

Spinal kord hasarı sonrası gelişen üreme ve cinsel fonksiyon bozukluğuna yaklaşım

Uzm. Dr. Akif Erbin, Dr. Harun Özdemir, Uzm. Dr. Mehmet Fatih Akbulut
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

Spinal kord yaralanması (SKY) sıklıkla travmatik nedenlerle oluşan omurilik fonksiyonlarında geçici ya da kalıcı hasar oluşturan durumları tanımlar. SKY' de en sık iki neden motorlu araç kazalarına ve düşmelere bağlı travmatik yaralanmalardır. Amerikan ulusal istatistik merkezinin 2014 raporunda her yıl yaklaşık 12.500 yeni vaka görüldüğü, bunların %80'inin erkek olduğu ve ortalama yaşın 42 olduğu bildirilmiştir (1). Genç erişkin popülasyonu etkileyen bu durum nörolojik semptomlara ek olarak ciddi fertilité problemine neden olmaktadır. Bu hastaların çok az kısmı seksüel ilişki yolu ile çocuk sahibi olabilmektedir. Androloji pratiğinde SKY'li hastaların hekimlere sordukları temel iki soru: 'Cinsel yaşamım nasıl olacak' ve 'Bundan sonra nasıl çocuk sahibi olabilirim' şeklindedir. Rehabilitasyon, fizik tedavi ve androloji alanlarındaki gelişmelere paralel olarak SKY'li erkeklerin toplumsal entegrasyonunda ve infertilite problemlerinin tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır.

SKY'li erkeklerde infertilite erektil disfonksiyon (ED), ejakülasyon bozukluğu, bozulmuş sperm kalitesi veya bu üç temel bozukluğun çeşitli kombinasyonları neticesinde oluşmaktadır. Bu derleme çalışmasında, SKY'li erkeklerde görülen infertilite ve cinsel fonksiyon bozukluğu problemleri ele alınmaktadır.

A. Erektile disfonksiyon ve tedavisi

SKY'li erkeklerde ereksiyonda vasküler ve anatomik fonksiyonlar genellikle bozulmamıştır. Refleks ereksiyon, psikojenik ereksiyon veya her ikisinde bozukluk görülebilir. Bazı hastalarda ise refleks ereksiyon iyi olmasına rağmen, psikojenik ereksiyon kaybı nedeniyle ereksiyon sürdürülemez (2).

Tedavi alternatifleri medikal tedavi, intrakavernozal enjeksiyon, vakum cihazları ve cerrahi tedaviden ibarettir.

Tedavi seçimi bireysel faktörlere ve hasta uyumuna bağlı olmakla birlikte genellikle en az invaziv olandan başlanılır. Tedavinin bir çok yönü SKY'li olmayan ED hastaları ile benzerlik göstermektedir.

1. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri

Temel vasküler yapıların salim olması nedeni ile SKY'li hastaların çoğunda normal popülasyona benzer şekilde PDE-5 inhibitörü tedavisine yanıt alınabilir. Ereksiyonun stimülasyon ile sağlandığı hastalarda, PDE-5 inhibitörleri ereksiyonun sürdürülmesine katkı sağlayabilir. Mevcut PDE-5 inhibitörü ajanlar; sildenafil, vardenafil, tadalafil ve avanafil'dir. Avanafil hariç diğer üç molekülün SKY'li hastalarda etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir (3–5). Daha yeni molekül olan avanafil ile ilgili SKY'li hastalarda tecrübe bulunmamaktadır. Bir çok araştırmacı SKY'li hastalarda yaralanma düzeyi ne olursa olsun, PDE-5 inhibitörlerinin denenmesini önermektedir (6). Kısa etkili lodenafil ya da uzun etkili udenafil gibi yeni jenerasyon molekülleri ise henüz deneme aşamasındadırlar. İlerleyen yıllarda SKY'li hastalarda bu moleküllerin kullanımı ile ilgili literatür bilgileri olması beklenilmektedir.

2. İntrakavernozal enjeksiyonlar

Oral tedavilere yanıt vermeyen, nitrat kullanan ya da refleksojenik ereksiyon sağlayamayan hastalarda intrakavernozal vasoaktif ajan enjeksiyonları kullanılabilir. Günümüzde kullanılan intrakavernozal ilaçlar: Alprostadil (prostaglandin E1; PGE-1), Bimix (papaverin ve fentolamin) ve Trimiks (papaverin, fentolamin ve PGE-1) kombinasyonlarıdır. Bunlardan intrakavernozal terapi için sadece alprostadil FDA onaylıdır (7). Enjeksiyon tedavisi başlanan hastalar özellikle hematoma ve priapizm konusunda uyarılmalıdır. SKY'li hastalar vaskülopatik impotanslı hastalar ile karşılaştırıldığında enjeksiyona daha hassas olmaktadır. Bu nedenle priapizimden sakınmak enjeksiyon tedavisine en düşük dozlarda başlanmalıdır.

El becerisi yetersiz olan hastalarda enjeksiyon uygulamasında zorluklar yaşanabilmektedir.

3. Üretral Süpozituar

Alprostadil, ED tedavisi için intraüreteral olarak kullanılabilir. İntraüretral Alprostadil uygulaması (MUSE; medicated urethral system for erection) intrakavernozal enjeksiyona göre daha az invazivdir. Ancak MUSE, yetersiz ereksiyon, üretrada ağrı, hipotansiyon gibi dezavantajlar nedeni ile çok fazla tercih edilmemektedir. Ayrıca aralıklı kateterizasyon ile mesane boşaltımı yapan SKY' li hastalarda, üretral lümeninden alprostadilin emilimi değişerek tedavinin etkinliği azalmaktadır (8).

4. Cerrahi tedaviler

ED tedavisinde son basamak tedavi penil protez implantasyonu (PPİ)'dir. SKY'li hastalarda PPİ'nin hastaların %80' inine yakınında tatmin edici sonuçlar verdiği uzun dönemli çalışmalar ile gösterilmiştir. Hem şişirilebilir 3 parçalı, hem de bükülebilir protezler benzer başarı oranları ile kullanılabilir ancak 3 parçalı şişirilebilir protezlerin komplikasyonlar açısından belirgin üstün olduğu bildirilmiştir (9). Penil duyu kaybı olan SKY'li hastalar, erken tanınması açısından protez erozyonu konusunda bilgilendirilmelidir.

PPİ'nin yanısıra, sakral noromodülasyon, sakral rizotomi, sakral kök uyarımı gibi ek cerrahi tedaviler bulunmaktadır Ancak SKY'li hastalarda rutin uygulama ile ilgili öneri yapmak için literatür verileri yetersizdir.

5. Psikolojik destek tedavi

SKY'li hastalarda ED tedavisinde diğer tedavi alternatifleri ile birlikte psikolojik destek tedavileri de gerekmektedir. Psikolojik destek tedavisi, hastanın motivasyonu, tedavi uyumu ve başarı gibi faktörleri etkilemektedir.

B. Ejakulator disfonksiyon ve sperm eldesi

SKY'li hastaların çoğunluğu, ilişki sırasında antegrad ya da retrograd ejakulasyon sağlayamaz ve ejakulasyon için tıbbi yardıma ihtiyaç duyar (10,11). Ayrıca, SKY'li erkeklerin sadece %9' unda masturbasyon yoluyla antegrad boşalma elde edebildiği bildirilmiştir (12). Semptomatik sistemin kontrolünde olan ejakulasyon kompleks innervasyon mekanizması ile gerçekleşir. Bu mekanizmanın sağlıklı işleyebilmesi için temel olarak S2-S4 ve T10-L2 spinal segmentlerin entegrasyonu gerekir. Üretra içine sperm ve seminal sıvı atılmasına ek olarak mesane boynunun kapatılması için T10- L2 segmentlerden gelen sempatik sinir inner-

vasyon gerekir. S2—S4 sakral segmentleri bulbokavernöz ve pelvik taban kaslarının aktivitesini sağlayarak penisin motor innervasyonunu gerçekleştirir. T10 üzerinde bir yaralanmada ejakulasyon için gerekli refleks ark korunurken, T10 altındaki lezyonlarda lokalizasyona bağlı olarak değişik derecelerde ejakülator disfonksiyon gelişir.

SKY'li hastalarda sperm eldesi için kullanılan başlıca yöntemler; penil vibrator stimülasyonu (PVS), elektro-ejakülasyon (EEJ), prostat masajı (PM) ve cerrahi olarak sperm elde etme tekniğidir.

1. Otonomik disrefleksi

SKY'li hastalarda sperm elde etme yöntemleri, otonomik disrefleksi (OD)'yi tetikleyebilir. OD yaralanma seviyesinin altında oluşan irritasyon yapan etkene karşı supraspinal inhibisyonun yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Yaralanma seviyesi T6 (semptomatik üst seviye) üstünde olduğunda daha yaygındır. Major klinik hipertansiyondur; bradikardi ile birlikte sistolik kan basıncında >20—30 mmHg artış OD için klasiktir. OD nadiren inme veya ölüme sebep olabilir. Ölüm riski olan bu durumdan sakınmak için herhangi bir yardımcı ejakülasyon yöntemi uygulanmadan önce OD risk faktörleri dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. OD, dilaltı nifedipin gibi kalsiyum kanal blokörleri kullanılarak yönetilebilir. Hafif derecede klinik olması hasta tarafından tolere edilebilir. Ancak, tansiyon yüksekliği çok yüksek seviyelere ulaşmış ise işlem derhal sonlandırılmalıdır (13).

2. Penil vibrator stimülasyonu

Penil Vibrator Stimülasyonu (PVS), güvenilir olması, antegrad olarak en yüksek oranda sperm eldesi sağlaması ve maliyet-etkin olmasıından dolayı SKY'li hastalarda anejakulasyon için ilk seçenek olarak önerilmektedir (14,15). PVS supin ya da oturur pozisyonda uygulanabilmektedir. Vibrator dorsuma, frenulumu ya da penisin her iki tarafına yerleştirilir. Eğer 2 dakika içerisinde ejakulasyon görülmez ise işlem durdurulur ve 1—2 dakikalık periyottan sonra tekrar devam edilir. Bu şekilde toplam 10 dakikalık stimülasyona kadar devam edilebilir. Bu esnada penil deri ödem ve abrazyonlar yönünden kontrol edilir.

PVS, ejakülator refleks arkının salım kaldığı torako-lumbar merkezin (T10-L2) üzeri lezyonlarda daha iyi sonuçlara sahiptir. Uzun dönem sonuçların yayınlandığı 500 SKY'li hasta ile yapılan bir çalışmada T10 ve üzeri lezyonlarda %86 başarı rapor edilmiştir (16). PVS tedavisinde amplitüd parametresinin ejakülasyon başarısı için önemli bir değiş-

ken olduğunu gösterilmiştir; 2.5 mm ya da daha yüksek amplitüdler, düşük amplitüdlere göre daha etkilidir (17).

3. Elektroejakülasyon

Penil vibrator stimülasyonundan yanıt alınamayan hastalarda sıklıkla elektroejakülasyon (EEJ) tercih edilir. Hasta lateral dekübit pozisyonunda iken elektrodlar içeren prob prostat bezi ve seminal veziküle bakacak şekilde rektuma yerleştirilir. Sonrasında 5 saniyelik stimülasyonlar ve 20 saniyelik dinlenme periyotları şeklinde elektrik akımı verilir. Akım antegrad ejakülasyon olana kadar devam edilir. Aralıklı akım ile yapılan EEJ'nin, sürekli akıma göre daha iyi sperm hareketliliğini sağladığı rapor edilmiştir (18). Ejekülasyon fışkırır tarzda gelişmeyeceği için mümkün olan en fazla sperm eldesi için üretral sıvazlama manevrası uygulanmalıdır. Retrograd ejakülasyon ihtimaline karşı mesane kataterize edilmeli ve santrifüje spesmen içerisinde ejakülate rastlanmaz ise mesane lavajı yapılmalıdır.

Literatürdeki EEJ ile ilgili en büyük seride 210 SKY'li hastada hastada toplam 953 kez EEJ denenmiş ve başarının %91.9 olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca EEJ'ye yanıt alınamayan hastaların spinal şok evresinde ya da yaralanma sonrası erken dönemde (<1 yıl) oldukları ve retrograd ejakülasyonun EEJ'de PVS' den daha yaygın olduğu bildirilmiştir (16).

4. Prostat masajı

Prostat Masajı (PM) sperm eldesi için SKY'li hastalarda alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. Basit bir yöntem olması ofis şartlarında uygulanabilmesine imkan sağlamaktadır. PM, PVS'nin başarısız olduğu ve EEJ'nin uygun olmadığı ya da hasta tarafından kabul edilmediği durumlarda uygulanabilir. Ancak sperm eldesi oranları PVS ve EEJ'den daha düşüktür. SKY'li hastalarda PM ile sperm eldesi sonucu in-utero inseminasyon (IUI), *in-vitro* fertilizasyon (IVF), intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) kullanılarak gebelik sağlandığını bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (19,20). Ancak sonuçlar tutarsızdır. PM'nin tedavi algortimasındaki yeri tam olarak şekillenmemiştir.

5. Cerrahi sperm eldesi

Eğer PVS, EEJ ve PM başarısız ya da kontraendike ise, sperm eldesi için son seçenek olarak cerrahi sperm elde etme yöntemleri kullanılabilir. Cerrahi sperm eldesi PVS ve EEJ yöntemlerine göre daha maliyetlidir ve daha invazivdir. Bu uygulama için çeşitli teknikler tanımlanmıştır; testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE), testiküler sperm

aspirasyonu (TESA), perkütanöz epididimal sperm aspirasyonu (PESA), mikrocerrahi sperm aspirasyonu (MESA) ve vas deferensten sperm aspirasyonu. Bu yöntemler ile normal populasyona göre SKY'li hastalarda sperm eldesi oranları daha düşük olmakla beraber ICSI'nin kullanıma girmesi ile birlikte gebelik oranları artmıştır.

C. Sperm kalitesi ve gebelik

SKY'li hastalarda sperm kalitesi üzerine yapılan bir çok çalışmada sperm kalitesinde bozukluklar gösterilmiştir (21–23). Makroskopik görünüm sıklıkla anormaldir; %27 oranında kahverengi semen bildirilmiştir (24). SKY'li hastalarda sperm sayısının azaldığı ile ilgili net bir veri olmamasına karşın; travma sonrası dönemde azalmış canlılık (nekrospermi), azalmış motilite (astenospermi) ve lökospermi gibi sperm bozuklukları görülmektedir. SKY'li hastalarda düşük sperm kalitesinin nedeni net olarak bilinmemesine rağmen bazı hipotezler ortaya atılmıştır; skrotal sıcaklık, ejakülasyon sıklığının azalması, hormonal dengenin değişmesi, lökospermi, mesane tedavilerine sekonder, üriner sistem enfeksiyonları, seminal plazma etkisi (23).

1. Yardımcı üreme teknikleri

Erkek tarafında SKY olan çiftlerde kullanılan yardımcı üreme teknikleri genel populasyon ile benzerdir. Ancak yaklaşımda bir takım farklılıklar bulunmaktadır. İlk tercih olarak rutin cerrahi sperm eldesinin kullanılması çiftleri IVF/ICSI'ye daha fazla muhtaç kılacağından maliyet ve invazivlik açısından devazantajlar oluşacaktır. Aksine, SKY'li erkekler sıklıkla intaruterin inseminasyon (IUI) ve ev inseminasyonu seçeneklerini mümkün kılacak kadar yeterli hareketli sperm sayısına sahiptirler. PVS ve EEJ denemeleri sonucu 1739 ejakülasyonun sağlandığı bir çalışmada, denemelerin çoğunda 5 milyon total motil sperm sayısına ulaşıldığı bildirilmiştir (25). Güncel bir çalışmada, SKY'li hastalarda 2 milyondan fazla total motil sperm sayısı bulunması durumunda IUI yapılmasını; IVF/ICSI gibi yardımcı üreme tekniklerine geçmeden önce IUI prosedürlerinin kullanılması gerektiği önerilmektedir (26).

2. Gebelik oranları

SKY'li ve diğer erkek faktörü olan çiftler karşılaştırıldığında IVF/ICSI uygulanan çiftler arasında benzer gebelik ve canlı doğum oranları bildirilmiştir. IVF/ICSI'nin uygulandığı karşılaştırmalı bir çalışmada, gebelik oranları SKY olan ve olmayan gruplarda sırası ile %58.1 ve %57.9 olarak

tespit edilmiştir (27). Diğer çalışmada, SKY'li erkek partneri olan çiftlerde gebelik oranları ev inseminasyonu için %37.8, IUI için %24.6 olarak rapor edilmiştir (28). SKY'li 32 erkek ile yapılan bir çalışmada 106 TESA ve IVF/ICSI sonucunda her bir çift için gebelik oranı %59.3; canlı doğum oranı %62.5 olarak saptanmıştır (29).

Sonuç

Spinal kord yaralanması olan hastalarda infertiliteye ED, ejakulasyon bozukluğu ve azalmış sperm kalitesi neden olmaktadır. ED tedavisi SKY olmayan populasyon ile benzerlik göstermektedir; ilk seçenek olarak PDE-5 inhi-

bitörleri, fayda görmeyenlere intrakavernozal enjeksiyon tedavileri ve son seçenek olarak PPİ önerilmektedir. SKY'li olan hastalarda SKY'li olmayan infertil gruba göre anejakülasyon ve bozulmuş sperm kalitesi yüksek oranda görülür. Ejakulasyon bozukluğu ve sperm eldesi için ilk seçenek olarak PVS; son seçenek olarak cerrahi yöntemler önerilmektedir. Yardımcı üreme teknikleri genel infertilite popülasyonunda uygulananlar ile aynıdır. Ancak yaklaşımda bazı farklılıklar bulunmaktadır. Eğer total hareketli sperm sayısı yeterli ise, IUI ön planda düşünülmelidir. Bozulmuş sperm kalitesine rağmen SKY'li hastalar SKY dışı infertiliteye sahip hastalar ile benzer gebelik oranlarına sahiptir.

Kaynaklar

1. National SCI Statistical Center. Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance. *J Spinal Cord Med* 2014;37: 355–56.
2. Everaert K, Waard W, Van Hoof T, Kiekens C, Mulliez T, D'Herde C. Neuroanatomy and neurophysiology related to sexual dysfunction in male neurogenic patients with lesions to the spinal cord or peripheral nerves. *Spinal Cord* 2010;48: 182–91.
3. Lombardi G, Macchiarella A, Cecconi F, Del Popolo G. Ten-year follow-up of sildenafil use in spinal cord-injured patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009;6: 3449–457.
4. Giuliano F, Sanchez-Ramos A, Löchner-Ernst D, et al. Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction following spinal cord injury. *Archives of Neurology* 2007;64: 1584–592.
5. Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, et al. Efficacy and safety of vardenafil in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology* 2006;66: 210–16.
6. Rizio N, Tran C, Sorenson M. Efficacy and satisfaction rates of oral PDE5 is in the treatment of erectile dysfunction secondary to spinal cord injury: a review of literature. *J Spinal Cord Med* 2012;35: 219–28.
7. Lebib BA, Laffont I, Boyer F, Boiteau F, Dizien O. Intracavernous injections in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injured patients: experience with 36 patients. *Ann Readapt Med Phys* 2001;44: 35–40.
8. Bodner DR, Haas CA, Krueger B, Seftel AD. Intraurethral alprostadil for treatment of erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *Urology* 1999;53: 199–202.
9. Zermann DH, Kutzenberger J, Sauerwein D, Schubert J, Loeffler U. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term follow up. *J Urol* 2006;175: 1041–1044.
10. DeForge D, Blackmer J, Garritty C, et al. D. Fertility following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* 2005;43: 693–703.
11. Brackett NL, Lynne CM, Ibrahim E, Ohl DA, Sonksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nat Rev Urol* 2010;7: 162–72.
12. Kathiresan AS, Ibrahim E, Modh R, Aballa TC, Lynne CM & Brackett NL. Semen quality in ejaculates produced by masturbation in men with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2012;50: 891–894.
13. Elliott S, Krassioukov A. Malignant autonomic dysreflexia in spinal cord injured men. *Spinal Cord* 2006;44: 386–92.
14. Ohl DA, Qualllich SA, Sonksen J, Brackett NL, Lynne CM. Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urol Clin North Am* 2008;35: 211–20.
15. Brackett NL, Padron OF, Lynne CM. Semen quality of spinal cord injured men is better when obtained by vibratory stimulation versus electroejaculation. *J Urol* 1997;157: 151–57.
16. Brackett NL, Ibrahim E, Iremashvili V, Aballa TC, Lynne CM. Treatment for ejaculatory dysfunction in men with spinal cord injury: an 18-year single center experience. *J Urol* 2010;183: 2304–308.
17. Sonksen J, Biering-Sorensen F, Kristensen JK. Ejaculation induced by penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. The importance of the vibratory amplitude. *Paraplegia* 1994;32: 651–60.
18. Brackett NL, Ead DN, Aballa TC, Ferrell SM, Lynne CM. Semen retrieval in men with spinal cord injury is improved by interrupting current delivery during electroejaculation. *J Urol* 2002; 167: 201–03.
19. Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Pons MC, Grossmann M, Exposito R, Vidal J. Triplet pregnancy achieved through intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained by prostatic massage of a paraplegic patient: case report. *Hum Reprod* 1999;14: 1546–548.
20. Engin-Uml SY, Korkmaz C, Duru NK, Baser I. Comparison of three sperm retrieval techniques in spinal cord-injured men: pregnancy outcome. *Gynecol Endocrinol* 2006;22: 252–55.
21. Utida C, Truzzi JC, Bruschini H, Simonetti R, Cedenho AP, Srougi M, Ortiz V. Male infertility in spinal cord trauma. *Int Braz J Urol* 2005;31: 375–83.
22. Brown DJ, Hill ST & Baker HW. Male fertility and sexual function after spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2006;152: 427–39.
23. Restelli AE, Bertolla RP, Spaine DM, Miotto A Jr, Borrelli M Jr, Cedenho AP. Quality and functional aspects of sperm retrieved through assisted ejaculation in men with spinal cord injury. *Fertil Steril* 2009;91: 819–25.
24. Wieder JA, Lynne CM, Ferrell SM, Aballa TC, Brackett NL. Brown-colored semen in men with spinal cord injury. *J Androl* 1999;20: 594–600.
25. Kafetsoulis A, Brackett NL, Ibrahim E, Attia GR, Lynne CM. Current trends in the treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Fertil Steril* 2006;86: 781–89.
26. Cao S, Zhao C, Zhang J, et al. A minimum number of motile spermatozoa are required for successful fertilisation through artificial intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *Andrologia* 2014;46: 529–534.
27. Kathiresan ASQ, Ibrahim E, Aballa TC, et al. "Comparison of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in male factor infertility patients with and without spinal cord injuries. *Fertil Steril* 2011;96: 562–66.
28. Bechoua S, Berki-Morin Y, Michel F, Girod S, Sagot P, Fauque P. Outcomes with intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved sperm from men with spinal cord injury. *Basic Clin Androl* 2013;2: 14–23.
29. Raviv G, Madgar I, Elizur S, Zeilig G, Levron J. Testicular sperm retrieval and intra cytoplasmic sperm injection provide favorable outcome in spinal cord injury patients, failing conservative reproductive treatment. *Spinal Cord* 2013;51: 642–44.