; 2004;1(1):35–9.
3. Aytac IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int*. Wiley Online Library; 1999;84:50–6.
4. Virag R. Indications and early results of sildenafil (Viagra) in erectile dysfunction. URL. Elsevier; 1999;54(6):1073–7.
5. Wespes E, Rammal A, Garbar C. Sildenafil non-responders: haemodynamic and morphometric studies. *European Urology*. Elsevier; 2005;48(1):136–9.
6. Montorsi F, McCullough A. Efficacy of Sildenafil Citrate in Men with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review of Clinical Data. *J Sex Med*. Wiley Online Library; 2005;2(5):658–67.
7. Burnett AL. Phosphodiesterase 5 mechanisms and therapeutic applications. *The American journal of cardiology*. Elsevier; 2005;96(12):29–31.
8. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 1998;338(20):1397–404.
9. Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002 Jun;162(12):1349–60.
10. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD, for the Sildenafil Diabetes Study Group. Sildenafil for Treatment of Erectile Dysfunction in Men With Diabetes. *JAMA*. American Medical Association; 1999 Feb 3;281(5):421–6.
11. Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, et al. The use of treatments for erectile dysfunction among survivors of prostate carcinoma. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2002;95(11):2397–407.
12. Zippe CD, Kedia AW, Kedia K, Nelson DR, Agarwal A. Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with sildenafil citrate (Viagra). URL. Elsevier; 1998;52(6):963–6.
13. Bénard F, Carrier S, Lee JC, Talwar V, Defoy I. Men with mild erectile dysfunction benefit from sildenafil treatment. *J Sex Med*. Wiley Online Library; 2010;7(11):3725–35.
14. Shabsigh R, Kaufman J, Magee M, Creanga D, Russell D, Budhwani M. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of sildenafil citrate in men with unrecognized erectile dysfunction. URL. Elsevier; 2010;76(2):373–9.
15. Moncada I, Martínez Jabaloyas JM, Rodriguez Vela L, Gutiérrez PR, Giuliano F, Koskimaki J, et al. Emotional changes in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med*. Wiley Online Library; 2009;6(12):3469–77.
16. Moncada I, Jara J, Subirá D, Castaño I, Hernández C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *European Urology*. Elsevier; 2004;46(3):357–61.
17. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. URL. Elsevier; 2003;62(1):121–5.
18. Porst H. IC351 (tadalafil, Cialis): update on clinical experience. *Int J Impot Res*. 2002 Feb;14 Suppl 1:S57–64.
19. Ventimiglia E, Capogrosso P, Montorsi F, Salonia A. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. Expert opinion on drug safety. Taylor & Francis; 2016;15(2):141–52.
20. Fogue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. Wiley Online Library; 2006;61(3):280–8.
21. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. Wiley Online Library; 2013;10(1):130–71.
22. Hatzichristou D, d'Anzeo G, Porst H, Buvat J, Hennes C, Rossi A, et al. Tadalafil 5 mg once daily for the treatment of erectile dysfunction during a 6-month observational study (EDATE): impact of patient characteristics and comorbidities. *BMC urology*. BioMed Central; 2015;15(1):111.
23. Porst H, Gacci M, Büttner H, Hennes C, Boess F. Tadalafil Once Daily in Men with Erectile Dysfunction: An Integrated Analysis of Data Obtained from 1913 Patients from Six Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Studies. *European Urology*. Elsevier; 2014 Feb;65(2):455–64.
24. Shabsigh R, Seftel AD, Kim ED, Ni X, Burns PR. Efficacy and Safety of Once-Daily Tadalafil in Men with Erectile Dysfunction Who Reported

- No Successful Intercourse Attempts at Baseline. *J Sex Med.* Wiley Online Library; 2013;10(3):844–56.
25. Chung E, Brock GB. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. Expert opinion on pharmacotherapy. Taylor & Francis; 2011;12(8):1341–8.
 26. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes care.* Am Diabetes Assoc; 2003;26(3):777–83.
 27. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *The Journal of Urology.* Elsevier; 2003;170(4):1278–83.
 28. Wang R, Burnett AL, Heller WH, Omori K, Kotera J, Kikkawa K, et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med.* Wiley Online Library; 2012;9(8):2122–9.
 29. Kyle JA, Brown DA, Hill JK. Avanafil for Erectile Dysfunction. *Annals of Pharmacotherapy.* 2013;47(10):1312–20.
 30. Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, Hellstrom WJ, Bowden CH, DiDonato K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med.* Wiley Online Library; 2012;9(4):1122–33.
 31. Hellstrom WJ, Kaminetsky J, Belkoff LH, Goldstein I, Tursi JP, Uy J, et al. Efficacy of avanafil 15 minutes after dosing in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *The Journal of Urology.* Elsevier; 2015;194(2):485–92.
 32. Ding H, Du W, Wang H, Zhang L, Wang Z, Du C, et al. Efficacy and safety of udenafil for erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. URL. Elsevier; 2012;80(1):134–9.
 33. Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, Lee SW, et al. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Urology.* Elsevier; 2011;60(2):380–7.
 34. Moon KH, Kim SW, Moon DG, Kim JJ, Park NC, Lee SW, et al. A Phase 3 Study to Evaluate the 1-Year Efficacy and Safety of Udenafil 75 mg Once Daily in Patients With Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2016 Aug;13(8):1263–9.
 35. Juenemann K-P, Lue TF, Fournier GR, Tanagho EA. Hemodynamics of papaverine-and phentolamine-induced penile erection. *The Journal of Urology.* Elsevier; 1986;136(1):158–61.
 36. Goldstein I. Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* Nature Publishing Group; 2000;12(S1):S75.
 37. Giuliano F, Rampin O. Central noradrenergic control of penile erection. *Int J Impot Res.* Nature Publishing Group; 2000;12(S1):S13.
 38. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of Urology.* Elsevier; 1998;159(2):433–6.
 39. Teloken C, Rhoden EL, Sogari P, Dambros M, Souto CAV. Therapeutic effects of high dose yohimbine hydrochloride on organic erectile dysfunction. *The Journal of Urology.* Elsevier; 1998;159(1):122–4.
 40. Adeniyi AA, Brindley GS, Pryor JP, Ralph DJ. Yohimbine in the treatment of orgasmic dysfunction. *Asian journal of andrology.* Wiley Online Library; 2007;9(3):403–7.
 41. Lal S, Laryea E, Thavundayil JX, Nair NV, Negrete J, Ackman D, et al. Apomorphine-induced penile tumescence in impotent patients—preliminary findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* Elsevier; 1987;11(2):235–42.
 42. Heaton J. Apomorphine: an update of clinical trial results. *Int J Impot Res.* Nature Publishing Group; 2000;12(S4):S67.
 43. Chen J, Wollman Y, Chernichovsky T, Iaina A, Sofer M, Matzkin H. Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int.* Wiley Online Library; 1999;83(3):269–73.
 44. Ledda A, Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Schönlau F. Investigation of a complex plant extract for mild to moderate erectile dysfunction in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm study. *BJU Int.* Wiley Online Library; 2010;106(7):1030–3.
 45. Martin WJ, MacIntyre DE. Melanocortin receptors and erectile function. *European Urology.* Elsevier; 2004;45(6):706–13.
 46. Wessells H, Levine N, Hadley ME, Dorr R, Hruby V. Melanocortin receptor agonists, penile erection, and sexual motivation: human studies with Melanotan II. *Int J Impot Res.* Nature Publishing Group; 2000;12(S4):S74.
 47. Diamond LE, Earle DC, Garcia WD, Spana C. Co-administration of low doses of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, and sildenafil to men with erectile dysfunction results in an enhanced erectile response. URL. Elsevier; 2005;65(4):755–9.
 48. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *The Journal of physiology.* Wiley Online Library; 2000;522(2):177–85.
 49. Chung E, Brock GB. Emerging and Novel Therapeutic Approaches in the Treatment of Male Erectile Dysfunction. *Curr Urol Rep.* Current Science Inc; 2011 Sep 16;12(6):432–43.
 50. Jin L, Burnett AL. RhoA/Rho-kinase in erectile tissue: mechanisms of disease and therapeutic insights. *Clinical Science.* Portland Press Limited; 2006;110(2):153–65.
 51. Vignozzi L, Morelli A, Filippi S, Ambrosini S, Mancina R, Luconi M, et al. Testosterone regulates RhoA/Rho-kinase signaling in two distinct animal models of chemical diabetes.

- J Sex Med. Wiley Online Library; 2007;4(3):620–32.
52. Park K, Kim SW, Rhu KS, Paick JS. Chronic administration of an oral Rho kinase inhibitor prevents the development of vasculogenic erectile dysfunction in a rat model. *J Sex Med. Wiley Online Library*; 2006;3(6):996–1003.
 53. Hannan JL, Albersen M, Kutlu O, Gratzke C, Stief CG, Burnett AL, et al. Inhibition of Rho-kinase improves erectile function, increases nitric oxide signaling and decreases penile apoptosis in a rat model of cavernous nerve injury. *The Journal of Urology. Elsevier*; 2013;189(3):1155–61.
 54. Shirai M, Yamanaka M, Shiina H, Igawa M, Kawakami T, Ishii N, et al. Vascular endothelial growth factor restores erectile function through modulation of the insulin-like growth factor system and sex hormone receptors in diabetic rat. *Biochemical and biophysical research communications. Elsevier*; 2006;341(3):755–62.
 55. Tomada N, Tomada I, Cruz F, Vendeira P, Neves D. Characterization of VEGF and angiopoietins expression in human corpus cavernosum during aging. *J Sex Med. Wiley Online Library*; 2010;7(4pt1):1410–8.
 56. Dai Q, Silverstein AD, Davies MG, Hagen P-O, Donatucci CF, Annex BH. Systemic basic fibroblast growth factor induces favorable histological changes in the corpus cavernosum of hypercholesterolemic rabbits. *The Journal of Urology. Elsevier*; 2003;170(2):664–8.
 57. Ryu J-K, Shin H-Y, Song SU, Oh S-M, Piao S, Han J-Y, et al. Downregulation of angiogenic factors and their downstream target molecules affects the deterioration of erectile function in a rat model of hypercholesterolemia. *URL. Elsevier*; 2006;67(6):1329–34.
 58. Bakircioglu ME, Lin C-S, Fan P, Sievert K-D, Kan YW, Lue TF. The effect of adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor in an animal model of neurogenic impotence. *The Journal of Urology. Elsevier*; 2001;165(6):2103–9.
 59. Kato R, Wolfe D, Coyle CH, Huang S, Wechuck JB, Goins WF, et al. Herpes simplex virus vector-mediated delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor rescues erectile dysfunction following cavernous nerve injury. *Gene therapy. Nature Publishing Group*; 2007;14(18):1344–52.
 60. Podlasek CA, Meroz CL, Tang Y, McKenna KE, McVary KT. Regulation of cavernous nerve injury-induced apoptosis by sonic hedgehog. *Biology of Reproduction. Oxford University Press*; 2007;76(1):19–28.
 61. Allaf ME, Hoke A, Burnett AL. Erythropoietin promotes the recovery of erectile function following cavernous nerve injury. *The Journal of Urology. Elsevier*; 2005;174(5):2060–4.
 62. Burnett AL, Allaf ME, Bivalacqua TJ. Erythropoietin promotes erection recovery after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: A retrospective analysis. *J Sex Med. Wiley Online Library*; 2008;5(10):2392–8.
 63. Bivalacqua TJ, Champion HC, Mehta YS, Abdel-Mageed AB, Sikka SC, Ignarro LJ, et al. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the penis improves age-related erectile dysfunction in the rat. *Int J Impot Res. Nature Publishing Group*; 2000;12(S3):S8.
 64. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Adams D, McNAMARA DB, Abdel-Mageed AB, et al. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase partially restores nitric oxide synthesis and erectile function in streptozotocin diabetic rats. *The Journal of Urology. Elsevier*; 2003;169(5):1911–7.
 65. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Leungwattanakij S, Dabisch PA, McNamara DB, et al. Effect of combination endothelial nitric oxide synthase gene therapy and sildenafil on erectile function in diabetic rats. *Int J Impot Res. Nature Publishing Group*; 2004;16(1):21–9.
 66. Magee TR, Ferrini M, Garban HJ, Vernet D, Mitani K, Rajfer J, et al. Gene Therapy of Erectile Dysfunction in the Rat with Penile Neuronal Nitric Oxide Synthase1. *Biology of Reproduction. 2002 Jul 1*;67(1):20–8.
 67. Garban H, Marquez D, Magee T, Moody J, Rajavashisth T, Rodriguez JA, et al. Cloning of rat and human inducible penile nitric oxide synthase. Application for gene therapy of erectile dysfunction. *Biology of Reproduction. Oxford University Press*; 1997;56(4):954–63.
 68. Chancellor MB, Tirney S, Mattes CE, Tzeng E, Birder LA, Kanai AJ, et al. Nitric oxide synthase gene transfer for erectile dysfunction in a rat model. *BJU Int. Wiley Online Library*; 2003;91(7):691–6.
 69. Wang T, Li M, Yuan H, Zhan Y, Xu H, Wang S, et al. saRNA guided iNOS up-regulation improves erectile function of diabetic rats. *The Journal of Urology. 2013 Aug*;190(2):790–8.
 70. Magee TR, Kovanecz I, Davila HH, Ferrini MG, Cantini L, Vernet D, et al. Antisense and short hairpin RNA (shRNA) constructs targeting PIN (Protein Inhibitor of NOS) ameliorate aging-related erectile dysfunction in the rat. *J Sex Med. Wiley Online Library*; 2007;4(3):633–43.
 71. Bivalacqua TJ, Burnett AL, Hellstrom WJ, Champion HC. Overexpression of arginase in the aged mouse penis impairs erectile function and decreases eNOS activity: influence of in vivo gene therapy of anti-arginase. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. Am Physiological Soc*; 2007;292(3):H1340–51.
 72. Bivalacqua TJ, Kendirci M, Champion HC, Hellstrom WJ, Andersson KE, Hedlund P. Dysregulation of cGMP-dependent protein kinase 1 (PKG-1) impairs erectile function in diabetic rats: influence of in vivo gene therapy of PKG1 α . *BJU Int. Wiley Online Library*; 2007;99(6):1488–94.
 73. Gholami SS, Rogers R, Chang J, Ho H-C, Graziottin T, Lin C-S, et al. The effect of vascular endothelial growth factor and adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor on neurogenic and vasculogenic erectile dysfunction induced by hyperlipidemia. *The Journal of Urology. Elsevier*; 2003;169(4):1577–81.
 74. Rogers RS, Graziottin TM, Lin CS, Kan YW, Lue TF. Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res. Nature Publishing Group*; 2003;15(1):26–37.

75. Yamanaka M, Shirai M, Shiina H, Tanaka Y, Enokida H, Tsujimura A, et al. Vascular endothelial growth factor restores erectile function through inhibition of apoptosis in diabetic rat penile crura. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2005;173(1):318–23.
76. Ryu J-K, Cho C-H, Shin H-Y, Song SU, Oh S-M, Lee M, et al. Combined angiopoietin-1 and vascular endothelial growth factor gene transfer restores cavernous angiogenesis and erectile function in a rat model of hypercholesterolemia. *Molecular Therapy*. Nature Publishing Group; 2006;13(4):705–15.
77. Melman A, Zhao W, Davies KP, Bakal R, Christ GJ. The successful long-term treatment of age related erectile dysfunction with hSlo cDNA in rats in vivo. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2003;170(1):285–90.
78. Christ GJ, Rehman J, Day N, Salkoff L, Valcic M, Melman A, et al. Intracorporal injection of hSlo cDNA in rats produces physiologically relevant alterations in penile function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. Am Physiological Soc; 1998;275(2):H600–8.
79. Christ GJ, Day N, Santizo C, Sato Y, Zhao W, Sclafani T, et al. Intracorporal injection of hSlo cDNA restores erectile capacity in STZ-diabetic F-344 rats in vivo. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. Am Physiological Soc; 2004;287(4):H1544–53.
80. Melman A, Bar-Chama N, McCullough A, Davies K, Christ G. h Maxi-K gene transfer in males with erectile dysfunction: Results of the first human trial. *Human gene therapy*. Mary Ann Liebert, Inc. 2 Madison Avenue Larchmont, NY 10538 USA; 2006;17(12):1165–76.
81. El-Kamshoushi AAM, Abdallah WI, Helal SF, Azhary El NM, Hassan EM. A study of the early changes of the level of calcitonin gene-related Peptide and histopathology of penises of rats with experimentally induced type I diabetes mellitus by streptozocin. *Sex Med*. 2013 Aug;1(1):21–9.
82. Kendirci M, Trost L, Bakondi B, Whitney MJ, Hellstrom WJ, Spees JL. Transplantation of nonhematopoietic adult bone marrow stem/progenitor cells isolated by p75 nerve growth factor receptor into the penis rescues erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2010;184(4):1560–6.
83. Huang YC, Ning H, Shindel AW, Fandel TM, Lin G, Harraz AM, et al. The effect of intracavernous injection of adipose tissue-derived stem cells on hyperlipidemia-associated erectile dysfunction in a rat model. *J Sex Med*. Wiley Online Library; 2010;7(4pt1):1391–400.
84. Huang YC, Kuo Y-H, Huang Y-H, Chen C-S, Ho D-R, Shi C-S. The Effects of Adipose-Derived Stem Cells in a Rat Model of Tobacco-Associated Erectile Dysfunction. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156725.
85. Haahr MK, Jensen CH, Toyserkani NM, Andersen DC, Damkier P, Sørensen JA, et al. Safety and Potential Effect of a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. *EBioMedicine*. Elsevier; 2016 Mar 1;5:204–10.
86. Zhu LL, Huang X, Yu W, Chen H, Chen Y, Dai YT. Transplantation of adipose tissue-derived stem cell-derived exosomes ameliorates erectile function in diabetic rats. *Andrologia*. 2017 Oct.
87. Chen K-L, Eberli D, Yoo JJ, Atala A. Bioengineered corporal tissue for structural and functional restoration of the penis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Acad Sciences; 2010;107(8):3346–50.
88. May F, Weidner N, Matiasek K, Caspers C, Mrva T, Vroemen M, et al. Schwann cell seeded guidance tubes restore erectile function after ablation of cavernous nerves in rats. *The Journal of Urology*. Elsevier; 2004;172(1):374–7.
89. Angeloni NL, Bond CW, Tang Y, Harrington DA, Zhang S, Stupp SI, et al. Regeneration of the cavernous nerve by Sonic hedgehog using aligned peptide amphiphile nanofibers. *Biomaterials*. Elsevier; 2011;32(4):1091–101.
90. Imbeault A, Bernard G, Ouellet G, Bouhout S, Carrier S, Bolduc S. Surgical option for the correction of Peyronie's disease: An autologous tissue-engineered endothelialized graft. *J Sex Med*. Wiley Online Library; 2011;8(11):3227–35.
91. Man L, Li G. Low-Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy for Erectile Dysfunction: a Systematic Review and Meta-Analysis. URL. 2017 Sep.
92. Srinivas Reddy RK, Shultz T, Denes B. Low intensity extracorporeal shock-wave therapy for erectile dysfunction: a study in an Indian population. *Can J Urol*. 2015;22(1):7614–22.
93. Fojecki GL, Tiessen S, Ooster PJS. Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction—A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Sex Med*. 2017;14(1):106–12.
94. Patel N, Hsieh TM. Urologic/Clinical Treatment of Erectile Dysfunction. In: Lipshultz LI, Pastuszak AW, Goldstein AT, Giraldi A, Perelman MA, editors. *Management of Sexual Dysfunction in Men and Women: An Interdisciplinary Approach*. New York, NY: Springer New York; 2016. pp. 53–63. (Management of Sexual Dysfunction in Men and Women: An Interdisciplinary Approach).
95. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 1996;334(14):873–7.
96. Dinsmore WW, Wyllie MG. Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. *BJU Int*. Wiley Online Library; 2008;102(8):933–7.
97. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 1997;336(1):1–7.
98. Costa P, Potempa A-J. Intraurethral Alprostadil for erectile dysfunction. *Drugs*. Springer; 2012;72(17):2243–54.
99. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious,



better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. URL. Elsevier; 2000;55(1):109–13.

100.Padma-Nathan H, Yeager JL. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. URL. Elsevier; 2006;68(2):386–91.

101.Boydens C1, Pauwels B1, Vanden Daele L, Van de Voorde J. Inhibition of Cyclic GMP Export by Multidrug Resistance Protein 4: A New Strategy to Treat Erectile Dysfunction? J Sex Med. 2017 Apr;14(4):502-509.

102.Jayasimha S. Nanotechnology in Urology. Indian J Urol. 2017 Jan-Mar;33(1):13-18.

Hedefe Yönelik Taş Hastalıkları Tedavisi

Dr. Tarık Emre ŞENER,
Dr. Çağrı Akın ŞEKERCİ,
Dr. Yilören TANIDIR

Günümüzde hedefe yönelik tedaviler gerek ürolojide gerekse tıbbın birçok başka dalında hızlanarak artmakta ve kullanıma girmektedir. Özellikle üroonkoloji alanında birçok molekül şu an uygulamada yerlerini almışlardır. Benzer şekilde üriner sistem taş hastalığında da moleküllerin kullanıma girmesi beklenmektedir. Ancak hedefe yönelik tedavi denince kanser hücrelerindeki büyümeleri, bölünmelerini ve yayılmalarını sağlayan değişiklikleri hedef alan bir kanser tedavisi akla gelmektedir. Bu tedavide etkinliğini çoğunlukla ya bir geni ya da o genin ürünü olan bir protein veya bir reseptörünü etkileyerek hedeflediği sonuca ulaşır. Ne yazık ki günümüzde üriner sistem taş hastalığında bu şekilde bir tedavi halen tam olarak kullanıma girmemiştir. Taş hastalığında güncel uygulama halen metabolik değerlendirme yaparak nüks açısından etkin olan patolojinin ne olduğunu bulmak ve tedavileri bu bozukluğu düzeltmek veya kontrol altına almak yoluyla gerçekleştirilmektedir. Avrupa Üroloji Derneği' nin ve Amerikan Üroloji Derneği' nin kılavuzları bu konuda yol göstericidir.

Üriner sistem taşları, böbrek fonksiyon bozukluğu ve böbrek yetmezliğine sebep olabilen önemli bir ürolojik hastalıktır. Erişkinlerde taş hastalığı görülme sıklığı Avrupa'da %5-9, Amerika'da %13-15 oranlarındadır (1, 2). "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES) verilerine göre de taş hastalığı prevalansı yıllar geçtikçe artmaktadır (3, 4). Ülkemizde ise bu konu ile ilgili son yapılan epidemiyolojik çalışmada 2008 yılındadır ve üriner sistem taş hastalığının o dönemdeki yıllık insidansı %1,7 olarak rapor edilmiştir (5). Eski epidemiyolojik çalışmalar, taş hastalığının erkeklerde daha sık görüldüğünü gösterse de günümüzde cinsiyetler arası prevalans farkı azalmaktadır. Taş hastalığına sebep olduğu bilinen en önemli etkenlerden biri olan obezite ise kadınlarda erkeklerle

oranla daha sık karşılaşılmaktadır (6). Taş hastalığı geçiren kişilerin en az %50'sinde 10 yıl içerisinde yeniden taş oluşumu gözlenmektedir (4). Üriner sistem taşları, sık görüldükleri ve tekrarlama özelliğine sahip oldukları için tedavideki esas amaç hastaların taşsız hale getirilmesi ve yeniden taş oluşumunun engellenmesidir. Hastalarda taş rekürrensini engellenmesinin de en iyi yolu hastaların cerrahi yöntemlerle taşsız hale getirildikten sonra uygun metabolik değerlendirme ve tedaviyi almalarıdır (7).

Taş hastalıklarının sistemik metabolik hastalıklarla ilişkisi kanıtlanmış olsa da bu bağlantının benzer patofizyolojilerden dolayı bu hastalıkların eş zamanlı görülmesine sebep olduğu mu yoksa taş hastalığının bu metabolik hastalıklardan dolayı mı olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Ancak net olan bir şey vardır ki obezite, hipertansiyon ve diabetes mellitus hastalarında taş hastalığı daha sık görülmektedir (8-10). Bu nedenle özellikle belirli bir diyet rejimine uyulması ve hayat tarzı değişiklikleri taş oluşumunun önlenmesinde önemli bir role sahiptir.

Hedefe yönelik tedavilerin üroonkolojide kullanımı son derece özgüldür. Genellikle bu tedavilerden bahsedildiğinde hedefte bir gen veya o genin ürünü olan bir protein veya bir reseptör söz konusudur. Ne yazık ki günümüzde üriner sistem taş hastalığı için henüz bu kadar hassas bir tedavi mevcut değildir. Günümüz için metabolik değerlendirme halen taş oluşumunun önlenmesinde önemini korumaktadır ve eşlik eden patolojik durumların saptanarak tedavi edilmesinde en önemli yardımcımızdır.

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzları

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre taş hastaları, taş tedavisi sağlandıktan sonra yüksek ve düşük olmak üzere risk gruplarına ayrılmalıdır. Bu ayırım sonrasında sadece yüksek riskli taş hastaları metabolik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Bu değerlendirme hastaların taşsız hale getirilmesini takiben 20 gün geçtikten sonra hastaların normal günlük yaşam tarzlarını sürdürerek ve rutin beslenme alışkanlıklarını değiştirmeksizin yapılmalıdır. Takip sürecinde nüksün engellenmesi için medikal tedavi alan hastalarda tedavinin 8-12 hafta sonrasında ek değerlendirme yapılmalıdır. Bu sayede ilaç tedavisinin etkinliği değerlendirilebilir ve gerekirse doz ayarlanması yapılabilir. 24 saatlik idrar incelemeleriyle

değerleri normale ulaşmış hastaların 12 ayda bir yeniden değerlendirmeye tabi tutulmaları önerilir (11).

Bu değerlendirmede en önemli faktör taş analizidir. Çeşitli taş tipleri;

Kalsiyum oksalat,
Kalsiyum fosfat,
Ürik asit,
Amonyum urat,
Struvit (Enfeksiyon taşları),
Sistin,
Ksantin,
2, 8- Dihidroksiadenin,
İlaça bağlı,

Bilinmeyen kompozisyonu olan taşlar şeklinde sıralanabilir.

Değerlendirmede 2 kez art arda yapılmış 24 saatlik idrar incelemesi önemlidir. 24 saatlik idrarda pH, kreatinin, kalsiyum, oksalat, ürik asit, sitrat, magnezyum, inorganik fosfat, amonyum, sistin ölçümleri yapılmalıdır. Ayrıca kanda kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, ürik asit, klor, fosfat ve kan gazı analizleri yapılmalıdır. Bu incelemelere göre özgül tedaviler önerilebileceği gibi genel bazı önleyici metotlar da bulunmaktadır.

Sıvı tüketiminin günlük 2,5-3 litre arasında, günlük 2-2,5 litre diürez sağlayacak kadar periyodik olarak nötral pH'ya sahip içeceklerle sağlanması gerekmektedir. Ayrıca dengeli, zengin lif içeriği olan ve bol sebze içeren bir diyetle uyulması, günlük 1-1,2 gr kalsiyum tüketiminin sağlanması, günlük tuz tüketiminin 4-5 gr ve günlük hayvansal protein tüketiminin 0,8-1 gr/kg olacak şekilde kısıtlanması önerilir. Normal vücut kitle indeksinin korunması, yeterli fiziksel aktivitenin uygulanması ve fazla sıvı kaybının önlenmesi de önemli önleyici hayat tarzı değişiklikleridir.

Taş analizi bilinen hastalarda da farmakolojik ajanlar taş hastalığının önlenmesinde sıklıkla önerilmektedir;

Kalsiyum oksalat taşlarında alkalın sitrat, allopürinol, kalsiyum, febuksostat, magnezyum, sodyum bikarbonat, piridoksin, tiazid diüretikleri,

Ürik asit taşlarında alkalın sitrat, allopürinol, febuksostat, sodyum bikarbonat,

Sistin taşlarında alkalın sitrat, kaptopril, sodyum bikarbonat, tiopronin,

Kalsiyum fosfat taşlarında L-metionin, tiazid diüretikleri,

Amonyum urat taşlarında allopürinol, L-metionin,

2,8-Dihidroksiadenin taşlarında allopürinol tedavileri laboratuvar testleri sonuçlarına göre uygun hastalarda kullanılan farmakolojik ajanlardır.

Matriks taşlarının nadir görülmesi nedeniyle nüks önleyici koruyucu bir öneri algoritması oluşturulamamıştır.

Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzları

Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarında taş hastalarının metabolik değerlendirmesine yaklaşık maddeler halinde verilmiştir (12).

1. Böbrek ya da üreter taşı saptanmış olan hastalarda tarama yöntem olarak detaylı tıbbi ve diyet hikayesi alınmalı, serum biyokimyasal incelemeler ve idrar testleri yapılmalıdır.

Özellikle taş analizi ve risk faktörleri de göz önünde bulundurularak kalsiyum, sodyum tüketiminin, hayvansal protein ve günlük sıvı tüketiminin sorgulanması, taş oluşumuna sebep olabilecek ilaç kullanımının bilinmesi önemlidir. Serumun biyokimyasal incelemelerinde elektrolitler, kalsiyum, kreatinin ve ürik asit değerlerinin bilinmesi, idrar pH'sının ölçülmesi ve taş tipi için patognomonik olabilecek kristallerin belirlenmesi önemlidir.

2. Serum paratiroid hormon seviyesi, primer hiperparatiroidizm şüphesi olan hastalarda bakılmalıdır.

3. Eğer taş elde edilebilirse, taş analizi en azından 1 kez yapılmalıdır.

4. Taşı olan hastalarda taş yükü hesaplanmalıdır.

5. Taş nüksü açısından yüksek riskli hastalarda ek metabolik değerlendirme yapılmalıdır.

24 saatlik idrar testleri ile hem nüks ihtimalinin hesaplanabilmesi hem de farmakolojik tedavilerin başarısının takip edilebilmesi açısından önemlidir.

6. Metabolik değerlendirme için hastaların rutin diyetinde değişiklik yapılmaksızın bir veya 2 kez 24 saatlik idrar toplanması ve bu materyalde hacim, pH, kalsiyum,

oksalat, ürik asit, sitrat, sodyum, potasyum ve kreatinin değerlerinin saptanması gerekmektedir.

7. Tüm taş hastalarının günlük 2,5 litre idrar çıkışını sağlayacak kadar sıvı tüketmeleri gerekmektedir.

8. Kalsiyum taşı olan ve hiperkalsiüri olan hastaların sodyum tüketimini azaltması ve günlük kalsiyum alımını 1-1,2 gr olarak kısıtlaması gerekmektedir.

9. Kalsiyum oksalat taşı olan ve hiperoksalüri olan hastalarda oksalattan zengin yiyeceklerin kısıtlanması ve normal kalsiyum tüketiminin sağlanması gerekmektedir.

10. Kalsiyum taşı olan ve hipositratüri olan hastaların sebze ve meyve tüketimini arttırmaları ve hayvansal protein tüketimini kısıtlamaları gerekmektedir.

11. Ürik asit taşı olan ve hiperürikozüri olan hastaların hayvansal protein tüketimini kısıtlamaları gerekmektedir.

12. Sistin taşı olan hastaların sodyum ve protein alımı kısıtlaması gerekmektedir.

13. Hiperkalsiüri olan ve tekrarlayan kalsiyum taşı olan hastalara tiazid diüretikleri önerilmelidir.

14. Tekrarlayan kalsiyum taşı olan ve hipositratüri olan hastalara potasyum sitrat tedavisi önerilmelidir.

15. Tekrarlayan kalsiyum taşı olan, hiperürikozüri olan ve normokalsiüri olan hastalara allopürinol tedavisi önerilmelidir.

16. Tekrarlayan kalsiyum taşı olan ve başka metabolik anormallik saptanmayan hastalara tiazid diüretikleri ve/veya potasyum sitrat tedavisi önerilmelidir.

17. Ürik asit taşı veya sistin taşı olan hastalara idrar pH'sının artırılması için potasyum sitrat tedavisi önerilmelidir.

18. Ürik asit taşı olan hastalara ilk tedavi olarak allopürinol önerilmemelidir.

19. İdrar alkalizasyonuna ve diyet değişikliklerine cevap vermeyen sistin taşı olan hastalara alfa-merkaptopropionil glisin (tiopronin) önerilmelidir.

20. Tekrarlayan ya da rezidüel struvit taşı olan hastalara, cerrahi tedaviler önerilemiyorsa, asetohidroksamik asit önerilebilir.

21. Farmakolojik tedavinin 6. ayında 24 saatlik idrar testleri tekrarlanarak tedaviye

alınan cevap değerlendirilmelidir ve takiben senelik olarak 24 saatlik idrar analizi tekrarlanarak metabolik cevap ve hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmelidir.

22. Hastaların periyodik olarak tedavinin olası yan etkileri açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

23. Metabolik tedaviye cevapsız hastalarda taş analizi tekrar edilmelidir.

24. Hastaların periyodik olarak direk grafi, ultrasonografi ve düşük doz abdominal BT ile taş nüksü açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Literatürden çalışmalar

Letendre ve ark. artan taş prevalansı karşısında metabolik değerlendirme ile endo-ürologların temel kan ve idrar tetkikleri ile nüksün önlenmesini sağlayabileceklerini bildirmişlerdir (13). İlk defa taşı olan hastalarda, tekrarlayan taşı olan hastalarla benzer metabolik bozukluk olmak ihtimali bulunmaktadır. Erken dönemde nüks düşük olsa da 10 yıl içerisinde %50 oranında tekrarlama görülmektedir. Çünkü idiopatik kalsiyum taşı olan hastaların %60'ında hiperkalsiüri bulunmaktadır (14). Tabii özellikle birden çok sayıda taşla bağlı olay geçiren hastalarda etiyolojik inceleme ile nükslerin azaltılması gerekmektedir.

Letendre ve ark. bu makalelerinde metabolik değerlendirmeyi 2 ana başlıkta incelemiştir; Kısıtlı ve Geniş. Kısıtlı incelemede taş analizinin yanı sıra kan testinde kreatinin, BUN, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, ürik asit, karbon dioksit; 24 saatlik idrar testinde hacim, kreatinin, kalsiyum, sodyum, oksalat, sitrat ve ürik asit; spot idrar testinde pH, kültür ve kristalüri bakılmalıdır. Geniş incelemede ise kısıtlı incelemeye ek olarak serumun biyokimyasal değerlendirmesinde glukoz, magnezyum, bikarbonat, protein ile paratiroid hormon seviyesi; 24 saatlik idrarda potasyum, fosfor, klor, magnezyum, amonyum, üre ve sistin; spot idrarda idrar dansitesi bakılmalıdır (13). Bu incelemeler sonucunda şu sonuçlara varılabilir;

Kan testleri:

Kreatinin: yüksek değerler böbrek yetmezliği düşündürmelidir.

Kalsiyum: hiperkalsemi sık görülmez ancak hiperparatiroidizm, sarkoidoz, artmış kalsi-

yum veya D vitamini alımı, kemik metastazı, Paget hastalığı düşündürülebilir.

Ürik asit: yüksek değerler obez hastalarda sık görülür. Gut hastalığı ile ilişkili olabilir. Gut olmaksızın yüksek ürik asit değerleri ürik asit taşları için risk faktörüdür ve metabolik sendrom ile ilişkili olabilir.

Glukoz: taş hastalığı ile birlikte olan hiperglisemi genellikle metabolik sendromun bir parçasıdır. Ayrıca hiperürisemi ve ürik asit taşları ile birlikte sık görülür.

Fosfat: hiperkalsemi ile birlikte görülmesi hiperparatiroidi düşündürülebilir. Normokalsemi ve hipofosfatemi birlikteliği de kalsiyum fosfat taşlarında görülür ve proksimal tübülopati düşündürülebilir.

24 saatlik idrar testleri:

Kreatinin: kreatinin üretimi ve ekskresyonu sabit olduğundan dolayı, 24 saatlik idrarda bakılan kreatinin değeri idrar kolleksiyonunun doğru yapılabildiğini göstermektedir (kadınlarda 9-15 mmol/L, erkeklerde 13-18 mmol/L).

İdrar hacmi: idrar hacmi günlük 2-2.5 litrenin altında olan hastalar taş oluşumu açısından risk altındadır.

Kalsiyum: hiperkalsiüri (>0.1 mmol/kg/gün) taş oluşumu için major risk faktörüdür. Normokalsemi ile birlikte görülen hiperkalsiüri, kalsiyum taşı olan hastaların %30-60'ında görülmektedir ve idiyopatik olabileceği gibi yüksek kalsiyum veya D vitamini alımına, proteinden zengin diyet uygulanmasına, steroid kullanımına bağlı olabilir. Kalsiyumdan fakir diyet uygulayanlarda başka bir sebeple açıklanamayan hiperkalsiüri olması osteoporoz açısından uyarıcıdır.

Sodyum: Diüretik tedavisi almaksızın saptanan hipernatriüri (>150-200 mmol/gün) diyetle alınan sodyum miktarının fazla olmasına (>9 gr/gün) bağlıdır ve sodyumla birlikte kalsiyumun da tübüler hücrelerden ekskresyonuna sebep olarak hiperkalsiüriye neden olur. Bu durumda diyet modifikasyonu yapılmalıdır.

Üre: 24 saatlik idrarda 5,5 mmol/kg/gün'den fazla üre atılımı, günlük 1 gr/kg'dan daha fazla protein tüketildiğini gösterir ve tüm taş tiplerinin oluşumu için risk faktörüdür. [(idrarda üre (mmol/gün) x 0.21) / ağırlık (kg) = günlük protein alımı (gr/kg/gün)]

Ürik asit: hiperürikozüri (Erkeklerde >4,8 mmol/gün, kadınlarda >4,2 mmol/gün) genellikle artmış protein tüketimine, tip 2 diabetes mellitusa bağlıdır.

Oksalat: oksalüri 0,3 mmol/L'yi geçtiğinde taş oluşum riski artmaktadır ve hiperoksalüri genellikle C vitamini ya da oksalattan zengin yiyecek (kola, fındık, bitter çikolata, ıspanak vb.) tüketimine bağlıdır. Majör hiperoksalüri (>1 mmol/gün), genellikle primer hiperoksalüride ya da malabsorpsiyon hastalıklarında kalsiyumun emiliminin azalmasına bağlı artan oksalat emilimine bağlıdır.

Sitrat: önemli bir taş oluşum inhibitörü olan sitratın azalmış atılımı (<1,5 mmol/gün) taş oluşum riskini arttırmaktadır. Özellikle sitrat/kalsiyum oranının <0,3 olması kalsiyum taşlarının oluşum riskini arttırmaktadır. Hipositratüri genellikle idiyopatik olmakla beraber diare, yüksek protein tüketimi, metabolik asidoz ve diüretikler veya karbonik anhidraz inhibitörleri gibi ilaçların alınmasına bağlı gelişmektedir.

Fosfor ve magnezyum: kan ve idrarda görülen elektrolit anormallikleri genellikle tübüler bozukluklarda görülür ve bir nefrolog tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Spot idrar testleri:

pH: <5,5 olması ürik asit taşlarının ana oluşum nedenidir. >6.5 olması genellikle kalsiyum fosfat taşlarına sebep olmaktadır. >7 olan değerlerde üreaz üreten organizmaların varlığı araştırılmalıdır.

İdrar dansitesi: sabah çalışılan idrar testinde >1020 olması gece boyunca idrarda hiperkonsantrasyon olduğunu gösterir.

İdrar kültürü: üreaz üreten organizmaların varlığında struvit taşı oluşum riski artmıştır.

Kristalüri: aktif litogenetik süreci göstermek için önemlidir ancak klinik uygulamada genellikle yanlış pozitiflikler saptanır.

Haymann ve ark. da 2014 yılında yayınladıkları güncellemede benzer risk faktörlerinin belirlenmesi, taş analizi ve takiben yapılacak kan ve 24 saatlik idrar testleri sonucunda taş hastalıklarının önlenileceğini bildirmişlerdir (15). Bu çalışmaya göre de Fransız Üroloji Derneği (AFU) Taş Hastalıkları Komitesi, genel önleyici yöntemlerin başında günlük en az 2 litre

idrara çıkışını sağlayacak kadar sıvı tüketimi, analizlere göre uygulanacak uygun diyeti takiben farmakolojik tedavilerin kullanımı önermektedir. Tüm taş hastalarının periyodik olarak kontrol altında olması gerekliliği farmakolojik tedavi altındaki hastalarda çok daha önemlidir çünkü bu tedavileri alan hastalarda diyet modifikasyonlarına kıyasla daha yüksek olasılıkla metabolik değerlerde değişiklikler olur ve eğer bu değişiklikler fark edilmez ve patolojik duruma gelirse farklı tipte taş oluşumu tetiklenebilir. Örneğin kalsiyum oksalat ya da sistin taşı için potasyum sitrat tedavisi alan hastalarda idrar pH'sı yükselerek kalsiyum fosfat taşlarının oluşumu tetiklenebilir (16).

Unutulmamalıdır ki her kılavuzun önerdiği en önemli değerlendirme yöntemi ve tüm bu değerlendirmelerin ve tedavilerin temel noktası taş analizidir. Taş analizi kimyasal ve fiziksel metotlar kullanılarak yapılabilsede kimyasal metotlar, ucuz olmaları avantajına rağmen, tanınabilirliklerinin düşük olması nedeniyle fazla tercih edilmemektedir. Bu nedenle X-ışını difraksiyon kristalografisi ve infrared spektroskopisi gibi fiziksel metotlar daha güvenle ve sıklıkla kullanılmaktadır (17). Taşın tüm bileşenlerinin ortaya konulması ve yarı niceleyici bir sonuç elde edilebilmesine olanak sağlar. Sistin, 2,8-dihidroksiadenin, ksantin, ürik asit, strüvit, protein, lipid, ilaca bağlı ve kalsiyum oksalat taşlarının tanınması bu metotlarla konulabilmektedir. Taşların çoğu (yaklaşık %94) toplayıcı sistemde uzun süre kalabileceğinden dolayı birden fazla bileşen içermektedir. Minör bileşenler dahil tüm bileşenlerin taş içerisindeki lokalizasyonu ile birlikte ortaya konması litojenik sürecin açığa çıkarılmasına olanak sağlar. Ayrıca taş oluşumu sürecinde sonradan ortaya çıkabilecek risk faktörlerinin de tanınmasına yardımcı olur (17). Bu bilgiler ışığında yazarlar "Bana taşını ver, sana kim olduğunu söyleyeyim" sonucuna varmış ve sadece detaylı taş analizi ile hastaların risk faktörleri ve metabolik hastalıkları açısından değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca yapılabilecek her durumda taş analizinin yapılması gerektiğini de bildirerek taş analizinin metabolik değerlendirmedeki önemini vurgulamışlardır (17).

Taş hastalığı sık görülen ve tekrarlayıcı özellikte bir hastalıktır. Tedavi edilmediği

durumlarda kronik böbrek yetmezliğine yol açabilecek bir patolojik durumdur. Taş hastalığı tedavisinin en önemli hedefi hastaları taşsız hale getirmek ve nüksü önlemektir. Taş hastalarının cerrahi yöntemlerle taşsız hale getirildikten sonra detaylı metabolik değerlendirme ile uygun tedavi almaları, taşların tekrar oluşumunun engellenmesinde en önemli adımlardır.

Kaynaklar

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney international*. 2003;63(5):1817-23.
2. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World journal of urology*. 2013;31(5):1087-92.
3. Scales CD, Jr., Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *The Journal of urology*. 2007;177(3):979-82.
4. Scales CD, Jr., Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Urologic Diseases in America P. Prevalence of kidney stones in the United States. *European urology*. 2012;62(1):160-5.
5. Muslumanoglu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. *Urological research*. 2011;39(4):309-14.
6. De SK, Liu X, Monga M. Changing trends in the American diet and the rising prevalence of kidney stones. *Urology*. 2014;84(5):1030-3.
7. Fine JK, Pak CY, Preminger GM. Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *The Journal of urology*. 1995;153(1):27-32; discussion -3.
8. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Briganti A, Schianchi T, Allegri F, et al. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney international*. 1999;55(6):2397-406.
9. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney international*. 2005;68(3):1230-5.
10. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *Jama*. 2005;293(4):455-62.
11. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petrik A, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *European urology*. 2015;67(4):750-63.
12. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2014;192(2):316-24.
13. Letendre J, Cloutier J, Villa L, Valiquette L. Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do. *World journal of urology*. 2014.
14. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol*. 2008;28(2):120-32.
15. Haymann JP, Daudon M, Normand M, Hoznek A, Meria P, Traxer O, et al. [First-line screening guidelines for renal stone disease patients: a CLAFU update]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2014;24(1):9-12.
16. Goldfarb DS, Arowojolu O. Metabolic evaluation of first-time and recurrent stone formers. *Urol Clin North Am*. 2013;40(1):13-20.
17. Cloutier J, Villa L, Traxer O, Daudon M. Kidney stone analysis: "Give me your stone, I will tell you who you are!". *World journal of urology*. 2015;33(2):157-69.

İşlevsel Ürolojide Hedefe Yönelik Tedaviler

Dr. Naşide MANGIR

Hedefe yönelik tedavi, hastalığın patogenezinde rol oynayan kritik moleküler mekanizmaların belirlenerek bunlara özgü tedavi girişimlerinin yapılmasıdır. İdeal hedefe yönelik tedavi ajanı büyük ölçüde hedef dokuda etki gösteren ve bu nedenle dramatik bir iyileşme sağlarken aynı zamanda da iyi tolere edilebilen ajandır.

İşlevsel ürolojide kullanılmakta birçok ajan, belirli moleküler mekanizmaları hedef alsa da, bu mekanizmaların hastalığın patofizyolojisindeki yeri tanımlanmamış olduğu için hedefe yönelik tedavi tanımına uymamaktadır. Bu nedenle de terapötik dozlarda etkinliklerinin kısıtlı olması ve yan etkilerinin sıklıkla tolere edilememesi şaşırtıcı değildir.

Alt üriner sistemin işlevsel bozukluklarına yaklaşımda hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinin önündeki en büyük engeller bu hastalıkların hem klinik görüntülerinin hem de alta yatan moleküler mekanizmaların iyi tanımlanmamış olmasıdır.

Klinikte aşırı aktif mesane ve mesane ağrısı sendromu/ interstisyel sistit olarak karşımıza çıkan sendromlar hem ortaya çıkış mekanizmaları hem de doğal seyirleri ve tedaviye verdikleri yanıtlar açısından heterojenlik gösterirler.

Alt üriner sistemde farklı etiyolojilere bağlı gelişen (örneğin nörojenik ve nörojenik olmayan) hastalıklarda, farmakolojik hedef olan reseptörlerin ekspresyonu önemli farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle farklı hastalık alt grupları için farklı farmakolojik hedeflerin tanımlanması gerekebilir.

Hedefe yönelik tedavi, hastalığın patogenezinde rol oynayan kritik moleküler mekanizmaların belirlenerek bunlara özgü tedavi girişimlerinin yapılmasıdır. İdeal hedefe yönelik tedavi ajanı yalnızca veya büyük ölçüde hedef dokuda etki gösteren ve bu nedenle dramatik bir iyileşme sağlarken aynı zamanda iyi tolere edilebilen ajandır [1]. Hedefe yönelik tedavi ajanı olarak ilk geliştirilen ve en iyi örneklerinden biri olarak gösterilen ilaç imatinib (Gleevec)

dir. İmatinib kronik miyeloid lösemisinin gelişiminde 'Philadelphia kromozomu' nun rolünün tanımlanmasından hemen sonra geliştirilmiştir. Philadelphia kromozomu BCR- ABL füzyon genini oluşturur ve bu genin kodladığı tirozin kinaz, BCR-ABL tirozin kinaz, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve apoptoza dirençli hale gelmesine yol açar. İmatinib insan vücudundaki yaklaşık 700 protein kinaz arasından [2], BCR- ABL tirozin kinaz aktivitesini spesifik olarak inhibe ederek kronik miyeloid lösemide sağkalımı dramatik şekilde iyileştirmiştir. Daha da önemlisi imatinib örneği ilaç geliştirme araştırmalarında yeni ufuklar açmıştır [3].

Günümüz tıp pratiğinde kullanılan birçok ilaç tedavisinin geleneksel, yarı- ampirik bir yaklaşımla geliştirilmiş olduğu görülüyor. Yani hastalığın altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak tanımlanmadan, klinik gözlemler, hayvan deneyleri ve daha sonra randomize, kontrollü klinik çalışmalarla 'etkinliği' gösterilen ajanlar tedavide kullanılmaya başlanmaktadır. Bu yaklaşımın en önemli doğal sonuçlarından biri hedef molekülle ilgili seçiciliğin yeterli olmayışına bağlı düşük etkinlik ve yüksek yan etki profilleridir. Özellikle işlevsel ürolojide sıklıkla klinik görüntüleri ile tanımlanan sendromlardan bahsettiğimiz için hastalıkların kendi içindeki olası heterojenliği göz ardı edilmiş olur. Sonuçta bazı hastalarda oldukça faydalı olan geleneksel ilaçlar diğer hastalarda hiçbir fayda sağlamayabilir ya da faydaları yan etkilerinden daha az olur. Örneğin AAM tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullandığımız antikolinergiklere hastaların ezici çoğunluğu (%77) si ilk 12 ay içinde tedaviyi bırakmış oluyor [4]) devam etmiyor. Bu oran diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında da oldukça düşük kalıyor [5]. Dahası hastaların tedaviye devam etmemelerinin en önemli nedeni yetersiz etkinlik ikinci en önemli nedeni de yan etkileri [6].

Geleneksel ilaç geliştirme çalışmalarından farklı olarak, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi hastalığa neden olan kritik moleküler mekanizmanın belirlenmesi ve bu mekanizmayı selektif olarak hedef alan ajanın geliştirilmesi ile başlar. Üriner sistemin işlevsel bozukluklarına yaklaşımda hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için belki de ilk yapılması gereken hastalıkların

klinik görünümünün, doğal seyirlerinin ve epidemiyolojilerinin tanımlanmasıdır. Klinik olarak iyi tanımlanan hastalıkların moleküler mekanizmalarının ortaya konulması da doğal olarak farmakolojik hedefleri tanımlayacaktır.

Bu makalenin amacı işlevsel ürolojide sıklıkla kullandığımız tedavileri gözden geçirmek ve yeni tanımlanmakta olan potansiyel farmakolojik hedefleri tartışmaktır.

Alt üriner sistemin ve işemenin fizyolojisi

Alt üriner sistem (AÜS) mesane, üretra ve üretral sfinkterden oluşur. AÜS' in asıl işlevi idrarı depolama ve istemli kontrol altında belirli aralıklarla dışarı atmaktır. AÜS' in bu işlevlerinin gerçekleşmesi hem merkezi hem de çevresel sinir sisteminin katımıyla gerçekleşir. İşeme fetusta ve erken yenidoğan döneminde bir rekleksten ibarettir ve büyüme- gelişmenin ilerleyen yıllarında bu refleks suprapontin kontrol altındaki spinobulbospinal bir refleks haline gelir. İşemenin merkezi sinir sisteminde (MSS) supraspinal kontrolünün tam olarak hangi yollarla gerçekleştiği iyi tanımlanmamıştır ancak glutamic acid, enkefalinler, gamma- aminobutyric acid (GABA), opioid, serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi birçok nörotransmitterin AÜS' in işlevlerinin düzenlenmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir [7].

Merkezi sinir sisteminde AÜS' in kontrolüyle ilgili kedilerde ve ratlarda yapılan çalışmalar pontin tegmentumun dorsolateralinde bulunan Pontin işeme merkezi (PİM) nin ya da diğer adıyla Barrington nükleusunun spinal kanal içinde parasempatik preganglionik lifler göndererek işeme fazını kontrol ettiği ve pontin tegmentumun ventrolateralinde yer alan L- bölgesinin (Pontin depolama merkezi) de depolama işlevlerini kontrol ettiği gösterilmiştir [8, 9]. L- bölgesinin S2-4 seviyesinde eksternal sfinkteri kontrol eden Onuf nükleusu ile direkt bağlantılar içerdiği de gösterilmiştir [10].

AÜS' in periferik kontrolünde başlıca üç sinir görev alır: pelvik (parasempatik), hipogastrik (sempatik) ve pudental (somatik) sinirler. Normal işeme, depolama fazı sonunda mesane duvarının gerilmesi ve eşik gerilim değerinin aşılmasıyla başlar. Mesane duvarındaki mekano-reseptörlerden gelen afferent uyarı pelvik sinir içinde

S2-4 seviyesindeki spinal kanal segmentine taşır. İşeme gerçekleşecekse spinal kanalın T10- L2 segmentlerinden çıkarak hipogastrik sinir ile taşınan sempatik uyarı mesane boynu, trigon ve üretradaki düz kasların gevşeyerek mesane çıkımının açılmasına neden olur. Mesane çıkımının gevşemesiyle koordinasyonlu olarak detrusor kası da pelvik sinir içindeki parasempatik liflerin (S2-4) kolinergik muskarinik reseptörleri uyarılmasıyla kasılır. Ayrıca pudental sinir ile taşınan somatik uyarı da eksternal sfinkteri ve pelvik taban kaslarını gevşeterek işemenin istemli olarak kontrol edilmesini sağlar. İşeme gerçekleşmeyecekse sempatik uyarı devam eder ve mesane boynu ve üretradaki düz kaslar kasılı kalırken detrusor kası kasılmaz. Sağlıklı insan mesanesinde detrusor kasılması esas olarak asetilkolin ile sağlanır ve normal detrusor lifleri elektriksel alan uyarımı sırasında çok az atropin direnci gösterirler [11]. Ancak morfolojik ya da işlevsel değişikliklere maruz kalmış mesanelerde (örneğin interstisyel sistit, nörojenik mesane, yaşlı insan mesanesi [12]) detrusor kasılmasının atropin rezistan (yani non-adrenerjik non-kolinergik) bileşeninin toplam kasılmaların %50 sine kadar sorunlu olabileceği de bilinmektedir [13].

Son yıllarda yapılan araştırmalar, mesanenin sinirsel uyarıdan bağımsız olarak kendi içinde otonom olarak da aksiyon potansiyelleri oluşturarak detrusor kasının kasılmasını sağlayabileceğini de gösterdi [14]. Mesane duvarındaki interstisyel hücrelerin, gastrointestinal sistemdeki 'Cajal interstisyel hücreleri' ne benzer şekilde düz kas uyarılabilirliğini düzenleyen elektriksel uyarı oluşturabileceği ve bu uyarıların bir ileticisi olabileceği ile ilgili hipotezler üzerinde duruluyor [15].

Aşırı Aktif Mesane

Aşırı Aktif Mesane (AAM) esas olarak depolama fazını etkileyen bir klinik durumdur. AAM idiyopatik detrusor aşırı aktivitesine olabileceği gibi bazı nörolojik hastalıklar (Multipl skleroz, serebrovasküler olaylar, spinal kord hasarı ve Parkinson hastalığı gibi), yaşlanma, mesane çıkım tıkanıklığı ve diyabet gibi metabolik hastalıklarda da görülebilir. Detrusor aşırı aktivitesi (DAA) sistometrinin dolun fazında kendiliğinden oluşan ya da bir etkenin tetiklediği istemsiz bir detrusor kasılması olarak tanımlanır [16]. DAA,

AAM' nin en tipik bulgusudur ancak AAM semptomları olan hastaların ancak %30-50' sinde bir DAA gösterilebiliyor. DAA' nin eskiden beri detrusor kasının, daha çok M3 reseptörleri üzerinden sağlanan parasempatik aktivitesinde bir artışa bağlı olduğu düşünülmüştü. M3 reseptörleri AAM patofizyolojisinde rol oynasa da artık tek bozukluğun burada olmadığı, non-kolinergik mekanizmaların ve duyuusal faktörlerin de DAA gelişmesinde etkili olabileceği üzerinde çalışılmaya başlandı.

a. AAM' nin patofizyolojisi

AAM için geliştirilecek hedefe yönelik tedaviler altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına bağlıdır. AAM tedavisinde hedefe yönelik ajanlar merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde bulunabileceği gibi mesane düz kası, ürotelyum ve interstisyel hücrelerde de bulunabilir.

AAM' nin deneysel olarak ölçülebilir olan en tipik bulgusu DAA' dir. DAA' ne (eski ICS tanımına göre detrusor instabilitesi) neden olan patofizyolojik mekanizmaları anlamaya yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır. DAA' ne neden olan faktörlerden en iyi çalışılmış olanlardan biri mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT)' dir. MÇT sonrası detrusor kasında hipertrofi, artmış duvar kalınlığı ve artmış mesane ağırlığı gibi bazı morfolojik değişiklikler meydana gelir [17, 18]. Bunlara ek olarak MÇT' da aralıklı artmış intravezikal basınçlara bağlı olarak mesane duvarında hipoksi ve hipoksiye en fazla duyarlı olan hücrelerden biri olan sinir hücrelerinde kısmi denervasyon izlenir (partial denervation). Bu kısmi denervasyon da post-junctional denervasyon hipersensitivitesine neden olur. Bu bulgular MÇT modellerinde uzamış detrusor iskemisinin varlığının gösterilmesiyle de desteklenmiştir [19]. Sonuçta obstrükte mesane örneklerinde muskarinik agonist ve potasyum klorüre artmış duyarlılık izlenirken elektriksel uyarıya kasılma yanıtı alınamaz.

Denervasyonun tek başına DAA' ne neden olmadığı buna eşlik eden detrusor kası patolojilerinin de olduğu 'miyojenik teori' ile açıklanmıştır [20]. Bu teoriye göre detrusor kasının normal dinlenme sırasında da uyarı geldiğinde kasılma yanıtını hızlı oluşturabilmek için spontan bir aktivitesi vardır. DAA olan mesane düz kası

örneklerinde karakteristik bir artmış spontan kontraktıl aktivite vardır. Bu spontan aktivite artmış hücreler arası elektriksel eşleşme (electrical coupling) ile birlikte olduğunda kasılma uyarısının tüm detrusor kasına yayılmasına ve tetanik kasılmalara yol açar. Bu tetanik kasılmalar normal mesanede yoktur [21]. Yani miyojenik teoriye göre istemsiz detrusor kasılmaları aslında detrusor kas liflerinde/ hücrelerinde kendiliğinden oluşan tetikleyici bir aktivite ve bunu takip eden hücreler arası yayılma sonucu oluşur [20].

Miyojenik mekanizmalara ek olarak, sinir hücrelerinin nöroplastisitesinin de DAA' nin oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir. Değişen çevresel mikroçevrede sinir sistemi hücreleri de salgıladıkları nörotransmitterleri, sinapslarını ve refleks aktivitelerini değiştirebilirler. Mesaneye giden afferent ve efferent nöronların nöroplastisitesini etkileyen nörotrofinler (brain derived neurotrofik faktör, nörotrofinler 3 ve 4 ve glial derived nörotrofik faktör) içinde en çok çalışılmış olanı nerve growth factor (NGF)' tir. NGF, spinal kord hasarı, MÇT ve AAM modellerinde artmış olarak bulunur [22, 23]. Ayrıca uzun dönem intravezikal NGF uygulamasının ratlarda DAA si oluşturduğu da gösterilmiştir [24]. NGF-bağımsızlığı olan sıçanlarda MÇT, spinal kord hasarı ya da interstisyel sistit modelleri oluşturulduktan sonra bu sıçanlarda instabil detrusor kasılmaları ve sık idrara çıkmanın gözlenmediği gösterilmiştir [25]. MÇT' nin ortadan kaldırılmasından sonra da DAA ortadan kalkmaktadır [26]. Ayrıca klinik çalışmalarda DAA tedavi edildikten sonra idrar NGF düzeylerinde de azalma olduğu gösterilmiştir [27]. Yani artmış NGF düzeylerinin DAA gelişiminde rolü olduğu ile ilgili güçlü bir bilgi birikimi vardır.

DAA' nin oluşumunu açıklayan diğer bir teori de nörojenik teoridir. Spinal kord hasarı sonrasında mesaneyi innerve eden sinirlerde morfolojik ve fizyolojik değişiklikler olur [28]. Beyinde suprapontin bölgeleri etkileyen Parkinson, Alzheimer gibi hastalıkların Pontin işeme/ depolama merkezinin inhibitör uyarısını ortadan kaldırarak, primitif işeme reflekslerinin serbest kalmasına ve DAA' ne neden olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca mesanenin afferent uyarısını ileten miyelinli (A delta) ve miyelinsiz (C liflerinin) spinal kord hasarı sonrası değişikliğe uğradığı,

myelinsiz, fizyolojik şartlarda inaktif olan C liflerinin aktive hale gelerek DAA ne neden olabileceği düşünülmektedir. Bunu destekleyen yeterli miktarda klinik gözlem de bulunmaktadır. Örneğin spinal kord hasarına bağlı DAA olan hastalarda bir nörotoksin olan capsiasinin intravesical uygulaması sonrası myelinsiz C liflerinin desensitizasyonuna ve DAA' nin ortadan kalkmasına neden olmaktadır [29-31].

Bunlara ek olarak son zamanlarda ürotelyum ve subürotelyumun da DAA' nin oluşumunda önemli rolü olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Olasılıkla klinikte karşımıza çıkan AAM tablosunun oluşumunda myogenik ve nörojenik faktörler kadar ürotelyumun da dahil olduğu karmaşık mekanizmalar birlikte etkilidir. İdiyopatik AAM' den farklı olarak nörojenik AAM' de M2 reseptörleri ve afferent uyarıyı ileten C liflerinin ekspresyonun artmış olması gibi hastalık mekanizmaları farklılık gösterebilir ve bunlara yönelik tedavi hedefleri belirlenirken bunların da dikkate alınması faydalı olabilir.

b. Mevcut AAM tedavileri ve bunların kısıtlılıkları

Bilindiği gibi şu anda AAM' nin birinci basamak tedavisi antikolinerjiklerdir. Antikolinerjikle ek olarak beta- 3 agonistleri, PDE5 inhibitörleri ve botulinum toksini de kullanılmaktadır. Geleneksel olarak kullanılan AAM tedavi ajanları çoğunlukla detrusor kasının kasılmasını/ gevşemesini sağlayan nörotransmitter mekanizmalarını hedef almıştır.

Antikolinerjikler

Antikolinerjik ilaçlar muskarinik reseptörleri bloke ederek çalışırlar. Muskarinik reseptörler presinaptik sinir uçlarında ve ürotelyumda da bulunabilir ancak esas olarak nöromusküler kavşakta bulunan (post- junctional excitatory) muskarinik reseptörlerin blokajı ile AAM tedavisinde çalışır. İnsan mesanesinde muskarinik reseptörlerin tüm alt tipleri M1- 5 bulunur ancak en çok M2 ve M3 reseptör alt tipleri izole edilmiştir [32]. M2 reseptörleri sayıca M3' e göre fazla olsa da detrusor kasılmasının esas olarak M3 reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı hücre içine kalsiyum akışı sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir. M2 reseptörlerinin detrusor kasılmasına doğrudan katıldığı

gösterilememiştir ancak beta adrenerjik reseptörler üzerinden yürüyen mesane düz kası gevşemesini engelledikleri öne sürülmüştür. M2 reseptör aktivitesinin özellikle patolojik durumlarda önem kazandığı ve örneğin deneysel mesane çıkım tıkanıklığı ve denervasyon oluşturulduktan sonra, detrusor kasındaki M2 reseptörlerinin ekspresyonunun artmasına ve daha çok M3 reseptörleri ile sağlanan bir kasılmadan M2 reseptörleri ile sağlanan bir kasılmaya geçiş izlenir [33]. Yani muskarinik reseptörlerin normal ve patolojik mesane kasılmasındaki rolü ile ilgili hala bilinmeyen noktalar vardır.

Antikolinerjiklerin AAM tedavisindeki en önemli kısıtlılıkları hastaların tedaviye devam etmemeleridir. Bunun nedenleri de etkinliklerinin yetersiz olması ve yan etkileridir. Bilindiği gibi muskarinik reseptörler tüm organ sistemlerinde bulunur. Tükrük bezleri ve gastrointestinal sistem yan etkilerin ağırlıklı olarak M3, MSS yan etkilerinin M1 ve kardiyak yan etkilerin M2 reseptör blokajı üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir [34, 35]. Zaman içinde M3 reseptörlerini seçici olarak (selektif antimuskarinikler) bloke eden antimuskarinikler geliştirilmiş ve bu yörelektif antimuskariniklerin daha az yan etki gösterecekleri düşünülmüştür. Ancak gelinen noktada herhangi bir antikolinerjiğin diğerine üstünlüğünü gösteren bilimsel veri mevcut değildir [35]. Karşılaştırmalı prospektif klinik çalışmaların olmayışı ve etkinlik ve yan etki ölçümü için kullanılan parametrelerdeki kısıtlılıklar da bunda rol oynamış olabilir. Antikolinerjik ilaçlar ile ilgili klinik çalışmalarda tedavi gruplarında istatistiksel anlamlı iyileşmeler görülmekle birlikte oldukça belirgin bir plasebo etkisi (semptomatik düzelme plasebo ve tedavi gruplarında sırasıyla %41 ve %56) ortaya çıkıyor [36-38]. Üstelik antikolinerjikler ile elde edilen semptomatik iyileşmeler, yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşmeye yol açmıyor.

Sonuçta antikolinerjikler M3 reseptörlerini selektif olarak bloke etseler dahi, AAM ve DAA' nin patofizyolojisinde muskarinik reseptörlerin nasıl bir rol oynadığı gösterilemediği için hedefe yönelik tedavi kapsamına girmezler. Ancak hastaların önemli bir kısmında semptomların kontrolünde fayda sağladıkları klinik çalışmalara dayanarak bilinmektedir.

Beta adrenoseptör agonistleri

Noradrenalin mesane üzerindeki gevşetici etkilerini pre ve post- junctional adrenoseptörler üzerinden gerçekleştirir. Post- junctional beta adrenoseptörler sayıca alfa adrenoseptörlerden çok daha fazladır. Bu nedenle noradrenalinin mesane gevşemesini beta adrenoseptörler üzerinden gerçekleştirdiği söylenebilir. Mesanede üç tip beta adrenoseptörü tanımlanmış, $\beta 1$, 2 ve 3. Bunlardan $\beta 3$ adrenoseptörlerine ait mesajcı RNA miktarı, tüm beta adrenoseptörlerin %97' sini oluşturuyor [39]. Bu nedenle $\beta 3$ adrenoseptör blokajı iyi bir doku seçiciliği sağlayarak iyi bir farmakolojik hedef olabileceği düşünülmüş.

Klinikte AAM semptomlarının tedavisi için kullanılmaya başlanan ilk beta 3 agonisti Mirabegron' dur. Mirabegron detrusor kasının adrenoseptör bağımlı gevşemesinin ana mediatörü olduğu gibi istirahat halindeki mesanenin spontan kasılmalarını azaltarak da etki gösterir [40]. Başka bir deyişle, antikolinerjikler hem depolama hem de işeme fazındaki detrusor kasılmalarını azaltırken $\beta 3$ agonistleri işeme fazı kasılmalarını etkilemeden yalnızca depolama fazındaki detrusor kasılmalarını azaltarak etki gösterir [41]. Bunun klinik pratikteki anlamı $\beta 3$ agonistleri ile üriner retansiyon endişesinin söz konusu olmamasıdır. Ayrıca $\beta 3$ agonistlerinin mesanenin afferent aktivitesini etkiledikleri de öne sürülmüştür [42].

Klinik çalışmalar Mirabegron' un AAM semptomlarının tedavisinde plaseboya göre işeme sıklığı, ani sıkışma hissi ve sıkışma tipinde idrar kaçırma epizotlarında anlamlı azalma sağladığını göstermiş [43]. Ayrıca yakın zamanda bir sistematik derleme gösterdi ki mevcut diğer antikolinerjiklerle karşılaştırıldığında Mirabegron benzer etkinlik sağlarken daha az oranda ağız kuruluğu ve konstipasyona neden oluyor [44]. Beta-3 adrenoseptörler selektif olsa da, $\beta 1$ ve $\beta 2$ reseptörleri de etkileyebilir ve bu da potansiyel kardiyovasküler yan etkileri olabileceğini akla getiriyor. Yapılan araştırmalar Mirabegron' un terapötik dozlarda kardiyovasküler açıdan güvenli olduğunu gösteriyor [45]. Peki $\beta 3$ agonistleri hastaların tedaviye uyumunu arttırıyor olabilir mi? Yakın zamanda İngiltere' de yapılan bir ulusal veritabanı tarama çalışmasında tedaviye başladıktan

12 ay sonra antikolinergiklerde tedaviye devam etme oranları %20 iken Mirabegron' da %38 olarak bulunmuş [46].

Tüm bunları birlikte değerlendirdiğimizde Mirabegron, mevcut birinci basamak tedavi olan antikolinergiklerin yan etkilerini (ağız kuruluğu, kabızlık ve teorik üriner retansiyon riski) göstermezken benzer etkinlikle AAM semptomlarında iyileşme sağlıyor gibi görünüyor. Hastaların da tedaviye devam etme oranları arttırdığını gösteren veriler mevcut. Bu açıdan bakıldığında organ seçiciliği daha iyi sağlanmış bir ajan olduğu söylenebilir ancak yine de beta-3 agonistlerinin AAM hastalığının gelişmesine neden olan bir moleküler mekanizma ile ilişkisini gösteren kanıt yok. Bu nedenle de hedefe yönelik tedavi tanımına uymuyor.

Botulinum toksini

Botulinum toksini gram pozitif bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafından üretilen bir nörotoksin. Botulinum toksininin serotipleri içinden tip A (BoNT/A) en uzun etki süresine sahip olduğu için klinikte kullanımı daha avantajlı bulunmuş. Kas içine enjekte edilen BoNT/A nöromusküler kavşakta bulunan presinaptik sinir ucundan asetilkolin salınımını önleyerek çalışmaktadır. BoNT/A'nın hafif zinciri sinaptik vezikülün sitoplazma membranına tutunmasını sağlayan SNARE proteinlerinden biri olan SNAP-25'i kırarak sinaptik vezikülün sitoplazma zarıyla füzyonunu (asetilkolinin egzozitozunu) engelleyerek çalışır [47]. Etkilenen sinir uçlarında nörotransmitter salınımı geri dönüşümsüz olarak engellenir ve işlevlerin geri kazanılması ancak yeni sinir uçlarının oluşumu ile mümkün olur.

BoNT/A'nın etki mekanizması iyi tanımlanmış olmasına rağmen, AAM tedavisinde sağladığı klinik faydayı hangi moleküler mekanizmalar yoluyla sağladığı konusunda değişik görüşler vardır. BoNT/A insan mesanesinde hem preganglionik hem de postganglionik parasempatik sinir uçlarında asetilkolin salınımını engeller. BoNT/A aynı zamanda detrusor, ürotelyum ve subürotelyumdaki muskarinik ve purinerjik reseptörlerin ekspresyonunu değiştirerek de etki gösteriyor olabilir [48, 49]. Botulinum toksininin hastalığın patofizyolojisini etkilediği ve seyrini değiştirdiği gösterilirse elbette bu BoNT/A

enjeksiyonlarını hedefe yönelik tedavi tanımına daha fazla yaklaştırır.

BoNT/A diğer tedavi seçeneklerinden farklı olarak hedef dokuya doğrudan uygulandığı için sistemik yan etkileri hemen hemen hiç yoktur. Yine de üriner retansiyon, idrar yolu enfeksiyonu ve sedasyon ya da anestezi altında tekrarlayan enjeksiyonlar [50] gibi bilinen kısıtlılıklarının ortadan kaldırılması için çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan biri BoNT/A'nın mesaneye enjeksiyonla değil, instillasyon yoluyla uygulanmasıdır. Bunun için BoNT/A bir liposomal sistem içine yerleştirilmiş ve bu liposomun da ürotelyumla temas ettiğinde hücre zarıyla füzyon olarak mesane duvarında emilerek etki göstereceği düşünülmüş [51].

c. Araştırılmakta olan ve umut vaad eden tedavi hedefleri

Transient reseptör protein (TRP) kanalları ailesi

İnsan mesanesine intravezikal capsaicin instillasyonunun capsaicin duyarlı afferent sinirleri etkileyerek ilk işeme hissini geciktirdiği ve sistometrik kapasiteyi doza bağımlı olarak arttırdığının gösterilmesinden sonra TRP kanallarının AÜS işlevleri üzerine olan etkisi daha fazla araştırılmaya başlandı [52]. TRP kanalları V1,2,4,M8 ve A1 daha çok üretra ve mesanede eksprese edilir ve bunlar gerilme ve/veya kimyasal irritasyon duyusunu alırlar. TRP kanalları ağırlıklı olarak afferent nöronlarda eksprese edilse de ürotelyum, interstisyel hücreler ve detrusor ve üretra düz kasında da bulunurlar [53]. TRP kanalları çoğunlukla plazma membranında yerleşiktir ve Ca, Mg ve metal iyonlarının hücre zarında geçişinden sorumludur. TRP kanalları duyuşal işlevler (ağrı ve ısı duyusu), hemostatik işlevler ve vazomotor işlevlerle kas kasılması gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynarlar [54].

TRP kanalları ailesi içinde en iyi tanımlanmış reseptör Vanilloid 1 (TRPV1) reseptörüdür. TRPV1 düşük pH, ağırlı uyaran ve vanilloidler bu kanalları aktive eder. Capsiacin ve reziniferatoksin TRPV1'in doğal ligandlarıdır ve bu reseptörü aktive ederek desensitizasyonuna neden olurlar [55]. Resiniferatoxin capsiacine göre 1000 kat daha potenttir [56]. Özellikle nörojenik DAA olan hastalarda yapılan çalışmalar intravezikal capsaicin tedavisinin, bu hastalarda ekspresyonu

artmış olarak bulunan capsiacin duyarlı C liflerini desensitize ederek nörojenik DAA bulgularını iyileştirdiğini göstermiştir [29, 30]. İdiyopatik AAM hastalarında intravezikal reziniferatoksin tedavisinin etkinliği ile ilgili klinik çalışmaların sonuçları ise tartışmalıdır [57, 58].

TRPV1 antagonistleri AAM tedavisinde potansiyel bir tedavi hedefi olarak araştırılmaya başlandı. Özellikle yeni TRPV1 blokerinin, GRC 6211, sıçanlarda refleks mesane kasılmalarının sıklığını azalttığı gösterildi [59, 60]. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde TRPV1 kanallarının DAA'nin patofizyolosinde rol aldığı söylenebilir ve gelecekte de hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için aday olabilirler.

Kanabinoid sistem

Kanabinoidler anti-nosiseptif ve anti-hiperaljezik özellikleri olan lipofilik moleküllerdir. Memelilerde 2 çeşit endokanabinoid tanımlanmıştır N-arachidonoyl ethanolamide (anandamide) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Kanabinoidler iki enzim tarafından metabolize edilir: FAAH (fatty acid amido hidrolase) ve monoacylglycerol lipase (MAGL) [61]. Kannabinoidler tip 1 ve 2 kanabinoid reseptörlerine bağlanırlar. Kanabinoidler endojen ya da eksojen yollarla alınabilirler. Endojen kanabinoidler 'ihtiyaç halinde' sentezlenir ve FAAH (fatty acid amido hidrolase) enzimi inhibitörleri de endojen kanabinoidlerin metabolizmasını azaltarak etkinliklerini arttırabilir.

Kanabinoidlerin işeme kontrolünde ve bazı AÜSS'nin ortaya çıkmasında etkili olabileceği ilk kez MS hastalarının ağrı, spastisite ve AÜSS gibi semptomlarının kontrolü için kanabinoidlerden faydalandığının belirlenmesiyle gündeme geldi [62].

Periferik kanabinoid reseptörleri (KR), KR1 ve KR2 olmak üzere iki tip tanımlanmış, insanda hem detrusor kası ve ürotelyumda hem de mesane ve üretradaki sinir uçlarında eksprese edilir [63]. Mesanede bulunan KR lerinin daha çok duyu sinirlerinin uçlarına yakın yerleşik olduğu düşünülmektedir. Kanabinoidlerin AÜS'in kontrolünde nasıl bir rolü olduğu tam olarak bilinmemektedir ancak hem idiyopatik hem de multipl skleroza bağlı nörojenik DAA olan hastaların detrusor

kasındaki KR tip 1' in ekspresyonunu arttığına gösterilmesi KR1 reseptörlerini AAM ve İS tedavisinde cazip bir hedef haline getiriyor. KR leri ayrıca TRPV1 ve diğer TRP' ler ve purinerjik reseptörlerle de lokalize/eş- yerleşimli olarak bulunabilirler.

Purinerjik sistem

Ekstrasellüler nükleosidlerden ATP' nin farklı dokularda ve farklı alt tiplerdeki purinerjik reseptörler vasıtasıyla birçok kısa ve uzun dönem biyolojik etkileri olduğu ile ilgili çok sayıda araştırma yapıyor. Purinerjik reseptörler nörotransmisyon, düz ve kalp kası kasılması, kimyasal duyu iletimi, sekresyon, vasodilatasyon ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi çok geniş bir yelpazede yer alan süreçlere dahil olabilir. Dahası kanser, kardiopulmoner yetmezlik, diyabet, deri ve kemik hastalıkları, ağrı ve mesane ve barsak işlev bozuklukları gibi birçok patolojik durumda da rol oynadıkları öne sürülmüş [64]. P2 reseptörleri hemen hemen her hücre zarında bulunur ve temel olarak 2 gruba ayrılır: P2X (ATP gated ion channels) ve P2Y (G protein coupled reseptörler) [65]. Memelilerde 7 P2X reseptörü (P2X1-7) ve 9 P2Y reseptörü (P2Y1,2,4,6,11-14) tanımlanmış [64].

Parasempatik nöronlarda asetilkolin sistemine ek olarak, ATP salınımının da mesane kasılmasında rol oynadığı biliniyordu (atropin dirençli kasılma). Bu atropin dirençli bileşen, deney hayvanlarında %50' ye kadar olabilirken sağlıklı insan mesanesinde çok daha az olduğu biliniyor [66]. Parasempatik sinir uçlarından ATP salınımının P2X1 reseptörleri ile mesane kasılmasında rol aldığı biliniyor. ATP mesane dolumuyla birlikte oluşan gerilim uyarısıyla ürotelyumdan da salınıyor ve ürotelyum, subürotelyal interstisiyel hücreler ve afferent sinir uçlarında bulunan P2X3 reseptörleri ile duyuşsal uyarı MSS' ne taşınarak işeme başlatılıyor.

Ürotelyumdan salınan ATP otokrin ve parakrin mekanizmalarla afferent sinirleri, interstisiyel hücreleri/ myofibroblastları ya da detrusor düz kasını etkileyebilir. Yakın zamanda mesane çeperini kaplayan 'umbrella' hücrelerinin hangi moleküler mekanizmalarla mekanik uyarıyı kimyasal uyarıya çevirdiği ile ilgili bir molekül bildirildi. Farelerde bu yeni tanımlanan mekanosensör, Piezo 1 kanalı, mekanik

uyarı sonrası ürotelyumda ATP salınımı ile birlikte Piezo 1 bağımlı- sitosolik Ca konsantrasyonlarını artırıyor [67]. Sonuçta purinerjik reseptörler hem mesane kasılmasında hem de mesane duyuşsal uyarısında rol alır. Efferent sinirlerden salınan ATP mesane kasılmasına neden olurken ürotelyumdan salınan ATP afferent sinir uçlarını aktive eder.

Özetle, AAM tedavisinde en çok antikolinergik ilaçlar kullanılmakta. Fakat bu ilaçların özellikle yaşlı hastalarda kardiyak yan etkiler ve bilişsel işlevlerdeki bozulmalar nedeniyle fayda/zarar oranları giderek daha fazla sorgulanmakta. Antikolinergiklerden başka daha az yan etkili beta-3 agonistleri, PDE-5 inhibitörleri ve botulinum toksini kullanılabilir. Bunlar antikolinergiklerin belirli kısıtlılıklarını ortadan kaldırabilir ancak etkinlik/yan etki dengesini tam olarak nasıl etkileyeceklerini zaman içinde göreceğiz. Şu kesin ki AAM patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasına ve buna paralel olarak yarı- ampirik tedaviler yerine belirlenen moleküler hedeflere yönelik tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Mesane ağrısı sendromu/ İnterstisiyel sistit (MAS/ İS)

Mesane ağrısı sendromu (MAS) hastanın daha çok mesane bölgesinde lokalize ettiği ve mesane dolumuyla birlikte ağrı ya da sık idrar gitme gibi diğer bir AÜS' nun eşlik ettiği persistan ya da reküren ağrı olarak tanımlanır [68]. Amerikan Üroloji Derneği de benzer şekilde 'Enfeksiyon ya da açıklayıcı diğer nedenlerin yokluğunda 6 aydan daha uzun süre boyunca AÜS semptomlarının eşlik ettiği ve mesane ile ilişkili olduğu düşünülen bir rahatsızlık hissi (ağrı, basınç, rahatsızlık)' olarak tanımlamaktadır [69]. MAS daha çok kadın cinsiyeti etkileyen bir problemdir ve sıklıkla fibromiyalji, irritabl barsak sendromu ve allerjilerle birlikte bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri' nde yetişkin kadınlarda MAS sıklığı %2.7- 6.5 arasında olduğu bildirilmiş [70]. Avrupa' da IC semptomlarının sıklığı 450/ 100 000 [71] iken bu oran Japonya' da 4.5/ 100 000 [72]. Bilindiği gibi MAS/ İS esas olarak bir dışlama tanısıdır ancak bazı çok tipik sistoskopik görünümleri de tanımlanmıştır. MAS/ İS sistoskopi ve biyopsi bulgularına göre sınıflanabilir [73]: sistoskopik bulgular (yapılmamış, normal, glomerülasyonlu ve Hunner ülserli) ve biyopsi bulguları

(yapılmamış, normal, inconclusive ve pozitif -inflamatuar infiltrasyon ve/ veya detrusor mastositozisi ve/ veya granülasyon dokusu ve/ veya intrafasiküler fibrozis).

- MAS/ İS' in patofizyolojisi

İnterstisiyel sistit 1887 yılında Skene tarafından 'mukus membranını kısmen ya da tamamen yok eden ve kas tabakasına kadar uzanabilen bir inflamasyon' olarak tanımlandı. Daha sonra Hunner kronik suprapubik ağrısı ve AÜSS olan hastalarda mesanede kırmızı, kanayan alanlardan bahsetti [74]. Bu tespitler bugün hala geçerliliğini korumakla beraber MAS/ İS in etiyojisi ve patogenezi hala tam olarak anlaşılmamıştır. Mast hücresi aktivasyonu, glikozaminoglikan tabakasındaki defektler, mesane epitel hücrelerinin işlevsel olmayan proliferasyonu, nörojenik inflamasyon, submukozal tabakadaki mikrovasküler anormallikler, otoimmünite ve enfeksiyöz nedenlerin MAS/ İS' e neden olabileceği öne sürülmüştür.

Yakın zamanda MAS/ İS tanısını destekleyen ortak histopatolojik bulgular şu şekilde özetlenmiştir: umbrella hücrelerinin kaybı, ürotelyumun düzleşmesi/ denü-dasyonu, mesane mukozasında kas tabakasına kadar uzanabilen fibrozis, lamina propriada perinöral inflamasyon ile birlikte kronik interstisiyel lenfoplasmosellüler infiltrasyon, lamina propria ve detrusor kasında sinir liflerinin proliferasyonu ve ürotelyal tabakada azalmış vaskülarizasyon [75]. MAS/ İS patofizyolojisi ile ilgili bilgilerimiz deney hayvanlarında oluşturulan hastalık modelleri, doğal olarak interstisiyel sistit geliştirebilen kedilerde yapılan araştırmalar ve insan mesane örnekleri üzerinde yapılan incelemelere dayanır. Fare ve sıçan modellerinde interstisiyel sistit tablosu genellikle substance P ve siklofosamid gibi mesaneyi irrite eden kimyasalların uygulanmasıyla oluşturulur. Bu modeller hastalığın daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuş olsa da klinikte karşımıza çıkan MAS/ İS tablosunu temsil etme güçleri tartışmalıdır.

Ürotelyum ve sub- ürotelyal alandaki büyüme faktörlerinin fazla salgılanmasının MAS/ İS patofizyolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Endotelyal büyüme faktörü (EGF) [76], vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) [77] ve hipoksi indüklenebilir büyüme faktörü [78] bunlardan bazılarıdır. Büyüme faktörlerin-

den en çok çalışılmış olanı belki de NGF' tir. NGF özellikle sempatik ve periferik duyuşsal nöronların büyümesi ve gelişiminden sorumlu bir büyüme faktörüdür. Son yıllarda NGF' in özellikle hasar ve inflamasyon durumlarında duyuşsal afferentlerin plastisitesini değiştirerek hastalık gelişiminde rol aldığı gösterildi [22]. Nörojenik ve idiyoPATİK AAM de olduğu gibi MAS/ İS gelişiminde NGF' in kilit rol oynadığını gösteren deneysel çalışmalar sonuçta NGF' e yönelik bir monoklonal antikör olan tanezumab' ın MAS/ İS tedavisinde klinik çalışmalarının başlatılmasına yol açtı. Üç pilot klinik çalışmanın havuzlanmış analizinde tanezumab' ın mesane ağrısı hissini azalttığını gösterdi [79]. Ayrıca klinik çalışmalar MAS/ İS hastalarında BoNT-A' nın tekrarlayan enjeksiyonlarının mesane duvarındaki NGF düzeylerini ve mesane ağrısını azalttığını göstermiştir [80]. MAS/ İS patogeneğinde purinerjik reseptörlerin de rol oynadığı düşünülüyor. Sağlıklı kedilerde P2X ailesinden 1-7 alt tipleri ve P2Y ailesinden 1.2 ve 4 eksprese edilirken, feline IC olan kedilerde P2X1 de anlamlı azalma ve P2Y2 reseptörünün kaybı olduğu gösterilmiş [81].

Sonuçta MAS/ İS patofizyolojisinde ürotelyum hasarı, subürotelyal alanda kronik inflamasyon ve daha çok afferent sinir yollarını etkileyen inflamasyonun rol oynadığı anlaşılmaktadır. Ancak farmakolojik tedavi hedefi olabilecek belirgin bir kritik mekanizma henüz tanımlanamamıştır.

- Mevcut MAS/ İS tedavileri ve bunların kısıtlılıkları

MAS/ İS artık ağırlıklı olarak mesane bölgesinde hissedilen ağrı ve eşlik eden sık idrar gitme ve ani idrar hissi ile birlikte bulunan ve klinikte çok çeşitli görünüm arz edebilen heterogen bir hastalık olarak anlaşılmasına başlandı. Bu heterojenliğin daha iyi yönetilebilmesi için pratik bir klinik sınıflama sistemi olan 'UPOINT' MAS/ İS hastalarının fenotiplerini 6 ana başlık altında tanımlamak için geliştirilmiş [82]: üriner, psikososyal, organa özgü, enfeksiyon, nörolojik/ sistemik ve kas gerginliği (tenderness). Bu sınıflama aracı klinisyenlerin hastaya özgü tedavi yaklaşımlarını teşvik edebilir ve yeni epidemiyolojik, terapötik ve biyobelirteç verileri geldikçe bu başlıklara eklemeler yapılabilir.

MAS/ İS' in güncel tedavisi genel gevşeme teknikleri, hasta eğitimi, davranışsal tedaviler, fizik tedavi, multimodal ağrı tedavisi, oral (amitriptylline, cimetidine, hydroxyzine) ve intravezikal tedaviler (heparin, lidokain, hiyaluronik asit ve chondroitin sulfat), genel anestezi altında hidrodistansiyon, intradetrusor botulinum toksin enjeksiyonu, nöromodülasyon, siklosporin ve cerrahiden oluşmaktadır [68]. Genellikle birkaç tedavi seçeneğinin kombinasyonunun kullanılması gerekir. Tedavi seçenekleri çoğunlukla yüksek kanıt düzeyine sahip önerilerine dayanmamaktadır. Dahası şu ana kadar MAS/ İS tedavisinde kullanılan ajanların hiçbirisi özel olarak MAS/ İS tedavisi için geliştirilmemiştir, bunun yerine mevcut ilaçlar ampirik olarak denenerek başarılı olanlar günümüze kadar gelmiştir. MAS/ İS' in altında yatan moleküler mekanizmaları bilemediğimiz için de hedefe yönelik tedaviler geliştirebilmiş değiliz.

- Araştırılmakta olan ve umut vaat eden tedavi hedefleri

Yapılan birçok temel bilimsel ve klinik araştırmaya rağmen MAS/ İS' in nedenleri, klinik özellikleri ve ideal tedavi hedefleri hala birçok açıdan aydınlatılmamıştır. Son zamanlarda gerçekleşen en önemli gelişmelerden biri epidemiyolojik çalışmalardan gelen ve MAS/ İS' in diğer kronik ağrı sendromları (fibromyalji, huzursuz barsak sendromu ve kronik yorgunluk sendromu) ile birlikteliğinin gösterilmesi oldu. Bu da bu hastalığı sistemik bir açıdan değerlendirmemiz gerekliliğini ortaya çıkardı ve sonuçlarını son yıllarda görmeye başladığımız terminolojide standardizasyon ve sınıflama çalışmaları gerçekleştirdi. Bunların klinik araştırmaları daha kolay ve objektif hale getirmesi ve sonuçta da hastalığın kliniğinin daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin daha iyi değerlendirilebilmesine neden olacağı umulabilir.

Sonuçta, IC/ PBS nadir görülen ve yalnızca mesaneyi etkilediği düşünülen kendine özgü sistoskopik ve patolojik bulguları olan bir hastalık olarak anlaşılırken, yıllar içinde aslında daha sık görülen bir bölgesel ağrı sendromuna dönüştü. Son yıllarda standart tanı kriterlerinin kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın sıklığı, klinik prezentasyonu ve allta yatan moleküler mekanizmalarıyla ilgili bilgilerimizin

artmasıyla yeni tedavi de belirlenmeye başlandı.

Stres tipte idrar kaçırma (STİK)

İdrar kaçırmanın oluşma mekanizmalarını açıklamaya çalışan ilk teoriler üretrayı destekleyen dokuların (vajen ön duvarı gibi) anatomik güçsüzlüğüne bağlandı. Daha sonra anatomik desteğe ek olarak intraabdominal ve üretral basınçlar arasındaki dinamik ilişkideki dengesizliklerin STİK' ya neden olabileceği öne sürüldü. Bu bağlamda da üretral sfinkterin işlevleri üzerinde durulmaya başlandı. Bugün hala işemeyi ve kontinansı sağlayan fizyolojik mekanizmalar ve bunların anatomik yapılarla ilişkisi tam olarak anlaşılabilmiş değildir [83]. Ancak STİK ya neden olan ve çoğu zaman birlikte bulunan iki ana mekanizma olduğu düşünülmektedir: üretral hipermobilité ve intrinsik sfinkter yetmezliğı.

Üretral hipermobilité, bilindiğı gibi, Q- tip testiyle ölçtüğümüz bir bulgudur ve bize üretral destek mekanizmalarındaki bir problem nedeniyle STİK' nın ortaya çıkmış olabileceğini ve bu desteğin sağlanması durumunda da STİK' nın tedavi edilmiş olacağını düşündürür. Üretral destek yapılarıyla idrar kaçırma arasındaki ilişki Hammock hipotezi [84] ve İntegral teorisıyla [85] açıklanmaya çalışılmıştır. Kadın STİK tedavisinde sıklıkla uyguladığımız orta üretral askı ameliyatları esas olarak puboüretral ligamentte meydana gelen bir güçsüzlüğün sling materyali ile düzeltilmesi prensibe dayanır [86]. Sonuçta kadında STİK ile ilgili çok fazla çalışma yapılmış ve birçok mekanizma üzerinde durulmuştur. Bu araştırmalar sonucunda hastalığın patofizyolojisi ile ilgili halen aydınlatılmamış noktalar bulunsa da bugün geldiğimiz noktada en azından hastaların bir kısmında hedefe yönelik cerrahi tedavi uygulandığı söylenebilir.

İntrinsik sfinkter yetmezliğı ise üretral sfinkteri oluşturan çizgili ve düz kaslar ile üretral mukoza ve submukozanın tampon etkisi yapan yapılarındaki bozulmalar sonucu gelişir [87]. Geleneksel olarak sfinkter yetmezliğıne bağlı STİK da üretral hipermobilité gibi cerrahi olarak yüksek başarı oranlarıyla tedavi edilebilir. Daha minimal invaziv tedavi arayışları poliakrilamid (BulkamidTM), beta glukan (BulkamidTM) ya da hidroksiapatit

(Coaptite™) bazlı hidrojellerden oluşan bazı kitle yapıcı ajanların intramural enjeksiyonu tekniğini geliştirmiştir. Kitle yapıcı ajanlar endoskopik olarak enjekte edilir ve üretranın mucosal/ submucosal tampon yapıcı etkisini artırarak etki eder. Ancak kitle yapıcı ajanların STİK' sı olan hastalara rutin kullanımı henüz önerilememektedir ancak seçilmiş bir grubuna kısıtlı etkinlikle uygulanabilir [88]. Ayrıca tekrarlayan enjeksiyonlar da genellikle gerekir.

Kitle yapıcı ajanlar dışında yeni geliştirilmekte olan kök hücre tedavileri kaybolan çizgili ya da düz kas hücrelerini yerine koyarak hedefe yönelik tedavi mantığına uygun bir yaklaşım ortaya koymaktadır. Kök hücreler birden fazla dokuya farklılaşabilen multipotent hücrelerdir ve ilk başlarda kemik iliğinden elde edilmiş olsalar da insan vücudundaki hemen her dokudan mezenkimal kök hücreler elde edilebilmektedir. Kök hücreler ilk başlarda istenilen dokuya farklılaşma özellikleri nedeniyle araştırılmaya başlanmış olsa da artık klinikte en çok umut vaat eden etkilerini parakrin salgılarıyla ortaya çıkarırlar [89]. Mezenkimal kök hücreler doku rejenerasyonunu iyileştirici birçok anti-apoptotik, proanjiyogenik, anti-fibrotik ve inflamasyonu düzenleyici sitokin ve büyüme faktörleri salgırlar [90]. Hedefe yönelik tedaviler açısından bakıldığında uygulandığı bölgede kas dokusuna farklılaşmış bir kök hücre, hedefe yönelik hücresel tedavi ajanı olarak görülebilir. Ancak özellikle erektil işlev bozukluğunun düzeltilmesi ve STİK' da sfinkter rejenerasyonu amacıyla yürütülmekte olan klinik çalışmalarda kök hücrelerin etkinlikleri gösterilse dahi in vivo etki mekanizmaları ve enjeksiyon sonrası vücutta/ enjeksiyon bölgesinde dağılımları gibi birçok temel soru henüz cevaplanabilmiş değildir [91, 92].

Kaynaklar

- Chabner, B.A. and T.G. Roberts, Jr., Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*, 2005. 5(1): p. 65-72.
- Manley, P.W., et al., Imatinib: a selective tyrosine kinase inhibitor. *Eur J Cancer*, 2002. 38 Suppl 5: p. S19-27.
- Deininger, M., E. Buchdunger, and B.J. Druker, The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2005. 105(7): p. 2640-53.
- Gopal, M., et al., Discontinuation rates of anticholinergic medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Obstet Gynecol*, 2008. 112(6): p. 1311-8.
- Yeaw, J., et al., Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm*, 2009. 15(9): p. 728-40.
- Benner, J.S., et al., Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int*, 2010. 105(9): p. 1276-82.
- Andersson, K.E., Treatment of the overactive bladder: possible central nervous system drug targets. *Urology*, 2002. 59(5 Suppl 1): p. 18-24.
- Blok, B.F., L.M. Sturms, and G. Holstege, Brain activation during micturition in women. *Brain*, 1998. 121 (Pt 11): p. 2033-42.
- Griffiths, D., et al., Control and coordination of bladder and urethral function in the brainstem of the cat. *Neurourology and Urodynamics*, 1990. 9(1): p. 63-82.
- Blok, B.F. and G. Holstege, The central control of micturition and continence: implications for urology. *BJU Int*, 1999. 83 Suppl 2: p. 1-6.
- Sibley, G.N., A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. *J Physiol*, 1984. 354: p. 431-43.
- Yoshida, M., et al., Age-related changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in human isolated bladder smooth muscles. *Exp Gerontol*, 2001. 36(1): p. 99-109.
- Hoyle, C.H., Non-adrenergic, non-cholinergic control of the urinary bladder. *World J Urol*, 1994. 12(5): p. 233-44.
- Koh, S.D., et al., The Mystery of the Interstitial Cells in the Urinary Bladder. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2017.
- Sanders, K.M., S.M. Ward, and S.D. Koh, Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev*, 2014. 94(3): p. 859-907.
- Abrams, P., et al., The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21(2): p. 167-78.
- Kim, J.C., Underlying mechanisms of detrusor overactivity following bladder outlet obstruction. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*, 2009. 1(s1).
- Mirone, V., et al., The detrusor muscle: an innocent victim of bladder outlet obstruction. *Eur Urol*, 2007. 51(1): p. 57-66.
- Greenland, J.E. and A.F. Brading, The effect of bladder outflow obstruction on detrusor blood flow changes during the voiding cycle in conscious pigs. *J Urol*, 2001. 165(1): p. 245-8.
- Brading, A.F., A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology*, 1997. 50(6A Suppl): p. 57-67; discussion 68-73.
- Brading, A.F., Spontaneous activity of lower urinary tract smooth muscles: correlation between ion channels and tissue function. *J Physiol*, 2006. 570(Pt 1): p. 13-22.
- Ochodnick, P., et al., Nerve growth factor in bladder dysfunction: contributing factor, biomarker, and therapeutic target. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30(7): p. 1227-41.
- Steers, W.D. and J.B. Tuttle, Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol*, 2006. 3(2): p. 101-10.
- Vizzard, M.A., Neurochemical plasticity and the role of neurotrophic factors in bladder reflex pathways after spinal cord injury. *Prog Brain Res*, 2006. 152: p. 97-115.
- Steers, W.D., D.J. Creedon, and J.B. Tuttle, Immunity to nerve growth factor prevents afferent plasticity following urinary bladder hypertrophy. *J Urol*, 1996. 155(1): p. 379-85.
- Speakman, M., et al., Cystometries, Physiological and Morphological Studies after Relief of Bladder Outflow Obstruction in the Pig. *BJU International*, 1991. 68(3): p. 243-247.
- Liu, H.T., M.B. Chancellor, and H.C. Kuo, Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. *Eur Urol*, 2009. 56(4): p. 700-6.

28. de Groat, W.C., A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*, 1997. 50(6A Suppl): p. 36-52; discussion 53-6.
29. Brady, C.M., et al., Parallel changes in bladder suburothelial vanilloid receptor TRPV1 and pan-neuronal marker PGP9.5 immunoreactivity in patients with neurogenic detrusor overactivity after intravesical resiniferatoxin treatment. *BJU Int*, 2004. 93(6): p. 770-6.
30. de Seze, M., et al., Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia: a double-blind placebo-controlled study in 20 patients with spinal cord lesions. *Neurourol Urodyn*, 1998. 17(5): p. 513-23.
31. Cruz, F., et al., Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet*, 1997. 350(9078): p. 640-1.
32. Giglio, D. and G. Tobin, Muscarinic receptor subtypes in the lower urinary tract. *Pharmacology*, 2009. 83(5): p. 259-69.
33. Ruggieri, M.R., Sr. and A.S. Braverman, Regulation of bladder muscarinic receptor subtypes by experimental pathologies. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2006. 26(3): p. 311-25.
34. Kay, G.G., et al., Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc*, 2005. 53(12): p. 2195-201.
35. Abrams, P. and K.E. Andersson, Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int*, 2007. 100(5): p. 987-1006.
36. Nabi, G., et al., Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD003781.
37. Herschorn, S., et al., Could Reduced Fluid Intake Cause the Placebo Effect Seen in Overactive Bladder Clinical Trials? Analysis of a Large Solifenacin Integrated Database. *Urology*, 2017. 106: p. 55-59.
38. Lee, S., et al., A meta-analysis of the placebo response in antimuscarinic drug trials for overactive bladder. *BMC Med Res Methodol*, 2009. 9: p. 55.
39. Nomiya, M. and O. Yamaguchi, A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol*, 2003. 170(2 Pt 1): p. 649-53.
40. Biers, S.M., J.M. Reynard, and A.F. Brading, The effects of a new selective beta3-adrenoceptor agonist (GW427353) on spontaneous activity and detrusor relaxation in human bladder. *BJU Int*, 2006. 98(6): p. 1310-4.
41. Gillespie, J.I., et al., Modulation of non-voiding activity by the muscarinic antagonist tolterodine and the beta(3)-adrenoceptor agonist mirabegron in conscious rats with partial outflow obstruction. *BJU Int*, 2012. 110(2 Pt 2): p. E132-42.
42. Aizawa, N., Y. Homma, and Y. Igawa, Effects of mirabegron, a novel beta3-adrenoceptor agonist, on primary bladder afferent activity and bladder microcontractions in rats compared with the effects of oxybutynin. *Eur Urol*, 2012. 62(6): p. 1165-73.
43. Chapple, C.R., et al., Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33(1): p. 17-30.
44. Maman, K., et al., Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol*, 2014. 65(4): p. 755-65.
45. Rosa, G.M., et al., Cardiovascular Safety of beta3-adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder Syndrome. *Eur Urol*, 2016. 69(2): p. 311-23.
46. Chapple, C.R., et al., Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol*, 2017. 72(3): p. 389-399.
47. Cruz, F., Targets for botulinum toxin in the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33(1): p. 31-8.
48. Apostolidis, A., et al., Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol*, 2005. 174(3): p. 977-82; discussion 982-3.
49. Kanai, A., et al., Researching bladder afferents-determining the effects of beta(3)-adrenergic receptor agonists and botulinum toxin type-A. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30(5): p. 684-91.
50. Mangera, A., et al., An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean outcomes for the use of botulinum toxin in the management of lower urinary tract disorders. *Eur Urol*, 2014. 65(5): p. 981-90.
51. Kuo, H.C., et al., Pilot study of liposome-encapsulated onabotulinumtoxin for patients with overactive bladder: a single-center study. *Eur Urol*, 2014. 65(6): p. 1117-24.
52. Maggi, C.A., et al., Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol*, 1989. 142(1): p. 150-4.
53. Andersson, K.E., C. Gratzke, and P. Hedlund, The role of the transient receptor potential (TRP) superfamily of cation-selective channels in the management of the overactive bladder. *BJU Int*, 2010. 106(8): p. 1114-27.
54. Nilius, B. and G. Owsianik, The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol*, 2011. 12(3): p. 218.
55. Rodrigues, T., F. Sieglitz, and G.J. Bernardes, Natural product modulators of transient receptor potential (TRP) channels as potential anti-cancer agents. *Chem Soc Rev*, 2016. 45(22): p. 6130-6137.
56. Maggi, C.A., et al., Similarities and differences in the action of resiniferatoxin and capsaicin on central and peripheral endings of primary sensory neurons. *Neuroscience*, 1990. 37(2): p. 531-9.
57. Silva, C., M.J. Ribeiro, and F. Cruz, The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input. *J Urol*, 2002. 168(2): p. 575-9.
58. Rios, L.A., et al., Intravesical resiniferatoxin for the treatment of women with idiopathic detrusor overactivity and urgency incontinence: A single dose, 4 weeks, double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Neurourol Urodyn*, 2007. 26(6): p. 773-8.

59. Santos-Silva, A., et al., Rat detrusor overactivity induced by chronic spinalization can be abolished by a transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonist. *Auton Neurosci*, 2012. 166(1-2): p. 35-8.
60. Charrua, A., et al., GRC-6211, a new oral specific TRPV1 antagonist, decreases bladder overactivity and noxious bladder input in cystitis animal models. *J Urol*, 2009. 181(1): p. 379-86.
61. Ahn, K., D.S. Johnson, and B.F. Cravatt, Fatty acid amide hydrolase as a potential therapeutic target for the treatment of pain and CNS disorders. *Expert Opin Drug Discov*, 2009. 4(7): p. 763-784.
62. Consroe, P., et al., The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 1997. 38(1): p. 44-8.
63. Hedlund, P., Cannabinoids and the endocannabinoid system in lower urinary tract function and dysfunction. *Neurol Urodyn*, 2014. 33(1): p. 46-53.
64. Volonte, C., et al., P2 receptor web: complexity and fine-tuning. *Pharmacol Ther*, 2006. 112(1): p. 264-80.
65. Burnstock, G., Introduction: P2 receptors. *Curr Top Med Chem*, 2004. 4(8): p. 793-803.
66. Andersson, K.E., Purinergic signalling in the urinary bladder. *Auton Neurosci*, 2015. 191: p. 78-81.
67. Miyamoto, T., et al., Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca(2+)(+) influx and ATP release in urothelial cell cultures. *J Biol Chem*, 2014. 289(23): p. 16565-75.
68. Fall, M., et al., EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol*, 2010. 57(1): p. 35-48.
69. Hanno, P.M., et al., Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol*, 2015. 193(5): p. 1545-53.
70. Berry, S.H., et al., Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*, 2011. 186(2): p. 540-4.
71. Leppilahti, M., et al., Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*, 2002. 168(1): p. 139-43.
72. Ito, T., M. Miki, and T. Yamada, Interstitial cystitis in Japan. *BJU Int*, 2000. 86(6): p. 634-7.
73. van de Merwe, J.P., et al., Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*, 2008. 53(1): p. 60-7.
74. Meijlink, J.M., Interstitial cystitis and the painful bladder: a brief history of nomenclature, definitions and criteria. *Int J Urol*, 2014. 21 Suppl 1: p. 4-12.
75. Neuhaus, J., et al., New aspects in the differential diagnosis and therapy of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Adv Urol*, 2011. 2011: p. 639479.
76. Tamaki, M., et al., Possible mechanisms inducing glomerulations in interstitial cystitis: relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth factors. *J Urol*, 2004. 172(3): p. 945-8.
77. Kiuchi, H., et al., Increased vascular endothelial growth factor expression in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: its association with pain severity and glomerulations. *BJU Int*, 2009. 104(6): p. 826-31; discussion 831.
78. Lee, J.D. and M.H. Lee, Increased expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor associated with glomerulation formation in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2011. 78(4): p. 971 e11-5.
79. Nickel, J.C., et al., Tanezumab Reduces Pain in Women with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Patients with Nonurological Associated Somatic Syndromes. *J Urol*, 2016. 195(4 Pt 1): p. 942-8.
80. Liu, H.T. and H.C. Kuo, Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology*, 2007. 70(3): p. 463-8.
81. Birder, L.A., et al., Alterations in P2X and P2Y purinergic receptor expression in urinary bladder from normal cats and cats with interstitial cystitis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004. 287(5): p. F1084-91.
82. Nickel, J.C., D. Shoskes, and K. Irvine-Bird, Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *The Journal of urology*, 2009. 182(1): p. 155-160.
83. Cundiff, G.W., The pathophysiology of stress urinary incontinence: a historical perspective. *Rev Urol*, 2004. 6 Suppl 3: p. S10-8.
84. DeLancey, J.O., Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. 170(6): p. 1713-20; discussion 1720-3.
85. Petros, P.E. and U.I. Ulmsten, An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, 1990. 153: p. 7-31.
86. Petros, P., Creating a gold standard surgical device: scientific discoveries leading to TVT and beyond: Ulf Ulmsten Memorial Lecture 2014. *Int Urogynecol J*, 2015. 26(4): p. 471-6.
87. Rud, T., et al., Factors maintaining the intraurethral pressure in women. *Invest Urol*, 1980. 17(4): p. 343-7.
88. Kirchin, V., et al., Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 7: p. CD003881.
89. Liang, X., et al., Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant*, 2014. 23(9): p. 1045-59.
90. Baraniak, P.R. and T.C. McDevitt, Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. *Regen Med*, 2010. 5(1): p. 121-43.
91. Mangir, N. and L. Turkeri, Stem cell therapies in post-prostatectomy erectile dysfunction: a critical review. *Can J Urol*, 2017. 24(1): p. 8609-8619.
92. Ankrum, J. and J.M. Karp, Mesenchymal stem cell therapy: Two steps forward, one step back. *Trends Mol Med*, 2010. 16(5): p. 203-9.



Erkek İnfertilitesinde Hedefe Yönelik Tedaviler

Dr. Hasan Hüseyin TAVUKÇU ve
Dr. Asgar GARAYEV

Erkek infertilitesinde hedefler; düzeltilme potansiyeli olan durumların düzeltilmesi, düzeltilemeyecek durumlarda yardımcı üreme tekniği (YÜT) için gerekli olan spermin elde edilmesi, erkek infertilitesine neden olan hayatı veya sağlığı tehdit eden durumların tedavisi ve çocuğa geçebilecek genetik bozuklukların tanımlanması olmalıdır. Bu derlemede değindiğimiz hedefler ve çocuk sahibi olabilecek standart normal kadın eş temel alınarak mevcut literatür ve güncel kılavuzlar eşliğinde tedavi yaklaşımları belirlenmeye çalışılacaktır.

Tanı ve değerlendirme testleri

Oniki aylık sürede cinsel aktif çiftlerin, korunmasız cinsel ilişkisine rağmen spontan gebelik durumunun oluşmaması infertilite olarak tanımlanmaktadır (1). İnfertilite, genel olarak çiftlerin %15'ni etkilemekte olup yaklaşık %50'de erkek faktörü görülebilmektedir. Ancak infertilite ile başvuran erkeklerin yalnızca %6'nda altta yatan medikal patoloji ortaya konulabilmektedir (2).

Erkek infertilitesinin ilk değerlendirme aşamasında anamnez ve fizik muayene önemlidir. Bu aşamalardan sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre en az 15 gün arayla yapılmış 2 ayrı semen analizi bakılmalıdır (1). (Tablo 1) Erkekte inmemiş testis hikayesi olması ve kadın yaşı >35 üzerinde ise ilk değerlendirme 12. ayı beklemeden daha erken bir zamanda yapılabilir. Erkek infertilitesinde prognostik faktörler; infertilitenin süresi, primer veya sekonder infertilite olması, semen analizi sonucu ve eşin yaş ve fertilitate potansiyelidir. Oligospermisi olan 2 yıllık takipteki çiftlerde bile %27 oranında spontan hamilelik oranları bildirilmiştir (3).

Tablo 1: Erkek infertilitesi ilk değerlendirmede yapılacaklar.

Anamnez	Üreme ile ilgili özgeçmiş; Cinsel ilişki sıklığı, infertilite süresi, önceki fertilitate durumu, sistemik hastalıklar, geçirilmiş cerrahi operasyonlar, cinsel geçmiş (geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalıklar), sıcağa maruziyet gibi gonadotoksik etkili durumlar
Fizik muayene	Sistemik muayene; Jinekoma, vücut kıllanması gibi Ürogenital muayene; üretral meca durumu (hipospadias), testis boyutu-kıvamı, vas deferens durumu (agenesi vs), varikosel varlığı (ayakta ve Valsalva manevrası sırasında, oda sıcaklığında)
Semen analizi	En az 2 kez, en az 14 gün aralarla yapılması, 2 ya da 3 günlük cinsel perhiz sonrası

İnfertil erkeğin ilk değerlendirmesi sırasında muayene, hikaye ve semen incelemesinde bir veya daha fazla patoloji saptanırsa, açıklanamayan infertilite durumlarında ve kadın faktörü tedavi edilmesine rağmen infertilite devam ediyorsa erkekte ileri incelemelere (tam değerlendirme) geçmek gerekir (4, 5). (Tablo 2)

Tablo 2: Erkek infertilitesinde ileri inceleme (Tam değerlendirme)

Anamnez	Üreme ile ilgili özgeçmiş; Cinsel ilişki sıklığı, infertilite süresi, önceki fertilitate durumu, sistemik hastalıklar, geçirilmiş cerrahi operasyonlar, cinsel geçmiş (geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalıklar), sıcağa maruziyet gibi gonadotoksik etkili durumlar <i>Tam bir medikal ve cerrahi özgeçmiş sorgulanmalı İlaç kullanımı, allerjiler, hayat tarzına bağlı maruziyet ve durumlar, ailesel üreme özgeçmiş, geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve solunum yolu enfeksiyonları</i>
Fizik muayene (Ayrıntılı)	Sistemik muayene; Jinekoma, vücut kıllanması gibi Ürogenital muayene; üretral meca durumu (hipospadias), testis boyutu-kıvamı, vas durumu (agenesi vs), varikosel varlığı (ayakta ve Valsalva manevrası sırasında, oda sıcaklığında) <i>Rektal muayene (rektal tonus, prostat boyutu-kıvamı, orta hatta kist olması, seminal vezikülde genişleme olması gibi)</i>
Semen analizi	En az 2 kez (en az 14 gün aralarla yapılması, 2 ya da 3 günlük cinsel perhiz sonrası)
<i>Diğer işlem ve testler (ayırıcı tanı amaçlı); Eğer sperm sayısı <10 milyon/ml, cinsel fonksiyon bozukluğu varsa, endokrin bozukluk düşündürülen bulgular varsa</i>	<i>Endokrin değerlendirme; FSH ve total testesteron (Gerektiğinde; LH, serbest testesteron, bioavailable testesteron, PRL bakılması) Postejekülatuar idrar tahlili; semen analizinde hacim <1 ml ise (bilateral vas deferens agenezisi ve hipogonadizm durumları dışında) Skrotal USG; fizik muayenede skrotum yeterli düzeyde değerlendirilemiyor veya testiküler kitle şüphesi varsa Özellikli semen testleri* Genetik tarama* (Karyotip analizi, Y kromozomu mikrodelsiyonları, CFTR geni) Böbrek görüntülemesi (Tek veya bilateral vas deferens yokluğu)</i>
*Bu testler; sperm morfoloji, DNA hasar, serbest oksijen radikalleri, lökosit ölçme, antisperm antikor, sperm canlılık, sperm-servikal mukus etkileşim, sperm-zona pellusida etkileşimi, testleri gibi; ancak bu testlerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bireysel faktörlere bağlı kullanılabilir. *Azoospermik veya ciddi oligospermik vakalarda (Sperm sayısı <5 milyon/ml) FSH: Follikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, PRL: Prolaktin, USG: Ultrasonografi, CFTR: Kistik fibroz transmembran conductanse regülator, DNA: Deoksiribo nükleik asit	

Primer sperm yetersizliği (Testiküler yetersizlik)

Genellikle bu hastaların hormon profilinde hipergonadotropik hipogonadizm tablosu (FSH ve LH yüksekliği, ve/veya testesteron düşüklüğü) tespit edilmektedir. (Tablo 3). Çok farklı nedenlerle bu tablo görülebilir. Konjenital durumlar olarak anorşi, inmemiş testis, testiküler disgenezis, genetik anomaliler (karyotip bozuklukları ve Y delesyonları) sayılabilir. Kazanılmış durumlar olarak ise travma, testis torsiyonu, postenflamatuar durumlar (kabakulak orşiti), eksojen faktörler (sitotoksik ve anabolik ilaçlar, radyasyon, yüksek ısı), sistemik hastalıklar (karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi), testis tümörü, varikosel ve testis damarlanmasını etkileyen geçirilmiş cerrahilerdir. Bunların dışında nedeni ve patolojisi tam olarak açıklanamayan idiopatik durumlar da mevcuttur. Bahsi geçen nedenlerin düzeltilebilecek durumları gerekli tedavi uygulanıp fertilité durumu tekrar gözlemlenir. Ancak spontan gebelik oluşturacak düzeyde iyileşme görülmezse yardımcı üreme yöntemleri için sperm elde etmek gerekebilir. Non-obstrüktif azospermi vakalarında genel olarak %50 oranında testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile sperm bulunma olasılığı mevcuttur. Altta yatan neden tam olarak bulunamadığında TESE ile beraber testis biyopsisi alınması ve sperm elde edildiğinde sperm dondurma mutlaka önerilmektedir.

Genetik bozukluklar

Kalman sendromu, başlıca anosmi ve hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterize bir genetik hastalık olup fasyal asimetri, yarı damak, renk körlüğü, sağırılık, inmemiş testis ve tek taraflı renal agenezis gibi klinik durumlar da görülmektedir. Bu sendrom Kalig-1 geninde (X kromozomunda) veya bazı otozomal genlerdeki mutasyonla ortaya çıkmaktadır (6, 7). Bu hasta grubunda hormonal tedavi ile spermatogenez oluşabilmektedir (8).

Y kromozomu mikrodelsyonları, Azospermi faktör(AZF) genleri olan AZFa, AZFb, AZFc'nin en çok AZFc bölgesinde(%65-70), AZFb ve AZFb+c veya AZFa+b+c (%25-30) bölgelerinde görülür. En az AZFa (%5) bölgesi delesyonları görülür (5). AZFa ve AZFb bölgesi tam delesyonları bulunan bireylerde mikroskopik TESE işleminde sperm bulunması olasılığı çok düşüktür. AZFc delesyonlarında ise oligospermiden azospermiye değişik bulgular olmakla beraber sperm bulunma olasılığı daha yüksektir (9). Erkek çocuğa Y delesyonu aktarılacağı için aileye genetik danışmanlık muhakkak verilmelidir.

Kistik fibrozis otozomal resesif geçen bir bozukluk olup beyaz ırkta rastlanan en sık genetik hastalık olup %4 oranında 7. kromozomda lokalize kistik fibrozis transmembrane conductance regulator(CFTR) geni üzerinde gen mutasyonları bildirilmektedir (5). Konjenital bilateral vas deferens yokluğu(CBAVD), CFTR gen mutasyonları ile birlikte görülüp obstrüktif azospermik vakalarında yaklaşık %2'sinde bildirilmiştir (10). Bu grup hastalarda hafif derecede olsa da akciğer enfeksiyonlarına dikkat etmek gerekir. CBAVD olan hastaların TESE veya mikroskopik epididimal sperm ekstraksiyonu(MESE) ile %19.4 oranında normal spermatogenez bildirilmiştir (11). Bu grup çiftlerde muhakkak anne de CFTR gen mutasyonu açısından taranmalıdır, eğer annede de taşıyıcılık çıkarsa bebekte kistik fibrozis hastalığı veya CBAVD açısından %50 risk bulunacaktır (5).

Kromozomal bozukluklar, infertil erkeklerin yaklaşık %5.8' de bildirilmektedir (12). Bu bozuklukların %4.2' si seks kromozomu anomalileri, %1.5' i otozomal anomalilerden oluşmaktadır. Sperm sayısı <5 milyon/ml olanlarda genel popülasyona göre bu risk 10 kat artmaktadır (13). Azospermik erkeklerde ise %15 oranlarına kadar kromozom bozukluğu görülme sıklığı rapor edilmiştir (14). En sık görülen seks kromozomu bozukluğu Klinefelter sendromu (47,XXY;46,XY/47,XXY) olup azospermik

erkeklerde %15, ciddi oligospermik erkeklerin ise %5' inde saptanmaktadır (15). Her iki testis ufak olup hipergonadotropik hipogonadizm ile beraber çoğunlukla azospermi mevcuttur. Bu hastalarda FSH seviyesi yüksek olup testesteron düzeyi normal ya da azalmış olabilir, estradiol düzeyi de normal veya artmıştır. Testesteron düzeyi düşük olsa bile libido sıklıkla korunmuştur ancak daha ileri yaşlarda testesteron replasman tedavisi ihtiyacı gerekmektedir. Mozaik Klinefelter grubunda %0.9-7 arası 24,XY sperm bulunduğu bildirilmiş olup somatik karyotip 47,XXY olanlarda %1.36-25 oranlar bildirilmiştir (16-21). Azospermik hastaların neredeyse yarısında TESE ile sperm bulunduğu rapor edilmektedir, özellikle genç yaşlarda bu oran daha yüksektir (22). Preimplantasyon genetik inceleme ile oldukça düşük oranlarda 47,XXY fetus saptanmakta olup genetik danışmanlık muhakkak sağlanmalıdır (5).

Obstrüktif Azospermi

Obstrüktif azospermi, semen analizinde veya postejektülatuar idrar incelemesinde sperm görülmemesidir. Nonobstrüktif azospermiye göre daha az sıklıkta olup oranı %15-20 düzeyindedir (5). Obstrüktif azospermide FSH, testesteron düzeyi ve testis boyutları normal olup epididimlerde genişleme mevcuttur. İntratestiküler, epididimal, proksimal veya distal vas deferens tıkanıklıkları görülebilir. Bazen vas deferens agenezisi (CABVD gibi) şeklinde saptanabilir. Obstrüksiyonun yerine göre yüksek oranda TESE veya MESE ile sperm elde edilir.

Ejektölatör kanal tıkanıklığı obstrüktif azospermilerin %1-3 ünde görülebilir, genellikle kiste bağlı veya inflamasyon sonrası gelişir (23). Transuretral rezeksiyon ile ejektölatör kanalların açılması (TURED), bazen verumontanumu da içerecek şekilde postenflamatuar tıkanıklık veya orta hat kistine uygulanabilir (24). Bu girişim başarısız olursa TESE veya MESE yapılmalıdır.

Tablo 3: İnfertilitede hormonal durum.

Tanı	FSH	LH	PRL	Testesteron
Primer hipogonadizm	↑	↑	Normal	↓
Sekonder hipogonadizm	↓	↓	Normal	↓
Hiperprolaktinemi	↓/Normal	↓/Normal	↑	↓/Normal
Androjen yanıtıslığı	↓/Normal	↑	Normal	↑

Varikosel

Varikosel, aynı taraf testiste büyüme ve gelişme bozukluğu, ağrı ve rahatsızlık hissi, fertilitede azalma ve hipogonadizme neden olabilmektedir. Erişkin erkeklerin %11.7' sinde görülmekte olup varikoseli olan erkeklerin %25.4' ünde anormal semen analizine neden olur (25). Erkek fertilitesinde azalma ile varikosel ilişkisi tam olarak açıklanamasa da yapılan çalışmalar varikoselektomünün semen analizinde iyileşme sağladığını göstermektedir (26). Varikoselektomiden sonra DNA hasarında azalma olduğu da bildirilmiştir (27). Klinik varikoseli olan, nonobstrüktif azospermisi olan vakaları da içeren bir çalışmada, varikoselin opere edilmesi operasyon öncesine göre semen parametrelerinin anlamlı olarak düzeldiğini ortaya koymaktadır (26, 28, 29). Diğer taraftan subklinik varikosel tamirinin veya semen analizi normal olanlarda varikosel tamirinin yapılmasının etkili olmadığı veya faydasının olmadığı bildirilmektedir (30, 31). Bununla beraber Cochrane analizinde, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde ise klinik varikoselin tamir edilmesinin gebelik şansını artırdığı rapor edilmiştir (32). Mevcut veriler ise tedavide en iyi yaklaşımın mikroskopik varikoselektomi yapılması olduğunu göstermektedir (33). Mikroskopik varikoselektomi, diğer tekniklere göre daha az komplikasyon ve rekürrens oranları sağlamaktadır.

Sonuç olarak varikosel cerrahi tamirinin, klinik varikoseli, oligospermisi veya açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda etkili olduğu bildirilmektedir (5).

Hipogonadizm

Hipogonadizm, testiküler yetmezliğe bağlı primer hipogonadizm, yetersiz gonadotropin releasing hormon (GNRH) ve/veya FSH/LH salınımına bağlı sekonder hipogonadizm ve androjen yanıtıslığı olarak 3 şekilde görülür.

Hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde sperm üretimi uyarılması için recombinant FSH veya human menopozal gonadotropinler (HMG) ile kombine olarak human chorionic gonadotropin (HCG) tedavisi kullanılır (34). Eğer patoloji hipotalamik ise HCG yerine pulsatil GNRH alternatif olarak kullanılır (35). Puberteden önce bu problemi olan ve daha önce tedavi almamış hastalarda sperm üretimi 1 ya da 2 yılı bulabilmektedir (5).

Erkek infertilitesi olan hipergonadotropik hipogonadizm vakalarında androjen replasman tedavisi uygulanması kontrendikedir. Verilen testesteron tedavisi pituitier FSH ve LH salınımını inhibe edecektir. Bu nedenle bu hasta grubunda da FSH ile kombine edilmiş HCG tedavisi önerilmektedir. Düşük kanıt düzeyiyle, antiöstrojen ilaçlar ve aromataz inhibitör tedavileri FSH ve LH düzeyini yükselterek sperm kalitesinin artırdığını bildirilen çalışmalar mevcuttur (36).

İnmemiş testis

İnmemiş testis erkek çocuklarda 1 yaş civarında %1 oranında saptanan oldukça sık bir durumdur (37). Yapılan çalışmalar spermatogenezi korumak ve hormon üretimi açısından erken tedaviyi (6 ay) önermektedir (38). Tek taraflı inmemiş testisi olanlarla (%89.7) normal bireyler (93.7) arasında babalık oranları arasında anlamlı fark yokken iki taraflı inmemiş testis hikayesi olanların babalık oranı %35-53' dür (39). Erişkin yaşta, hormonal tedavi veya GnRH tedavisi inmemiş testis için önerilmemektedir. Olası kanser gelişimi açısından ise diğer testisi normal olan kişilerde intra-abdominal yerleşimli testisin cerrahi olarak çıkartılması önerilmektedir (5).

İdiyopatik erkek infertilitesi

Açıklanabilecek altta yatan bir durum saptanamayan erkek infertilitesi olguları yaklaşık olarak %44'dür (40). İdiyopatik erkek infertilitesinde çok sayıda ampirik tedavi kullanılmaktadır ancak bu tedavilerin etkisi hakkında kanıt düzeyi azdır. Klomifen sitrat ve tamoksifen kullanımının sperm kalitesinde ve hamilelik oranlarında artış sağladığı rapor edilmiştir (41). Oral antioksidan tedavi alan erkeklerde hem sperm parametrelerinde hem de İVF ile sağlanan canlı doğum oranlarında anlamlı artış bildirilmiştir (42). Androjenler, bromokriptin, alfa blokerler, sistemik steroidler ve magnezyum takviyeleri ise oligoastenoteratospermi vakalarında etkili değildir. Gonadotropinler ise hamilelik ve canlı doğum oranlarında artış göstermekle birlikte yapılan çalışmalar çok heterojen gruplardadır (43). Ampirik tedavilerle ilgili metaanaliz sonuçları yakın zamanda açıklanması beklenmektedir ancak mevcut bilgiler ışığında etki ve kanıt düzeyi yeterli değildir (5).

Erkek genital bez ve yolların enfeksiyonları

Üretrit, prostatit, orşit ve epididimit erkek aksesuar bez enfeksiyonları olarak sınıflandırılmaktadır (1). Ancak bu enfeksiyonların sperm kalitesi ve erkek infertilitesi üzerine negatif bir etkisi olduğu yönünde yeterli literatür bilgisi genel olarak yoktur (5). Üretrit ve sistit dışlandığında semen incelemesinde >106 peroksidaz pozitif lökosit/ml enflamasyon lehinedir, bu durumda üropatojen bakteri aramak için kültür alınması önerilir. Eğer semen kültüründe >1000 cfu/ml üropatojen bakteri bildirilirse bu anlamlı semen enfeksiyonu için göstergedir. Kronik bakteriyel prostatit için semptomatik rahatlama ve enflamasyon parametrelerinde düzelme sadece antibiyotik tedavisi ile sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalar antibiyotik tedavilerinin semen kalitesini arttırdığını rapor etse de hamilelik oranlarına etkisi açısından yeterli kanıt yoktur (44, 45).

Ejakülasyon bozuklukları

Retrograd ejakülasyon için medikal tedaviler (Efedrine, psödoefedrin, midodrin, imipramin, bromfeniramin, desipramin gibi) kullanılabilir. Ancak spontan gebeliği sağlayacak sperm sayısına ulaşamıyorsa postejakülatuar idrar tetkikinden elde edilen sperm ile yardımcı üreme tekniği planlanır (5).

Anejakülasyon olgularında ise vibrostimülasyon veya elektrostimülasyon ile sperm elde edilebilmektedir (5).

Sperm dondurma

Steriliteye neden olabilecek, spermatogenezisi etkileyebilecek veya ejakülasyonu bozabilecek her türlü girişim veya işlem öncesi (radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi girişimler gibi), aday kişilere sperm dondurma işlemi önerilmelidir. Testis biyopsisi amacıyla yapılan diyagnostik TESE işlemlerinde elde edilen spermilerin de dondurulması işlem öncesi hasta ile görüşülmelidir.

Geleceğin tedavileri

Erkek infertilitesinde gelecek yıllarda gen tedavisi ve spermatogonyal kök hücre transplantasyonu alanlarındaki gelişmeler bazı bozuklukların çözümü için umut vaat etmektedir. Ancak her iki yaklaşımın da,

bazı hukuki ve etik çekinceleri mevcuttur. Hayvan deneyleri devam eden bu alanlarda kısıtlı sayıda insan çalışmaları başlamıştır (46).

Sonuç

Erkek infertilitesindeki tedavi seçenekleri tanı yöntemleri yanında, son 20 yılda gerçek anlamda çok değişmemiştir. Ancak tanı ve tedavi yöntemlerini destekleyen teknik ve teknolojik imkanların artışı yardımcı üreme tekniklerine hazırlanan erkek hastalarda daha güvenli ve başarılı uygulamaları sağlamaktadır. Bu da erkek infertilitesi tedavisindeki hedefe ulaşmayı artırmaktadır. Hedefe ulaşmak için ilk hedef alt yatan problemleri ortaya çıkarmaya çalışmaktır, ikinci hedef ise sağlıklı sperm elde etme çalışmalarıdır.

Kaynaklar

1. Rowe PJ, Comhaire FH. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male: Cambridge University Press; 2000.
2. Kolettis PN, Sabanegh ES. Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):178-80.
3. Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod.* 1997 Jul;12(7):1582-8.
4. Staff A. The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement. 2010.
5. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European urology.* 2012;62(2):324-32.
6. Tempest HG, Martin RH. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009 Jun;21(3):223-7.
7. Baccetti B, Collodel G, Marzella R, Moretti E, Piomboni P, Scapigliati G, et al. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2295-300.
8. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T, Tohda A, Koga

- M, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):2072-5.
9. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod.* 2003 Aug;18(8):1660-5.
10. 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):74-7.
11. Llabador MA, Pagin A, Lefebvre-Maunoury C, Marcelli F, Leroy-Martin B, Rigot JM, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens: the impact of spermatogenesis quality on intracytoplasmic sperm injection outcomes in 108 men. *Andrology.* 2015 May;3(3):473-80.
12. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril.* 1998 Sep;70(3):397-411.
13. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2005 Feb;20(2):437-42.
14. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online.* 2007 Jun;14(6):734-45.
15. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *Eur J Hum Genet.* 2002 May;10(5):303-12.
16. Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, Cozzi J, Pelletier R, et al. Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet.* 1996 Feb;97(2):171-5.
17. Martini E, Geraedts JP, Liebaers I, Land JA, Capitanio GL, Ramaekers FC, et al. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-

- situ hybridization. *Hum Reprod.* 1996 Aug;11(8):1638-43.
18. Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Pelletier R, Benitz V, Jalbert H, et al. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet.* 1994 Jan;93(1):32-4.
19. Estop AM, Munne S, Ciepły KM, Vandermark KK, Lamb AN, Fisch H. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod.* 1998 Jan;13(1):124-7.
20. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jan;83(1):203-5.
21. Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet.* 1997 Apr;99(4):474-7.
22. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2013 Apr;168(4):R67-76.
23. Hendry W. Azoospermia and surgery for testicular obstruction. *Male infertility: Springer; 1994. p. 337-63.*
24. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod.* 2000 Jun;15(6):1364-8.
25. Organization WH. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertility and Sterility.* 1992;57(6):1289-93.
26. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology.* 2007 Sep;70(3):532-8.
27. Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril.* 2011 Dec;96(6):1283-7.
28. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment:

- a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):796-808.
29. Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2016 Mar-Apr;18(2):246-53.
 30. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicolectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol.* 1996 May;155(5):1636-8.
 31. Breznik R, Vlasisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl.* 1993 May-Jun;30(3):157-60.
 32. Kroese AC, de Lange NM, Collins J, Evers JL. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD000479.
 33. Ding H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicolectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 2012 Nov;110(10):1536-42.
 34. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;29(1):91-103.
 35. Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, Eversmann T, von Werder K. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril.* 1991 Dec;56(6):1143-50.
 36. Ho CC, Tan HM. Treatment of the Hypogonadal Infertile Male-A Review. *Sex Med Rev.* 2013 May;1(1):42-9.
 37. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics.* 1993 Jul;92(1):44-9.
 38. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res.* 2007;68(1):46-52.
 39. Giwercman A, Hansen LL, Skakkebaek NE. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1255-6.
 40. Foresta C, Bettella A, Spolaore D, Merico M, Rossato M, Ferlin A. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod.* 2004 Jun;19(6):1431-7.
 41. Chua ME, Escusa KG, Luna S, Tapia LC, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology.* 2013 Sep;1(5):749-57.
 42. Imamovic Kumalic S, Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *BioMed research international.* 2014;2014.
 43. Santi D, Granata AR, Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2015 Sep;4(3):R46-58.
 44. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update.* 1999 Sep-Oct;5(5):421-32.
 45. Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl.* 1986 Apr;9(2):91-8.
 46. Hwang K, Walters RC, Lipshultz LI. Contemporary concepts in the evaluation and management of male infertility. *Nature Reviews Urology.* 2011;8(2):86-94.



SORULAR

1. Aşağıda verilen fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinden hangisinin günlük kullanım sonrası plaseboya üstünlüğünü gösteren faz 3 çalışması vardır ?
 - a. Vardenafil
 - b. Avanafil
 - c. Sildenafil
 - d. Udenafil
 - e. Lodenafil
2. Aşağıdaki deneysel tedavilerden hangisinin faz 1 çalışması ile insan denekler üzerinde verileri vardır ?
 - a. K+ Kanalı gen transferi
 - b. eNOS gen transferi
 - c. VEGF gen transferi
 - d. Angiopoietin 1 Transferi
 - e. Doku mühendisliği yolu ile yeni tunica albuginea üretimi
3. Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarına göre aşağıdakilerden hangisi taş hastalığı tanısı alan kişilerin temel biyokimyasal değerlendirmeleri arasında yer almaz ?
 - a. Kreatinin
 - b. Kalsiyum
 - c. Parathormon
 - d. Ürik asit
 - e. İdrar analizi
4. Üriner sistem taş hastalığına eşlik eden hiperkalsemi durumunda aşağıdakilerden hangisi öncelikle düşünülmesi gereken tanılardan değildir ?
 - a. Hiperparatiroidizm
 - b. Sarkoidoz
 - c. Artmış kalsiyum veya D vitamini alımı
 - d. Kemik metastazı
 - e. Gut hastalığı
5. Üriner sistem taş hastalığının medikal tedavisinin düzenlenmesi için metabolik değerlendirmenin en önemli basamağı hangisidir ?
 - a. Taş analizi
 - b. Spot idrar analizi
 - c. Serumun biyokimyasal incelenmesi
 - d. Hormon analizi
 - e. 24 saatlik idrar analizi
6. Hedefe yönelik tedavi kavramını ilk ortaya çıkaran ilaç hangisidir ?
 - a. Sunitinib
 - b. İmatinib
 - c. Sorefanib
 - d. Bevacuzimab
 - e. Metathroxate
7. Alt üriner sistemin sinirsel inervasyonu ile ilgili hangisi yanlıştır ?
 - a. Mesane ve üretranın parasempatik uyarısını pelvik sinir taşır.
 - b. İşeme fazında üretral sfinkterin çizgili kası ve pelvik taban kaslarının gevşemesi pudental sinir ile taşınan somatik uyarı ile olur.
 - c. Detrusor kasılması esas olarak parasempatik uyarı ile gerçekleşir.
 - d. Hipogastrik sinir ile taşınan sempatik uyarı ile depolama fazında mesane boynu ve üretra açılır.
 - e. Detrusor kasılması esas olarak M3 muskarinik reseptörleri üzerinden gerçekleşir.
8. Doğal olarak interstisyel sistit geliştiren hayvan hangisidir ?
 - a. Fare
 - b. Sıçan
 - c. Tavşan
 - d. Kedi
 - e. Domuz
9. Mesanede eksprese edilen reseptörlerle ilgili hangisi yanlıştır ?
 - a. Mesanenin kolinerjik ve adrenerjik olmayan (non- cholinergic non- adrenergic) kasılmalarının önemli kısmı purinerjik reseptörler üzerinden sağlanır.
 - b. Mesanede en çok eksprese edilen muskarinik reseptör alt tipleri M2 ve M3 tür.
 - c. Muskarinik reseptörlerin ekspresyonu patolojik durumlarda normalden farklı olabilir.
 - d. Mesanede en çok eksprese edilen adrenoseptörler beta-3 adrenoseptörleridir.
 - e. Beta-3 adrenoseptör agonisti olan Mirabegron' un beta-blokerler ile kullanımı kontraendikedir.
10. Detrusor aşırı aktivitesinin (DAA) patofizyolojisi ile ilgili hangisi yanlıştır ?
 - a. MÇT sonrası detrusor kasında hipertrofi, artmış duvar kalınlığı ve artmış mesane ağırlığı gibi bazı morfolojik değişiklikler meydana gelir.
 - b. Brading ve ark, domuzlarda mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) oluşturulan modellerde detrusor kasında parsiyel denervasyona bağlı DAA geliştiğini göstermiştir.
 - c. DAA gelişiminde mesaneyi innerve eden sinirlerin nöroplastitesinin de rol oynadığı düşünülmektedir.
 - d. Spinal kord hasarına bağlı nörojenik AAM olan hastalarda intravezikal capciasin instillasyonunun miyelinsiz C liflerini desensitize ederek AAM semptomlarında iyileşmeler sağladığı tekrarlayan çalışmalarda gösterilmiştir.
 - e. Spinal kord hasarı, MÇT ve interstisyel sistit modellerinde mesane dokusunda NGF (nerve growth faktör) azalması olarak bulunur.