



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İMATİNİB TEDAVİSİNİN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA
EREKTİL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Atakan TEKİNALP

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2012



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İMATİNİB TEDAVİSİNİN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA
EREKTİL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Atakan TEKİNALP

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Rıdvan ALİ

BURSA 2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Kronik Miyeloid Lösemi.....	2
Eretil Disfonksiyon.....	17
Gereç ve Yöntemler.....	26
Bulgular.....	29
Tartışma.....	35
Kaynaklar.....	41
Ekler.....	48
EK-1.....	48
Teşekkür.....	53
Özgeçmiş.....	54

ÖZET

Kronik miyeloid lösemi (KML), 9. ve 22. kromozomlar arasındaki translokasyon sonucu oluşan, *philadelphia kromozomu* olarak adlandırılan BCR/ABL füzyon geni ve bu genin tirozin kinaz aktivitesi yüksek onkoproteinleri ile karakterize, tüm hematolojik kök hücre serilerini tutan miyeloproliferatif bir hastalıktır. Genellikle ileri yaşlarda görülür. KML'de ispatlanmış etiyolojik bir ajan söz konusu değildir.

KML'de allojeneik kök hücre nakli de dâhil çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Tirozin kinaz inhibitörlerinden (TKİ) imatinibin keşfi ve tedaviye girmesi, tedavi yanıtları ve sağ kalım açısından bir dönüm noktası kabul edilebilir.

TKİ ile hücre içi sinyal iletimi, hücre proliferasyonu ve farklılaşması baskılanır. Hayvan çalışmalarında (ratlar, maymunlar ve köpeklerde) imatinibin spermatogenezi etkilediği ancak diyabetik ratlarda diyabete bağlı gelişen erektil disfonksiyonların TKİ tedavisi ile gerileyebileceği gösterilmiştir. TKİ'lerinin teratojenik etkileri olabileceğinden korkulması nedeni ile TKİ kullanan şahısların gebelikten kesin bir şekilde kaçınması gerektiği önerilmektedir.

İmatinib kullanımı sırasında gebeliklerin gerçekleştiği ve bunların normal bir şekilde sonlanabildiği de bir gerçektir. İnsanlar üzerinde yapılmış gonadal fonksiyonları inceleyen bir çalışma hali hazırda yoktur. İmatinib tedavisi altındaki erkeklerde erektil fonksiyonları değerlendiren çalışmamız literatürde bir ilki oluşturmaktadır.

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi altındaki erkek KML hastalar incelendi. KML dışında bilinen bir sistemik hastalık öyküsü olmayan, TKİ dışında farmakolojik tedavi almayan 31 hasta tespit edildi. Bunlardan 24'ü imatinib, 6'sı nilotinib ve 1'i de dasatinib tedavisi almaktaydı. Bu hastaların erektil fonksiyonları, Uluslararası Eretil Fonksiyon Değerlendirme İndeksi (IIEF-5) ile değerlendirildi. Tüm hastaların 12'sinde (%38,7) erektil

disfonksiyon (ED) saptanmadı. İmatinib kullanan hasta grubuna bakıldığında 10 hastada (%41,5) ED saptanmazken, 11 hastada (%45,8) hafif, 3 hastada (%12,5) orta şiddette ED bulundu. Bu olgular yaşlarına göre değerlendirildiğinde ED oranı normal sınırlar içinde saptandı. ED ile imatinib kullanım dozu ve tedavi süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistikî yönden anlamlı bulunmadı (sırasıyla; $p=0,255$ ve $p=0,243$). Sonuç olarak; olgu sayısı sınırlı olmakla birlikte bu çalışmada TKİ kullanımının ED oluşturmadığı belirlendi. Hormonal özellikleri de içeren ve daha geniş olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi (KML), İmatinib, Eretil disfonksiyon.

SUMMARY

The Evaluation of Treated with Imatinib on The Effect of Erectile Function in Patient with Chronic Myeloid Leukemia

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disease that keeps all the haematological stem cell series and characterized by the Philadelphia (Ph) chromosome caused by translocation between 9. and 22. chromosomes so-called BCR/ABL fusion gene and high tyrosine kinase activated oncoproteins of the fusion gene. Usually seen in older age. There is no provenly etiologic agent in CML.

Various treatment methods that also included allogeneic stem cell transplantation have been applied in CML. The discovery of tyrosine kinase inhibitor (TKI) imatinib can be considered a turning point in terms of treatment responses and survival.

Intracellular signal transduction, cellular proliferation and differentiation is suppressed by TKI. In animal studies (Rats, monkeys and dogs), It has showed that imatinib impairs the spermatogenesis however erectile dysfunction caused diabetes can be improved by TKI treatment in diabetic rats. Because of the fear of teratogenic effects may be its recommended that patient who treated with tyrosin kinases inhibitor is currently avoid to pregnancy.

Its also true that pregnancies occurred while receiving imatinib and could result eventful. There is no clinical trials that investigated gonadal functions in human. Our study which was evaluated of erectile dysfunction (ED) in men taking imatinib is a compose such as firstly in literature.

In the study, male patients with CML who were treated and applied to outpatient clinic of Uludag University Medical Faculty Internal Medicine Department Hematology Division investigated. Thirty-one patients identified who has no a know history of systemic disease without CML and not used any pharmacological agent out of TKI. Twenty-four of the patients were

received imatinib, six of the patients were received nilotinib and one of the patient was receive dasatinib. Erectile functions were evaluated using the International Index of Erectile Function (IIEF-5). Twelve of the all patients (%38,7) were not determined ED. In the imatinib group, 11 of patients (%45,8) had mild severity, 3 of patients (%12,5) had moderate severity while 10 of patients (%41,5) were no determined ED. Rate of ED were determined within normal limites when the cases assesed according to age. Evaluation of the relationship between dosage and during treatment of imatinib with ED were no signicifiantly difference (respectively; $p=0,255$ and $p=0,243$). As a result; in this study, it determined that use of TKI do not occur ED although limited number of cases. It was concluded that studies which includes also hormonal features and more number of cases is needed.

Key words: Chronic myeloid leukemia (CML), Imatinib, Erectile dysfunction.

GİRİŞ

Kronik miyeloid lösemi (KML), hemopoetik kök hücreden kaynaklanan, tüm miyeloid seri hücrelerinin artmış profilerasyonu ile karakterize, eritroid, monositer ve megakaryositer serilerin de etkilendiği kronik miyeloproliferatif hastalıklardan birisidir. Patogenezinde 9. ve 22. kromozomlar arasındaki translokasyon (*Philadelphia* kromozomu) sonucu oluşan füzyon geni (BCR/ABL füzyon geni) ve bu genin kinaz aktivitesi yüksek proteinleri rol oynamaktadır (1).

KML tüm erişkin lösemilerin %15-20'sini oluşturur ve çoğunlukla ileri yaşlarda görülür. İyonize radyasyona maruz kalanlarda sık görülse de etyolojide suçlanan kesin bir ajan yoktur (2).

Hastalık kronik, akselare ve blastik faz olmak üzere 3 evre ile seyreder. Olgular %90 oranda kronik faz ile kendini gösterir ve tanı anında %30-50'si asemptomatiktir. Kromozomal anomali ile semptomların ortaya çıkışı arasında ortalama 6 yıllık bir süre vardır. Semptom ve bulgular anemiye, splenomegaliye ve lökostaşa bağlıdır. Tanısı periferik kan yayması, kemik iliği incelemesi, moleküler ve sitogenetik araştırmalarla kesinleştirilir (3).

KML tedavisinde uzun süre busulfan ve hidrokisiüre başta olmak üzere çeşitli sitotoksik ajanlar kullanılmış fakat palyatif tedavi dışına çıkılamamıştır. 1970'lerde allojenik kök hücre nakli ile kür şansı doğmuştur. İnterferon ile de bazı düşük riskli hastalarda sitogenetik yanıt elde edilmiş ve yaşam süresinin uzatılmasından bahsedilmiştir. 1998'de tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilatın klinik uygulamaya girmesiyle KML'de imatinib dönemi başlamıştır. İmatinibe direnç gelişmesi yeni tirozin kinaz inhibitörlerinin araştırılmasına yol açmıştır.

Tirozin kinazlar hücre proliferasyonu, farklılaşması, motilitesi ve sinyal iletiminde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle TKİ tümöral gelişimi baskılamaktadır. İmatinib tedavisinde sıvı retansiyonu ve nonspesifik gastrointestinal yakınmalar dışında, tirozin kinazların hücresel etkileri

düşünüldüğünde reproduktif etkilerin de olması beklenebilir. Kadın hastalarda gonadal fonksiyonlarla ilişkili yapılmış çalışma söz konusu değildir ve bildirilmiş gebeliklerle sınırlı kalmaktadır (4, 5). Hayvan çalışmalarında imatinibin spermatogenezi etkilediği bildirilmekle birlikte, insan erkek fertilitesi ile ilgili veriler sadece TKİ kullanan ve partnerlerinde gelişen gebeliklerle sınırlıdır (5, 6). Hormon ve erektil fonksiyonlar üzerine literatürde diyabetik ratlar dışında henüz kapsamlı bir çalışma ya da olgu bildiri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, halen takip ve tedavi altında olan erkek olgularda imatinib ve diğer TKİ'lerinin erektil disfonksiyon yönünden değerlendirilmesi amaçlandı.

I.Kronik Miyeloid Lösemi

Etyoloji ve Epidemiyoloji

KML tüm erişkin lösemilerin %15-20'sini oluşturur. Yaşamın en sık 5. ve 6. dekadlarında görülür (2). Hemen her yaşta görülse de vakaların %12-30'u 60 yaş üzeridir (7). Cinsiyet farkı olmamakla birlikte, erkeklerde az da olsa daha sık izlenmektedir. Yıllık insidansı yaklaşık 1-2/100.000'dir (8).

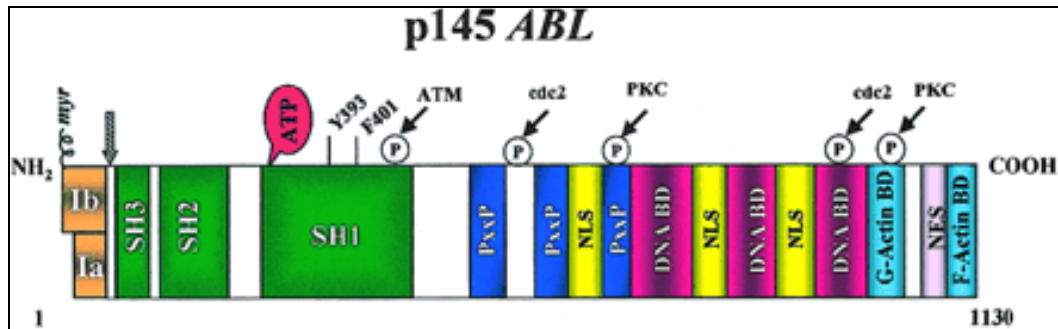
Etiyolojide suçlanan izole tek bir ajan yoktur. 1945 yılında Japonya'daki atom bombası patlamasından sonra insidansında artış saptanmıştır. Ayrıca maruziyetten 5-12 yıl sonra pik yaptığı görülmüş ve doza bağımlı olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle iyonize radyasyona maruziyetin KML insidansını arttırdığı görüşüne varılmıştır. Benzen maruziyetinde akut lösemi riski artarken KML için risk artışı bulunmamaktadır (9, 10).

Patogenez

KML olgularının %95'den fazlasında lösemik hücrelerde karakteristik bir kromozomal değişiklik vardır (1). İnsanlarda spesifik bir kromozom anomalisi ile ilişkisi tespit edilen ilk hastalık KML'dir (11). Nowell ve Hungerford, 1960 yılında KML hastalarında G-grubu kromozom anormalliğini tanımlamışlardır. Bu kromozom anormalliğine keşfedildiği şehrin adına itafen *Philadelphia kromozomu* (Ph) adı verilmiştir (12). İlerleyen yıllarda Ph

kromozomunun 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasındaki t(9;22) resiprokal translokasyonu ile meydana geldiği ve bu translokasyon sonucunda da ek bir gen olan BCR/ABL füzyon geninin oluştuğu gösterilmiştir (13, 14).

Dokuzuncu kromozomda *c-ABL* (*Celluler-Hücresele ABL*) proto-onkogeni bulunur. Bu proto-onkogenin nükleotid dizisi, farelerde lösemik transformasyona yol açan *Abelson murine leukemia* genindeki *v-ABL* nükleotid dizisinin homoloğudur. ABL isimlendirmesi bu benzerlikten dolayıdır. Normal bir *c-ABL* onkogeninin ürünü hücre siklusunun düzenlenmesinde, adhezyonda, apoptozda ve hücresele çevre hakkında bilgi iletilmesinde etkili olan, protein kinaz aktivitesi zayıf p145 proteindir (15). ABL proteini pasif hücrelerde retinoblastom (Rb) proteinine bağlanarak inaktif halde tutulmaktadır. Hücre siklusunun S fazında Rb proteini fosforillenerek ABL'den ayrılır. Bu ayrılma sonrası ABL aktif forma dönüşür. Aktive ABL proteini diğer genleri aktiveleştirir. Bunun yanında bazı çalışmalar ABL aşırı salınımının hücre siklusunu G1 fazında durdurduğunu göstermektedir. Bu etkisi, ABL proteininin apoptoza neden olan p53 ve p53 homoloğu p73 genlerini indüklemesi ile açıklanmaktadır. Sonuçta ABL onkogeni hem proliferasyonda hem de apoptozda etkili olmaktadır (14, 16, 17). Şekil-1'de ABL onkogen yapısı görülmektedir.

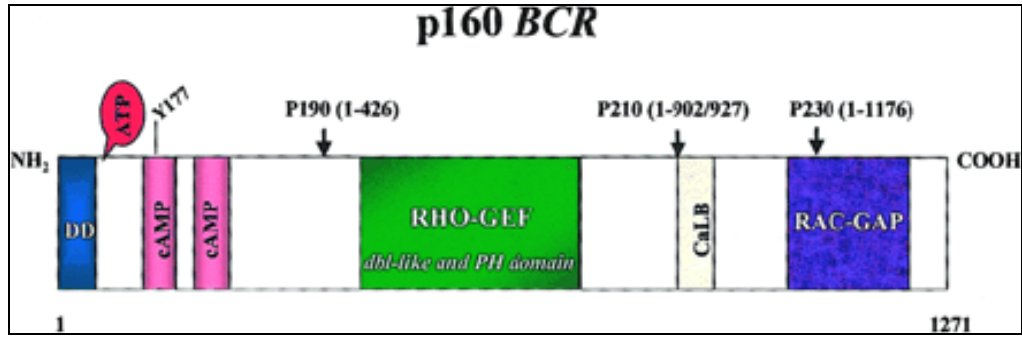


Şekil-1: ABL proteininin yapısı (14)

ABL onkogeninin 22. kromozoma aktarılmasıyla 22. kromozomda kırılmalar oluşur. Kırılmaların yoğunlaştığı bölge "*breakpoint cluster region*"

anlamında BCR olarak adlandırılır. BCR geninin ürünü 160 kilodalton ağırlığında, hücre sinyali iletimindeki rolü tam olarak aydınlatılmamış, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir proteindir (18). BCR onkogen yapısı şekil-2'de görülmektedir.

ABL onkogeninin 9. kromozom üzerindeki 9q34.1 bölgesinden 22. kromozom üzerindeki 22q11.2 (BCR) bölgesine aktarılması sonucu BCR/ABL füzyon geni oluşur. Bu füzyon genin ürünü p210 proteindir. Molekül ağırlığı 210 kilodalton olup tirozin kinaz aktivitesi p145 proteinine göre daha güçlüdür. p210 proteininin, hemopoetik kök hücrelerin KML fenotipine dönüşümünü sağlayarak hastalığın patogenezi oluşturduğu bilinmektedir. Güçlü tirozin kinaz aktivitesiyle, immatur hematopoetik hücrelerde farklılaşmayı ve çoğalmayı indüklediği ve apoptozu suprese ettiği in vitro olarak gösterilmiştir (15, 18).



Şekil-2: BCR proteininin yapısı (14)

Klinik

KML, genellikle sessiz bir başlangıç gösterir. Tanı konulduğunda olguların %30-50'si asemptomatiktir (1). Hastalık 3 fazda seyredir. Hastaların %80'i kronik fazda, %10'u akselare fazda, %10'u da blastik fazda tanı alır (19).

Kronik faz KML normal fonksiyonlu, farklılaşabilen ve proliferatif miyeloid seri hücreleri ile karakterizedir. Ortalama 4-6 yıl kronik fazda kalan hastalık akselare faza transforme olur ve sonrasında fatal seyreden blastik faza ilerler. Hastaların yaklaşık %20-25'i akselare faz görülmeden blastik faza geçebilir. Akselare veya blastik faza ilerleme riski ilk 2 yıl için %10, daha

sonraki yıllarda ise her yıl için %15-20 arasındadır (10, 20). BCR/ABL füzyonuna neden olan kromozom anomalisinin gelişmesiyle klinik bulguların ortaya çıkması arasında yaklaşık 6 yıl vardır.

Kronik faz KML'de en sık görülen semptomlar aneminin yarattığı halsizlik, yorgunluk; splenomegaliye bağlı karın sol üst kadranında ağrı ve yemeklerden sonra şişkinlik hissidir. Kilo kaybı ve terleme de sıklıkla görülür. Baş ağrısı, kemik ağrısı, artralji, splenik enfarkta bağlı olarak ortaya çıkan ağrı ve ateş erken evrelerde nadir görülür. Kadınlarda menstruasyon bozukluğu, lökositoz ve trombositozla bağlı olarak erkeklerde priapizm, zaman zaman gut atakları ve ürik asit taşları da semptomlar arasında sayılabilir. Trombosit sayısı $1.000 \times 10^3 \mu/L$ 'nin üzerinde iken tedavi gerektirecek trombozlar oluşabilir. Trombosit fonksiyonlarında bozukluk nedeniyle nadiren kanama da ortaya çıkabilir. KML'de dispne, görme bozukluğu, konfüzyon ve letarji gibi lökostaz semptomları nadirdir (10, 13). Kronik faz KML'de lökosit sayısı kontrol altında iken hastanın performans durumu ve yaşam kalitesi çoğunlukla iyidir.

Fizik muayenede en sık rastlanılan bulgu splenomegalidir. Olguların %50-90'ında bulunur (3, 14, 22). Enfarkt olmadığı sürece genelde ağrısızdır. Hepatomegali ve lenfadenomegali ileri evrelerde daha sık görülür (10).

Blastik ve akselare fazın en sık semptomları ise ateş yüksekliği, terleme, kilo kaybı ve kemik ağrılarıdır (23). Papil ödemi, körlük ve nörolojik bulgular gibi lökostaz bulguları kronik faza göre daha sık görülür.

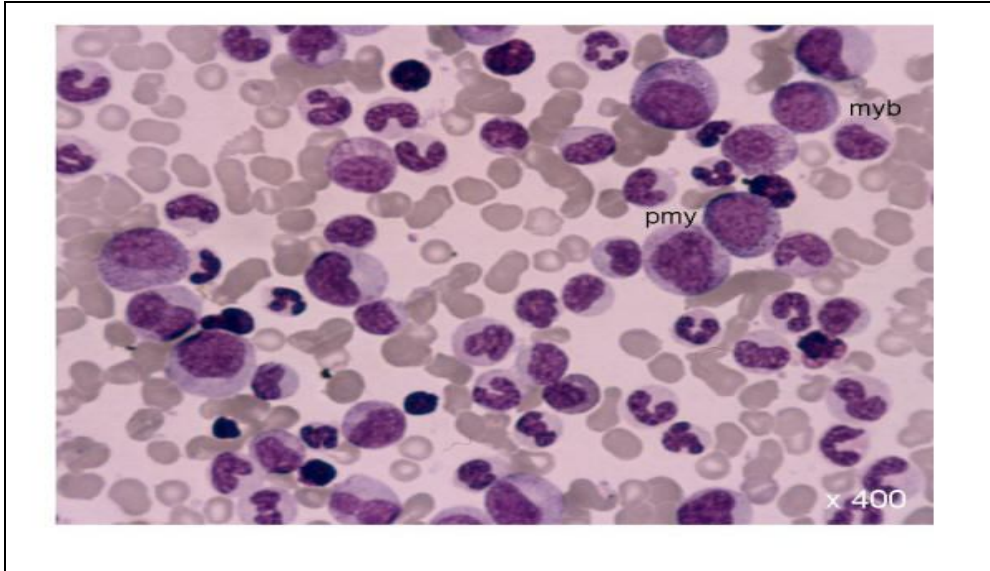
Laboratuvar

KML' de en önemli laboratuvar bulgusu lökositozdur. Total lökosit sayısı genellikle $20 \times 10^3 \mu/L$ 'nin üzerinde seyreder. Nötrofil, eosinofil ve bazofil hakimiyeti vardır. Periferik kan yayma preparatında miyeloblasttan parçalı nötrofillere kadar tüm gelişim basamaklarına rastlanır (24). Resim-1' de kronik faz KML'nin periferik kan yayma preparatı görülmektedir (25). Kronik fazda miyeloblast sayısı total lökosit sayısının %10'unu geçmez. Bazofili kritik önem taşıyan ve sıklıkla yıllar önce de saptanabilen bir bulgudur. Eosinofiliye, nadiren mikst bazofil-eosinofil melez hücrelerine de rastlanılabilir (26). Fakat bu hücreler bazofili gibi prognostik değildir.

Hastaların yaklaşık yarısında normokrom normositer anemi ve trombositoz vardır. Trombositopeni nadirdir.

Lökosit alkalin fosfataz (LAP) skoru azalmıştır. Tedavi altındaki kronik fazda, akselare ya da blastik faza ilerleme olduğunda ve enfeksiyon durumunda LAP skoru artar. Nötrofil sayısının artması, nötrofillerden üretilen transkobalamin I, III ve kobalamin bağlayan glukoproteinlerin düzeylerinde de artışa neden olur. Bu nedenle vitamin B12 normalden 10 kat daha yüksek ölçülebilir. Laktat dehidrogenaz (LDH), lizozim ve ürik asit düzeyleri de yüksektir (13).

Kemik iliği incelendiğinde hipersellülarite dikkat çeker. Miyeloid serinin tüm elamanları ve megakaryositler artmış olarak görülür. Myeloid/Eritroid oranı normalde 3:1 iken KML'de 15:1-20:1 olacak şekilde artmıştır (2, 7, 8). Ayrıca PAS (+) granüller içeren makrofajlar (psödo-Gaucher hücresi) 1/3 olguda görülebilir. Karyotip analizinde Ph kromozomu, *flow in situ hybridization* (FISH) ve *polymerase chain reaction* (PCR) ile BCR-ABL kimerik geni tespit edilir (26).



Resim-1: KML kronik faz periferik kan yayması (25)
(**myb:** Miyeloblast **pmy:** Promiyelosit)

Tanı

KML tanısı periferik kan yayması, kemik iliğinin incelenmesi ve FISH ya da PCR ile Ph kromozomunun tespit edilmesiyle konur. Hastaların %1'inden azında Ph kromozomu yoktur. Bu olgular Ph (-) KML veya atipik KML olarak adlandırılır ve daha agresif seyreder (23). Tablo-1'de akselare ve blastik faz tanı kriterleri özetlenmiştir (24).

Tablo-1: KML'de Akselare ve Blastik Faz Tanı Kriterleri (8, 24)

Akselare Faz Tanı Kriterleri

Kemik iliği ve periferik kanda basofili %20 ve üzerinde
Kemik iliği ve periferik kanda myeloblast %10-19 olması
Kemik iliğinde artmış retikulin ve kollejen fibrozis
Lökositöz ($>50 \times 10^9 \mu/L$), anemi (hematokrit $< \%25$) veya
trombositopeni ($< 100 \times 10^9 \mu/L$),
Tedaviye cevap vermeyen progresif splenomegali
Açıklanamayan ateş ve kemik ağrısı
İlaç dozunun artırılma gereksinimi
Ph kromozomuna ek kromozomal anomaliler

Blastik Faz Tanı Kriterleri

Kemik iliği ve periferik kandaki blastlar %20 ve üzeri
İmmatür blastlarla beraber ekstramedüller hematopoez

Prognoz

KML'de prognoz ve survi hastadan hastaya değişkenlik gösterir. İmatinib mesilat tedavisinden önce ölüm, tanıdan sonraki 2 yıl içinde hastaların %10'unda, sonraki her yıl için de yaklaşık %20'sinde beklenmekteydi. Yine bu dönemde ortalama sağ kalım süresi 4 yıl olarak bildirilmekteydi. Bu nedenle KML'de farklı risk gruplarını tanımlayan birkaç prognostik model geliştirilmiştir (25).

Konvansiyonel kemoterapi uygulanan hastalar temel alınarak hazırlanmış olan *Sokal* indeksi ve interferon-alfa tedavisi alan hastalara dayanılarak geliştirilen *Hasford* skora sistemi yaygın olarak kullanılan modellerdir (25-27). Her iki prognostik ölçek tablo-2'de ve tablo-3'te açıklanmıştır.

Tablo-2: Sokal İndeksi

$$\begin{aligned}\text{Sokal Skoru} &= 0,0116 \times (\text{yaş} - 43,4) \\ &+ 0,0345 \times (\text{dalak boyutu} - 7,51) \\ &+ 0,188 \times ((\text{trombosit sayısı}/700)^2 - 0,563) \\ &+ 0,0887 \times (\text{blast yüzdesi} - 2,1)\end{aligned}$$

Düşük risk: skor <0,8
Orta risk: 0,8 <skor <1,2
Yüksek risk: skor >1,2

Tablo-3: Hasford Skorlama sistemi

$$\begin{aligned}\text{Hasford Skoru} &= 0,6666 \times \text{yaş} (\text{yaş} <50 \text{ ise } 0, \text{ değilse } 1) \\ &+ 0,042 \times \text{dalak boyutu} (\text{kostal kenardan aşağı cm}) \\ &+ 0,0584 \times \text{blast} (\%) \\ &+ 0,0413 \times \text{eozinofil} (\%) \\ &+ 0,2039 \times \text{bazofil} (\text{bazofil} <\%3 \text{ ise } 0, \text{ değilse } 1) \\ &+ 1,0956 \times \text{trombosit sayısı} (< 1500 \times 10^3 /L \text{ ise } 0, \text{ değilse } 1) \times 1000\end{aligned}$$

Düşük risk: skor \leq 780
Orta risk: 780 <skor \leq 1480
Yüksek risk: skor > 1480

Tedavi

KML tedavisi palyatif tedavi ve küratif tedavi şeklinde iki başlık halinde incelenebilir. Palyatif tedavide amaç lökositozun yol açacağı hiper metabolik semptomlarından korunmaktır. Küratif tedavide ise BCR/ABL füzyonu taşıyan hücreleri yok etmek, sitogenetik ve moleküler remisyon sağlamak amaçlanır.

Tedavide ilk önce 1950'lerde busulfan ve sonra 1970'lerde DNA sentez inhibitörü hidroksiüre kullanılmaya başlanmıştır. Busulfan erken progenitör hücreler üzerine etkili alkilleyici bir ajandır (28). Ciddi miyelosupresif etkisi ve yetersiz etkinliği nedeniyle artık yerini hidroksiüreye bırakmıştır. Hücre siklusunun S fazı üzerine etkili özgül bir molekül olan hidroksiüre, ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engeller. Genellikle 50 mg/kg/gün dozu ile tedaviye başlanır (28, 29). Hızlı etki eder ve birkaç gün içinde lökosit sayısını azaltır. Bu nedenle hasta yakın takip edilmelidir. Miyelosupresif etkisi ilaç kesildikten kısa bir süre sonra

kaybolur. Hidroksiüre trombositler üzerine de antiproliferatif etki gösterir (29). Yan etki profili dardır. Spesifik olmayan gastrointestinal yakınmalar, oral aftöz ülserler, makülopapiller döküntüler, ayak ülserleri, tırnak değişiklikleri görülebilir. Mutajenik değildir. Bu sitotoksik palyatif tedaviye, konvansiyonel tedavi adı verilmiştir ve hastaların %70-80'inde hematolojik remisyon sağlanmış ancak sitogenetik yanıt yetersiz kalmıştır. Blastik faza ilerleyiş engellenememiş, sağ kalımda anlamlı bir uzama elde edilememiştir (30). Günümüzde hidroksiüre lökostatiz semptomlarının önlenmesinde ve sitoredüksiyon amaçlı olarak kullanılmaktadır.

İnterferon (IFN) tedavisi 1980'lerin ortasında KML tedavisine katılmıştır. İnterferon bazlı rejimlerin sağ kalımı uzattığı, akselare ve blastik faza geçişi yavaşlattığı saptanmıştır. IFN'a düşük doz sitozin arabinozid eklenmesiyle sitogenetik yanıt ve sağ kalımda uzama izlenmiştir (31).

Allojeneik kök hücre nakli %50'ye ulaşan kür oranı ile KML'de kür sağlayan tek tedavi şekli kabul edilmekteydi. Çalışmalar sonucu yaşlı ve ileri evredeki hastalarda sağ kalım oranlarının azaldığı ve hastaların %14'ünde 2 yıl içinde nüks geliştiğini göstermektedir (30, 32). Artık günümüzde imatinibin KML tedavisine girmesi ile kronik faz KML'de allojeneik kök hücre nakli de önemini yitirmiştir (33, 34).

Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

KML'de tedavi sonuçları hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt olarak değerlendirilir. İmatinib tedavisinde beklenen yanıt süreleri şu şekildedir: 3 ay içinde tam hematolojik yanıt (THY), 6 içinde sitogenetik yanıt (SY) , 12 ayı geçmeyen bir süre içinde majör sitogenetik yanıt ve tedavinin ikinci yılı içinde tam sitogenetik yanıt (TSY) (35). Yanıt kriterleri tablo-4'te gösterilmiştir. Sitogenetik değerlendirme FISH, moleküler değerlendirme PCR yöntemiyle yapılır. Enzim restriksiyonu, refrakter mutasyon sistem amplifikasyonu (ARMS), allel spesifik oligonukleotid hibridizasyon, revers transkriptaz PCR (RT-PCR), real time kantitatif PCR (RQ-PCR) yöntemleri de PCR temelli yöntemlerdir (36).

Tedavi takibi, THY elde edilinceye kadar 2 haftalık aralarla daha sonra 1-3 ayda bir tam kan sayımı, TSY elde edilene kadar 6 aylık aralarla

daha sonra yılda bir kez sitogenetik değerlendirme ile yapılır. Moleküler değerlendirme, TSY ve majör MY gelişene kadar 3 ayda bir daha sonra 3-6 ayda bir, RT-PCR değerinde artış varsa daha sık tekrarlanır (37).

Tablo-4: KML'de tedavi yanıtının değerlendirilmesi (37, 38)

Tam Hematolojik Yanıt	Normal hemoglobin ve trombosit sayısı, total lökosit sayısı 10.000 μ /L'nin altında ve periferik kan yaymasının normal olması, splenomegalinin kaybolması.
Sitogenetik Yanıt (SY)	Tam SY: Ph pozitif metafaz : %0 Kısmi SY: Ph pozitif metafaz :%1-35* Majör SY: Ph pozitif metafaz %0-35* Minör SY: Ph pozitif metafaz :%36-65* Minimal SY: Ph pozitif metafaz: %66-95* Yanıtsız: Ph pozitif metafaz : > %95
Moleküler Yanıt (MY)	Majör MY: BCR-ABL \geq 3 log azalma veya BCR-ABL/ABL oranı < %0.10 Tam MY: BCR/ABL (-)

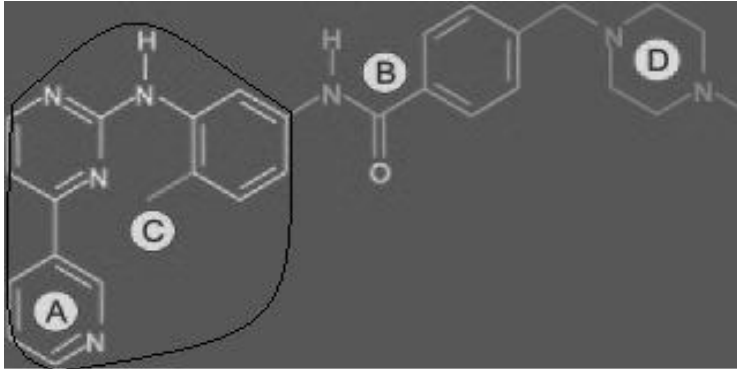
(* En az 20 metafaz analiz edilmelidir)

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

KML patogenezi BCR/ABL füzyonu oluşması ve sonrasında tirozin kinaz kaskadının hızla ilerlemesiyle proliferasyonun artması şeklinde tanımlanabilir. Bu nedenle tirozin kinaz aktivasyonu inhibe edildiğinde proliferasyonun baskılanacağı düşünülmüş ve çalışmalar bu yönde yoğunlaşmıştır. TKI'den ilk olarak imatinib mesilat (önceden CFP-57148 ya da STI-571, Glivec® Novartis Onkoloji, Basel, İsviçre) geliştirilmiştir. Hedefe yönelik tedaviler için bir ilktir. İmatinibin bazı yan etkileri ve özellikle imatinibe direnç gelişmesi ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerinin araştırılmasına neden olmuştur. Dasatinib (BMS-354825) ve nilotinib (AMN 107) ülkemizde de kullanılan ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleridir.

İmatinib (Glivec®)

Spesifik tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat (STI571), 1998'de ilaç olarak klinik uygulamaya girmiştir. Ph (+) KML ve ALL tedavisinde tirozin kinaza yönelik hedeflenmiş selektif bir moleküldür. Esas olarak PDGF (*platelet-derived growth factor*) reseptörünün ve c-kit'in spesifik inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Ayrıca BCR/ABL dâhil olmak üzere ABL kinazların güçlü ve relatif selektif inhibitörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde Mayıs 2001'de IFN tedavisine refrakter KML ve akselare faz KML'nin tedavisinde, Şubat 2002'de de gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (39). Şubat 2002 tarihinde de kronik faz KML tedavisi için kullanımı onaylanmıştır (40). Şekil-3'te imatinibin 2-fenilaminopirimidin omurgası görülmektedir (41). İmatinib, BCR/ABL füzyon geni ve substratlarının fosforilasyonunu inhibe ederek hücre proliferasyonunu engeller. ABL kinaz bölgesindeki aminoasitlere bağlanarak adenozin trifosfat (ATP)'in bağlanmasını bloke eder. Böylece BCR/ABL inaktive edilmiş ve sinyal ileti yolları bloke edilmiş olur (42). Şekil-4'te etki mekanizması şematize edilmiştir.



Şekil-3: İmatinibin yapısı:

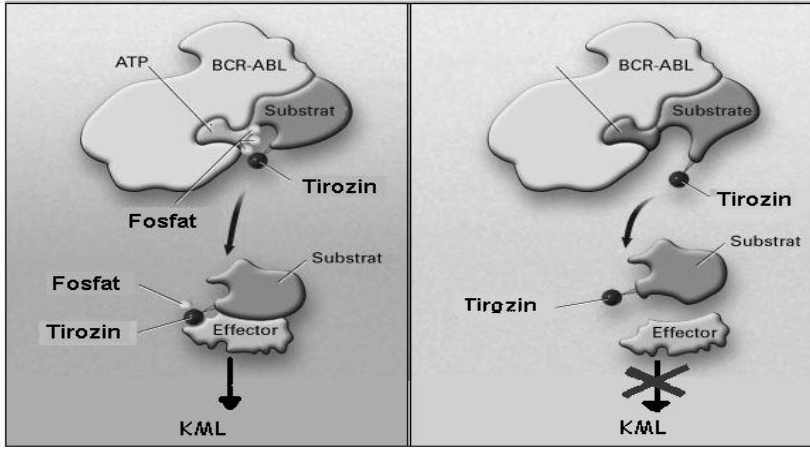
Çember içerisindeki alan 2-fenilaminopirimidin omurgası.

A:Hücresel çalışmalarda etkinlik gösteren 3' pozisyonda bulunan 3' piridil grubu.

B:Tirozin kinaza karşı aktiviteyi arttıran fenil halkası,

C:Protein kinaz C'ye karşı olan etkinliği azaltan metil grubu,

D:Oral yararlanımı ve suda çözünürlüğü arttıran N-metilpiperazin



Şekil-4: İmatinibin etki mekanizması (43)

İmatinibin proliferasyonu baskılayıcı etkisinin bir nedeni de telomeraz aktivitesini azaltmasıdır (44). Ayrıca *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) inhibisyonu ile kemik iliği vaskularitesini normalleştirmektedir (45,46).

BCR/ABL onkogeninin hemen tüm KML hastalarında olduğu, lösemik hücrelerden yüksek oranda eksprese edildiği ve löseminin oluşması için tirozin kinaz aktivitesinin indüklenmesi gerektiği bilinmektedir (47). Druker ve ark. (47) 1996'da imatinibin BCR/ABL içeren miyeloid hücreleri inhibe ettiğini ya da öldürdüğünü, bunun yanında normal hücrelere minimal zarar verdiğini göstermiştir.

KML'de imatinibin etkinliğini gösteren çalışmalardan birisi O'Brien ve ark.'nın (48) 2003 yılında yaptığı IRIS (*International Randomised Study of Interferon and ST57*) çalışmasıdır. Bu çalışmada imatinib, hematolojik ve sitogenetik yanıtlar, toksik etkiler, akselare ya da blastik faza ilerleyiş açısından IFN+Sitarabin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. İmatinib grubunda yan etkiler daha hafif düzeyde seyretmiş olup, en sık süperfisyel ödem, bulantı, kas krampları ve döküntüler saptanmıştır. Tam hematolojik yanıt için geçen süre imatinib grubunda daha kısa, yanıt oranı ise daha yüksek bulunmuştur. Sağ kalım ve hastalığın ilerleyisi açısından da imatinibin kombinasyona göre üstün olduğu görülmüştür (48).

İmatinibin kronik faz KML'de etkinlik ve güvenliğini inceleyen faz I çalışması Druker ve ark. (49) tarafından 1998'de yapılmıştır. Bu çalışmada IFN- α tedavisine yanıtı olmayan 83 hasta katılmıştır. 25-1000 mg/gün dozlarda

imatinib verilen hastalarda tedaviye ara verilmesiyle genellikle düzelen farklı yan etkiler oluşmuştur. Bunlar tablo-5'te özetlenmiştir (49).

İmatinib tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkiler, özellikle periorbital ödeme neden olan sıvı retansiyonu, bulantı, kusma, diyare gibi nonspesifik gastrointestinal yakınmalar, kas krampları ve cilt döküntüleri şeklinde sıralanabilir. Ayrıca Berman ve ark.'nın (50) yaptığı çalışmada imatinib kullanan KML hastalarının kemik metabolizmasında bazı değişiklikler ve hipofosfatemi olduğu görülmüştür. Bu da imatinibin uzun süreli kullanımında osteoporoz açısından risk oluşturabileceğini düşündürmüştür.

Tablo-5: İmatinib ile doza bağlı görünen yan etkiler (49)

İmatinib dozu (mg/gün)	25-140 (N=14)		200-300 (N=23)		350-500 (N=18)		600-1000 (N=28)		total (N=83)
	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	
Bulantı	21	0	30	0	50	0	59	0	36 (43)
Kas ağrısı	21	0	52	0	33	6	28	14	34 (41)
Ödem	21	0	22	0	33	0	55	7	32 (39)
İshal	14	0	4	0	33	0	38	3	21 (25)
Yorgunluk	14	0	22	0	11	0	24	3	17 (20)
Döküntü	7	0	17	0	11	0	28	3	16 (19)
Hazımsızlık	14	0	13	0	28	0	17	0	15 (18)
Kusma	0	0	13	0	11	0	34	0	15 (18)
Trombositopeni	0	0	4	0	11	6	7	24	13 (16)
Nötropeni	0	0	9	4	6	6	0	24	12(14)
Eklemler ağrısı	0	0	4	0	6	0	28	3	11 (13)

Faz II çalışmalarında elde edilen yanıtlar ve toksik etkiler faz I çalışmalarına bezir özelliktedir. Castagnetti ve ark.'nın (51) yaptığı faz II çalışmasında Sokal risk skoru orta olan 78 hastaya 800 mg/gün imatinib verilmiş, 12. ve 24. aylarda değerlendirilmiştir. Komplet remisyon oranı 12. ayda %88, 24. ayda %91 saptanmış ve bu hastaların 12. ayda %56'sında, 24. ayda %73'ünde majör moleküler yanıt alınmıştır. Bu çalışmada yan etki oranları, standart dozda (400 mg/gün) tedavi alan hastalara göre ılımlı yüksek bulunmuştur. Yan etki profili tablo-6'da görülmektedir (51).

Tablo-6: Castagnetti ve ark. faz II çalışması yan etkileri (51)

Yan Etki	Grade 1-4 (%)	Grade 3 ve 4 (%)
Cilt döküntüsü	20(26)	7(9)
Kas ve kemik ağrısı	30(50)	7(9)
Bulantı/Kusma	35(35)	5(6)
Diyare	29(37)	4(5)
Yüzeysel ödem	49(63)	2(3)
Yorgunluk	38(49)	2(3)
Lökopeni	56(72)	14(18)
Trombositopeni	53(68)	13(17)
Anemi	39(50)	7(9)
Hepatotoksite	31(40)	2(3)

İmatinib, oral alındığında hızlı emilir ve biyo-yararlanımı yaklaşık %98'dir. Tamamına yakını özellikle albumin ve alfa 1 asit glukoprotein olmak üzere çeşitli proteinlere bağlanır ve dokulara hızlı bir şekilde yayılır. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemiyle metabolize edilir. Metabolizmasında majör sorumlu izoenzim CYP3A4'tür. Temel metaboliti N-desmetil yapısındaki CGP74588131 molekülüdür ve imatinibe benzer aktiviteye sahiptir. İmatinib ve metabolitlerinin yaklaşık %81'i alımdan sonraki 7 gün içinde elimine olur ve kararlı duruma 4 hafta içinde ulaşır. Değişen kısım %68 feçesle, %13 idrarla elimine olurken değişmemiş kısmın tamamı feçesle atılır (52, 53, 54).

Kronik faz KML tedavisinde öneri 400 mg/gün imatinib ile tedaviye başlamaktır. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda aynı dozda devam edilebilir ya da ikinci kuşak inhibitörlere geçilebilir. Yanıtsız hastalarda ise tedaviye ikinci kuşak TKİ ile devam edilmelidir. Akselare ve blastik fazda önerilen imatinib dozu 600-800 mg/gün'dür (49, 52). Ancak ikinci kuşak TKİ'nin birinci basamakta kullanılabilme aşamasına geçilmiş olması nedeni ile bu dozların kullanılması, tarihsel bir bilgi olarak kalacaktır.

İmatinib Direnci

İmatinib tedavisinin en sık sorunlarından birisi direnç gelişimidir. Primer direnç, 3. ayda THY ve 6. ayda MSY veya 12. ayda TSY elde edilememesi olarak tanımlanır. Teorik olarak iki mekanizma açıklanmaktadır. İlki BCR-ABL kinazların zayıf inhibisyonu ve diğeri de malign proliferasyon sonucu normal hücre sayısının azalmasıdır. Primer direncin doz ilişkili olduğu ve doz arttırılmasıyla kırılacağı bildirilmektedir (55). Sekonder direnç ise kazanılan hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtın kaybolması şeklinde tanımlanır (56). Direnç gelişiminin dört nedeni olduğu bilinmektedir. Bunlar: BCR-ABL gen amplifikasyonuna bağlı artmış protein ekspresyonu, BCR-ABL kinaz bölgesinde nokta mutasyonları, çoklu ilaç direnci (MDR1) geninin aşırı ekspresyonu sonucu imatinib taşıyıcı proteinlerinden P-glikoprotein ve alfa 1 asid glikoprotein artmış ekspresyonudur (57).

Nokta mutasyonları primerden daha çok sekonder direnç gelişiminde etkilidir ve sıklıkla kronik veya akselare fazın erken dönemlerinde görülür. Mutasyonlar BCR/ABL genindeki imatinib bağlanma, aktivasyon ve katalitik bölgelerinde oluşur (56, 58). T315I mutasyonu imatinibin bağlanması engelleyen nokta mutasyonlarından birisidir (59).

Primer direncin doz bağımlı olduğu bildirilse de primer ya da sekonder direnç saptandığında doz arttırılmasının gerekip gerekmediği halen tartışılan bir sorundur. Ayrıca yüksek doz imatinibin, sağ kalımı uzattığı da kesin değildir. Bu bilgiler ışığında önerilen, 600-800 mg/gün imatinibe yanıt alınamayan hastalarda yeni tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılması ve takiben yine yanıt yok ise allojeneik kök hücre nakli yapılmasıdır (60).

İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Dasatinib, c-kit ve PDGF- β reseptörünü de içeren, bazı onkogen kinazlar ile birlikte BCR-ABL kinaz ve Src ailesi kinazlarının (SFKs) aktivitesini inhibe eden güçlü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Hem aktif hem de inaktif durumdaki ABL kinaza etki ettiği için imatinibe yapısal olarak benzemez ancak 100-300 kat daha yüksek protein kinaz aktivitesine sahiptir. 100 mg/gün dozunda önerilmektedir. Yan etkileri imatinibe benzer özelliktedir.

Bazı vakalarda EKG'de Q-T uzaması gibi kardiyak ileti bozuklukları bildirilmiştir (61).

Nilotinib, imatinibin aminoprimidin türevi bir moleküldür. İmatinibe göre yaklaşık 30 kat daha güçlüdür (62). BCR/ABL kinaz dışında c-kit ve PDGF'ü de inhibe eder. Src kinazlara etkisizdir. Giles ve ark.'nın (63) yaptığı, imatinib direçli ve imatibi tolere edemeyen 136 hastadan oluşan, faz II çalışmasında 400 mg/gün nilotinib ile hematolojik ve sitogenetik yanıtlara ulaşılmıştır (61, 63).

Dasatinib ve nilotinibi doğrudan karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bazı mutasyonlarda dasatinib, bazılarında ise nilotinib daha etkilidir. İmatinib direncinde önemli rol oynayan T315I mutasyonuna her iki molekülün de etkili olmadığı bilinmektedir. Klinik ve mutasyonlara bağlı tedavi seçimi tablo-6'da belirtilmiştir (64). Dasatinib ve nilotinib'e yanıt alınmadığında allojeneik kök hücre nakli gündeme gelmelidir.

Tablo-6: İkinci Kuşak Tirozin Kinaz İnhibitörü Seçimi (64)

Mutasyonlar	
Y253H, E255K/V, F359V/C	Nilotinib duyarlılığı az
F317L, F317I/V/C, T315A, V299L	Dasatinib duyarlılığı az
T315I	Nilotinib ve dasatinib dirençli
Eşlik Eden Hastalıklar	
Akciğer Hastalığı	Nilotinib daha uygun
Ağır diabetes mellitus ve pankreatit öyküsü	Dasatinib daha uygun

II. Erektıl Disfonksiyon

Epidemiyoloji

Erektıl Disfonksiyon (ED) 1992'de *The National Institutes of Health* (NIH) konsensus toplantısında, en az 6 ay süreyle seksüel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlamada ve/veya sürdürmede yetersizlik şeklinde tanımlanmış ve "impotans" yerine kullanılmaya başlanmıştır (65). ED, hastaların ve eşlerinin yaşam kalitesini ciddi derece etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Belki de hayati bir sorun olarak görülmediği, ayrıca dinsel, kültürel ve sosyal birtakım tabulara bağlı olduğu için ED ile ilgili gerçek istatistiki bilgilere ulaşılması oldukça zordur.

ED prevalans çalışmaları 1948 yılında Kisney ve ark.'nın (66) 15.781 erkek ile yaptığı çalışmaya kadar dayanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) çalışmasında genel prevalans 40 yaş erkeklerde %39, 50 yasındaki erkeklerde %48, 60 yasındaki erkeklerde %57 ve 70 yasındaki erkeklerde %67 olarak açıklanmıştır. Ülkemizde ise 1982 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ED prevalansı %69,2 saptanmıştır (67).

Penis Anatomisi ve Ereksiyon Fizyolojisi

Penis, üretrayı saran spongiöz cisim (Korpus spongiozum) ve bunun dorsoline yerleşmiş iki kavernöz cisimden (Korpus kavernozum) oluşur. Kavernöz cisim laküner boşluk ya da sinüzoid adı verilen vasküler boşluklardan oluşmuştur ve tunica albuginea ile sarılıdır. Tunika albuginea; erektil dokuyu sarar, korur ve kavernöz cisimlerin sertliğini sağlar. Erektıl dokuların kanlanması, internal iliak arterden ayrılan internal pudental arterin bir dalı olan penil arter tarafından sağlanır. Penil arter, peniste spongiozal, bulbar ve kavernöz dallarına ayrılır. Venöz kan ise emisser venler aracılığıyla Santorini'nin vezikoprostatik pleksusuna ve internal pudental vene drene olur. Penisin innervasyonu, hem otonomik (sempatik ve parasempatik) hem de somatik (duyusal ve motor) sinirler ile sağlanır.

Ereksiyon, serebral (özellikle hipotalamus) ve spinal santral sinir sistemi yolları, penis kavernöz düz kası ve arteriyel düz kasın rol oynadığı

nöral, vasküler, hormonal ve psikişik bir sürecektir. Flask peniste düz trabeküler kas tonusu yüksektir. Laküner boşlukta kan akımı ve basınç düşüktür. Ereksiyon için trabeküler düz kas ve arteriyollerin gevşemesi gerekir. Düz kas tonusunun azalmasıyla arteryal dilatasyon oluşur ve bunun sonunda laküner alana kan akışı artar. Tunica albuginea gerilerek venöz dönüşü sağlayan emisser venler üzerine kompresyon oluşturur ve böylece ereksiyon tamamlanır. Bulbo-kavernöz ve iskiö-kavernöz kasların kasılması sertleşmeyi daha da artırır. Ejekulasyon ile trabeküler düz kaslar kasılır, penis kavernlerindeki kan boşalır ve penis yeniden flask duruma geçer (68).

Ereksiyonda endokrin sistemin etkisi önemlidir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipotamustan salınır. Hipofiz bezinden lüteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını sağlar. LH etkisiyle de testislerden dolaşımdaki en güçlü androjen olan testosteron salgılanır. Testosteron seksüel ilgiyi ve ereksiyon sıklığını artırır. Prolaktin ise cinsel işlevler üzerinde baskılayıcı etkiye sahiptir (69, 70, 71).

Ereksiyon fizyolojisinde adrenerjik, kolinerjik, nonadrenerjik-nonkolinerjik sistem ve bu sistemlerde görevli pek çok nörotransmitter rol oynar. Bunların başında nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir uçlarından salınan nitrik oksit (NO) gelir. NO, siklik GMP yapımını artırır ve bu da kavernöz düz kasların gevşemesine neden olur. Vasoaktif intestinal peptid (VIP), kalsitonin gen-related peptid (CGRP), endotelin ve dopamin diğer önemli nörotransmitterlerdir.

Lue ve ark. (72) ereksiyonu tablo-7'de açıkladığı gibi sekiz fazda tanımlamışlardır.

Tablo-7: Ereksiyon Fazları (72)

Faz 0 (Flask Fazı)	Penis sempatik uyarı altında ve flask durumdadır. Trabeküler düz kaslar kontrakte, kan akımı düşüktür, sinüzoidler boştur
Faz 1 (Dolum Fazı)	Parasempatik uyarı ile arteriyal dilatasyon olur. Trabeküller gevşer. İntrakavernöz basınçta artış olmadan sinüzoidler dolmaya başlar.
Faz 2 (Tümesans Fazı)	İntrakavernöz basınç yükselmeye başlar. Sinüzoidler genişledikçe subtunikal venöz pleksuslar üzerinde bir miktar kompresyon oluşur. Penis uzar ve maksimal kapasitesine ulaşır.
Faz 3 (Tam Ereksiyon Fazı)	İntrakavernöz basınç sistolik kan basıncının %90'ına ulaşana kadar yükselmeye devam eder. Venöz pleksuslar üzerindeki bası artar.
Faz 4 (Rijit Ereksiyon Fazı)	İskiokavernöz kas, pudental sinirin etkisiyle kasılır ve intrakavernöz basınç sistolik kan basıncının üstüne çıkar. Arteriyal kan akımı durur. Venöz dönüş tamamen kesilir. Buna " <i>Veno-okluziv valv</i> " mekanizması denir.
Faz 5 (İnisiyal Detümesans Fazı)	Sempatik uyarı etkisiyle geçici bir intrakavernöz basınç artışı vardır.
Faz 6 (Yavaş Detümesans Fazı)	Trabeküler düz kas kasılır ve arteriyal akım azalır. Venöz pleksus üzerindeki basınç etkisi azalarak venöz kan akımı sağlanır.
Faz 7 (Hızlı Detümesans Fazı)	Sempatik uyarıyla intrakavernöz basınç hızla düşer. Veno-okluziv mekanizma inaktif hale gelir. Normal arteriyal, venöz akım ve tonuslar ile penis flask hale döner.

Tablo-8'de ise meydana geliş biçimlerine göre ereksiyon çeşitleri açıklanmıştır (73).

Tablo-8: Ereksiyon çeşitleri

Refleks Ereksiyon	Genital uyarıyla başlar. Afferent lifleri, penisin dorsal siniri ve pudental sinir; efferent lifleri ise sakral parasempatikler oluşturur.
Nokturnal Ereksiyon	Çoğunlukla bilinç dışı olup uykunun REM fazında görülen ereksiyonlardır. Normal potens bir erkekte gecede 4-6 kez görülmesi doğaldır.
Psikojenik Ereksiyon	Görsel, işitsel ve düşünsel uyarılar sonucu oluşur.

Eretil Disfonksiyon Etiyolojisi

Eretil disfonksiyona yol açacak pek çok neden vardır. Bunlar organik ve psikojenik nedenler olarak iki grupta incelebilir. Gençlerde psikojenik nedenler sıklıkla görülürken ileri yaşlarda ortaya çıkan ED'da organik bir neden aramak gerekir. Yaşlanma ile cinsel aktiviteyi bozan, ateroskleroz gibi organik nedenler oluşabileceği için yaşlılık, ED için dolaylı bir risk faktörü sayılabilir (74).

Psikojenik Nedenler

Depresyon ve aksiyete, önceki travmatik cinsel deneyimler, kendine güvensizlik, ailevi ve kültürel farklılıklar, geçirilmiş bulaşıcı hastalık, sosyoekonomik stres gibi faktörler psikojenik ED nedenleri arasında sayılabilir. Çoğunlukla 40 yaş altında görülür. Slag'a göre 50 yaşın üstünde %10 oranında görülür (75). Psikojenik nedenli disfonksiyonu olan hastalar, mastürbasyonla ereksiyonun olduğundan, cinsel ilişki sırasında ise yetersizlikten bahseder.

Organik Nedenler

Diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi pekçok sistemik hastalığın yanısıra, nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve bazı beslenme bozuklukları erekil disfonksiyona neden olabilir. Bunlar tablo-9'da özetlenmiştir.

Tablo-9: Erektile disfonksiyonun organik nedenleri (67, 73, 74)

Sistemik Hastalıklar	Diabetes mellitus Kronik renal yetmezlik Kronik karaciğer yetmezliği Hipertansiyon Skleroderma
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	Ateroskleroz Koroner arter hastalığı Hiperlipidemi
Endokrinolojik Hastalıklar	Hipogonadizm Hipotiroidi, hipertiroidi Hiperprolaktinemi Hiperöstrojenemi
Otoimmün Hastalıklar	Vaskülitler Poliglanduler endokrinopatiler
Hematolojik Hastalıklar	Orak hücreli anemi Lösemiler Esansiyel trombositoz Polisitemi vera
Enfeksiyon Hastalıkları	Bruselloz Tüberküloz
Solunum Sistemi Hastalıkları	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
Beslenme Bozuklukları	Protein-enerji malnütrisyonu Çinko eksikliği
Nörolojik Hastalıklar	Epilepsi Serebrovasküler hastalıklar Multiple skleroz Gullian-Barre sendromu Arnold Chiari malformasyonu Charcot-Marie Tooth hastalığı Parkinsonizm Alzheimer hastalığı

Hemen hemen tüm kronik hastalıklar doğrudan sinir, vasküler ve hormonal sistemleri etkileyerek, dolaylı olarak stres ve depresyon gelişimini artırarak erektil disfonksiyona neden olabilir. Hipertansiyon, vasküler yapılar üzerine kronik dönemde olumsuz etkiler oluşturur. Tedavide kullanılan

antihipertansiflerin de libido azalması ve prolaktin yüksekliği gibi sonuçlar doğurması, hipertansiyonu erektil disfonksiyon için riskli kılar.

Çeşitli çalışmalarda diyabetli hastalarda ED insidansı %35-75 bulunmuştur. Diyabetik hastalarda nöropati ve periferik vasküler hastalığa bağlı olarak ED erken dönemde görülmektedir (75, 76).

Kronik böbrek yetmezliği olan erkeklerde ED, %40-60 oranında saptanmıştır ve diyaliz öncesi ve sonrasına göre değişmemektedir (77). Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber bu hastalarda hiperprolaktinemi, hipogonadizm, hiperparatiroidi, nöropatiler, anemi ve çinko eksikliği daha sık görülmüştür.

Alkolün serum testosteron seviyesini azalttığı, östrojen düzeyinin arttırdığı ve uzun dönemde periferik sinirleri etkileyerek erektil fonksiyonları azalttığı yönünde kanıtlar vardır. Genel olarak kronik karaciğer hastalığında ED insidansı, %50 iken bu oran alkole bağlı kronik karaciğer hastalarında %75'e kadar ulaşmaktadır (78).

Sigara da ED için suçlanan maddelerdendir. Bazı çalışmalarda kullanmayanlar ile kullananlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sigaranın erektil fonksiyonlar üzerine etkisi, olasılıkla penil kan akımını etkileme derecesine bağlıdır. Selektif pudental arteriyografi uygulanan genç erkeklerde yapılan bir çalışmada Rosen ve ark. (79) sigara içenlerin internal pudental ve dorsal arterlerinde aterosklerotik lezyonların arttığını saptamışlardır.

Bazı cerrahi girişimler de vasküler ve nöral yapı bütünlüğünü bozarak ED gelişimine neden olabilir. Bunlar arasında kranial, spinal kord ve pelvik cerrahiler, aorto-iliak ve aorto-femoral by-pass gibi vasküler girişimler, radikal ve açık prostatektomiler, perineal üretroplasti, bilateral orşiektomi gibi ürolojik operasyonlar ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu sayılabilir. Ayrıca kafa travması, spinal kord ve pelvik travmalar, pelvik radyasyon, ürogenital sistem maligniteleri ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar da erektil disfonksiyona neden olabilir (68, 74, 80).

İlaçlara Bağlı Erektile Disfonksiyon

Belli ilaç grupları, madde bağımlılığı ve sigaranın ED'a neden olduğu tartışılmaz bir gerçektir. Tüm ED nedenlerinin %25'ini ilaçların oluşturduğu düşünülmektedir (81). Pek çok ilaç ED'a neden olabilir. Genel olarak, penis kasının santral nöroendokrin veya lokal nörovasküler kontrolü ile etkileşen ilaçlar ED'a yol açma potansiyeline sahiptir. Seksüel fonksiyonda rol alan 5-17 hidroksitriptaminerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik yolları içeren santral nörotransmitter yollar, antipsikotik, antidepresif ve bazı santral etkili antihipertansif ilaçlardan etkilenir. Metildopa, klonidin, reserpin gibi santral etkili sempatolitikler, fenoksibenzamin ve fentolamin gibi alfa bloker ajanlar, beta adrenerjik blokerler, tiazid gurubu diüretikler, trankilizan ve antipsikotikler, antidepresan ilaçlar (trisiklik AD, MAO inh., SSRI) çeşitli mekanizmalarla ED'a neden olabilirler (77). ED'a neden olan ilaç ve ilaç grupları şu şekilde sıralanabilir:

1-Antidepresanlar:

Trisiklik antidepresanlar (imipramin, klomipramin, nortriptilin)

MAO inhibitörleri (fenelzin, tranilsipromin)

Heterosiklik antidepresanlar (trazodon)

Lityum karbonat

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (sertraline, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin)

2-Antipsikotikler (nöroleptikler):

Fenotiazin (klorpromazin, flufenazin, tioridazin)

Tioksantinler

Butirofenonlar

3-Antihipertansifler:

Santral etkili (metildopa, klonidin)

Periferik etkili ajanlar-ganglion blokerleri (rezerpin, guanetidin)

Beta blokerler (propranolol, pindolol, atenolol, metoprolol, labetalol)

Alfa blokerler (prazosin, terazosin, alfuzosin, doksazosin)

Kalsiyum kanal blokeri (verapamil)

Diüretikler (tiazidler, karbonik anhidraz inhibitörleri, spironolakton)

4-Kardiyovasküler ilaçlar

Digoksin, gemfibrozil

5-Kemoterapötikler:

Alkilleyici ajanlar (klorambusil, siklofosamid)

Diğerleri (prokarbazin, vinblastin)

6-H₂ reseptör blokörleri

Simetidin, ranitidin

7-Proton pompa inhibitörleri

Omeprazol

8-Hormonal preparatlar:

Antiandrojenler (flutamid, siproteron asetat)

Kortikosteroidler

Östrojen ve progesteronlar

9-Alfa redüktaz inhibitörleri

Finasterid

10-Diğer ilaçlar: Metoklopramid, antikonvülzanlar, opioidler, nonsteroid anti inflamatuvarlar (indometazin)

Eretil Disfonksiyonda Tanı Yöntemleri

Son yıllarda teknolojiye ilerlemelerle birlikte eretil bozukluklarla ilgili tanı yöntemlerinde artma olmuştur. ED değerlendirmesinde ilk ve en önemli basamaklar detaylı bir öykü ve fizik muayenedir.

Öykü ile eretil disfonksiyona yol açabilecek etiyolojik faktörler değerlendirilir. Kişinin özgeçmişinde cerrahi girişimler (prostat, mesane, rektum tümör cerrahileri, pelvik ve üretral cerrahiler), sigara içimi, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, depresyon, ateroskleroz, hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, nörojenik hastalıklar ve ED'a yol açabilen ilaçların kullanımı gibi durumların varlığı sorgulanmalıdır. Bunların yanında eretil disfonksiyonun başlangıç biçimi, yaygınlığı, sabah ve akşam ereksiyon durumu ve süresi, cinsel doyuma ulaşıp ulaşılamadığı da sorulmalıdır.

Fizik muayenede sekonder seks karakterleri değerlendirilmelidir. Kan basıncı ve nabız ölçümü gibi kardiyovasküler bulgularla beraber nörolojik muayene, rektal, genitoüriner muayene mutlaka yapılmalıdır.

Laboratuvar inceleme etiyolojik faktöre göre genişletilebilir. Ancak her hastanın açlık kan şekeri ve lipid profili incelenmelidir.

Görüntüleme yöntemlerinden penil doppler ultrasonografi ile penis kavernoöz doku ve kan akımları incelenebilir. Dinamik infüzyon kavernosometri ve nokturnal penis tūmesans testleri ile de kavernoöz ve vasküler yapılar değerlendirilebilir (80, 83).

Hastanın kendi başına okuyup cevaplandırabileceği testler ve anketler ED tanısında önemli bir yer tutar. 1993'te ABD NIH Paneli, ED'un derecesini objektif bir şekilde sayısal olarak belirlemek ve tedavinin sonuçlarını değerlendirmek amacıyla uygun araçların geliştirilmesini önermiştir. Hastanın kendi başına uyguladığı bir anket olan Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (*International Index of Erectile Function-IIIEF*) bunun sonucunda geliştirilmiş ve yapılan çalışmalarda değişik kültür ve dil topluluklarında geçerli olduğu ve psikometrik özellikleri tam olarak yansıttığı gösterilmiştir (65, 84).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi ve değerlendirilmesi

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 28.09.2010 tarih ve 2010-9/8 sayısı ile tartışıldı ve kabul edildi.

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen, kronik miyeloid lösemi tanılı erkek hastalar tarandı. Toplam 113 KML tanılı erkek hasta tablo-10'da belirtilen çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterlerine göre değerlendirildi. Bu kriterlere uygun 31 hasta yaş, tedavi süresi, kullanılan TKİ'ü ve dozu açısından incelendi ve bu hastalarda erektil fonksiyonlar araştırıldı. Ayrıca bu hastaların hemoglobin, total lökosit sayısı, trombosit, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerlerine de bakıldı.

Tablo-10: Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Dahil edilme kriterleri	<ol style="list-style-type: none">1. KML tanılı olmak2. En az 6 ay süre ile sadece tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alıyor olmak3. Son 6 ay içinde cerrahi müdahale öyküsü olmamak4. Son bir ayda cinsel aktiviteye sahip olmak5. Gönüllü olarak katılıp onam vermek
Dışlanma kriterleri	<ol style="list-style-type: none">1. KML dışında hastalığa sahip olmak2. Tirozin kinaz inhibitörü dışında herhangi bir farmakolojik tedavi alıyor olmak.3. Son 6 ay içinde cerrahi müdahale, radyoasyona maruziyet öyküsü olmak4. Son bir ayda cinsel aktivitesi olmamak5. Alkol ya da uyuşturucu alışkanlığı olmak6. Gönüllü onamı vermemek

Eretil disfonksiyon varlığı ve derecesi, ek-1’de sunmuş olduğumuz uluslararası eretil fonksiyon değerlendirme indeksi (IIEF-5) Türkçe versiyonu ile araştırıldı. Değerlendirmelerden önce hastalara çalışma hakkında bilgi verildi. Gönüllü onam formu, açıklanıp okutularak imzalatıldı. Anket, hastaların objektif bir biçimde yanıt verebilmesi için bilgi gizliliğine, hasta sırrı ve haklarına dikkat edilerek uygulandı. Ankette açıklanması istenilen sorular ve cevaplar detaylı bir şekilde anlatıldı. İsteyen hastalara, sorular ve seçenekler tarafımızca okundu ve bu şekilde yanıt verilmesi sağlandı.

Uluslararası Eretil Fonksiyon Değerlendirme İndeksi (IIEF-5)

IIEF-5, erkek seksüel fonksiyonları değerlendirmede spesifik ve sensitif bir yöntem olarak önerilmiştir. 1997’de Rosen ve ark. (85) İngilizce versiyonunun iyi bir genel güvenilirliğe sahip olduğunu belirtmiştir. Ancak ülkeler arası sosyo-kültürel farklar göz önüne alındığında anketlerin çeviri yapılmış şekillerinin daha dikkatle incelenmesi gerekir. IIEF-5 anketinin ilk Türkçe versiyonu, Akkuş ve ark. (67) tarafından ED prevalans çalışması için kullanılmıştır. Bu anket toplam 15 sorunun yer aldığı 5 ana bölümden oluşur. İlk 5 soru ve 15. soru ED’la, diğer sorular orgazmik fonksiyon, cinsel istek, ilişki tatminliği ve genel tatminlikle ilişkilidir. Soruların ilgili konulara göre dağılımı tablo-11’de belirtilmiştir (85).

Tablo-11: IIEF-5 anketinde soruların ilgili konulara göre dağılımı (85)

Bölüm	Sorular	Toplam skor
Eretil Disfonksiyon	1, 2, 3, 4, 5, 15	6-30
Orgazmik Fobksiyon	9, 10	0-10
Cinsel İstek	11, 12	2-10
İlişki Tatmini	6, 7, 8	0-15
Genel Tatmin	13, 14	2-10

IIEF-5, Türkçe’nin de aralarında yer aldığı 32 dile çevrilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarıyla yapılan çalışmalarda ED’u olan ve olmayan erkekleri

ayırt etmede güvenilir olduğu gösterilmiştir (86). İlk 5 ve 15. soruları içeren erektil disfonksiyon değerlendirmesinde her sorunun cevabı 1 ile 5 arasında bir puana karşılık gelir. Sonuçta 6 ile 30 arasında değişen bir toplam puana ulaşılır. Buna göre ED olup olmadığı gösterilir ve eğer disfonksiyon saptanmışsa derecesi hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılır. Toplam puana göre ED sınıflaması tablo-12'de görülmektedir.

Tablo-12: IIEF-5'in ED ile ilişkili değerlendirmesi (85)

Toplam Puan	Erektil Disfonksiyon Sınıflaması
6-10	Ağır
11-17	Orta
18-25	Hafif
26-30	Erektil Disfonksiyon yok

İstatistiksel Analiz

Değerlendirmelerden elde edilen tüm veriler *SPSS for Windows 16,0* istatistik programıyla analiz edildi. Değerler arasındaki ilişkinin incelenmesinde *Spearman's* korelasyon testi, kategorik değerlerin karşılaştırmasında *Pearson* ki-kare testi ve *Fisher* kesin ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi. Betimleyici istatistikler olarak ortalama ve ortanca değerleri kullanıldı.

BULGULAR

Dâhil edilme ve hariç tutulma kriterleri göz önünde tutularak 31 hasta incelendi. Olguların yaşı 29 ila 69 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 52.6, ortanca yaş ise 57 bulundu. Tüm hastalar evliydi. 28 hasta çocuk sahibiydi ve 3 hastanın ise çocuğu yoktu.

TKİ açısından incelendiğinde hastaların 24'ünün (%77,4) imatinib, 6'sının (%19,4) nilotinib, 1'inin (%3,2) dasatinib kullandığı belirlendi. Nilotinib ve dasatinib kullanan hastalara bakıldığında, bu tedavilerinin ikincil tedavi olduğu ve daha öncesinden imatinib kullandıkları tespit edildi. Nilotinib ve dasatinib kullanan bu hastalar, 8-76 ay arasında değişen sürelerde imatinib kullanmış, cevapsız kabul edilerek ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörüne geçilmiş hastalardı. Nilotinib tedavi süresi 6-26 ay arasında değişmekteydi. Dasatinib kullanım süresi ise 18 aydı. Nilotinib tedavisi altındaki 6 hastadan 2'si 600 mg/gün, 4'ü 800 mg/gün; dasatinib tedavisi alan 1 hasta ise 100 mg/gün dozuyla tedavi almaktaydı. Tüm hastalarda ED görülme sıklığı ve derecesi incelendiğinde; 13 (%38,7) hastada erektil disfonksiyon gözlenmezken, 16 (%51,6) hastada hafif derecede, 3 (%9,7) hastada orta derecede disfonksiyon saptandı.

Hastaların TKİ ve dozuna göre sayısal dağılımı ve ED analizi sırasıyla tablo-13 ve tablo-14'te görülmektedir.

Tablo-13: Tirozin kinaz inhibitörleri ve hasta dağılımı

Tirozin Kinaz İnhibitörü	İlaç dozu	Hasta sayısı (n)	Toplam hasta
İmatinib	400 mg/gün	4	24
	600 mg/gün	17	
	800 mg/gün	3	
Nilotinib	600 mg/gün	2	6
	800 mg/gün	4	
Dasatinib	100 mg/gün	1	1

Tablo-14: Tüm hastaların erektil disfonksiyon dağılımı

Erektil Disfonksiyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	12	38,7
Hafif	16	51,6
Orta	3	9,7
Toplam	31	100

Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen 31 hasta içinden imatinib kullanan 24 hastaya baktığımızda yaş ortalaması $54,8 \pm 12,5$ idi. Altı hasta (%25) 50 yaş altında, 18 hasta (%75) 50 yaş ve üzerindeydi. Üç hasta çocuk sahibi değildi. Tedavi süreleri incelendiğinde en kısa süre 6 ay, en uzun süre 90 ay, ortalama süre $45,2 \pm 28,4$ aydı. Hastaların 4'ü (%16,7) 6-12 ay arasında, 5'i (%20,8) 12-24 ay arasında, kalan 15'i (%62,5) 2 yıldan daha uzun süredir tedavi görmekteydi.

İmatinib doz dağılımı incelendiğinde 14 hastanın (%58,3) 400 mg/gün, 7 hastanın (%29,2) 600 mg/gün, 3 hastanın da (%12,5) 800 mg/gün dozuyla tedavi altında olduğu görüldü. 400 mg/gün kullanan 14 hastanın 4'ü 6-12 ay arasında, 4'ü 12-24 ay arasında ve 6' sı da 2 yıl üzeri sürede tedavi görmekteydi. Bu hastaların 3'ü 50 yaş altında ve 11'i de 50 yaş üzerindeydi. 600 mg/gün kullanan 7 hastanın 1'i 12-24 ay arasında (16 ay), diğer 6'sı ise 2 yıldan uzun süredir tedavi görmekteydi. Hastalardan 2'si 50 yaşın altında iken 5'i 50 yaşın üstündeydi. 800 mg/gün kullanan 3 hastaya baktığımızda hepsinin en az 2 yıl tedavi altında olduğu görüldü. Yaşlarına baktığımızda ise 1 hasta 50 yaş altında (46), diğer 2 hasta ise 50 yaş üzerindeydi. Tablo-15'te imatinib tedavisi alan hastaların erektil disfonksiyon, tedavi süresi ve yaş açısından dağılımları görülmektedir.

Tablo-15: İmatinib kullanan hastaların doz ilişkili dağılımları

	İmatinib Tedavi Dozu						Toplam		p
	400 mg/gün		600 mg/gün		800 mg/gün		N	%	
	n	yüzde	n	yüzde	n	yüzde			
Eretil Disfonksiyon									
Yok	5	20,75	3	12,45	2	8,3	0	41,5	0,062
Hafif	8	33,09	3	12,49	0		11	45,8	
Orta	1	4,16	1	4,16	1	4,16	3	12,5	
Tedavi Süresi									
6-12 ay	4	16,7	0		0		4	16,7	
12-24 ay	4	16,65	1	4,15	0		5	20,8	
2 yıl üzeri	6	25	6	25	3	12,5	15	62,5	
Yaş									
50 yaş alt	3	12,5	2	8,33	1	4,16	6	25	
50 yaş ve üzeri	11	45,8	5	20,83	2	8,3	18	75	
Toplam	14	58,3	7	29,2	3	12,5	24	100	

Eretil disfonksiyon değerlendirmesinde doz ilişkili olarak şu sonuçlar elde edildi. Hastaların 10'unda (%41,5) eretil disfonksiyon saptanmazken 11 hastada (%45,8) hafif, 3 hastada (%12,5) orta şiddette eretil disfonksiyon saptandı. Hem tüm TKİ kullanan hastalar hem de imatinib kullanan hastalara bakıldığında, hiçbir hastanın ağır ED kategorisinde yer almadığı görüldü. İmatinibi dozlarına göre değerlendirdiğimizde 400 mg/gün kullanan hastaların 1'inde orta şiddette, 8'inde hafifi şiddette ED saptanırken, 5 hastada ise ED saptanmadı. 600 mg/gün imatinib kullanan hastaların yine 1'inde orta şiddette, 3'ünde hafifi şiddette ED bulunurken 3 hastada ise ED yoktu. En yüksek doz olan 800 mg/gün imatinib kullanan hastalara bakıldığında 2 hastada ED tespit edilmedi, 1'inde ise orta şiddette ED bulundu.

Tablo-16'da İmatinib kullanan 24 hastanın, eretil disfonksiyon ile imatinib dozu, tedavi süresi, yaş, açlık kan şekeri ve hemoglobin bakımından karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo-16: İmatinib kullanan hastaların ED ilişkili özellikleri

	Eretil Disfonksiyon						Toplam		p
	Yok	Hafif	Orta	Sayı	Yüzde				
	n	yüzde	n	yüzde	n	yüzde	(n)	(%)	
İmatinib									
400 mg/gün	5	20,75	8	33,09	1	4,16	14	58,3	0,255
600 mg/gün	3	12,45	3	12,49	1	4,16	7	29,2	
800 mg/gün	2	8,30	0		1	4,16	3	12,5	
Tedavi Süresi									
6-12 ay	3	12,45	1	4,16	0		4	16,7	0,243
12-24 ay	2	8,30	1	4,16	2	8,33	5	20,8	
2 yıl üzeri	5	20,75	9	37,48	1	4,17	5	62,5	
Yaş									
50 yaş altı	5	20,83	1	4,17	0		6	25	0,062
50 yaş ve üzeri	5	20,83	10	41,6	3	12,5	8	75	
Açlık Kan şekeri									
100 mg/dL↑	3	12,45	3	12,49	2	8,33	8	33,3	0,436
100 mg/dL↓	7	29,05	8	33,09	1	4,17	6	66,7	
Hemoglobin									
12,5 g/dL↑	7	29,05	3	12,45	3	12,5	6	66,7	0,336
12,5 g/dL↓	3	12,45	3	12,45	0		8	33,3	
Toplam	10	41,5	11	45,8	3	12,5	24	100	

İmatinib kullanan hastaların laboratuvar değerleri yönü ile de incelendi. Hemoglobin değeri en düşük 9,3 g/dL, en yüksek 15,1 g/dL ortalama $12,6 \pm 1,2$ g/dL bulundu. Lökosit sayısı en düşük 3650 μ /L, en yüksek 9600 μ /L, trombosit sayısı en düşük 140×10^3 μ /L, en yüksek 348×10^3 μ /L olarak tespit edildi. Açlık kan şekeri en düşük 61 mg/dL, en yüksek 119 mg/dL, LDL kolesterol en düşük 46 mg/dL, en yüksek 155 mg/dL, total kolesterol en düşük 115 mg/dL, en yüksek 243 mg/dL bulundu. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 31 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo-17 ve tablo-18'de açıklanmıştır.

Tablo-17: Çalışma hastalarının özellikleri

Hasta no	Yaş	Evli/Bekar	Çocuk	Hastalık Fazı	Tedavi süresi (Ay)	Tedavi	ED
1	62	E	var	kronik faz	75	İ	hafif
2	33	E	yok	kronik faz	60	İ	hafif
3	46	E	var	kronik faz	72	İ	yok
4	61	E	var	kronik faz	65	İ	hafif
5	56	E	var	kronik faz	15	İ	hafif
6	61	E	var	kronik faz	6	İ	hafif
7	55	E	var	kronik faz	58	İ	yok
8	66	E	var	kronik faz	84	İ	yok
9	31	E	var	kronik faz	10	İ	yok
10	57	E	var	kronik faz	26	N	hafif
11	47	E	var	kronik faz	7	İ	yok
12	59	E	var	kronik faz	16	İ	orta
13	64	E	var	kronik faz	30	İ	hafif
14	57	E	var	kronik faz	20	İ	yok
15	39	E	var	kronik faz	13	N	yok
16	61	E	var	kronik faz	8	N	yok
17	69	E	var	kronik faz	84	İ	hafif
18	50	E	var	kronik faz	19	İ	yok
19	58	E	var	kronik faz	22	İ	orta
20	68	E	var	kronik faz	42	İ	hafif
21	69	E	var	kronik faz	48	İ	hafif
22	69	E	var	kronik faz	69	İ	hafif
23	32	E	var	kronik faz	8	N	hafif
24	38	E	var	kronik faz	6	N	hafif
25	31	E	yok	kronik faz	20	N	hafif
26	50	E	var	kronik faz	63	İ	orta
27	33	E	var	kronik faz	53	İ	yok
28	60	E	var	kronik faz	72	İ	hafif
29	63	E	var	kronik faz	90	İ	yok
30	59	E	var	kronik faz	60	D	hafif
31	29	E	yok	kronik faz	7	İ	yok

Kısaltmalar: E: Evli İ: İmatinib N: Nilotinib D: Dasatinib ED: Eretil Disfonksiyon

Tablo-18: Olguların laboratuvar değerleri

Hasta no	Hb	Lökosit	Trombosit	AKŞ	LDL	HDL	TG	TK
1	9,3	8240	183.000	109	83	32	86	132
2	12,5	5770	188.000	78	102	54	125	181
3	13,9	6460	231.000	98	144	54	98	218
4	13	5600	201.000	103	82	39	195	160
5	13,2	7320	348.000	87	71	46	94	136
6	13,5	5430	192.000	97	122	46	157	199
7	12,5	5240	208.000	84	68	36	330	180
8	13,1	7570	256.000	103	61	47	220	152
9	15,1	7260	176.000	61	78	18	94	115
10	12,9	5570	274.000	88	107	32	97	158
11	12,5	7300	241.000	91	109	38	133	174
12	14,1	3650	141.000	98	91	43	95	153
13	11,2	5540	246.000	104	80	27	193	146
14	10,9	4960	314.000	83	117	42	160	191
15	15,7	7970	285.000	103	135	54	46	198
16	14	5660	126.000	87	75	44	156	150
17	13,5	4610	140.000	88	97	28	228	171
18	11,3	5240	210.000	90	99	26	153	156
19	13,7	5120	238.000	107	97	45	91	160
20	12,1	5300	190.000	96	98	34	130	158
21	12,3	3900	207.000	94	113	35	160	180
22	12,7	9600	201.000	85	155	42	222	241
23	14,2	5560	122.000	83	95	45	90	158
24	12,6	5710	108.000	122	88	34	211	164
25	14,2	9830	199.000	93	131	51	148	209
26	12,7	8440	184.000	106	77	37	86	131
27	13,8	6770	232.000	98	46	63	50	119
28	11,7	5700	180.000	97	6	33	113	152
29	12,3	6530	302.000	110	70	54	190	162
30	13	4840	268.000	119	143	32	340	243
31	12,9	8660	246.000	89	115	34	132	175

Kısaltmalar: **Hb:** Hemoglobin (g/dL), **Lökosit** ($\times 10^3 \mu/L$), **Trombosit** ($\times 10^3 \mu/L$),
AKŞ: Açlık kan şekeri 8mg/dL), **TG:** Trigliserid (mg/dL), **TK:** Total kolesterol (mg/dL)

TARTIŞMA

İmatinib (Glivec® , Novartis Onkoloji, Basel, İsviçre, ST1571), KML dışında gastrointestinal stromal tümörler (87) ve hipereosinofilik sendrom (88) tedavisinde kullanılan selektif tirozin kinaz inhibitörüdür. Dokuzuncu ve 22. kromozomlar arasında oluşan ve *Philadelphia kromozomu* (Ph) olarak adlandırılan BCR/ABL füzyon geni onkoproteini yanında, c-kit ve PDGF-R proteinlerinin de tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder (89).

KML'de sitotoksik ajanların oluşturduğu konvansiyonel tedavi ile hematolojik yanıt sağlansa da sitogeneik yanıt elde edilememiştir. Buna karşın IFN ve sitozin arabinozid kombinasyonu ile sağ kalım uzatılmış ve allojeneik kök hücre nakli ile de kür elde edilmiştir (32, 90). İmatinibin tedaviye girmesiyle hem mortalite ve morbidite azalmış hem de daha yüksek oranda majör ve komplet sitogenetik yanıt elde edilmiştir (48). İmatinibe karşı primer ve sekonder direnç gelişimi, yeni tirozin kinaz inhibitörlerinin bulunmasına neden olmuş, dasatinib ve nilotinib böylelikle ikinci kuşak TKİ olarak tedaviye katılmıştır. Bizim çalışmamızda Hematoloji Bilim Dalı takip ve tedavisi altında toplam 112 erkek KML olgusunun olduğu ve bunlardan çalışmaya dahil edilen 31 olgunun %77,4'ünün imatinib, %19,4'ünün nilotinib ve %3,2'sinin dasatinib kullandığı tespit edildi.

İmatinib etkinliği, güvenliği ve yan etkileri bakımından geniş çaplı araştırmalarla değerlendirilmiştir (49, 51). Bütün kemoterapötik ajanların gonadlar üzerine yan etkileri hayvan deneylerindeki bilgilerin yanında insanlarda gelişen gebeliklere ve ilaca maruz kalmış fetüs veya çocuğun uzun süreli takip sonuçlarına dayanmaktadır. Tirozin kinazların hücrel etkinlikleri göz önüne alındığında, imatinibin üreme hücreleri (spermatogonium, ovum), zigot ve fetal gelişim üzerine de etki edebileceği düşünülmektedir. İmatinib tedavisi altındaki kadınlarda gebelik gelişimi, gebelik saptananlarda fetal gelişim ve imatinib tedavisi altındaki erkeklerin üretkenliğiyle ilgili bildiriler vaka veya küçük grup sunumu bazındadır. TKİ kullanımı sırasında doğurma potansiyeli olan kadınlarda gebeliklerin

saptanması fertilite üzerine çeşitli teorilerin iler sürülmesine neden olmuştur. Ancak bu konu ile ilişkili olarak yapılmış çalışma yoktur. İmatinibin anne sütüne geçtiği bilinmekle birlikte gonadlarda ilacın dağılım oranı ile ilişkili bilgi yoktur (4, 5).

İmatinibin erkek fertilitesi ve erektil fonksiyonlar üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar ratlar düzeyinde olup, insanlarla ilişkili çalışma yoktur. Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamız, imatinib tedavisi ve diğer TKİ alan erkek KML'li hastalarda erektil fonksiyonu değerlendiren ilk çalışmadır.

Proteinleri tirozin kinaz aktivitesine sahip olan genlerden c-kit, leyding hücrelerinin gelişiminde, spermatogoniumların migrasyon, proliferasyon ve surveyinde; PDGF ve reseptör proteini ise hem leyding hücrelerinin hem de seminifer tübül myoid hücrelerinin gelişimde önemlidir (91). Bu bilgi imatinibin c-kit ve PDGF protienlerini de inhibe ederek erkek fertilitesi üzerine etkili olabileceğini akla getirmektedir. Nurmio ver ark. (91) imatinib uygulanan ratlarda spermatogonyum proliferasyonun azaldığını ve germ hücre apoptozisinin arttığını göstermiştir. Ayrıca testis ve epididimal ağırlığın azaldığı görülmüş fakat fertilite ve canlı doğum insidansında olumsuz bir etki kaydedilmemiştir. İnsanlara bakıldığında ise TKİ kullanan erkeklerin partnerlerinde oluşan gebelikler ve normal doğumların olduğu bilinmektedir. Bizim bir olgumuzun da imatinib kullanımı altında iken 2 sağlıklı çocuğu olduğu bilinmektedir (4).

Ratlar üzerindeki pre-klinik güvenlik çalışmalarında, imatinibin klastojenik ve mutajenik etkisi saptanmazken teratojenik olduğu gösterilmiştir (92). Bu da imatinib alan doğurgan kadın hastalara kontrasepsiyon önerilmesine neden olmuştur. Ancak kadınlarda gelişen ve ilaca maruz kalınmış gebeliklerde de aynı zamanda normal gebelik ve bebek gelişimi olabileceği de bilinmektedir (4). Erkek hastalarda ise kontrasepsiyon yönünden dikkat edilmesi gerektiği pek anlaşılır gibi değildir.

İmatinibin mutajenik ve klastojenik etkisi bilinmemekte ve imatinib altında sperm kalitesinin normal olabileceği de belirtilmektedir (92, 93). Ancak ratlarda, köpeklerde ve maymunlarda spermatogenezisin etkilendiği gösterilmiştir. Hensley ve Ford'un (94) bu tespitine karşın Schultheis ve ark.

(95) imatinibin terapötik dozlarda sperm ve folikül gelişimini etkilemediğini belirtmiştir. Schultheis ve ark.'nın (95) çalışmasında ratlara 2 ay süresince 150 mg/kg/gün dozunda imatinib uygulanmış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında seminifer tübül çapı ve morfolojisinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Dişi ratların overiyal fonksiyonları, folikül sayısı ve gelişiminde de herhangi bir fark saptanmamıştır. Daubon ve ark.'nın (96) yaşları 26-43 arasında değişen, 5 erkek hastadan oluşan incelemesinde, bu hastalardan oluşan gebeliklerin sağlıklı doğumla sonuçlandığı raporlanmıştır. Daubon ve ark.'nın (96) takip ettiği hastalardan 4'ü 400 mg/gün, diğeri ise 600 mg/gün dozunda ve median 17,6 ay tedavi görmekteydi. Ramasay ve ark. da (97) yaşları 41-46 arasında değişen, eşlerinde gebelik tespit edilene kadar ortalama 18 ay, median 216 gram imatinib maruziyeti olan 4 erkek hastayı izlemiş ve sağlıklı 5 doğum raporlamıştır. Breccia ve ark. (93) ise standart ve yüksek dozda imatinib alan 5 erkek hastanın eşlerinden, 5 sağlıklı gebelik raporlamıştır.

İmatinibin erektil ve vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisini inceleyen tek çalışma Gur ve ark. (98) tarafından yapılmıştır. Bu çalışma hiperglisemik ratlarda, yüksek serum glukoz seviyesinin erektil ve endotel fonksiyonlar üzerinde yarattığı olumsuz etkinin, imatinib ile gerileyebileceği hipotezi üzerine kurulmuştur. Streptozosin ile diyabet oluşturulan ratlardan bir gruba diyabet gelişimiyle eş zamanlı olarak 50 mg/kg imatinib uygulanmış ve koruyucu tedavi grubu kabul edilmiştir. İkinci gruba ise aynı dozda imatinib, diyabet oluşumundan 4 hafta sonra uygulanmış ve bu grup da geriletici tedavi grubu kabul edilmiştir. Eretil değerlendirme için in vivo şartlarda intrakavernozal basınç (İKB), ortalama arter basıncı (OAB), İKB/OAB oranı, korpus kavernozum düz kas (KKDK) liflerinin izometrik gerilimi ölçülmüştür. Sekiz hafta sonunda yapılan değerlendirmede; önleyici tedavi grubunda tüm voltajlarda İKB ve İKB/OAB oranında düzelme görülmüştür. Geriletici tedavi grubunda ise yüksek voltajda İKB ve İKB/OAB oranında düzelme olmamıştır ($p < 0,001$). Bu imatinibin erektil fonksiyonlar üzerindeki koruyucu etkisinin, bozulmuş fonksiyonları geriletici etkisinden daha güçlü olduğunu düşündürmektedir (98). Bu çalışmada dikkat çeken bir diğer özellik, hem

koruyucu hem geriletici grupta kan glukozunda anlamlı derecede düşme (önleyici grup için $p < 0,05$; geriletici grup için $p < 0,01$) elde edilmesidir. İmatinibin erektil parametreler üzerinde olumlu etkisi, diyabet üzerindeki olumlu etkisinin bir sonucu gibi durmaktadır. Nitekim streptozosin ile oluşturulan diyabetin, kavernoöz sinirin stimülasyonu ile oluşan erektiliteyi geriletmediği ve korpus kavernozum düz kasının gevşeme yanıtını azalttığı bilinmektedir (99). Bizim çalışmamızda yer alan hastaların diyabet dâhil KML dışında bilinen bir hastalık öyküsü yoktu. En yüksek açlık kan şekeri 119 mg/dL idi. ADA (*American Diabetic Assosiaton*) kriterlerine göre diyabet sınırının altındaydı (100). Sekiz hastanın (%33,3) açlık kan şekeri 100 mg/dL' nin üzerinde ölçüldü. Açlık kan şekeri üst sınırı 100 mg/dL kabul edildiğinde kan şekeri yüksekliği ile ED arasında korelasyon saptanmadı ($p: 0.436$).

Bahsedilen bütün literatür bilgileri göz önüne alındığında, imatinib ve diğer TKİ tedavisinin erkek KML hastalarında erektil fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmanın olmadığını görülmektedir. Yapılan çalışmalarda ED'un ülkelere ve kültürlere göre değişkenlik gösterebileceği görülmektedir. ED ile ilgili ilk kapsamlı epidemiyolojik çalışma, Kinsey ve ark.' nın (66) 1948 yılındaki çalışmadır. Bu çalışmada 15.781 olgu değerlendirilmiş, ED prevalansı 40 yaşında %1,9, 65 yaş üzerinde ise %25 bulunmuştur (101). ABD'de yapılan MMAS (*Massachusetts Male Aging Study*) çalışması ED'u etkileyen psikososyal öğeleri içeren ilk epidemiyolojik araştırma kabul edilmektedir. 1290 erkek araştırmaya katılmış ve 40 yaş üzerinde hafif ED %17,2, orta şiddete %25,2, şiddetli olgular ise %9,6 bulunmuştur. Genel ED prevalansı %52 olarak verilmiştir. NHSLS (*National Health and Social Life Survey*) çalışması da seksüel alışkanlıklar ve inançlar yönünden 1410 erkeğin değerlendirildiği bir çalışmadır. Olguların 18-59 yaş arasında olduğu bu çalışmada yaş gruplarına göre prevalans oranları 18-29 yaş için %7, 30-39 yaş için %9, 40-49 yaş için %11 ve 50-59 yaş için %18 olarak verilmiştir (74). Braun ve ark. da (102) Almanya'da yaptıkları çalışmada ED prevalansını 30-39 yaş arasında %2,3, 40-49 yaş arasında %9 olarak saptamıştır. Ülkemizde Karataş ve ark. (103) 20-40 yaş arasında 558 erkeği, demografik özellikleri, eşlik eden hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi,

nörolojik ve psikiyatrik hastalıkları, operasyon öyküleri, ilaç, alkol ve sigara kullanım öyküleri yönünden incelemiş ve IIEF Türkçe formu ile erektil fonksiyonları değerlendirmiştir. Bu çalışmada ED prevalansı, 20-30 yaş arasında %38,5, 30-40 yaş arasında %32,5 oranında saptanmış ve yaş grupları arasında istatistiksel bir anlam bulunamamıştır. İlaç kullanımının da ED etiolojisinde önemli bir yer oluşturmaktadır. ED'lu olguların yaklaşık %25'inde ilaçlar suçlanmaktadır ve bu etkinin geri dönüşümlü olduğu belirtilmektedir (104).

Çalışmamızda, Hematoloji Bilim Dalı takip ve tedavisi altında toplam 112 olgu olduğu saptanmış olmakla birlikte, bilinen başka hastalığı, operasyon öyküsü ve tirozin kinaz inhibitörü imatinib dışında ilaç kullanımı olan hastaların dışlanması sonucunda değerlendirmeye 24 olgu alınabilmektedir. Olguların yaş ortalaması $54,8 \pm 12,5$ idi. Altı hasta (%25) 50 yaş altında, 18 hasta (%75) 50 yaş ve üzerindedir. Tedavi süreleri incelendiğinde en kısa süre 6 ay, en uzun süre 90 ay, ortalama süre $45,2 \pm 28,4$ aydır. Hastaların 4'ü (%16,7) 6-12 ay arasında, 5'i (%20,8) 12-24 ay arasında, kalan 15 i (%62,5) 2 yıldan daha uzun süredir tedavi görmektedir. İmatinib doz dağılımına göre 14 hastanın (%58,3) 400 mg/gün, 7 hastanın (%29,2) 600 mg/gün, 3 hastanın da (%12,5) 800 mg/gün dozuyla tedavi altında olduğu görüldü. ED değerlendirmesinde doz ilişkili olarak; hastaların 10'unda (%41,5) ED saptanmazken, 14 olguda ED belirlendi. Olguların 11'inde (%45,8) hafif, 3'ünde de (%12,5) orta şiddette ED mevcuttu. Hiçbir hastada ağır ED belirlenmedi. İmatinibi dozlarına göre değerlendirdiğimizde de 400 mg/gün imatinib kullanan hastaların 1'inde orta şiddette, 8'inde hafifi şiddette ED saptanırken, 5 hastada ise ED saptanmadı. 600 mg/gün imatinib kullanan hastaların yine 1'inde orta şiddette, 3'ünde hafifi şiddette ED bulunurken 3 hastada ise ED yoktu. En yüksek doz 800 mg/gün imatinib kullanan olgulara bakıldığında 2 olguda ED tespit edilmezken 1 olguda orta şiddette ED bulundu. Bu bulgular normal populasyonla karşılaştırıldığında, TKİ altında olan olgularda görülen ED'un normal sınırlar içinde olduğu belirlendi.

Sonuç olarak; insanlarda TKİ ve ED ilişkisi arasında bilgi yoktur ve bu nedenle çalışmamız sınırlı sayıda olgu ile yapılmış olmakla birlikte oldukça

önemlidir ve yapılmış ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre TKİ kullanımı sırasında ED gelişmesi söz konusu olabilmektedir. Ancak ağır derecede ED'dan ziyade hafif düzeyde ED ile karşılaşılmaktadır. Bu konu ile ilişkili olarak daha çok olgu ile mümkünse hormon düzeyleri ve sperm sayısını da kapsayan çalışma yapılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Baştürk B, Evke E, Tunalı A, Karakuş S. Interleukin-10 and interferon-gamma cytokine gene polymorphisms may be risk factors for chronic myelogenous leukemia. *Turkish J Haemat* 2005; 22: 191-96.
2. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330-40.
3. Seymour JF, Grigg A, Reynolds J, et al. Two year data from a prospective safety analyzing the consequences of Imatinib Mesilat inhibition of sensitive kinases other than bcr-abl in patient with previously untreated chorinic phase CML. *Blood* 2006; 108: 2147.
4. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, Koksall N, Ozkocaman V, Gulden T, Yorulmaz H, Tunalı A. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 169-75.
5. Apperley J. Issues of imatinib and pregnancy outcome. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 1050-8.
6. Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, Mufti GJ, Ho AY. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br J Haematol* 2007; 137: 374-5.
7. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 277-85.
8. Larson RS, Wolff SN. Chronic myeloid leukemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskeras F, Greer JP, Rodgers GM (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. 2342-73.
9. Keating MJ. The chronic leukemias. In: Goldman L, Bennett JC (eds). *Cecil textbook of medicine*. 21th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000. 944-53.
10. Kantarjian H, O'Brain S. The chronic leukemias. In: Goldman L and Ausiello D(eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd edition. Philadelphia: Saunders; 2008. 1397-402.
11. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of the chronic leukemia. *N Engl J Med* 1999; 34: 164-72.
12. Nowell PC, Hungerford DA. A minutes chromosome in human granulocyte leukemia. *Science* 1960; 132: 1497.
13. Mughal TI, Goldman JM. Chronic myeloid leukaemia. STI 571 magnifies the therapeutic dilemma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 561-8.
14. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96: 3343-56.
15. Sattler M, Griffin JD. Molecular mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogene. *Semin Hematol* 2003; 40: 4-10.
16. Blume JT, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001; 411: 355-66.

17. Wang JY. Regulation of cell death by the Abl tyrosine kinase. *Oncogene* 2000; 19: 5643–50.
18. Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM. Altered adhesive interactions with marrow stroma of hematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 1984; 328: 342-4.
19. Haznedaroglu C. Kronik myeloid lösemi. *Türkiye Klinikleri* 2007; 3: 56-61.
20. Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Kantarjian HM. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 109: 2171-81.
21. Mason JE, De Vita VT. Trombositozis in chronic granulocytic leukemia: incidence and clinical significance. *Blood* 1974; 44: 483-7.
22. www.kanbilim.com/dahiliyeatlası/KML-1
23. Lan R. and Richard SL. Chronic myeloid leukemia. In: Wintrobe's Clinical Hematology. 11th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 2226-43.
24. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. 110-23.
25. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25: 49-61.
26. Walz C, Chase A, Schoch C, et al. The t(8;17)(p11;q23) in the 8p11 myeloproliferative syndrome fuses MYO18A to FGFR1. *Leukemia* 2005; 19: 1005-9.
27. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789-99.
28. Haznedar R. Kronik Myelositik Lösemi. İçinde: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). *İç Hastalıkları. İkinci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. 1892-4.*
29. Berkow R, Beers MH, Bogin R.M. et al. The Merck Manual of Medical Information. Home Edition. New York: Merck&Co; 1997. 181-2.
30. Lister TA and Gallagher CJ. Malignant Disease. In: Kumar P, Clark M (Ed). *Clinical Medicine. 7th edition. United States of America: Elsevier Saunders; 2005. 560.*
31. Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, et al. A Randomized study of interferon alpha versus interferon-alpha and low dose-ara-binosyl cytosine in Chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99: 1527-35.
32. Gratwohl A, Brand R, Apperlel J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: Transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow. *Transplantation (EBMT). Haematologica* 2006; 91: 513-21.

33. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51.
34. Gratwohl A, Heim D. Current role of stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 431-43.
35. Mauro MJ, Deininger MW. Chronic myeloid leukemia in 2006: a perspective. *Haematol* 2006; 91: 152.
36. Kaeda J, Chase A, Goldman JM. Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2002; 107: 64-75.
37. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia. *Blood* 2006; 108: 1809-20.
38. Topçuoglu P. Kronik myeloid lösemide imatinib direnci ve tedavi seçenekleri. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 2: 62-73.
39. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 683-93.
40. Henkes M, van der Kuip H, Aulitzky WE. Therapeutic options for chronic myeloid leukemia: focus on imatinib (Gleevec, Gleevec trademark). *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 163-87.
41. Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1084–6.
42. Branford S, Rudzki Z, Walsh S. et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003; 102: 276–83.
43. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-6.
44. Uziel O, Fenig E, Nordenberg J, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) downregulates telomerase activity and inhibits proliferation in telomerase-expressing cell lines. *Br J Cancer* 2005; 92: 1881-91.
45. Legros L, Bourcier C, Jacquelin A, et al. Imatinib mesylate (STI571) decreases the vascular endothelial growth factor plasma concentration in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 104: 495-501.
46. Thiele J, Kvasnicka HM, Neiderle N, et al. Bone marrow changes in chronic myelogenous leukaemia after long-term treatment with the tyrosine kinase inhibitor STI571: an immunohistochemical study on 75 patients. *Histopathology* 2005; 46: 540-50.

47. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-6.
48. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2003; 348: 994-1004.
49. Druker BJ, Talpaz M, Resta D, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2001; 344: 1031-7.
50. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Eng J Med* 2006; 354: 2006-13.
51. Castagnetti F, Palandri F, Amabile M, et al. Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. *Blood* 2009; 113: 3428.
52. Nikolova Z, Peng B, Hubert M, et al. Bioequivalence, safety, and tolerability of imatinib tablets compared with capsules. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53: 433-8.
53. Peng B, Hayes M, Resta D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 2004; 22: 935-42.
54. Gambacorti-Passerini C, Zucchetti M, et al. Alpha1 acid glycoprotein binds to imatinib and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 625-32.
55. Wei Y, Hardling M, Olsson B, et al. Not all imatinib resistance in CML are BCR-ABL kinase domain mutations. *Ann Hematol* 2006; 85: 841-47.
56. Litzow MR. Imatinib Resistance: Obstacles and Opportunities. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 669-79.
57. Kvasnicka HM, Thiele J, Staib P, et al. Reversal of bone marrow angiogenesis in chronic myeloid leukemia following imatinib mesylate (STI571) therapy. *Blood* 2004; 103: 3549-51.
58. Melo JV, Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Lett* 2007; 249: 121-32.
59. Nardi V, Azam M, Daley GV. Mechanisms and implications of imatinib resistance mutations in BCR-ABL. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 35-43.
60. Kimura S, Naito H, Segawa H, et al. NS-187, a potent and selective dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, is a novel agent for imatinib-resistant leukemia. *Blood* 2005; 106: 3948-54.
61. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib resistant CML and Philadelphia positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542-51.

62. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW et al. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 345-56.
63. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010; 24: 1299-301.
64. Türk Hematoloji Derneği, KML, Ulusal Tedavi Klavuzu 2011: 8.
65. NIH Consensus Conference: Impotence. NIH consensus development panel on impotence. *JAMA* 1993; 270: 83-90.
66. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
67. Akkus E, Kadioglu A, Esen A et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A population-based study *Eur Urol* 2002; 41: 298-304.
68. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. In: Alan J, Wein MD (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 9th edition. Philadelphia: Saunders; 2007. 2-21.
69. Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J, et al. The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 557-60.
70. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Intern Med* 1993; 8: 517-21.
71. Ra S, Aoki H, Fujioka T, et al. In vitro contraction of the canine corpus cavernosum penis by direct perfusion with prolactin or growth hormone. *J Urol* 1996; 156: 522-5.
72. Lue TF, Takamura T, Schmidt RA et al. Hemodynamics of erection in the monkey. *J Urol* 1983; 128: 1237-41.
73. Lue F, Tom MD. Erkek cinsel disfonksiyonu. İçinde: Emil A, Tonagho MD, Jack W, McAninch MD. *Genel Üroloji (Türkçe baskı)*. 16'ncı baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 1999. 772-92.
74. Laumann EO, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-44.
75. Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 771-95.
76. Saenz de Tejada I, Goldstein I. Diabetic penile neuropathy. *Urol Clin North Am* 1988; 15: 17-22.
77. Massry SG, Goldstein DA, Procci WR, Kletzky OA: On the pathogenesis of sexual dysfunction of the uraemic male. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1980; 17: 139-45.
78. Cornely CM, Schade RR, Van Thiel. Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect? *Hepatology* 1984; 4: 1227-30.

79. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al. Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol* 1991; 145: 759-63.
80. Catolona WJ. Patient selection for, results of, and impact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997; 17: 189.
81. Slag MR, Morley EJ, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983; 249: 1736.
82. Patel U, Lees WR. Pharmacological testing: Doppler. In: Carson C, Kirby R, Goldstein I (eds). *Textbook of Erectile Dysfunction*. 1st edition. Oxford; ISS Medical Media; 1999. 209.
83. Wespes E, Wildschutz T, Roumeguere T, et al. The place of surgery for vascular impotence in the third millennium. *J Urol* 2003; 170: 1284-6.
84. Andersen BL, Broffit B. Is there a reliable and valid self report measure of sexual function? *Arch Sex Behav* 1988; 17: 509-25.
85. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-30.
86. Stewart AL, Kamberg C. Physical functioning. Stewart AL, Ware J (eds). *Measuring Function and well-being: The Medical Outcomes Study Approach*. Durham: Duke University Press; 1992. 243-5.
87. Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJ, Van Doormaal JJ, et al. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis a phase II trial. *Cancer* 2006; 15: 107: 345-51.
88. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J. A tyrosine kinase created by Fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl Med* 2003; 348: 1201-14.
89. Krause DS, VanEtten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-87.
90. Beksac M, Arat M, Dalva K, et al. Comparative analysis of molecular response following interferon-alpha, imatinib mesilate or allogeneic stem cell transplantation (ASCT): best response is obtained with ASCT in chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transp* 2003; 31: 161.
91. Nurmio M, Toppari J, Zaman F, et al. Inhibition of tyrosine kinases PDGFR and C-kit by imatinib mesylate interferes with postnatal testicular development in the rat. *Int J Androl* 2007; 30: 366-76.
92. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1204-8.

93. Breccia M, Cannella L, Montefusco E, et al. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: report of five cases. *Leuk Res* 2008; 32: 519–20.
94. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: Specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40: 21-5.
95. Schultheis B, Nilmeier BA, Yin H, Gosden RG, Melo JV. Imatinib mesilate at therapeutic doses has no impact on folliculogenesis or spermatogenesis in a leukaemia Mouse model. *Leuk Res* 2012; 36: 271-4.
96. Daubon T, Morel F, Kitzis A, et al. Male patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib involved in healthy pregnancies: Report of five cases. *Leuk Res* 2008; 33: 505–20.
97. Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, Mufti GJ, Ho AY. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br J Haematol* 2007; 137: 374–5.
98. Gur S, Kodowitz J, Wayne JG, et al. A Protein Tyrosine Kinase Inhibitor, Imatinib Mesylate (Gleevec), Improves Erectile and Vascular Function Secondary to a Reduction of Hyperglycemia in Diabetic Rats. *J Sex Med* 2010; 10: 3341-50.
99. Christ GJ, Hsieh Y, Zhao W et al. Effects of streptozotocin induced diabetes on bladder and erectile (dys)function in the same rat in vivo. *BJU Int* 2006; 97: 1076–82.
100. American diabetes association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2010; 33: 62.
101. Nicolosi A, Moreira ED Jr, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology* 2003; 61: 201.
102. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction results of the Cologne Male Survey. *Int J Impot Res* 2000; 12: 305-11.
103. Karataş T.C Manisa kent merkezinde 20-40 yaş arası erektil disfonksiyon prevalansı ve eşlik eden faktörler (uzmanlık tezi). Manisa: Celal Bayar Üniversitesi; 2007.
104. Keene LC, Davies PH. Drug related erectile dysfunction, *Advers Drug React Toxicol Rev* 1999; 18: 5-24.

EKLER

EK-1: Hasta bilgileri ve Uluslararası Erektile Fonksiyon Değerlendirme İndeksi (International Index of Erectile Function, IIEF-5)

Ad-Soyad:	HASTA NO:
Doğum Tarihi / Yaş:	
Medeni Hali: Evli / Bekar	
Çocuk: var / yok	

Tanı Tarihi:
İlk Tedavi:
Tedaviye Başlama Tarihi:
Tedavi süresi (Ay):
Tedavi Dozu (mg/gün):
Ek hastalıkları:
Kullandığı diğer İlaçlar:

Uluslararası Erektile Fonksiyon Değerlendirme İndeksi (International Index of Erectile Function, IIEF-5)

Aşğıdaki sorular, ereksiyon (sertleşme) sorununuzun cinsel hayatınıza son 4 hafta içindeki etkilerini sorgulamaktadır. Sorulara, durumunuzu en net açıklayan şekilde cevap vermeniz, size yardım şansımızı artıracaktır. Her soruyu şıklardan birinin yanındaki kutuyu işaretleyerek cevaplayın. Hangi cevabı seçeceğiniz konusunda kararsız kalırsanız, size en uygun gelen cevabı işaretleyin. Bu ankete verilen cevaplar yalnızca doktorunuz tarafından değerlendirilecektir. Bu sorularda yer alan bazı terimler aşğıdaki anlamlarda kullanılmıştır:

Cinsel ilişki: Eşin haznasine giriş (duhul).

Cinsel faaliyet: Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler.

Boşalma: Meninin boşalması ya da boşalma hissi.

Cinsel uyarılma: Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar.

1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz sırasında peniste sertleşme ne sıklıkta oldu?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz

Cinsel faaliyet olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

2. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel uyarılma olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

3,4 ve 5. sorular cinsel ilişki esnasındaki sertleşmeyle ilgilidir

3. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimlerinde haznaya giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

4. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

5 Aşırı zorlandım

4 Çok zorlandım

3 Zorlandım

2 Biraz zorlandım

1 Hiç zorlanmadım

6. Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki girişiminde bulundunuz?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Hiç girişimde bulunmadım

5 1-2

4 3-4

3 5-6

2 7-10

1 10'dan fazla

7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden ne kadar zevk aldınız?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel ilişki olmadı

5 Son derece zevk aldım

4 Çok zevk aldım

3 Az derecede zevk aldım

2 Pek zevk almadım

1 Hiç zevk almadım

9. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla boşaldınız?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

10. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla orgazm (doyum) hissi yaşadınız?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

11. ve 12. sorular cinsel istekle ilgilidir.

11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duyduunuz?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

5 Her zaman

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

5 Çok fazla

4 Fazla

3 Orta

2 Orta

1 Az

Çok az veya hiç yok

13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

5 Çok tatminkardı

4 Orta derecede tatminkardı

3 Ne tatminkardı, ne de değildi

2 Pek tatminkar değildi

1 Hiç tatminkar değildi

14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz ne kadar tatminkardı?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

5 Çok tatminkardı

4 Orta derecede tatminkardı

3 Ne tatminkardı, ne de değildi

2 Pek tatminkar değildi

1 Hiç tatminkar değildi

15. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

Yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

5 Tam

4 Tama yakın

3 Orta derecede

2 Az

1 Çok az

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, bana hematolojiyi sevdiren, hekimlik sanatında prensip ve davranışlarıyla her zaman örnek aldığım tez danışman hocam Prof. Dr. Rıdvan ALİ'ye, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ'a ve Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN başta olmak üzere, 5 yıllık uzmanlık eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerimize, tezimin oluşmasında ve tamamlanmasında yaptığı yardım ve desteğinden dolayı Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Aslı SARANDÖL'e, Kök Hücre Nakli Koordinatörü Yasemin KARACAN'a ve tüm Hematoloji Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim...

Ayrıca kalıcı dostluklar edindiğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma, personel özlük işlerimizde tüm içtenliğiyle bizlere yardımcı olan Müberra RODOPLU'ya ve manevi ablam Zeynep KIR'a teşekkür ederim...

... ve ilk nefesten bugüne kadar; sevgi ve ilgilerini esirgemeyen, gerek maddi gerek manevi her türlü özveriyi gösteren, düşüncelerime ve kararlarıma her zaman saygı duyan, hem kişilikleri hem de öğretmenlik mesleğini benimseyişleri ile gurur duyduğum, anneme, babama ve ablama en büyük teşekkürü sunuyorum...

ÖZGEÇMİŞ

16 Kasım 1981 tarihinde Konya'nın Ereğli ilçesinde doğdum. İlkokul eğitimimi Konya'da Hakim Ömer Onsun ve Ahmet Haşhaş ilkokullarında tamamladım. Mehmet Akif Ersoy Lisesi Ortaokul bölümünden sonra aynı lisenin "Yabancı Dil Ağırlıklı Lise" bölümünü bitirdim. Tıp eğitimim, 2000 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde başladı. 30 Haziran 2006'da mezun olduktan sonra 7 Kasım 2006'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak eğitim almaya başladım. Bir süre başasistanlık görevini yürüttüğüm bu bölümde halen eğitimime devam etmekteyim.